ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

Тепляков

Дмитрий Валентинович

Ангиографическая оценка коронарного кровотока и перфузии миокарда при первичном чрескожном коронарном вмешательстве и селективном введении эптифибатида

Специальность: 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинский наук
профессор Б.А. Минько

Санкт–Петербург 2017 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений 4

Введение 5

Цель исследования 10

Задачи исследования 10

Научная новизна 11

Практическая значимость 11

Личное участие автора в проведенном исследовании 12

Основные положения, выносимые на защиту 12

Апробация диссертации 13

Внедрение результатов исследования 13

Объем и структура работы 14

Статистическая обработка данных 14

Глава I.

Обзор литературы 15

1.1. Микроциркуляторное русло при острой ишемии миокарда 17

1.2. Синдром No-Reflow 18

1.3. Механизмы развития No-Reflow 18

1.4. Диагностические методы 23

1.5 Профилактика синдрома No-Reflow 34

1.6. Медикаментозное лечение синдрома No-Reflow 40

Глава II.

2.1. Материалы и методы. 55

2.2. Клинические характеристики обследованных больных 58

2.3. Методика выполнения чрескожного коронарного вмешательства 59

2.4. Методика мануальной тромбаспирации 62

2.5.Режим дозирования эптифибатида 63

2.6. Ангиографическая оценка кровотока и степени тромбоза в эпикардиальной артерии 65
2.7. Оценка перфузии миокарда. Шкала TIMI Myocardial Blush grade. 68
2.8. Определение скорости кровотока в эпикардиальной артеии: TIMI frame count corrected (cTFC) 69
2.9.Оценка сократительной способности миокарда левого желудочка и динамики сегмента ST. 70

Глава III.

Результаты выполненных исследований 71
3.1. Данные коронароангиографии и результаты стентирования 72
3.2. Оценка перфузии миокарда 75
3.3. Оценка скорости кровотока 77
3.4. Взаимосвязь электрокардиографических и ангиографических данных при оценке перфузии миокарда 78
3.5. Оценка сократительной способности миокарда 80
3.6. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств 83
Клинические случаи 85

Глава IV.

Обсуждение 108
Выводы 118
Практические рекомендации 119
Список литературы 120

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АВФ	артериовенозная фистула
ВАБК	внутриаортальная баллонная контрпульсация
ЛВГ	вентрикулография левого желудочка
ВГА	внутренняя грудная артерия
ВОК	ветвь острого края
ВТК	ветвь тупого края
ВЭКС	временная эндокардиальная кардиостимуляция
ДВ	диагональная ветвь
ЗМЖВ	задняя межжелудочковая ветвь
ЗЛЖВ	задняя левожелудочковая ветвь
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КДД	конечно-диастолическое давление
КАГ	коронарография
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК Эхо-КГ	миокардиальная контрастная Эхо - кардиография
ОВ ЛКА	огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОЛЖН	острая левожелудочковая недостаточность
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ПТФЭ	политетрафторэтилен
РКС	рентгеноконтрастное средство
РХМДиЛ	отделение рентген-хирургических методов диагностики и лечения
СР	синусовый ритм
ССЗ	сердечно - сосудистые заболевания
ТА	тромбаспирация
УЗДГ	ультразвуковая допплерография
ФВ	фракция выброса
ФЖ	фибрилляция желудочков
ФК	функциональный класс
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭИТ	электроимпульсная терапия
ЭКГ	электрокардиография, электрокардиограмма
Эхо-КГ	эхокардиография

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться самой актуальной медицинской и социально значимой проблемой в мире. Сердечно-сосудистая смертность является основной причиной летальности среди всех заболеваний: составляет 30% всех смертей в странах Западной Европы и США, и достигает 58% в странах Восточной Европы. Ведущей причиной смертности в структуре ССЗ является острый коронарный синдром (ОКС). Ежегодно в мире около 2-х миллионов человек обращаются за неотложной медицинской помощью с нестабильной стенокардией, которая в половине случаев предшествует острому инфаркту миокарда (ОИМ).

Значительное снижение продолжительности жизни с 72 до 59 лет в Российской Федерации, Республике Беларусь и на Украине установлена в первом десятилетии 2000-х. Наиболее высокая смертность от ССЗ, зарегистрированная ВОЗ, была отмечена в РФ в 2002 году [57]. Смертность от ОКС по данным регистра Euro Heart Survey ACS II за 2004 год в РФ составляла более 10 случаев на 1000 человек в год. В Санкт-Петербурге в 2015 году ССЗ были причиной смерти у 58% больных, что составило 697,3 на 100000 жителей города, что на 10% выше среднего российского показателя [38]. В течение последних десяти лет в России существенно улучшилось качество оказываемой медицинской помощи больным с ОКС, что обусловлено открытием новых региональных кардиологических центров и рентген-хирургических отделений, а также связано с совершенствованием логистики и ежегодным увеличением количества выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Так в 2011 году в РФ было выполнено 25003 процедуры, что более чем в пять раз больше чем количество процедур, выполненных в 2005 году – 4237 [7, 10, 14].

Патологическим субстратом ОКС в большинстве случаев являются атеротромботические изменения коронарной артерии. Лечение тромб-

содержащих поражений коронарных артерий на сегодняшний день включает комплексное применение фармакологических препаратов и различных методик реваскуляризации миокарда. Фармакологические вмешательства основываются на применении антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов: аспирин, клопидогрель или тикагрелор, блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa, низкомолекулярного или нефракционированного гепарина, прямых ингибиторов тромбина или тромболитических препаратов [37].

Хирургическое лечение осуществляется посредством выполнения ЧКВ и представлено баллонной ангиопластикой и/или имплантацией коронарного стента с целью восстановления кровотока в коронарной артерии. Первичное ЧКВ является наиболее эффективным способом восстановления кровотока в коронарной артерии, которое позволяет купировать симптоматику ОКС и предупредить развитие осложнений [4, 7, 9, 12]. Однако реваскуляризация коронарной артерии с тромб-содержащим поражением не всегда обеспечивает перфузию миокарда из-за возможного развития феномена «отсутствия/снижения кровотока – No-Reflow / Slow-Flow», для которого характерно отсутствие или снижение перфузии миокарда при наличии антероградного кровотока. Данный феномен регистрируется в 0,7-5,0% плановых операций у больных с хронической окклюзией коронарных артерий и в 5-50% случаев выполнения коронарных вмешательств у больных с ОИМ. Развитие отсутствия/снижения кровотока в определенной эпикардиальной артерии является предиктором развития ОИМ и других осложнений, включающих различные формы аритмий, сердечной недостаточности или даже разрыва миокарда, что может нивелировать пользу выполненного ЧКВ [67, 132].

Патогенез феномена отсутствия/снижения кровотока изучен недостаточно. Основными причинами его развития считается ишемический интерстициальный отек, вазоконстрикция и дистальная микроэмболизация частицами тромба. Основным фактором, способствующим поражению

микроциркуляторного русла миокарда при ЧКВ, является эмболизация артериол материалом атеросклеротической бляшки и тромботическими массами [11, 12]. Данная концепция подтверждается тем, что отсутствие/снижение кровотока наиболее часто развивается у больных ОИМ с массивным тромбозом коронарной артерии, при наличии дегенеративно измененных аутовенозных шунтов, при выполнении атерэктомии или ротабляции. С целью профилактики дистальной эмболии в процессе ЧКВ используют различные устройства: фильтры, баллонные окклюзирующие системы, тромбэкстракторы. Уменьшение частоты возникновения феномена поражения микроциркуляции отмечено при выполнении прямого стентирования, без предшествующей баллонной ангиопластики, имплантации коронарного стента с давлением не более 14-16 атмосфер, а также при отсутствии постдилатации стента [16].

Диагностика феномена отсутствия/снижения кровотока у больных с ОКС в процессе экстренных вмешательств базируется на анализе данных ангиографического исследования и оценке нормализации сегмента ST по ЭКГ. В процессе ЧКВ помимо визуально определяемого восстановления проходимости коронарной артерии и состояния её просвета, в целях оценки коронарного и миокардиального кровотока применяют разработанные методики качественной и количественной ангиографии. К этим методикам относят: определение кровотока по протоколу исследования TIMI grade flow, оценка скорости кровотока corrected TIMI frame count, оценка перфузии миокарда по протоколу исследования TIMI myocardial perfusion grade, а также выполняют оценку данных вентрикулографии и манометрии. Стандартная ЭКГ с регистрацией 12-и отведений является простым, доступным и информативным методом оценки реперфузии миокарда при ОИМ. Чувствительным и специфичным критерием нормализации миокардиального кровотока является быстрое снижение сегмента ST при ОКС в процессе коронарного вмешательства [29, 139].

С целью предотвращения развития феномена отсутствия/снижения кровотока и улучшения клинических результатов коронарной интервенции используют различные механические и фармакологические средства. Доказана эффективность тромбаспирации, реологической тромбэкстракции, интракоронарного введения верапамила, стрептокиназы и ингибитора рецепторов IIb/IIIa - абциксимаба. Применение последнего привлекает особое внимание, так как установлено 50% снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при интракоронарном способе введения его болюсной дозы [159]. В ранее выполненных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что использовании антитромбоцитарных препаратов группы блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa приводит быстрому восстановлению проходимости эпикардиальной артерии, значительному улучшению микроциркуляторного кровотока с уменьшением размера инфаркта, а так же к более частому и полному снижению сегмента ST [21, 23, 24. 62]. В отличие от остальных антитромбоцитарных препаратов, блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эффективно препятствуют соединению активированного тромбоцита и фибриногена, а не подавляют один из путей активации тромбоцита. Описан эффект дезагрегации свежего тромба, проявляющийся уменьшением его размера или полным растворением в коронарной артерии [56, 154]. Таким образом, у этих препаратов определяется максимальный антитромбоцитарный эффект. Основными препаратами этой группы являются: абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Наиболее распространенным и изученным является абциксимаб, в ряде исследований установлено, что его применение при выполнении ЧКВ у больных с ОИМ приводит к улучшению коронарного кровотока, перфузии миокарда, и сократительной способности миокарда левого желудочка, а также снижению сегмента ST. Мета-анализ, выполненный De Luca G. в 2005 году, показал снижение смертности и повторных инфарктов миокарда, без увеличения частоты кровотечений [64]. В работе Thiele H. 2012 представлены данные,

что интракоронарный способ введения абсолютной дозы абциксимаба через проводниковый катетер способствует значительному улучшению перфузии миокарда и уменьшению зоны некроза по сравнению с внутривенным введением [153]. В исследовании Wohrle J. 2003 было зарегистрировано снижение больших неблагоприятных событий MACE (Major Adverse Cardiac Event) на 50% в группе интракоронарного введения болюсной дозы абциксимаба при выполнении стентирования у 403 больных с ОКС. В не рандомизированном исследовании в группе интракоронарного введения абциксимаба смертность и ИМ были меньше, чем в контрольной группе: 5,9% и 13,9%, соответственно [167]. В исследовании CICERO, опубликованном Niccoli G. в 2011, проведено сравнение результатов интракоронарного и внутривенного введения болюсной дозы абциксимаба в сочетании с выполнением мануальной тромбаспираци: показано улучшение перфузии миокарда по шкале MBG, несмотря на одинаковую частоту реперфузии, оцененную по степени снижения сегмента ST [133]. В одном из последних исследований, направленных на изучение выбора оптимальной методики первичного ЧКВ у больных с большим передним ОИМ - INFUSE-AMI, выявлено существенное снижение зоны некроза миокарда при интракоронарном введении абциксимаба. Однако там же не было выявлено различий между частой реперфузии миокарда, оцененной по снижению сегмента ST и 30-дневной смертностью пациентов [146].

Интракоронарный способ введения болюсной дозы эптифибатида (180 мкг/кг) изучался в исследовании ICE Trial, выполненной под руководством Deibele A. в 2010 году. В нем проводилась ангиографическая оценка перфузии миокарда, определялась агрегация тромбоцитов, и измерялся процент блокированных IIb/IIIa рецепторов в образцах крови из бедренной вены и коронарного синуса у 43 больных с ОИМ. Полученные авторами данные позволили сделать вывод, что интракоронарное введение эптифибатида приводит к блокаде большего числа рецепторов тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию миокарда [63].

На современном этапе весьма актуальными продолжают оставаться вопросы оценки состояния коронарных артерий и миокарда у больных с ОКС и разработка способов профилактики поражения микроциркуляторного русла миокарда в ходе выполнения ЧКВ.

Цель исследования

Изучение роли селективного введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида через аспирационный катетер при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальную методику интракоронарного введения эптифибатида при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства.
2. Оценить клинические и ангиографические факторы, способствующие поражению микроциркуляторного русла при имплантации стента у больных с острым коронарным синдромом.
3. На основании комплекса ангиографических показателей: оценки коронарного кровотока по протоколу исследования TIMI, оценки скорости кровотока по методике TIMI Frame Count, оценки перфузии миокарда по шкале TIMI MBG и анализа степени снижения сегмента ST, оценить эффективность интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида в отношении профилактики поражения микроциркуляторного русла.
4. Разработать и обосновать оптимальный алгоритм выполнения малоинвазивных хирургических вмешательств с интракоронарным введением эптифибатида у больных с массивным тромбозом коронарной артерии.
5. Оценить безопасность селективного введения эптифибатида у больных с острым коронарным синдромом.

Научная новизна

Показана высокая эффективность селективного интракоронарного введения эптифибатида по сравнению с традиционным внутривенным в отношении профилактики синдрома No-Reflow при выполнении первичного ЧКВ.

Показано, что в целях профилактики синдрома No-Reflow у больных с ОИМ целесообразно использовать селективное интракоронарное введение болюсной дозы 180 мкг/кг эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации.

Впервые, для селективного интракоронарного введения болюсной дозы блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида был применен аспирационный катетер, что позволило достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза коронарной артерии.

Впервые использованы комплексные критерии эффективности мануальной тромбаспирации, позволяющие оценить риск поражения микроциркуляторного русла при имплантации коронарного стента и, таким образом, оптимизировать объем вмешательства

Дана оценка безопасности введения болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер и по предложенному алгоритму.

Практическая значимость

Разработана методика интракоронарного введения блокатора IIb/IIIa у больных с ОКС, посредством использования аспирационного катетера, как устройства для инфузии фармакологических препаратов, позволяющая достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза.

В клиническую практику внедрен алгоритм комбинированной профилактики мануальной тромбаспирации и селективного введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa эптифибатида через аспирационный катетер, позволяющий уменьшить риск развития синдрома

No-Reflow у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST при выполнении первичных чрескожных коронарных вмешательств.

Доказана эффективность и безопасность предложенной методики при выполнении стентирования коронарной артерии с массивными тромботическими изменениями.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Личный вклад автора заключался в определении цели работы, разработке дизайна исследования, определении критериев включения и не включения больных, проведении отбора пациентов. С 2008 года по настоящее время самостоятельно и при участии автора выполнено более 2000 чрескожных коронарных вмешательств у больных с ОКС. Автором проводился отбор пациентов, разработка оптимального сочетания способа восстановления эпикардиального кровотока и перфузии миокарда, антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. Автор самостоятельно провел количественный анализ и статистическую обработку ангиографических данных у больных, включенных в данное исследование.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предиктором развития синдрома No-Reflow является неудовлетворительный результат мануальной тромбаспирации (отсутствие эвакуированного материала и/ или остаточные тромботические изменения с обструкцией коронарной артерии более чем на 90% и/или дистальной макроэмболии)
2. Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида после выполнения мануальной тромбаспирации является важным компонентом комплексной профилактики поражения микроциркуляторного русла при стентировании тромб-содержащего поражения коронарной артерии.
3. Введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер в зону тромботических изменений не приводит к развитию аритмий или

нарушению проводимости, не вызывает снижения сократительной способности миокард

Апробация диссертации

Материалы исследования отражены в 13 печатных работах, в том числе в 3 статьях рецензируемых журналов, рекомендованных высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикации данных диссертационных исследований. Методика, клинические случаи и основные результаты были доложены на III, IV, VI Ежегодных научно-практических конференциях АНО «Интервенционные рентгенологи Северо-Западного федерального округа», Невский радиологический форум 2011, Оптимальная медикаментозная терапия 2013, научно – практических и региональных конференциях Современные медицинские технологии (Псков, май 2013), В. Новгород январь 2014, Ярославль октябрь 2014, на международном конгрессе EURO–PCR 2014 (Париж, Франция), «Кардиология – 2016» июнь 2016 Москва.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения РХМДиЛ и кафедры сердечно-сосудистой хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, отделения РХМДиЛ СПб ФГБУ «СПМЦ» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, используется при обучении курсантов циклов повышения квалификации и первичной специализации по кардиологии на кафедре Госпитальной терапии им. М.С. Кушаковского СЗГМУ им. И.И. Мечникова, лаборатории ИБС института физиологии им. И.П. Павлова РАН, кафедре фармакологии Первого Санкт-Петербургского ГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Объем и структура работы

Диссертационная работа содержит введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации, список литературы, содержащий 38 источников на русском языке и – 134 на иностранном. Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержт 13 таблиц, иллюстрирована 9 диаграммами и 31 рисунком.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования производили с использованием пакета программ статистической обработки Statistica ver. 6.0. Данные приведены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (σ). Различия считались достоверными при $p<0,05$. Для определения достоверности результатов использовался t критерий Стьюдента.

ГЛАВА I

Обзор литературы

В последние годы ССЗ составляют до 70% среди основной группы заболеваний, наряду с онкологическими. Болезни сердца и сосудов являются главной причиной смертности населения и наносят существенный экономический ущерб, значительно превышающий расходы на их лечение [17]. По оценкам ВОЗ от ССЗ в мире ежегодно умирает до 17,5 миллионов человек, что составляет до 50% или 653,7 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации 2014 году (с учетом Крымского федерального округа) смертность от ССЗ составила 160.670,3 на 100 тыс. населения. Рост общей заболеваемости ССЗ в Российской Федерации в сравнении с 2008 годом составил 3,0%. В тоже время, в последние годы отмечено снижение смертности от болезней системы кровообращения в 69 субъектах РФ.

На сегодняшний день рентгено-эндоваскулярные вмешательства являются лидирующим методом реваскуляризации коронарных артерий при ИБС. С этой целью в рамках региональных программ развития здравоохранения за счет средств бюджетов субъектов РФ и обязательного медицинского страхования в последние годы осуществлялись мероприятия по совершенствованию организации медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями, основой которых является расширение, создаваемой на базе медицинских организаций сети первичных сосудистых отделений и центров. В 2014 году в РФ функционировало 383 первичных сосудистых отделения и 119 региональных сосудистых центра. Основной задачей таких отделений и центров является оказание в возможно короткие сроки качественной специализированной медицинской помощи больным с острой сосудистой патологией, включающей системный тромболизис и другие наиболее востребованные интервенционные методы лечения. На практике существует специализация организованных рентгенохирургических отделений направленных на лечение кардиологических и неврологических больных. По данным Бокерия Л.А. 2004 и Бузиашвили Ю.И. 2005 в

настоящее время стентирование коронарных артерий является очевидным и высокоэффективным методом выбора в лечении пациентов с ОКС. В Российской Федерации ЧКВ у больных ИБС занимали первое место в структуре всех рентгеноэндоваскулярных лечебных вмешательств – 51.674 (66,3%) из 77985 процедур выполненных в 2010году.

Многообразие форм и клинических проявлений ОКС зависит от сочетания уровня поражения артерии, степени сужения просвета сосудов, возможного развития окклюзии и её длительности, а также наличия развитых коллатералей. В патогенезе ОКС основным морфологическим субстратом является тромбсодержащая атеросклеротическая бляшка в просвете эпикардиальной артерии. Комплексное лечение тромбсодержащих поражений коронарных артерий включает как фармакологические, так и механические вмешательства. Оптимальная реперфузия при ОИМ описывается как быстрая, полная и устойчивая реканализация артерии с адекватной перфузией миокарда. По данным Topol E. et al. 2011 использование системной тромболитической терапии при ЧКВ приводит к оптимальной реперфузии у 25% больных [109]. Анализ рандомизированных исследований, выполненный Niccoli G. и Burzotta F. 2009, выявил возможное достижение оптимальной реперфузии при ОКС в 35% случаев первичного ЧКВ [125]. Однако известно, что рентгенологически определяемое восстановление кровотока в эпикардиальных сосудах в процессе коронарного вмешательства, не всегда приводит к полному прекращению ишемии миокарда из-за возможного поражения микроциркуляторного русла, которое может приводить к увеличению зоны некроза и является предиктором развития таких осложнений как сердечная недостаточность, различные виды аритмий и даже разрыва миокарда. Выраженная обструкция микрососудов ангиографически проявляется отсутствием перфузии миокарда при сохраненном или восстановленном кровотоке в эпикардиальной артерии. Поражение микроциркуляторного русла, развившееся из-за дистальной эмболии, не всегда удается достаточно эффективно купировать

медикаментозными препаратами. При этом необходимо учитывать, что в процессе выполнения коронарного вмешательства у больных с ОКС дистальная эмболия может сочетаться с ишемическими и реперфузионными поражениями миокарда.

1.1. Микроциркуляторное русло при острой ишемии миокарда

Микроциркуляторное русло миокарда представлено сосудами, диаметром менее 200 мкм, которые не визуализируются при коронарной ангиографии. У здорового взрослого человека в коронарном русле содержится 45 мл крови, которая поровну распределена между артериальными, венозными сосудами и капиллярами. Кровь составляет приблизительно 8% массы левого желудочка и в основном допонированна в микроциркуляторном русле. 90% крови находится в капиллярах [99]. Коронарные артериолы действуют как резистивные сосуды, на уровне которых среднее артериальное давление снижается до 45 мм рт. ст. Давление на уровне капилляра составляет около 30мм рт. ст. с посткапиллярным давлением 15 мм рт. ст. [96]. В состоянии покоя объемный кровоток по коронарной артерии остается достаточным, пока степень её стенозирования менее 85% просвета. Однако, при физической нагрузке ишемия миокарда возникает, если артерия сужена более чем на 50%. Микроциркуляторное русло является зоной активного распределения потока крови за счет сложных метаболических и миогенных механизмов регуляции. Поражение микроциркуляторного русла при коронарных вмешательствах у больных с ОКС сочетается с лейкоцитарным стазом, пропитыванием, стойкой вазоконстрикцией, отеком периваскулярного пространства и дисфункцией эндотелия [95]. Ito H. et al. 2006 выделяет два уровня поражения микроциркуляции: пре- и артериолы, второй – капилляры [92]. Факторами, определяющими обструкцию и разрушение капилляров являются продолжительность ишемии, объем ишемизированного миокарда, ишемическое прекондиционирование, коллатеральный коронарный кровоток и проходимость инфаркт–ответственной артерии [93].

1.2. Синдром No-Reflow

Термин No-Reflow впервые начал использоваться в 1960-х годах, когда при создании экспериментальной модели инсульта у животных, был описан феномен отсутствия перфузии ткани мозга после снятия лигатуры и восстановления полноценного экстракраниального кровотока. В 1974 R. Kloner описал подобное поражение миокарда при изучении модели ИМ у собак, в котором было продемонстрировано однородное распределение тиофлавина-S в миокарде через 40 минут после восстановления кровотока и отсутствие заполнения субэндокардиальных слоев миокарда при длительности ишемии в течение 90 минут [101]. Распространенность феномена No-Reflow у больных с ОКС по данным большого количества выполненных исследований составляет от 5 до 50% в зависимости от метода его регистрации и характеристик групп больных. Развитие феномена No-Reflow во всех случаях ассоциировано с увеличением частоты ранних постинфарктных осложнений, таких как острая левожелудочковая недостаточность, нарушения ритма, тампонада и ремоделирование левого желудочка в последующем. Увеличение количества осложнений закономерно приводит к увеличению смертности [2, 13, 14, 67, 132].

1.3. Механизмы развития No-Reflow

Дистальная эмболия

Mathur A. et al 2013 считает, что дистальная эмболия развивается практически у всех больных с ОИМ. Клинические проявления эмболии связаны с болью в грудной клетке, нарушениями ритма и проводимости, возникновением острой левожелудочковой недостаточности. При выполнении первичного ЧКВ у больных с ОКС дистальная эмболия наблюдается в 35-40% случаев и сопровождается стойким подъёмом сегмента ST [123]. Наличие дистальной эмболии оказывает существенное

влияние на дальнейший прогноз заболевания. Henriques J. et al. в 2002 году доложили о 44% смертности в течение 5 лет у 27 больных с дистальной эмболией, что соответствовало относительному риску – 8,6 (95%, CI 3,7-20) в сравнении с теми больными, у которых дистальной эмболии не было [87]. При выполнении коронарного стентирования эмболы различных размеров могут образовываться при разрушении тромба и нестабильной атеросклеротической бляшки. В экспериментальных исследованиях показано, что миокардиальный кровоток необратимо снижается при обструкции микросферами более 50% капилляров [89]. Okamura A. et al. 2005, используя внутрисосудистый допплер, установили, что при выполнении прямого стентирования образуется в среднем 25 эмболов. Эмболы крупнее 20мкм вызывают окклюзию преартериол и некроз кардиомиоцитов в их бассейне [126]. По данным патологоанатомических исследований микроэмболы выявляются у 79% больных скончавшихся от ИМ [74]. С другой стороны, необходимо отметить, что дистальная эмболия не всегда сопровождается снижением перфузии миокарда. Так по данным De Luca G. 2009, из 1548 больных, которым было выполнено ЧКВ, у 76,9% определялся эпикардиальный кровоток 3 степени по шкале TIMI и перфузия миокарда 3-2 степени по шкале MBG, однако только у 13,6% из них определялись признаки дистальной эмболии [63]. По данным Limbruno U. et al. 2005г. при гистологическом исследовании материала, полученного из коронарных артерий, при использовании фильтров установлено, что только в 29% случаев были выявлены свежие тромботические массы. В этих случаях у 24% пациентов гистологический материал был представлен атеросклеротической бляшкой, а в 47% случаев определялся организованный тромб [114]. В другом исследовании при анализе материала, полученного при мануальной ТА, свежий тромб (сроком менее 24 часов) был диагностирован в 49% случаев [134]. Подобные данные были получены при исследовании аспирационного материала у 1009 больных с ОИМ [104]. Авторами было установлено двукратное увеличение показателей 4-х летней смертности (16%

vs. 7,4%) при аспирации организованного, а не свежего тромба [103].

Ишемическое поражение миокарда

Функционирование сердечной мышцы обеспечивается большим объёмом миокардиального кровотока с высокой, до 80%, экстракцией кислорода, поступлением жирных кислот и глюкозы. В норме 60-90% энергии, необходимой для синтеза АТФ, вырабатывается в кардиомиоцитах из жирных кислот. Источником остальной части энергии служат гликолиз и окисление молочной кислоты. Две трети вырабатываемой энергии тратится на миокардиальное сокращение, оставшуюся треть АТФ используют мембранные и ионные насосы. Острая окклюзия коронарной артерии в течение нескольких секунд меняет аэробный метаболизм на анаэробный гликолиз, который сопровождается повышенным захватом глюкозы. Ишемия миокарда в первую очередь сказывается на метаболизме митохондрий, с последующим уменьшением синтеза АТФ и увеличением количества АДФ и АМФ. Снижение синтеза АТФ приводит к нарушению работы ионных насосов с последующим повышением внутриклеточной концентрации ионов Na и Cl, увеличением осмолярности и набуханием кардиомиоцитов. Нарушение транспорта ионов Ca в сарколемме и саркоплазматическом ретикулуме вызывает активацию протеаз и повреждение сократительных белков. Анаэробный метаболизм сопровождается увеличением концентрации молочной кислоты, снижением внутриклеточного pH и к большей потребности в АТФ, необходимой для поддержания уровня ионов Ca, что в результате приводит к падению сократительной функции миокарда [143].

Размер ИМ напрямую зависит от продолжительности окклюзии коронарной артерии. В экспериментальных моделях прерывание кровотока на 15-20 минут с последующим полным восстановлением не сопровождается некрозом миокарда. Окклюзия коронарной артерии на 40 минут приводит к образованию очагового или диффузного поражения эндокардиальных слоев, объём которых составляет 28±5% миокарда в зоне повреждения. При 3-х

часовой окклюзии артерии в поражение вовлекается 70±5% миокарда с распространением от эндокардиальных слоев к эпикардиальным. При постоянной окклюзии коронарной артерии через 3 часа размер ИМ достигает 72±6%, что сопоставимо с поражением 79±3% миокарда [131].

Ишемизированный, но жизнеспособный миокард характеризуется набуханием кардиомиоцитов из-за осмолярной перегрузки, резко сниженным содержанием гликогена и истончением миофибрилл. Признаками необратимого поражения кардиомиоцита являются повреждение клеточной мембраны и митохондрий [101]. В экспериментальных работах показано наличие двух зон ИМ: центральной и краевой. В центральной зоне - кровоток отсутствует, в краевой – снижен и обеспечивается коллатеральными сосудами. Жизнеспособность миокарда в краевой зоне зависит от продолжительности ишемии и степени восстановления перфузии миокарда [38]. Ишемические изменения в эндотелии сосудов соответствуют подобным в кардиомиоцитах, однако развиваются несколько позднее. В экспериментальных моделях на собаках, поражение клеток эндотелия наблюдается при длительности окклюзии артерии более 60 минут, при этом вовлекается около 20% клеток. Ишемия миокарда продолжительностью в 90-180 минут сопровождается повреждением 40% клеток эндотелия [102]. Изменения эндотелия, возникающие после длительной ишемии, сопровождается слущиванием и протрузией клеток приводящих к облитерации сосуда. Помимо этого, формируется просвет между эндотелиальными клетками, что приводит к увеличению проницаемости и развитию интерстициального отека, который сдавливает стенки капилляров и способствует увеличению зоны ишемии [42].

Реперфузионное поражение миокарда

При восстановлении кровотока происходит массивная инфильтрация коронарного микроциркуляторного русла нейтрофилами и тромбоцитами, которые могут блокировать кровоток в капиллярах. Поврежденные клетки

эндотелия, нейтрофилы и тромбоциты выделяют вазоактивные вещества, которые вызывают стойкий спазм преартериол. Активированные нейтрофилы мигрируют в периваскулярное пространство, где выделяют свободные радикалы, протеолитические ферменты и медиаторы воспаления [11, 42, 90]. Медиаторы воспаления обеспечивают сложное взаимодействие между тромбоцитами, нейтрофилами и эндотелием. Восстановление кровотока индуцирует синтез фактора некроза (TNF-a), который снижает эндотелий-зависимый резерв коронарного кровотока. С ишемическим реперфузионным поражением из-за способности вызывать воспалительную реакцию ассоциируется интерлейкин-1β. Селектин приводит к агрегации тромба и механической обструкции микроциркуляции. Помимо этого, в первые минуты реперфузии ишемизированного миокарда, баланс между оксидом и супероксидом азота смещается в пользу супероксида, что усиливает воспалительные реакции, которые по своему значению могут превышать существовавшие повреждения из-за образования перекисных радикалов [57]. В ряде случаев, восстановление коронарного кровотока может привести к необратимому поражению кардиомиоцитов, что связывают с увеличением внутриклеточной концентрации ионов Na и H и последующим замещением ионов Na на ионы Ca. Перегрузка ионами Ca сопровождается неконтролируемым сокращением кардиомиоцитов. Быстрое восстановление физиологического pH при возобновлении кровотока в коронарной артерии приводит к вымыванию молочной кислоты и развитию реперфузионного поражения кардиомиоцитов. Lemasters J. et al. 1996 назвал этот феномен “pH парадокс” [112]. Некроз кардиомиоцитов при ИМ сопровождается выделением хемоаттрактивных субстанций, которые стимулируют инфильтрацию миокарда нейтрофилами в течение первых 6 часов реперфузии [157]. В экспериментальных работах было показано, что уменьшение зоны инфаркта до 50% от первоначальной, возможно при применении в остром периоде ИМ препаратов влияющих на активность нейтрофилов [116]. Однако в дальнейших исследованиях, эти

терапевтические подходы не были подтверждены клиническими результатами [110, 156]. Независимым фактором риска госпитальной смертности при ИМ является гипергликемия. Более частое развитие феномена No Reflow при гипергликемии связано с блокированием эндотелий зависимой вазодилатации [113].

1.4. Диагностические методы

Диагностика коронарного кровотока и перфузии миокарда

Золотым стандартом оценки состояния коронарных артерий является селективная ангиография. Значение коронарографии для диагностики ИБС ранее было изучено в многочисленных исследованиях, показавших возможности оценки степени и протяженности стенозирования артерии, а также определения наличия неблагоприятных факторов, лимитирующих эффективность выполнения ЧКВ.

Ангиографическая оценка кровотока в эпикардиальной артерии – TIMI Grade Flow (шкала кровотока TIMI)

Важнейшим показателем оценки эффективности ЧКВ у больных с ОКС, введенным в клиническую практику более 30 лет назад, является качественная оценка эпикардиального кровотока по классификации исследования TIMI. В данной классификации (шкале) оценки кровотока выделяют четыре градации: 0 степень - характеризуется отсутствием антероградного кровотока в артерии, 1 и 2 степени - характеризуют сниженный кровоток, 3 степень соответствует физиологически полноценному кровотоку. Оценка кровотока в инфаркт-ответственной артерии с применением данных ангиографических показателей и шкалы TIMI Grade Flow позволила разработать концепцию своевременно открытой коронарной артерии и стратегию реперфузии миокарда.

Использование шкалы кровотока TIMI отчетливо показало лучшие клинические результаты при восстановлении полноценного кровотока в коронарной артерии над сниженным. Значение предложенной объективной оценки было изучено у больных с ОИМ в многочисленных клинических исследованиях как с использованием тромболитических препаратов, так и при ЧКВ [85,86, 90].

При анализе ангиографических данных в исследовании GUSTO I у больных с ОИМ после проведения системной ТА, при введении тканевого активатора плазминогена, кровоток 3 степени по шкале TIMI регистрировался на 20% чаще, чем при использовании стертокиназы. При этом смертность была всего лишь на 1.1% меньше в группе тканевого активатора плазминогена [152].

В исследовании GUSTO II, при сравнении баллонной ангиопластики и тромболитической терапии, выявлена взаимосвязь между степенью восстановления эпикардиального кровотока, определяемого по шкале TIMI и 30 – дневной смертностью. Так у пациентов с кровотоком TIMI 3 – 1,6%, TIMI 2 – 19%, TIMI 0/1 – 20%. В этом же исследовании доказано превосходство ЧКВ по сравнению с системной тромболитической терапией. При выполнении баллонной ангиопластики кровоток 3 степени по шкале TIMI был достигнут у 92.3% больных, в то время, как только у 60% больных, получавших тромболитический препарат [90]. В двух выполненных метаанализах было показано, что ранняя летальность при ОИМ была существенно ниже у больных с кровотоком 3 степени по сравнению с теми, у которых определялся кровоток 2 степени: 3.7% vs. 6.6%. Высокая ранняя смертность была у больных с кровотоком в эпикардиальной артерии 0-1 степени: 9,2% [45, 69, 118].

Необходимо учитывать, что шкала оценки кровотока TIMI имеет определенные ограничения в применении:

1. Субъективность. Оценка кровотока по шкале TIMI является качественным методом.

2. Время заполнения ПМЖВ ЛКА контрастным веществом несколько больше из-за большей протяженности артерии по сравнению ОВ ЛКА, что приводит к более частой оценке кровотока как степени 2, по сравнению с исследованиями ПКА.

Отсутствие ожидаемого положительного клинического эффекта, в некоторых случаях при ЧКВ, при отчетливом улучшении кровотока, определенном по шкале TIMI, дало основания к разработке дополнительных ангиографических критериев прогноза ОИМ.

Оценка перфузии миокарда. Шкалы TIMI Myocardial Perfusion Grade (MPG) и TIMI Myocardial Blush Grade (MBG).

Перфузия миокарда может быть качественно оценена ангиографически с использованием денситометрических показателей.

Шкала MPG характеризует скорость отмыва контрастного вещества из миокарда и имеет 4 степени:

0 – прокрашивание миокарда отсутствует

1 - прокрашивание миокарда сохраняется до следующей съёмки (слабый отмыв контраста)

2 – прокрашивание миокарда интенсивное, но отмыв медленный

3 – интенсивное прокрашивание и быстрый отмыв контраста.

Шкала Myocardial Blush Grade (MBG) имеет более широкое распространение, её применение позволяет рентгенологически оценить перфузию миокарда по степени поступления контраста в миокард и образования затенения ткани – «румянца».

В шкале MBG также выделяют 4 степени:

0 – отсутствие прокрашивания миокарда

1 и 2 степень – уменьшенная интенсивность прокрашивания

3 – степень высокая (нормальная) интенсивность прокрашивания

Нормальная перфузия миокарда, соответствующая 3 степени по шкале MBG характеризуется значительным прокрашиванием и быстрым отмывом контрастного вещества.

Использование шкал MPG и MBG может быть применено в диагностике феномена No-Reflow. По данным Gibson C.M. и Murphy S.A. 2002, поражение микроциркуляторного русла является независимым предиктором развития неблагоприятных исходов. Установлена взаимосвязь между поражением микроциркуляторного русла и смертностью у больных с ОИМ. У больных с нормальным эпикардиальным кровотоком в артерии и перфузией миокарда 3 степени по шкалам MBG и MPG смертность составила менее 1% [77]. При снижении перфузии миокарда до 0 - 1 степени смертность в течение 24 месяцев наблюдения в 7 раз превосходила показатели летальности у больных с нормальной перфузией миокарда. Взаимосвязь между продолжительностью симптомов до начала лечения ОИМ с ухудшением перфузии миокарда и увеличением смертности была доказана как для больных получавших системную тромболитическую терапию, так и первичное ЧКВ [62, 80]. В исследовании Stone G.W. et al. 2002 перфузия миокарда 3 степени по шкале MBG через 12 месяцев сопровождалась смертностью 6.8%, 2 степени – 13,0%, 0-1 степени - 22% [156]. В исследовании TAPAS 30-дневная летальность составила: при перфузии миокарда 0-1 степени по шкале MBG – 5.2%, 2 степени - 2.9%, 3 степени – 1.0%, а частота MACE составила 14.1%, 8.8% и 4.2%, соответственно [157].

Определение скорости кровотока в эпикардиальной артерии по методике TIMI frame count corrected (cTFC)

Скорость кровотока оценивается по времени прохождения контрастного вещества от устьевой зоны до дистального русла коронарной артерии. В отличие от других способов оценки коронарного кровотока (шкалы TIMI, MBG – myocardial blush grade, MPG – myocardial perfusion grade), значение TIMI frame count является объективным количественным показателем. Так

при повторных анализах ангиографических данных GUSTO, полученных при проведении тромболизиса, установленные значение cTFC полностью совпадали, а степень кровотока по шкале TIMI различалась в 21% случаев [125]. Несмотря на существующие различия в протяженности и диаметре коронарных артерий, скорости инъекции контрастного вещества, частоте сердечных сокращений, величины сердечного выброса и положения катетера, при нормальном коронарном кровотоке значение cTFC составляет от 14 до 18 кадров с 95% доверительным интервалом и стандартным отклонением равным 3,1 кадра [76]. Обычно коронарная артерия заполняется столбом контрастного вещества за 21 кадр. По данным Gibson M.C. 1999, остаточный стеноз артерии более 70% увеличивает значение cTFC на 1,7 кадра, а тромб в коронарной артерии на 4 кадра [84]. Определение скорости коронарного кровотока по методике cTFC дополняет оценку кровотока по шкале TIMI. При анализе ангиографических данных, полученных в клинических исследованиях, при cTFC составлявшем более 40 кадров, кровоток по шкале TIMI оценивался, как степень-2. На показатели cTFC существенно влияет интракоронарное введение нитроглицерина, при котором регистрируется увеличение до 6 кадров, поэтому применение нитратов должно быть внесено в протокол выполненных исследований [37].

Электрокардиографическая диагностика

Подъем сегмента ST, регистрируемый по данным ЭКГ при острой ишемии миокарда, связан с резким снижением содержания макроэргических субстанций, нарушением функции АТФ и последующей потерей трансмембранного потенциала кардиомиоцитов [115]. При достижении реперфузии, как с использованием тромболитических препаратов, так и с помощью ЧКВ, снижение сегмента ST свидетельствует о нормализации метаболизма в жизнеспособном миокарде. Впервые клиническое значение оценки сегмента ST выявил Shroder R. в 1994 году. Он же предложил классификацию значений ST, основанную на оценке степени восстановления сегмента, в которой выделяют полное – снижение амплитуды ST,снижение

на 70% и более, частичное – снижение на 30-70%, отсутствие – 30% и менее [139, 140]. Выявлена корреляция между степенью снижения сегмента ST и риском развития застойной сердечной недостаточности и смерти. Смертность через 30 дней у больных с полным восстановлением сегмента ST составила 2.8%, с частичным восстановлением - 6.0% и при отсутствии восстановления сегмента ST - 17.5% [115, 123]. По данным ЭКГ можно косвенно оценить перфузию миокарда. Показано, что и снижение сегмента ST и появление ангиографического «румянца» позволяют получить независимую прогностическую информацию. Лучшие клинические результаты у больных с быстрой нормализацией сегмента ST связаны с большей степенью восстановления перфузии миокарда. В исследовании TIMI-14 у больных с полным восстановлением сегмента ST, зарегистрированной через 90 минут после введения тромболитического препарата, в 94% случаев было диагностировано восстановление кровотока в инфаркт-ответсвенной артерии и у 79% - определялся кровотока TIMI 3. У больных без снижения сегмента ST было выявлено: окклюзия коронарной артерии в 32%, эпикардиальный кровоток TIMI 3 только у 44% [63]. Отсутствие снижения сегмента ST является индикатором необратимого повреждения миокарда и крайне неблагоприятным прогностическим фактором [6, 85]. В исследовании TAPAS убедительно доказана взаимосвязь между степенью снижения сегмента ST и смертностью у больных с ОИМ: при снижении амплитуды ST более чем на 70% смертность через 30 дней составила 0,7 %, через 1 год - 2,6%. А у больных со снижением амплитуды сегмента ST менее 30% - 8,6% и 16,9%, соответственно[148]. Необходимо отметить, что полное восстановление перфузии миокарда (3 степень по шкале MBG) в одних случаях сопровождается как полной резолюцией сегмента ST, так и в других ускоренной динамикой его нормализации или отсутствием изменения амплитуды. Дальнейшие исследования подтвердили наличие статистически значимой разницы между показателями миокардиального кровотока среди трех групп пациентов, выделенных

соответственно классификации нормализации сегмента ST, оцененной через 90 и 180 минут после введения тромболитического препарата.

Радионуклидная диагностика

Впервые развитие No-Reflow у больного с ОИМ было продемонстрировано Shofer R. et al. в 1985 году с использованием миокардиальной сцинтиграфии с ^{201}Tl и ^{99}Tc до и сразу после выполнения внутрикоронарного тромболизиса [138]. В настоящее время радионуклидная диагностика активно используется для изучения результатов реперфузионной терапии с целью оценки жизнеспособности миокарда. Первоначально для определения эффективности восстановления кровотока в коронарной артерии при ОИМ использовалась перфузия миокарда с ^{201}Tl [59, 130]. Однако существующие ограничения исследований с ^{201}Tl привели к более широкому использованию сцинтиграфии миокарда с ^{99}Tc. Независимость результата исследования от пост-реперфузионной гиперемии позволяет вводить ^{99}Tc до начала реперфузионной терапии и получать изображения при стабилизации состояния больного даже через несколько часов. При введении препарата до начала лечения определяется дефект заполнения, соответствующий зоне риска развития некроза миокарда. Повторное введение ^{99}Tc может быть выполнено через несколько часов или дней после первого исследования, когда размер дефекта перфузии, предположительно, будет соответствовать окончательному размеру ИМ. Разница размеров дефекта перфузии, выявленная при сравнении результатов двух исследований, соответствует зоне реперфузии жизнеспособного миокарда. Изменение величины дефекта перфузии миокарда коррелирует с уменьшением зон нарушения локальной сократимости по данным ЭХО-КГ [52]. При сравнении данных перфузии миокарда с ^{99}Tc и миокардиальной контрастной ЭХО-КГ выявлены определенные различия: так дефект перфузии при контрастной ЭХО-КГ определенный сразу после реперфузии в ряде случаев переоценивает объем жизнеспособного миокарда, в то время

как дефект перфузии, выявленный с помощью сцинтиграфии, не полностью отражает величину жизнеспособного миокарда, что может привести к его недооценке [136]. Возможность выявления методом сцинтиграфии жизнеспособный миокард позволила Gibsons M.C. et al. использовать его для сравнения результатов внутривенной тромболитической терапии и первичного ЧКВ [80].

Позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ является методом количественной оценки миокардиальной перфузии и метаболизма. Радионуклидные препараты, используемые при ПЭТ, помечены короткоживущими позитрон-выделяющими изотопами, обладающими физическими и химическими свойствами, идентичными натуральным элементам. Используемые в клинике радиофармпрепараты делятся на две группы: для оценки перфузии миокарда и для оценки метаболизма. Так же радиофармпрепараты можно разделить на полностью растворимые, которые накапливаются и отмываются из ткани миокарда, что коррелирует с кровотоком. Другая группа – нерастворимые препараты, характеризующиеся задержкой в ткани в зависимости от степени кровотока [5]. В настоящее время для оценки перфузии миокарда широко используют Рубидий – 82 и 13 n – Аммоний. Особенность оценки перфузии с помощью ПЭТ заключается в большем разрешении и способности количественной оценки регионального кровотока [25, 26, 27, 28]. В результате клинических исследований рубидия и аммония ПЭТ доказало высокую чувствительность и специфичность [26]. Однако клиническое применение ПЭТ ограничено необходимостью наличия циклотрона в медицинском учреждении.

Исследование перфузии миокарда посредством внутривенного введения контрастных веществ.

При любом из методов лучевой диагностики соответствующий контрастный препарат вводится в периферическую вену, проходит через

малый круг кровообращения, заполняет коронарные микрососуды и контрастирует миокард, что и подлежит регистрации. Реологические свойства используемых контрастных веществ такие же, как и у эритроцитов, поэтому они свободно проникают через интактное микроциркуляторное русло. Интенсивность контрастирования миокарда соответствует концентрации контрастного вещества. Слабое прокрашивание миокарда может свидетельствовать о поражении микроциркуляторного русла.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ позволяет оценить состояние левого желудочка после перенесенного ИМ. Дополнительное введение препаратов гадолиния позволяет точно оценить размер инфаркта и локальную перфузию миокарда. Хелаты гадолиния являются внеклеточными контрастными препаратами, которые обладают способностью к диффузии в интерстициальное пространство. При получении изображения в первую минуту после внутривенного введения болюса, препараты гадолиния проявляются как внутрисосудистый контраст, при этом, выявленная зона с низкой интенсивность сигнала соответствует бассейну инфаркт-ответственной артерии. Поражение микроциркуляторного русла проявляется недостаточным усилением при первом прохождении гадолиния и гиперусилением зоны некроза в последующем [40]. В дальнейшем гадолиний попадает в интерстициальное пространство и накапливается в зоне инфаркта или быстро вымывается при сохраненной перфузии миокарда. При получении изображения через 10-15 минут после введения препарата, поврежденный миокард представляется как зона высокой интенсивности сигнала, которая легко отличима от окружающего нормального миокарда. У 30-40% больных в зоне высокой активности выявляется центральная область с низкой интенсивностью сигнала, предположительно, это феномен связан с высочайшей степенью повреждения миокарда [65].

Мультиспиральная компьютерная томографии (МСКТ)

МСКТ в основном применяется для исследования коронарных артерий. Оценка перфузии и жизнеспособности миокарда проводится редко.

МСКТ-коронарография обычно используется:

1. у больных с умеренным риском ИБС, для определения причин боли в грудной клетке и степени обизвествления коронарных артерий
2. выявления рестенозов в стенте более 3 мм в диаметре
3. для оценки состояния аортокоронарных шунтов

Выполнение МСКТ с йод-содержащим контрастным препаратом показано в тех же случаях и имеет, такие же сравнимые с МРТ результаты, что подтверждено как в эксперементальных моделях, так и в клинической практике [74, 112]. Во всех случаях определяется схожая фармокинетика контрастных веществ. После реканализации инфаркт-ответственной артерии исследование выполняют при первом прохождении контрастного препарата. Зона инфарцированного миокарда с пораженным микроциркуляторным руслом выглядит как дефект заполнения. При получении повторного изображения через 5-6 минут инфарцированный миокард выглядит как зона высокой денситометрической плотности. Поражение микроциркуляторного русла и некроз кардиомиоцитов приводит к накоплению контрастного вещества во внеклеточном пространстве и, как следствие, замедлению отмыва [82]. Выявлена взаимосвязь между наличием и размером зоны высокой плотности и вероятностью дисфункции левого желудочка после ИМ. Отсутствие зоны высокой плотности является предиктором возможного полного функционального восстановления миокарда [113].

Миокардиальная контрастная Эхо-КГ

С помощью эхокардиографии проводят оценку размеров сердца и отдельных его структур, а также определяют фракцию выброса и локальную сократимость миокарда. Миокардиальная контрастная эхокардиография – ультразвуковое исследование перфузии миокарда, по средством прохожения микропузырьков газа через миокард. В настоящее время при контрастной сонографии наиболее широко используется гексафторид серы (Sonoview,

Bracco). Слабое прокрашивание миокарда свидетельствует о поражении микроциркуляторного русла. Интенсивность контрастирования миокарда отражает концентрацию пузырьков газа. Восстановление эпикардиального кровотока не означает восстановление перфузии на тканевом уровне, что было показано в работе Ito H. et al. 2006, изучавшего перфузию миокарда у 86 больных с первые развившимся передним инфарктом. Эхо-КГ с контрастированием выполнялась до ЧКВ и сразу после реперфузии миокарда. Эпикардиальный кровоток оценивался в конце процедуры по шкале TIMI. У 68 больных была выявлена 3 степень, у других 18 больных со 2 степенью кровотока по шкале TIMI определялся дефект контрастирования, свидетельствовавший о поражении микроциркуляторного русла. При этом нарушение микроциркуляции было выявлено у 11 из 68 больных (16%) с кровотоком TIMI 3. При оценке сократительной способности миокарда левого желудочка через 30 дней функциональное восстановление наблюдалось только у больных с ранее выявленной сохраненной перфузией [97].

В исследовании AMICI степень поражения микрососудов, оцененная с помощью миокардиальной контрастной эхокардиографии, оказалась весьма точным независимым предиктором ремоделирования левого желудочка [73]. Wu K. et al в 1998 году сравнили диагностическую ценность миокардиальной контрастной Эхо-КГ при МРТ с гадолинием. МРТ показало способность выявлять участки миокарда со снижением кровотока на 40%, тогда как миокардиальная контрастная Эхо-КГ выявляла большую зону пораженного миокарда соответствующую 60% [160]. Исследование перфузии миокарда позволяет выделить больных с поражением микроциркуляторного русла и высоким риском развития MACE, включающих смерть, рецидив ИМ, нестабильную стенокардию: 21% против 8%[88]. Точная корреляция выявлена между данными первого прохождения гадолиния и перфузией миокарда по шкале MBG, что позволяет предположить способность обоих методов отражать целостность микроциркуляторного русла [129].

Важной составляющей любого метода медицинской визуализации сердца является оценка сократимости миокарда левого желудочка и выявление зон асинергии его сокращений. Исследование перфузии миокарда с контрастным усилением позволяет выделить больных с поражением микроциркуляторного русла и высоким риском развития MACE, включающих смерть, рецидив ИМ, нестабильную стенокардию [88]. Выявленная точная корреляция между данными первого прохождения контрастных веществ и перфузией миокарда по шкале MBG устанавливает способность методов диагностики отражать целостность микроциркуляторного русла [129].

1.5. **Профилактика синдрома No-Reflow**

Предикторы развития синдрома No-Reflow

Клиническими факторами возможного развития дистальной эмболии и синдрома No-Reflow в ходе первичного коронарного вмешательства являются: временной интервал от начала ишемии, сахарный диабет, возраст и пол больного [130]. Наиболее часто внутрисосудистым субстратом при ОИМ являются тромботические изменения на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки. Наличие тромба в коронарной артерии создает высокий риск макро –и микроэмболизации, при развитии которой уменьшается количество жизнеспособного миокарда и увеличивается частота осложнений. В связи с чем, возникает необходимость экстренного АКШ [158]. Выраженный тромбоз коронарной артерии ассоциирован с большей частотой развития дистальной эмболии (17.3% vs. 3.5%, $p<0.001$) и синдрома No-Reflow (4.0% vs. 0.5%) Большие тромботические массы в коронарной артерии являются независимым предиктором смертности (Hazard Ratio 1.76, $p= 0.023$) и неблагоприятных исходов (Hazard Ratio 1.88, $p= 0.001$) [100].

В целом ангиографическими критериями риска поражения микроциркуляторного русла являются: большой объем тромботических масс, значительная длина поражения коронарной артерии и низкое значение

коронарного кровотока по шкале TIMI перед процедурой. Несмотря на важное значение данных критериев, отмечают крайне непредсказуемый характер развития дистальной эмболии и синдрома No–Reflow [94]. Так, по данным Stone G.W., et al. 2002 при анализе данных 812 больных с ОИМ, выраженный тромбоз коронарной артерии был ассоциирован с поражением микроциркуляторного русла: MBG 3 степени 35% по сравнению 53% у больных без выраженного тромбоза (p=0.001), повышенной 12 месячной смертностью: 12,9% vs. 7.8% (p=0.025) и большей частотой тромбоза стента 8.2% и 1.3%, соответственно [154].

Механические способы профилактики синдрома No-Reflow

Реолитическая тромбэктомия

Система реолитической тромбэктомии (AngioJet) состоит из двухпросветного катетера и насоса подающего физиологический раствор к кончику катетера. Несколько струй физиологическго раствора выбрасываются в дистальной части катетера с большой скоростью и создают зону отрицательного давления, в которой происходит разрушение свежего тромба. Частицы тромба удаляются через просвет катетера. Первое поколение тромбэктомических катетеров обладало несколькими отрицательными характеристиками: диаметр катетера 5 Fr, высокая ригидность, плохая доставляемость. В исследованиях VEGAS 1 и 2, при использовании тромбэктомии частота осложнений доходила до 22%, среди которых были зарегистрированы: перфорация артерии, массивная дистальная эмболия и невозможность достижения зоны тромбоза [133]. Наиболее крупным исследованием с оценкой реолитической тромбэктомии является многоцентровое рандомизированное исследование AIMI (AngioJet Rheolytic Thrombectomy In Patients Undergoing PPCI), в котором изучалась эффективность модернизированной системы у 480 больных с ОИМ. Основной целью исследования было определение размера инфаркта миокарда по данным МРТ, вторичными точками были ангиографические

показатели (степень эпикардиального кровотока по шкале TIMI, перфузия миокарда по шкале MBG, скорость кровотока по методике TIMI frame count corrected) и степень снижения сегмента ST на 70 и более процентов по данным ЭКГ. Так же оценивалась сочетание инфаркта миокарда, инсульта, повторной реваскуляризации целевого сосуда и летального исхода [43].

В настоящее время применяются катетеры третьего поколения, с диаметром 4 Fr (Spiroflex), обладающие улучшенной доставляемостью и атравматичностью. Наиболее эффективной и безопасной техникой реолитической тромбэктомии считается однократное антероградное прохождение зоны тромбоза. В большинстве случаев для эффективного удаления тромба бывает достаточно одного движения катетера. Реолитический катетер активируют на 1см проксимальнее тромбоза, что позволяет создать всасывающую воронку и в дальнейшем безопасно его продвинуть. Движение катетра должно быть контролируемо медленным – 1-3 мм/с. Обычно тромбэктомический катетер легко проходит зону тромбоза, после чего его установливают, как можно, более дистально. Тромбэктомия продолжается и при обратном медленном удалении катетера. Показанием к прекращению тромбэкстраксции является восстановление эпикардиального кровотока до 3 степени по шкале TIMI без признаков резидуального тромбоза. Сохранение тромботической окклюзии является основанием для повторной попытки тромбэкстракции, которая часто бывает лишь частично успешной и свидетельствует о наличии старого организованного тромба, как правило, связанного с аневризматическим расширением сосуда [48].

Прямая тромбэктомия

Прямая тромбэктомия возможна при использовании устройства X–SIZER компании ev 3, которое обеспечивает разрушение тромба с

одновременным вакуумным удалением его из артерии. Тромб разрушается под воздействием спиралевидного лезвия. Устройство выпускается с размером лезвия 1.5, 2.0 и 2.3 мм и совместимо с проводниковыми катетерами 7 Fr и 9 Fr. Большой диаметр является основным ограничивающим фактором, при котором его применяют только в артерии подходящего диаметра. Эффективность применения X–SIZER у больных с ОИМ исследовалась в 2 небольших работах, включивших 66 и 92 больных, в которых отмечено улучшение показателей перфузии миокарда и резолюции сегмента ST [50, 122].

Лазерная абляция тромба

С целью деструкции тромба используется эксимерный лазер, создающий ультрафиолетовое излучение. Диаметр катетера имеет несколько вариантов: от 0.9 до 2.0мм, излучение может быть концентрическим или эксцентричным. Катетер достаточно жесткий с плохой доставляемостью, его можно применять только в артериях крупного диаметра. Воздействие лазера приводит к испарению тромба и атеросклеротической бляшки. В работе O. Topaz et al. 2003 показано, что применение эксимерного лазера приводит к сокращению размера тромба на 75% [163].

Мануальная тромбаспирация

Первоначально мануальная ТА дополняла систему дистальной защиты. С этой целью эвакуация тромботических масс выполняется после инфляции баллонного катетера дистальнее тромботических изменений. Однако эффективность этой методики ограничена, так как проведение баллона в дистальное русло может провоцировать развитие эмболии, при этом эффективная инфляция окклюзирующего баллона возможна только при наличии неизменного дистального участка артерии. Проведение ТА сопряжено с возможным развитием диссекции артерии, что требует имплантации дополнительного коронарного стента. Сложность процедуры в сочетании неубедительными окончательными результатами привели к

самостоятельному использованию аспирационного катетера. В исследовании TAPAS (The Thrombus Aspiration during percutaneous coronary intervention in Acute Myocardial Infarction Study, 2008) был включен 1071 больной с ОИМ, 535 из которых, была выполнена мануальная ТА с последующим стентированием коронарной артерии, а у 536 – баллонная ангиопластика и стентирование. Всем больным проводилась антитромбоцитарная терапия, в которой к аспирину и клопидоргелю был добавлен абциксимаб. Главными конечными точками исследования были степень перфузии миокарда оцененная по шкале MBG, а также по данным ЭКГ, степень сохраняющейся элевации сегмента ST и развитие патологического зубца Q. Тромботический материал был аспирирован в 73% случаев. Выполнение ТА сопровождалось улучшением значений всех конечных точек по сравнению с контрольной группой: перфузия миокарда 0-1 степени по шкале MBG была выявлена у 17.1% и 26.3% больных (95% CI 0.51-0.83, p<0.001), полная резолюция сегмента ST – у 56.6% и 44.2% (95% CI 1.13-1.45, p<0.001), соответственно. Смертность через 30 дней составила 2.1% в группе ТА и 4.0% - в контрольной группе (p=0.07), через 12 месяцев 4.0% и 8.0% (p=0.04), смерть в сочетании с повторным инфарктом миокарда – 5,6% и 9,9%, соответственно [157].

В исследовании INFUSE-AMI при локальном интракоронарном введении абциксимаба выявлено уменьшение размера ИМ, оцененного по данным МРТ [155]. В мета-анализе клинических исследований 2013 года, включено 25 работ, в которых использовалась мануальная ТА при выполнении первичного ЧКВ у 5534 больных с ОИМ. Показано, что мануальная ТА в сравнении с баллонной ангиопластикой, способствовала снижению MACE на 24% и снижению 6 месячной смертности от всех причин на 29%. Даже при исключении из анализа крайне позитивных данных исследования TAPAS, сохранилось превосходство в частоте развития MACE в группе мануальной тромбаспирации за счет меньшего количества повторных ЧКВ. Наилучшие результаты мануальной тромбаспирации и ЧКВ

были получены при восстановлении перфузии миокарда в первые 120 минут окклюзии коронарной артерии. Выполнение мануальной ТА обеспечивает снижение развития рестеноза у больных с ОИМ, чем обосновано её рутинное применение в настоящее время [105]. В 2013 году опубликованы результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования TASTE, включавшего 7244 больных с ОИМ, в котором 3621 пациенту была выполнена мануальная ТА, а 3623 – баллонная ангиопластика. В группе ТА отмечалось снижение частоты повторных инфарктов миокарда: 0.5% и 0.9% (p=0.09) и тромбозов стентов: 0.2% и 0.5% (p=0.06), соответственно. Особенностью последнего исследования являлась низкая смертность, которая составила 2.9%, что значительно ниже показателей смертности представленной шведским национальным регистром (SCAAR), значение которого составили 6.5%. В тоже время, у больных проходивших скрининг, но не рандомизированных в это исследование, смертность составила 10.6%. Это дало основание сделать вывод о том, что в исследование были включены больные низкого риска, что было подтверждено данными об отсутствии у 94.5% из них острой левожелудочковой недостаточности [71].

Наиболее крупным рандомизированным исследованием связанным с мануальной ТА при выполнении первичного ЧКВ на сегодняшний день является исследование TOTAL 2015 года, в котором сравнивались результаты рутинной ТА и традиционной баллонной ангиопластики с последующим стентированием, которые было выполнено у 10732 больных с ОИМ. Результаты анализа данных ЭКГ показали полное восстановление сегмента ST у 73.0% больных в группе ТА и у 69.8% в контрольной группе (p<0.001). Полное восстановление эпикардиального кровотока - 3 степени по шкале TIMI было зарегистрировано у 93.1% в обеих группах (p=0.12). Дистальная эмболия тромботическими массами была зарегистрирована в 1.6% у больных в группе ТА и в 3.0% при выполнении баллонной ангиопластики (p<0.001). В этом исследовании не было выявлено различий в частоте развития главной конечной точки – сочетания сердечно-сосудистой

смертности, рецидива ИМ, кардиогенного шока и сердечной недостаточности IV функционального класса в период 180 дней наблюдения. Сердечно-сосудистая смертность была сопоставимой в обеих группах: 2.3% в группе мануальной ТА и 2.8% в контрольной группе через 30 дней после процедуры и 3.1% vs. 3.5% через 180 дней, соответственно.

Таким образом, как в исследовании TOTAL, так и в предыдущих работах показано, что мануальная ТА сопровождалась улучшением перфузии миокарда по данным ангиографии и большей частотой случаев нормализации ЭКГ, однако эти положительные результаты не приводили к снижению смертности. На основании полученных данных можно сделать вывод о неэффективности рутинной мануальной ТА и необходимости отбора больных для выполнения этой методики [98].

1.6. Медикаментозное лечение синдрома No-Reflow

Вазодилататирующие препараты

Верапамил Интракоронарное введение верапамила сразу после выполнения первичного ЧКВ, с последующим пероральным приемом препарата показало улучшение перфузии миокарда и региональной сократительной функции левого желудочка [149].

Никорандил – является донором оксида азота, обладает нитратоподобным терапевтическим эффектом и используется как антиангинальный препарат. У больных с ОИМ никорандил снижает порог ишемического прекондиционирования и уменьшает размер некроза. Изучалось внутривенное (4 мг – болюс, 6 мг/час - инфузия) и интракоронарное введение препарата (1- 2 мг болюс интракоронарно, 4 мг – болюс внутривенно, 6 мг/час - инфузия в течение 16 часов). В рандомизированных исследованиях показано улучшение кровотока по шкале TIMI, большая степень снижения сегмента ST и меньшая частота развития неблагоприятных событий. [127, 137].

Аденозин является эндогенным нуклеотидом, способным противодействовать биохимическим и физиологическим механизмам ишемического и реперфузионного поражения миокарда. Аденозин ингибирует функционирование нейтрофилов, особенно повреждение эндотелиальных клеток [53]. Так же выявлена способность аденозина открывать митохондриальные К–АТФ каналы, что повышает устойчивость к ишемии [1]. В экспериментальных работах было показано, что экзогенный и эндогенный аденозин блокирует адгезию нейтрофилов и повреждение кардиомиоцитов. Не смотря на то, что точный механизм кардио-протективного действия аденозина не установлен, выявлено блокирование активации нейтрофилов и тромбоцитов, а также предотвращение повреждения эндотелия [142]. В исследовании Clays M.J. 2004 было показано, что при инфузии аденозина в коронарную артерию во время стентирования уменьшался размер ИМ по сравнению с плацебо. На практике рекомендуется повторное введение препарата: первый раз после прохождения коронарным проводником зоны тромбоза и второй – после баллонной ангиопластики [58]. Аденозин ускоряет снижение сегмента ST при выполнении стентирования больным с ОИМ, но не увеличивает частоту полной резолюции сегмента ST [144]. Многообещающие результаты небольших исследований послужили основанием к дальнейшему исследованию аденозина в рандомизированных исследованиях AMISTAD I (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) и AMISTAD II. В исследовании AMISTAD I, у 236 больных с ОИМ получавших ТА, в 33,0% наблюдалось уменьшение размера инфаркта по сравнению с плацебо при передней локализации ИМ [111]. В исследовании AMISTAD II изучалось действие аденозина у 2118 больных с поражением только ПМЖВ. Реперфузия миокарда достигалась как с применением тромболитических препаратов, так и с баллонной ангиопластикой. По сравнению с контролем, аденозин не показал улучшения по основным конечным точкам (застойная сердечная недостаточность или смерть в течение 6 месяцев), но была

выявлена тенденция к уменьшению размера ИМ: 17% vs. 27%, p= 0.074. Разница в размере ИМ стала значимой при максимальной дозировке аденозина: 11% vs. 27%, p= 0.023 [135].

Нитропруссид натрия и артериальный натрийуретический гормон обладают способностью увеличивать внутриклеточное содержание циклического АМФ, что приводит к появлению эффективного антитромбоцитарного действия и уменьшению частоты фибрилляции желудочков при реперфузии [162]. Интракоронарное введение нитропруссида натрия показало улучшение степени кровотока по шкале TIMI в двух небольших исследованиях [39, 128]. Однако в другом рандомизированном исследовании у 98 больных с ОИМ не было выявлено различий с контрольной группой по ангиографическим параметрам: скорости кровотока по шкале TIMI Frame count corrected и перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade, как и по степени снижения сегмента ST [44].

Блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa

Основные характеристики и механизм антиромбоцитарного действия

Рецепторы IIb/IIIa это уникальные мембранные гликопротеины, появляющиеся на поверхности тромбоцитов в процессе активации. На каждом тромбоците находится от 80 до 100 тыс. рецепторов, которые обладают высокой специфичностью к молекуле фибриногена. Фибриноген, соединяясь с гликопротеинами на поверхности разных тромбоцитов, соединяет их и вызывает агрегацию. Блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa это группа фармакологических препаратов с парентеральным путем введения, которые препятствуют соединению тромбоцита с фибриногеном. В результате чего, блокируется агрегация тромбоцитов и прекращается прогрессирование тромбоза. Существует три формы блокатора IIb/IIIa рецепторов - абциксимаб (abciximab, ReoPro), эптифибатид (eptifibatide, Integrelin), тирофибан (tirofiban, Aggrastat).

Абциксимаб – это моноклональное антитело, которое необратимо соединяется с гликопротеидными рецепторам IIb/IIIa. Эптифибатид и тирофибан – низкомолекулярные препараты, блокирующие рецепторы на непродолжительное время. Терапевтический эффект действия препаратов обеспечивается концентрацией вещества в плазме крови. Антитромбоцитарный эффект блокаторов IIb/IIIa рецепторов достигается сразу после введения болюсной дозы и поддерживается внутривенной инфузией в течение длительного срока (от 12 до 96 часов) [21]. При этом разница в механизме блокирования рецепторов обусловливает различное время действия препаратов этой группы после окончания инфузии. Оптимальный клинический эффект наступает при блокаде 80% гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa [151]. Антитромбоцитарный эффект абциксимаба сохраняется несколько суток, а тирофибан и эптифибатид прекращают действовать через 4-6 часов. Характеристики блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристики блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa

	Абциксимаб	Эптифибатид	Тирофибан
Класс		Циклогептапептид	Непептидной природы
Механизм действия	Соединение с рецепторами вызывает изменение их формы	Иммитирует нативную последовательность пептидов	Иммитирует нативную последовательность пептидов
Размер	Большой (48 kDA)	Небольшой (0.8 kDA)	Небольшой (0.5 kDA)
Аффинность и связывание с рецепторами	Высокая аффинность; неспецифичный	Низкая аффинность; Высокая специфичность к 2б3а рецепторам	Низкая аффинность; Высокая специфичность к 2б3а рецепторам
Продолжительность ингибирования рецепторов	Длительного действия 24-48 часов	Короткого действия 2-4 часа	Короткого действия 4-8 часов
Время	30 мин (плазма)	0.85 -2.8 часов	1.2 – 2 часа

полувыведения	12-16 часов (тромбоцит-связанный)	секунды	секунды
Выведение	Разрушается протеазами	Преимущественно почками	почками
Дозировка	250мкг/кг/ болюсно+инфузия 0.125 мкг/кг/мин (мах 10мкг/мин) в течение 36 часов	180мкг/кг болюсно+инфузия 2.0 мкг/кг/мин в течение 72 часов	0.4 мкг/кг/мин за 30мин+ поддерживающая доза 0.1мкг/кг/мин в течение последующих 48 – 108 часов

Факторы, снижающие терапевтическую эффективность блокаторов IIb/IIIa рецепторов

Для достижения оптимального клинического результата применения ингибиторов рецепторов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов должна быть достигнута блокада, как минимум 80% рецепторов. Масса тела, возраст, пол, сахарный диабет, размер селезенки, функция печени и почек могут влиять на количество циркулирующих тромбоцитов и на эффективность блокаторов IIb/IIIa рецепторов. Плотность IIb/IIIa рецепторов на поверхности тромбоцита так же зависит от состояния активации и наличия таких факторов, как тромбин и фибриноген, которые способны увеличить количество рецепторов на 50%. Необходимо учитывать, что у 15% больных с ОКС эффективная блокада рецепторов не достигается после введения первой болюсной дозы препарата. Низкий уровень фибрина может усиливать антитромботический эффект блокаторов рецепторов IIb/IIIa и провоцировать развитие кровотечения, например, после назначения фибрин-неспецифичных тромболитиков [116].

Побочные эффекты блокаторов рецепторов IIb/IIIa

К редко встречающимся осложнениям, возникающим при назначении IIb/IIIa ингибиторов относятся: тошнота, рвота, головная боль, боль в месте пункции артерии, лихорадка, респираторный дистресс синдром. Наиболее

тяжелое осложнение – кровотечение. Большая часть кровотечений развивается в месте сосудистого доступа. Независимыми предикторами кровотечений являются старческий возраст, дефицит массы тела, женский пол, инфаркт миокарда, продолжительное и технически сложное ЧКВ. Риск кровотечений ниже при использовании уменьшенной дозы гепарина – 70U/kg, прекращении введения гепарина после процедуры и раннего удаления артериального интрадьюсера. При использовании абциксимаба чаще встречается тромбоцитопения (менее 100х10 9/л) – до 5%. Интракраниальное кровотечение развилось у 0.08% пациентов, таким образом, применение ингибиторов не значительно увеличило риск геморрагического инсульта. Риск кровотечения увеличивается при нарушении функции почек.

Противопоказания к применению:

Активное кровотечение
Травма или нейрохирургическое вмешательство в предыдущие 2 месяца
ОНМК в последние 2 года
Внутричерепное новообразование
Артериовенозная мальформация или аневризма артерии головного мозга
Тяжелая неконтролируемая гипертензия
Геморрагический диатез
Тромбоцитопения
Васкулит
Гипертоническая ретинопатия
Заболевания печени

Основные клинические исследования

Таблица 2

Основные клинические исследования блокаторов рецепторов IIb/IIIa

1994	EPIC	2099	Абциксимаб при high-risk PCI
1997	EPILOG	2792	Абциксимаб и НФГ при high-risk PCI
1998	PRISM	3232	Тирофибан vs. НФГ при UA/NSTEMI

1998	PRISM-PLUS	1919	Тирофибан vs. НФГ vs. Тирофибан + НФГ
1998	EPISTENT	2399	БА+абциксимаб, стент+плацебо, стент+ абциксимаб
1998	PURSUIT	10948	Эптифибатид vs. плацебо при NSTEMI
2001	GUSTO-IV ACS	7800	Абциксимаб при консервативном лечении
2001	TARGET	5308	Тирофибан vs. Абциксимаб
2004	ISAR-REACT 1	2159	Абциксимаб+клопидогрель при плановом PCI
2006	ISAR-REACT 2	2022	Абциксимаб+клопидогрель при UA/NSTEMI
2006	ACUITY	13819	Биварулидин vs. НФГ/НМГ+ блокаторы GP IIb/IIIa при NSTEMI
2008	HORISONS-AMI	3602	Биварулидин vs.НФГ/НМГ+GP IIb/IIIa при STEMI
2009	EARLY-ACS	9492	Эптифибатид при NSTEMI: всем больным vs. избирательно
2011	ISAR-REACT 4	1721	Биварулидин vs. НФГ/НМГ+ абциксимаб при NSTEMI
2012	INFUSE-AMI	452	Тромбаспирация и абциксимаб интракоронарно

Таблица 3

Результаты исследований блокаторов рецепторов IIb/IIIa

EPIC	Абциксимаб: снижение Смерть/ИМ/ишемия/неудачная реперфузия.8.3% vs.12.8% Увеличение частоты кровотечений 14% vs. 7%
EPILOG	Абциксимаб: смерть/ИМ/реперфузия 5.4% vs 11.7% плацебо
PRISM	Тирофибан уменьшает частоту ишемических событий по сравнению с гепарином: 3.8% vs. 5.6%
PRISM-PLUS	Комбинация тирофибан + гепарин превосходит каждый препарат по отдельности: 12.9% vs. 17.9%.
EPISTENT	Абциксимаб+ стент: смерть/ИМ/ экстренная реваскуляризация 5.3% vs.10.8% в группе стент + плацебо
PURSUIT	Эптифибатид: смерть/ИМ - 14.2% vs. 15.7% - плацебо
GUSTO-IV ACS	Как часть консервативной тактики ведения больных с ОКС, абциксимаб не показал снижения ишемических точек и, возможно ухудшает прогноз.
TARGET	Тирофибан сопоставим с абциксимабом по Смерть/ИМ/экстренная реваскуляризация 6.0% vs. 7.6%. Рецидив ИМ 6.9% vs. 5.4%.
ISAR-REACT 1	Абциксимаб не улучшил результаты плановых вмешательств при назначении клопидогреля. Смерть/ИМ/ реваскуляризация 4% vs.4%.

ISAR-REACT 2	Абциксимаб улучшил результаты экстренных вмешательств при назначении клопидогреля у больных с ОКС. Смерть/ИМ/реваскуляризация 8.9% vs.11.9%
ACUITY	Бивалирудин эффективен, как и комбинация НФГ/НМГ + блокатор GP IIb/IIIa, но вызывает меньше кровотечений.
HORISONS - AMI	Бивалирудин эффективнее комбинации НФГ/НМГ + блокатор GP IIb/IIIa у больных с PPCI. Смертность 2.1% vs. 3.1%
INFUSE-AMI	Интракоронарная локальная (в зоне тромботических изменений) инфузия абциксимаба способствовала уменьшению размера некроза миокарда

Влияние абциксимаба на клинические результаты, связанные с поражением целевой артерии были представлены в исследовании RAPPORT, в котором у 483 больных с ОИМ сравнивались баллонная ангиопластика коронарной артерии и ангиопластика в сочетании с терапией абциксимабом [55]. Данные RAPPORT показали улучшение ранних результатов у пациентов, получивших абциксимаб, с 70% снижением риска смерти, ИМ и повторной реваскуляризации целевого сосуда через 30 дней (2.8 % vs. 10.6%, $p < 0.006$). Эти результаты, в первую очередь, были связаны со снижением рецидива ИМ. Через 6 месяцев этот положительный результат не был так очевиден из-за одинаковой частоты сочетанной конечной точки в двух группах (28.1% vs. 28.2%). Однако, при исключении из анализа не экстренной реваскуляризации целевого сосуда частота смерти, ИМ и необходимой реваскуляризации через 6 месяцев составила 17.8 % в группе плацебо и 11.6 % в группе абциксимаба. Необходимо отметить, что в этом исследовании коронарные стенты использовались только у 70% пациентов и лишь небольшое количество больных умерло вследствие повторной окклюзии целевого сосуда. Данное обстоятельство свидетельствует о небольшом количестве больных высокого риска (кардиогенный шок, большой бассейн инфаркт – ответственной артерии) включенных в исследование. В связи с чем, позитивный эффект абциксимаба у больных высокого риска с ОИМ оказался не полностью изученным [20].

В исследовании ISAR-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) 200 пациентам с ОИМ было выполнено стентирование коронарной артерии, а 201 больному - стентирование и терапия абциксимабом. Через один месяц частота сочетания смерти, не фатального ИМ и реваскуляризации целевого сосуда была меньше в группе абциксимаба по сравнению с контрольной группой: 5.0 % vs. 10.5 % (p=0.038). Через 6 месяцев клинические результаты сравнялись вследствие высокой частоты и реваскуляризации целевого сосуда в обеих группах [124].

В исследовании ADMIRAL 149 пациента с ОИМ были рандомизированы в группу коронарного стентирования и абциксимаба, а 151 пациент - в контрольную группу, в которой выполнялось только коронарное стентирование. Через 1 месяц смертность составила 3.4% в группе абциксимаба и 6.6% в контрольной группе. Также как в предыдущем исследовании такое же снижение смертности на 50% не было статистически достоверным: p = 0.19. Необходимо отметить, что это исследование было первым, в которое были включены пациенты высокого риска, что объясняет более высокую смертность по сравнению с предыдущими работами. Тем не менее, почти 90% обследованных были без признаков острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Еще одной особенностью исследования ADMIRAL явилась высокая частота эпикардиального кровотока TIMI третьей степени в группе абциксимаба, что объяснялось ранней реперфузией инфаркт-ответственной артерии [119].

В самом большом рандомизированном исследовании CADILLAC проведено сравнение первичной коронарной ангиопластики и стентирования с и без применения абциксимаба. Было обследовано 2082 пациента с ОИМ. Основной целью исследования было определение частоты сочетания смерти, рецидива инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого сосуда и инсульта. Частота основной конечной точки была 10.2% у больных с терапией абциксимабом и 11.5% у больных без терапии. Основным недостатком этого исследования являлся низкий риск включенных в анализ пациентов:

смертность через 6 месяцев составила 4.5% в группе баллонной ангиопластики, 2.5% в группе ангиопластики и абциксимаба, у 3.0% больных с коронарным стентированием и 4.2% в группе коронарного стентирования и абциксимаба. Из исследования были исключены пациенты с кардиогенным шоком. При этом среднее значение фракции выброса ЛЖ превышало 56% во всех группах. Лишь небольшое количество больных имело поражение ПМЖВ ЛКА – 38.7%. Даже в такой популяции больных с низким риском был выявлен защитный эффект абциксимаба от ранних ишемических осложнений. Частота ранних тромбозов была снижена в обеих группах абциксимаба: 0.8% vs. 1.9% (p=0.05) в группе баллонной ангиопластики и 0.0 vs. 1.3% (p = 0.01) в группе коронарного стентирования [145].

В исследовании ACE у 400 больных с ОИМ сравнивались результаты коронарного стентирования с и без применения абциксимаба [47]. Основной конечной точкой исследования было сочетания смерти, рецидива инфаркта миокарда, инсульта и реваскуляризация целевого сосуда через один месяц. Также были определены эффективность реперфузии, оцененная с помощью ЭКГ, и размер инфаркта миокарда по данным сцинтиграфии с Tc-99m. В этом исследовании более трети пациентов были старше 70 лет, а 66% больных по шкале TIMI оценивались как больные умеренного и высокого риска. В исследование были также включены пациенты с кардиогенным шоком. Наиболее частой была передняя локализация ИМ. Всем больным было выполнено стентирование коронарной артерии. 25% больных было имплантировано несколько стентов из-за сложной анатомии коронарных артерий. Исследование показало лучшие результаты в группе абциксимаба: развитие комбинированной конечной точки 4.5% и 10.5% в контрольной группе (p=0.023). Снижение сегмента ST было более частым в группе абциксимаба – 85% vs. 68%, $p < 0.01$. Размер ИМ по данным сцинтиграфии был меньше при лечении абциксимабом. Результаты шестимесячного наблюдения показали 44% снижение смертности в группе абциксимаба. Частота комбинированной конечной точки была меньше по сравнению с

контрольной группой: 5.5% vs. 13.5%, p = 0.006. Частота необходимой реваскуляризации целевого сосуда в следствие рестеноза через 6 месяцев было одинаковым в обеих группах [46].

В мета-анализе De Luca G. 2005 проведена оценка влияния терапией абциксимабом на выживаемость у 4000 больных с ОИМ. Показано снижение 6-12 месячной смертности по сравнению с контрольной группой: 4.4% vs. 6.2%, p = 0.01 [61]. В более позднем мета-анализе, включившем три Европейских исследования, Montalescot G. et al. 2007 выявили очевидное влияние абциксимаба на выживаемость. В этот анализ включен 1101 больной с высоким риском течения заболевания: у 41% был передний инфаркт миокарда, у 30% больных был повторный инфаркт миокарда, у 8.4% больных был кардиогенный шок, у 3.1 % больных - АКШ в анамнезе. В исследовании выявлено абсолютное снижение смертности на 3.6% и сочетание смерти и инфаркта миокарда на 5.6%. Положительный эффект от абциксимаба был более выражен у больных с диабетом [119].

Интракоронарный способ введения блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa

В 1999 году, через 6 лет после начала использования абциксимаба в клинической практике, появились первые публикации, в которых описывалось уменьшение или растворение тромба при интракоронарном введении болюсной дозы абциксимаба [49, 154]. По данным Wohrle J. et al. 2003, исследовавших результаты лечения 403 больных с ОКС, достигнуто 50% снижение MACE по сравнению с контрольной группой внутривенного введения препарата [159]. Интракоронарное введение блокатора IIb/IIIa у больных с ОИМ способствует уменьшению размера тромба и снижает риск развития дистальной эмболии [56].

Способность блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa предотвращать соединение фибриногена с тромбоцитом позволяет предположить, что препараты этой группы способствуют растворению

свежего «белого» тромба. Goto S. et al. 2004 представили доказательство дезагрегации тромба, сформировавшегося на поверхности с коллагеном. Применение препаратов этой группы привело к уменьшению объема тромба на 75% [83]. In-vitro доказана способность абциксимаба растворять тромб до клеточных элементов. Этот эффект наблюдался при высокой концентрации препарата 6.25 мкг/мл, что позволяет обосновать целесообразность его интракоронарного введения [114]. В исследовательских работах показана дозозависимая способность к дезагрегации тромба in vitro для всех препаратов этой группы [121].

У больных с большим передним ИМ, по данным исследования INFUSE –AMI, размер некроза был значительно меньше при интракоронарном введении абциксимаба через инфузионный катетер во время выполнения первичного ЧКВ. По данным МРТ через 30 дней, в группе интракоронарного введения препарата, размер некроза миокарда составил 15.1% по сравнению с 17.9% в контрольной группе. Так же отмечалось снижение абсолютной массы некротизированного миокарда: 18.7 грамма и 24.0 грамма, соответственно [146].

В мета-анализе S. De Rosa, изучались результаты 48 исследований опубликованных до 2012 года, интракоронарное введение абциксимаба показало положительный эффект у больных высокого риска: со сниженной фракцией выброса левого желудочка, при выполнении мануальной тромбаспирации и у больных женского пола. Блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa уменьшают как количество интраоперационных осложнений, так и количество значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE - Major Adverse Cardiac Event). Показано 19% снижение смерти и нефатального инфаркта миокарда в 30-дневный срок у 30 000 больных с ОКС [64].

Boersma E. et al. 2002 опубликовали данные мета-анализа 6 рандомизированных исследований, в которых у 31402 больных с ОКС

применялись блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. Было выявлено 9% снижение смерти и ИМ по сравнению с плацебо через 30 дней. Наибольшую пользу блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa показали при применении в нескольких подгруппах: высокий риск по шкале TIMI, сахарный диабет, динамические изменения сегмента ST и повышение уровня маркеров некроза миокарда. Тройная антитромбоцитарная терапия сопровождалась увеличением риска больших кровотечений, но не интракраниальной локализации [54].

Стандартной схемой применения блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa является болюсное введение с последующей инфузией препарата продолжительностью 12-96 часов. Эффективность такой схемы была впервые показана в исследовании EPIC и подтверждалась в последующих клинических исследованиях, однако большинство из таких исследований проводилось в 90-е годы XX века, до рутинного использования коронарных стентов и эффективных пероральных антитромбоцитарных препаратов. Использование клопидогреля и тикагрелора в настоящее время позволяет получить быстрый и надежный антитромбоцитарный эффект, что снижает необходимость в длительной инфузии препарата. Эффективность такого подхода показана в исследовании BRIEF-PCI, в котором сравнивались результаты лечения 624 больных с ОКС с сокращенным до 2-х часов и стандартным (18 часов) временем инфузии эптифибатида после ЧКВ. Доказано четырехкратное снижение риска больших геморрагических осложнений у пациентов с укороченной инфузией эптифибатида: 1% vs. 4.2% при одинаковой частоте развития других неблагоприятных событий [72].

Наиболее крупным рандомизированным многоцентровым исследованием эффективности интракоронарного способа введения блокаторов IIb/IIIa является исследование AIDA-STEMI, в котором изучались результаты первичного ЧКВ у 2065 больных с ОИМ с интракоронарным или внутривенным введением болюсной дозы абциксимаба. Главными

конечными точками исследования были смертность, рецидив ИМ и сердечная недостаточность. Через 90 дней не было выявлено разницы между группами в частоте развития главных конечных точек (7.0 % vs. 7.6%, 95% CI 0.64 -1.28, p=0.58), за исключением меньшей частоты развития признаков сердечной недостаточности (2.4% vs 4.1, 95% CI 0.33-0.97, p=0.04) при интракоронарном введении. Интересен анализ подгрупп в этом исследовании: интракоронарное введение абциксимаба привело к снижению частоты комбинированной конечной точки у женщин 9.7% по сравнению 16,2% в контрольной группе (95% CI 0.33-0.97, p=0.09) и у больных, которым была выполнена мануальная ТА 7.6% против 9.2% (95% CI 0.37-1.58, p=0.62). Так же более благоприятные результаты были у больных с 5 и более баллами риска по шкале TIMI: 14.0% - при интракоронарном введении, 18,6% - при внутривенном (95% 0,46-1.11, p=0.58). По данным анализа результатов исследования авторы отмечают, что интракоронарное введение абциксимаба является безопасным, позволяет уменьшить риск сердечной недостаточности и поэтому может быть рекомендовано к клиническому использованию [153]. Абциксимаб и эптифибатид отличаются молекулярной массой, размером молекулы и степенью аффинности к гликопротеидным рецепторам IIb/IIIa и продложительностью блокирования рецептора. Важной является способность маленькой молекулы эптифибатида проникать через сеть фибриногена и фибрина в глубину тромба. Высокая локальная концентрация препарата позволяет компенсировать ультракороткое время блокирования гликопротеидных рецепторов.

Анализ данных литературы показал, что поражение микроциркуляторного русла и перфузии миокарда является независимым предиктором неблагоприятных исходов**.** Синдром No-Reflow имеет комплексный патогенез, что обуславливает необходимость комплексной профилактики его развития. Длительность ишемии определяет степень ишемического и последующего реперфузионного поражения, а наличие

тромботических изменений – дистальную эмболию. При развитии синдрома No-Reflow в процесс вовлекается коронарная артерия на эпикардиальном и микроциркуляторном уровне, а также миокард – на тканевом и клеточном уровнях. Не смотря на многочисленные, ранее выполненные, исследования с применением различных механических и фармакологических способов лечения синдрома No-Reflow, решение вопросов его профилактики не могут считаться окончательно решенными.

Глава II.

2.1. Материал и методы исследования

С сентября 2011 по декабрь 2014 в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» было выполнено более 3100 диагностических коронароангиографий больным с ОКС, которым одномоментно проведено 1454 ЧКВ. Из всех больных в процессе чрескожных коронарных вмешательств эптифибатид применялся у 512 пациентов, мануальная тромбаспирация у 397 пациентов.

Показаниями к проведению экстренного ЧКВ служили развитие типичных ангинозных болей в грудной клетке в течение предшествующих 12 часов и наличие ишемических изменений на ЭКГ. Ангиографические исследования и коронарные вмешательства проводились на цифровых ангиографических комплексах Advantix LCV PLUS и Innova 2100 производства General Electric. Анализ изменений реполяризации сердца проводился на станции физиологического мониторинга GE Mac Lab Cardio Lab с использованием стандартного программного обеспечения.

Для проведения ЧКВ все больные были госпитализированы в экстренном порядке и были доставлены бригадой скорой медицинской помощи непосредственно на рентгенохирургическое отделение или предварительно в реанимационное отделение. До выполнения эндоваскулярного вмешательства всем пациентам выполнялась ЭКГ и производился забор крови на клинические и биохимические анализы, маркеры некроза миокарда, маркеры гепатитов В и С. На до госпитальном этапе больные получали ацетилсалициловую кислоту (250 мг), нагрузочную дозу клопидогреля или тикагрелора (600мг и 180мг, соответственно), гепарин 70-100 Ед/кг, бета – адреноблокаторы, а так же проводилась инфузионная терапия 0,9% раствором хлорида натрия. Ангинозные боли купировались наркотическими анальгетиками.

Критериями включения больных в исследование были:

1) типичные ангинозные боли в грудной клетке, продолжительностью более 30 минут

2) подъем сегмента ST на 1 мм в двух и более в отведениях

3) давность появления ангинозных болей менее 12 часов

4) массивный тромбоз коронарной артерии по данным селективной коронароангиографии

5) всем больным выполнялась мануальная тромбаспирация

6) имелись показания к использованию блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa - эптифибатида

Критериями исключения из исследования были:

1) кардиогенный шок

2) необходимость имплантации 2 и более коронарных стентов

3) необходимость выполнения постдилатации коронарного стента

В соответствии с выделенными критериями в анализ включены 143 больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST, 101 мужчина и 42 женщины, которым в процессе экстренного ЧКВ, была выполнена мануальная ТА с последующей имплантацией коронарного стента, а в качестве тромболитической терапии использовался эптифибатид.

Все обследованные больные были разделены на две основные группы сопоставимые по возрасту, полу и характеру поражения коронарных сосудов в зависимости от способа введения болюсной дозы эптифибатида.

Группу интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида составили 74 больных: 53 мужчины и 21 женщина, средний возраст – 61,3 ±8,7 года. Во вторую условно контрольную группу внутривенного введения было включено 69 больных: 48 мужчин и 21 женщина, средний возраст – 63,6 ± 8,6 года. Распределение обследованных больных в зависимости от пола и возраста представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от возраста и пола

возраст	40-49	50- 59	60 -69	70-79	итого
мужчины	13 (9,1%)	29 (20,3%)	41 (28,7%)	17 (11,9%)	101 (70,6%)
женщины	1 (0,7%)	9 (6,3%)	18 (12,6%)	15 (10,5%)	42 (29,4%)
всего	14 (9,8%)	38 (26,6%)	59 (41,3%)	32 (22,4%)	143 (100%)

В исследование не были включены больные, которым было имплантировано более 2-х коронарных стентов, выполнена постдилатация стента, а так же больные с кардиогенным шоком. Этапы отбора больных для включение в исследование представлена на диаграмме 1.

Диаграмма 1. **Этапы отбора больных для включения в исследование**

2.2. Клинические характеристики пациентов.

Артериальная гипертензия в анамнезе была установлена у 52 (71,2%) больных в группе интракоронарного введения препарата и у 53 (76,8%) в контрольной группе, дислипидемия у 57 (76,0%) и у 54 (78,2%), курение у 48 (65,8%) и у 39 (56,5%) пациентов, соответственно. Наличие сахарного диабета в анамнезе было отмечено у 26 (35,6%) больных в группе интракоронарного введения и у 20 (29,0%) в контрольной группе внутривенного введения. Впервые возникший эпизод ангинозных болей был диагностирован у 46 (61,7%) больных в группе интракоронарного введения эптифибатида и у 50 (68,2%) больных в группе внутривенного введения. Анамнестически диагноз ИБС (ОИМ или стенокардия напряжения) был ранее установлен у 28 (38,3%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и у 19 (31,8%) – в группе внутривенного введения. Длительность клиники стенокардии варьировала от 2 месяцев до 4,5 лет. Ранее были стентированы 2 больных в группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида. Больных после выполненного АКШ в настоящем исследовании не было. 25 больных (33,8%) принимали ацетил - салициловую кислоту в исследуемой группе перед госпитализацией и 19 (31,8%) больных - в контрольной группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида, что свидетельствовало о наличии толерантности к действию аспирина и недостаточной эффективности АТ с использованием пероральных препаратов. Клинические проявления нестабильной стенокардии, предшествовавшие развитию тяжелого ангинозного приступа, были у 11 (15,1%) и у 5 (7,2%) больных разных групп соответственно. Повышение маркеров некроза миокарда в первом анализе крови при поступлении в стационар, свидетельствующее о развитии дистальной эмболии частицами тромба до развития тромботической окклюзии, было выявлено у 12 (16,4%) больных в группе интракоронарного введения и у 7 (10,1%) больных в контрольной группе. Признаки острой левожелудочковой

недостаточности определялись у 10 (13,5%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида, из них ОЛЖН Killip II класса – у 6 (8,1%), а Killip III класса – у 4 (5,4%). В группе внутривенного введения эптифибатида ОЛЖН была выявлена у 10 больных: II класс по Killip была у 7 (10,1%) пациентов, III класс по шкале Killipy 3 (4,3%) больных. Данные о клинических характеристиках больных выделенных групп представлены в таблице 5.

Таблица 5

Клинические характеристики обследованных больных

Клиническая характеристика больных

	Группа интракоронарного введения	**Группа внутривенного введения**
Мужской пол	**53 (71,6%)**	**48 (69,5%)**
Женский пол	**21 (28,4%)**	**21 (30,5%)**
Возраст	**61,3 +- 8.7**	**63,6 +- 8.4**
Сахарный диабет	**26 (35,6%)**	**20 (29,0%)**
Артериальная гипертензия	**52 (71,2%)**	**53 (76,8%)**
Курение	**48 (65,8%)**	**39 (56,5%)**
Дислипидемия	**57 (76,0%)**	**54 (78,2%)**
ОИМ/Стенокардия напряжения ранее Нестабильная стенокардия до ОИМ	**17 (23,2%)** **11 (15,1%)**	**14 (24,6%)** **5 (7,2%)**
Повышение кардиомаркеров при поступлении	**12 (16,4%)**	**7 (10,1%)**

2.3. Методика выполнения чрескожного коронарного вмешательства

С целью обеспечения артериального доступа выполнялась пункция и катетеризация правой бедренной или лучевой артерии по методике Seldinger,

после чего устанавливался артериальный интрадъюсер 6Fr. Выбор между феморальным и трансрадиальным доступом осуществлялся оперирующим хирургом в зависимости от опыта выполнения трансрадиальных вмешательств и анатомических особенностей больного. Первым этапом вмешательства было выполнение катетеризации и селективной ангиографии инфаркт не связанной артерии диагностическим катетером 5 – 6Fr в 2-3 проекциях. В наших исследованиях стандартными диагностическими катетерами являлись: JR 4 при катетеризации правой коронарной артерии, JL 3.5 при трансрадиальном доступе и JL4 – при феморальном доступе левой коронарной артерии. Одновременно, ассистент подготавливал проводниковый катетер для катетеризации инфаркт-связанной артерии. Обычно, для катетеризации правой коронарной артерии использовался проводниковый катетер JR4, диаметром 6Fr с боковыми отверстиями. Для выполнения коронарного стентирования в бассейне ЛКА использовался проводниковый катетер с контр-латеральной поддержкой (back-up support), диаметром 6Fr без боковых отверстий, типа XB 3.5, EBU 3.5-3.75 или CLS 3.0 - 3.5. После установки проводникового катетера соосно устью коронарной артерии, выполняется ангиография в одной проекции с целью определения уровня и степени тромбоза коронарной артерии. Использовалось мануальное введение неионныех рентгеноконтрастныех препаратов (Йоверсол или Йопромид) с содержанием 350 -370мг соединений йода. Предварительно подогретый до 37^0 С контрастный препарат, в количестве 6-8 мл для ЛКА и 4-6 мл для ПКА вводился в ручную с силой, необходимой для получения тугого заполнения артерии. Затем в дистальное русло проводился управляемый коронарный проводник промежуточной жесткости и без гидрофильного/полимерного покрытия.

Важнейшим этапом ЧКВ являлась оценка состояния коронарного русла. Ангиометрию проводили с помощью компьютерной программы количественного ангиографического анализа коронарных артерий (ОСА), в которой морфологические характеристики стеноза определяли в

соответствии с классификацией ACC/AHA. Согласно этой программы выделяют три типа характеристик по которым оценивается длина пораженного сегмента, проксимальная извитость коронарной артерии, наличие кальциноза, ангуляции или зоны бифуркации коронарной артерии. Классификация поражений инфаркт-ответственной коронарной артерии

Характеристики типа «А»: длина стеноза менее 10 мм, отсутствует извитость коронарной артерии в проксимальном сегменте, отсутствие кальциноза коронарной артерии в стенозированном участке, отсутствие деления (бифуркации)

Характеристики типа «В»: длина стеноза более 10мм и менее 20мм, незначительная проксимальная извитость коронарной артерии, умеренный кальциноз, наличие бифуркации.

Характеристики типа «С»: длина стеноза более 20мм, выраженная проксимальная извитость коронарной артерии, выраженный кальциноз, хроническая окклюзия коронарной артерии.

Результатом коронарографии являлось заключение о степени и характере стенозирования инфаркт-ответственной коронарной артерии. Следующим этапом ЧКВ являлась мануальная тромбаспирация, которая в зависимости от конкретных задач определенных непосредственно в процессе исследования, была выполнена у всех включенных в исследование пациентов.

Алгоритм определения показаний к выполнению мануальной ТА и характеру её проведения представлен на диаграмме 2.

2.4. Методика мануальной тромбаспирации

Аспирационный катетер последовательно присоединялся к трех-ходовому крану и аспирационному шприцу, промывался гепаринизированным физиологическим раствором и подводился по коронарному проводнику к зоне тромботических изменений. Проводниковый катетер устанавливался таким образом, что бы обеспечить достаточную поддержку при продвижении аспирационного катетера.

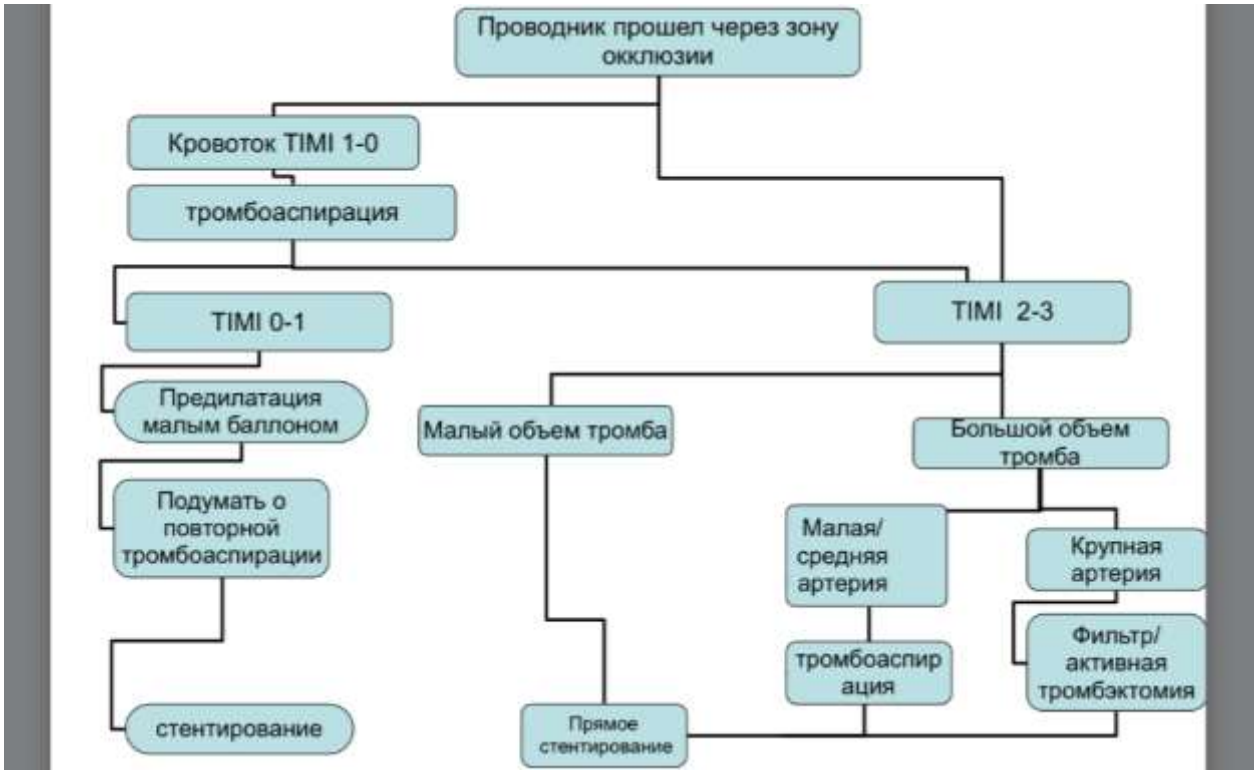

Диаграмма 2 **Алгоритм определения показаний к выполнению мануальной тромбаспирации.**

1. При невозможности пройти зону окклюзии, необходимо было выполнить баллонную ангиопластику катетером небольшого диаметра (1.5-2.0мм).

2. Для предотвращения дистальной эмболии аспирацию начинали проксимальнее зоны тромбоза.

3. При внезапном прекращении поступления крови в незаполненный шприц, необходимо было извлечь и промыть аспирационный катетер, так как его отверстие могло быть обтурировано крупным тромбом.

4. С целью профилактики системной эмболии, наиболее грозным осложнением, которой является ишемический инсульт, кончик проводникового катетера должен был интубировать коронарную артерию на несколько миллиметров и аспирация крови должна была продолжаться до полного удаления катетера.

5. После окончания тромбаспирации необходимо было промыть проводниковый катетер.

2.5. Режим дозирования эптифибатида

Стандартной схемой применения блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa является его болюсное введение с последующей инфузией препарата продолжительностью 12-96 часов. Эффективность такой схемы была впервые показана в исследовании EPIC и подтверждалась в последующих клинических исследованиях, однако большинство из таких исследований проводилось в 90-е годы XX века, до рутинного использования коронарных стентов и эффективных пероральных антитромбоцитарных препаратов. Использование клопидогреля и тикагрелора в настоящее время позволяет получить быстрый и надежный антитромбоцитарный эффект, что снижает необходимость в длительной инфузии препарата. Эффективность такого подхода показана в исследовании BRIEF-PCI, в котором сравнивались результаты лечения 624 больных с ОКС с сокращенным до 2-х часов и стандартным (18 часов) временем инфузии эптифибатида по окончании ЧКВ [76].

Интеркоронарный или внутривенный способ введения болюсной дозы 180 мкг/кг эптифибатида в наших исследованиях определялся оперирующим хирургом. После введения болюсной дозы инфузия эптифибатида в дозировке 2 мкг/кг/мин продолжалась в течение процедуры и до 2-4 часов после ее окончания. После выполнения мануальной тромбаспирации, интракоронарно дробно вводился нитроглицерин в дозировке 100–300 мкг (в зависимости от артериального давления), затем – болюсная доза эптифибатида и через 2-3 минуты выполнялась контрольная ангиография в 2-3 проекциях для оценки коронарного кровотока и определения диаметра и длины требуемого стента.

Коронарное стентирование

Коронарный стент имплантировался в измененный участок в соотношении 1:1 с референтным диаметром артерии. Давление, необходимое для имплантации стента не превышало 12-14 атмосфер. Для стентирования коронарных артерий в нашей работе использовались голометаллические стенты (BMS) "Driver" (производство компании Medtronic, США), "ProKinetic" (производство компании Biotronic, Швейцария), в качестве стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием (DES) применялись стенты "Promus Element/Premier" (производство компании Boston Scientific, США) и "Resolute Integrity" (Medtronic, США). После имплантации стента повторно интракоронарно вводился нитроглицерин и выполнялась контрольная ангиография для оценки состояния коронарного кровотока и контрольное исследование степени миокардиального кровотока по шкале TIMI и перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade.

Ангиографический результат считался удовлетворительным, если остаточный стеноз после стентирования составлял менее 20%. При этом не было выявлено осложнений выполненного исследования в виде перфорации, диссекции, тромбоза или эмболии дистального русла коронарной артерии. Неудовлетворительным ангиографическим результатом считали наличие выраженного остаточного стеноза (>20% после стентирования), кровоток по дилатированной артерии менее 3 степени по шкале TIMI, развитие выраженной диссекции артерии (типа C - F), перфорации коронарной артерии, ОИМ.

2.6. Ангиографическая оценка степени кровотока и степени тромбоза в эпикардиальной артерии

С целью ангиографической оценки эпикардиального кровотока в инфаркт-ответственной артерии использовались критерии шкалы исследования TIMI, которая позволяла оценить степень восстановления кровотока в градации от 0 до 3 степени. Где 0 степень соответствует отсутствию кровотока, 3 степень – полному его восстановлению, а 1 и 2

степень соответствуют частичному заполнению коронарного русла. Критерии оценки эпикардиального кровотока представленны в таблице 6.

Таблица 6

Классификация эпикардиального кровотока. Шкала TIMI Flow Grade

Классификация эпикардиального кровотока.	
TIMI 0	отсутствие антеградного кровотока
TIMI 1	частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии
TIMI 2	контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла
TIMI 3	нормальный кровоток

Применение шкалы TIMI позволило стандартизировать оценку результатов интракоронарных вмешательств. Данное обстоятельство было подтверждено в исследовании PAMI, при анализе результатов ЧКВ у 3362 больных, среди которых только у 232 (6.9%) была выявлен кровоток менее 3 степени. Мультивариативный анализ позволил определить независимые факторы снижения коронарного кровотока (степень 0-2 по шкале TIMI): возраст старше 70 лет, сахарный диабет, ангинозные боли при поступлении, снижение фракции выброса ЛЖ менее 50%, исходная степень кровотока 0-1. Ранее выявлена взаимосвязь между степенью восстановленного кровотока и клиническими результатами: госпитальной смертностью, 12 месячной смертностью от всех причин и MACE через 12 месяцев, результаты представлены на схеме [118]. Методика ангиографической оценки кровотока в эпикардиальной артерии (TIMI Grade Flow) позволяла достоверно оценить степень восстановления кровотока в градации от 0 до 3 степени. Где 0 степень соответствует отсутствию кровотока, 3 степень – полному его восстановлению. 1 и 2 степени соответствуют частичному заполнению коронарного русла. Анализ ангиографических данных в исследовании

GUSTO I у больных с ОИМ после проведения системной тромболитической терапии, при введении тканевого активатора плазминогена кровоток 3 степени по шкале TIMI регистрировался на 20% чаще, чем при использовании стертокиназы. При этом смертность была всего лишь на 1.1% меньше в группе тканевого активатора плазминогена [152].

Оценка кровотока по шкале TIMI имеет следующие ограничения:

1. Субъективность. Оценка кровотока по шкале TIMI является качественным методом.

2. Время заполнения ПМЖВ ЛКА контрастным веществом существенно больше из-за большей протяженности артерии по сравнению ОВ ЛКА, что приводит к более частой оценке кровотока 2 степени по сравнению с исследованиями ПКА.

Степень тромбоза коронарной артерии определялась по общепринятой классификации исследования TIMI. У всех включенных в анализ больных были выявлены признаки массивного тромбоза коронарной артерии, соответствующие 4-5 степени. Классификация тромботических изменений по шкале TIMI thrombus grade (TTG) представлена в таблице 7.

Таблица 7

Классификация тромботических изменений по шкале исследования TIMI.

Классификация тромботических изменений. Шкала TIMI thrombus grade (TTG)	
TTG 0	Отсутствие ангиографических признаков тромбоза
TTG 1	Вероятный тромбоз. Такие ангиографические признаки, как размытость или неровность контуров сосуда, пониженная плотность контрастирования (“просветление”) либо отрицательный мениск окклюзии, являются признаками, позволяющими предположить наличие тромба, но не могут являться абсолютными критериями
TTG 2	Незначительный тромбоз: явный тромб с максимальным размером

	меньше либо равным половине диаметра сосуда
TTG 3	Умеренный тромбоз: явный тромб с максимальным размером больше половины диаметра, но меньше двух диаметров сосуда
TTG 4	Массивный тромбоз: явный тромб с максимальным размером больше либо равным двум диаметрам сосуда
TTG 5	Тотальный тромбоз коронарной артерии

В наших исследованиях мы ориентировались на предикторы No-Reflow, представленные в работе Yip H.K. et al. в 2002 г [170]:

1. «Обрыв» коронарной артерии. Вероятность развития синдрома No-reflow 52.4% vs. 10.3%, p<0.001 при других ангиографических вариантах окклюзии коронарной артерии
2. Наличие тромботических масс в коронарной артерии на 5мм проксимальнее зоны окклюзии. 37.5% vs. 3.4%, p<0.001
3. Наличие флотирующего тромба. Вероятность No–reflow – 66,7% vs. 12.7%, p<0.001
4. Отсутствие отмывания контраста дистальнее зоны окклюзии. 51.9% vs. 13.8%, p< 0.001
5. Диаметр инфаркт – связанной артерии 4 мм и более, 46.3% vs 9.6%, p< 0.001
6. Длина тромба более 3-х диаметров артерии, в случае не полной окклюзии, 51.7% vs. 3.9%, p< 0.0001 [161].

2.7. Оценка перфузии миокарда. ШкалаTIMI Myocardial Blush Grade.

Перфузия миокарда оценивалась с помощью ангиографических денситометрических критериев, используемых в шкале TIMI Myocardial Blush Grade (MBG), что позволяло рентгенологически оценить перфузию миокарда по степени поступления контраста в микроциркуляторное русло и образования затенения ткани – степени образования «румянца» в бассейне инфаркт-ответственной артерии. В этой шкале также выделяют 4 степени: MBG 0 степени –отсутствие прокрашивания миокарда, 1 и 2 степень – уменьшенная интенсивность прокрашивания миокарда, 3 – степень высокая

(нормальная) интенсивность прокрашивания, сопоставимая со степенью прокрашивания миокарда в бассейне не пораженной коронарной артерии. Восстановление нормальной перфузии миокарда характеризовалось интенсивным прокрашиванием сердечной мышцы и соответствовало 3 степени шкалы MBG, что представлено в таблице 8.

Таблица 8

Оценка перфузии миокарда по шкале Myocardial Blush Grade (TIMI MBG)

Классификация перфузии миокарда. Шкала TIMI MBG	
MBG 0	отсутствие прокрашивания миокарда контрастным веществом
MBG 1	минимальноепрокрашивания миокарда контрастным веществом
MBG 2	уменьшенное прокрашивания миокарда контрастным веществом
MBG 3	интенсивное прокрашивание миокарда контрастным веществом, сопоставимое с прокрашиванием

Для выполнения корректной оценки перфузии сердечной мышцы выполнялась селективная ангиография коронарной артерии с продолжительностью регистрации до наступления венозной фазы исследования.

2.8. Определение скорости кровотока в эпикардиальной артеии:TIMI frame count corrected (cTFC)

У всех больных определялась скорость коронарного кровотока по времени прохождения столба контрастного вещества к дистальному руслу коронарной артерии по методике cTFC. По этой методике, анализ начинался с того кадра ангиографии, когда контрастное вещество контактировало с обеими стенками артерии в приустьевой зоне. Последним являлся кадр, на котором контрастное вещество достигало стандартной конечной точки. Такими точками являлись: первая ветвь задней левожелудочковой артерии в

бассейне ПКА, наиболее дистальная ветвь маргинальной артерии в бассейне ОВ ЛКА, наиболее дистальная бифуркация в бассейне ПМЖВ ЛКА. Количество кадров, подсчитанное в бассейне ПМЖВ ЛКА, делилось на коэффициент 1,7. Применение коэффициента связано с большей длиной ПМЖВ ЛКА и позволяло сравнивать результаты измерений в коронарных артериях. В отличие от других способов оценки коронарного кровотока (шкалы TIMI, MBG – myocardial blush grade, MPG – myocardial perfusion grade), значение TIMI frame count являлось объективным количественным показателем. Несмотря на различия в протяженности и диаметре коронарных артерий, силе инъекции контрастного вещества, частоте сердечных сокращений, сердечного выброса, положения катетера, при нормальном кровотоке значение cTFC составляло от 14 до 18 кадров. Значение cTFC более 40 кадров (более 1,3 сек при скорости съемки 30 кадров в секунду) свидетельствовало о замедлении и компрометации эпикардиального кровотока и соответствовало 2 степени по шкале TIMI grade flow. Значение cTFC увеличивалось при интракоронарном введении нитроглицерина, что учитывалось при оценке результатов исследования и было внесено в протокол ЧКВ. Использование оценки скорости кровотока по шкале cTFC являлось более объективным, по сравнению с качественными методиками (TIMI flow grade, Myocardial Blush Grade, Myocardial Perfusion Grade), так как результаты не зависели от пола и возраста больного, массы тела, артериального давления, наличия факторов риска сердечнососудистых заболеваний.

2.9. Оценка сократительной способности миокарда левого желудочка и динамики сегмента ST.

При отсутствии противопоказаний, по решению оператора, в конце процедуры выполнялась вентрикулография левого желудочка. Всего вентрикулография была выполнена 43 больным: 16 в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и 27 в контрольной группе. В полость левого желудочка устанавливался катетер

Pigtail 5-6Fr, определялось конечное диастолическое давление в левом желудочке (нормальное значение менее 18 мм рт. ст.) и показатель dP/dT (нормальное значение более 1200). При выполнении вентрикулографии вводилось 40 мл рентгенконтрастного вещества со скоростью 13 мл/секунду автоматическим шприцом Medrad Mark ProVis V (США) с одновременной регистрацией в правой косой проекции (RAO 30^0), затем выполнялся анализ конечного диастолического и конечного систолического объемов, рассчитывалась фракция выброса, степень митральной недостаточности, нарушения сегментарной сократимости миокарда левого желудочка.

Всем больным в срок до 72 часов после ЧКВ было выполнено Эхо-КГ исследование по стандартному протоколу, основными показателями которого были объемы левого желудочка, фракция выброса, нарушения локальной сократимости.

Снижение сегмента ST оценивалось по соотношению амплитуды в начале и конце коронарного вмешательства. В этом исследовании ориентировались на общепринятый электрокардиографический критерий реперфузии миокарда: снижение амплитуды на 70 и более процентов свидетельствовало об эффективном восстановлении перфузии жизнеспособного миокарда и отсутствии развития синдрома No-Reflow.

Глава III

Результаты выполненных исследований

Первичное ЧКВ было выполнено у 143 больных с ОКС с целью своевременного и полноценного восстановления коронарного кровотока и перфузии миокарда, а так же предотвращения тромботических осложнений. После диагностической ангиографии в зависимости от характера и степени повреждения коронарной артерии для восстановления кровотока использовали различные способы мануальной тромбаспирации и тройной антитромбоцитарной терапии.

Все обследованные больные, включенные в исследование, были разделены на две основные группы по способу введения болюсной дозы эптифибатида: 74 больных составили группу селективного интракоронарного введения. Контрольную группу составили 69 больных с традиционным, внутривенным способом введения болюсной дозы 180 мг/ кг. У всех больных были выявлены ангиографические признаки массивного тромбоза: тромботическая окклюзия - у 139 (97,2%) больных, а массивный тромбоз 4 степени по шкале TTG – у 4 больных (2,8%).

У всех больных, включенных в исследование, в результате выполненного первичного ЧКВ по предложенной методике с мануальной ТА была достигнута реканализация коронарной артерии с успешной имплантацией одного стента. Удовлетворительным клиническим результатом первичного ЧКВ считали купирование ангинозных болей, нормализацию ЭКГ изменений (снижение подъема сегмента ST), отсутствие кардиальных интра- и послеоперационных осложнений (тромбоз стента, экстренная операция АКШ, смерть).

Коронарный кровоток оценивался ангиографической по шкалам TIMI, MBG, cTFC, степени снижения сегмента ST по данным ЭКГ, а показатели сократительной функции ЛЖ по данным вентрикулографии и Эхо–КГ.

Данные селективной коронарографии и результаты стентирования представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Данные селективной коронароангиографии и результаты стентирования

Тип кровоснабжения Правый Сбалансированный Левый	 56 (76,7%) 8 (11,0%) 10 (12,3%)	 58 (84,1%) 3 (4,3%) 8 (11,6%)
1-сосудистое поражение 2- сосудистое поражение 3- сосудистое поражение	19 (26,0%) 33 (45,2%) 21 (28,8%)	21 (30,4%) 34 (49,3%) 14 (20,3%)
ПМЖВ ЛКА ОВ ЛКА ПКА	28 (38,4%) 8 (11,0%) 38 (50,6%)	21 (30,4%) 16 (23,2%) 32 (46,3%)
Бифуркационное поражение	18 (23,3%)	15 (21,7%)
Трансрадиальный артериальный доступ	55 (75,3%)	48 (69,6%)
Стент с лекарственным покрытием (DES) Стент без лекарственного покрытия (BMS)	38 (51,4%) 36 (48,6%)	37 (53,6%) 32 (46,4%)
Длина стента	21.5 ± 5.9 мм	19.8 ± 6.8 мм
Диаметр стента	3.09 ± 0.35	3.13 ± 0.32 мм

По данным селективной ангиографии коронарных артерий правый доминантный тип коронарного кровоснабжения был выявлен в большинстве случаев у 114 (79.7%) больных, левый доминантный тип – у 18 (12.6%), сбалансированный - у 11 (7.7%). Наиболее часто, у больных 33 (45,2%) в исследуемой группе и у 34 больных (49,3%) в контрольной группе встречалось поражение 2-х коронарных артерий. Из 143 больных вмешательство в бассейне передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ ЛКА) выполнялось у 49 пациентов (34,2 %), в бассейне - огибающей артерии – у 24 (16,7%) и в бассейне правой коронарной артерии – у 70 (48,9%). При

стентировании коронарных артерий у 75 больных (52,4%) были использованы стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием, в остальных случаях (47,6%) имплантировались стенты без лекарственного покрытия.

Ангиографические характеристики выполненных первичных ЧКВ. Результаты морфологической оценки инфаркт-ответственной коронарной артерии представлены в таблице 10.

Таблица 10

Морфологическая оценка поражения инфаркт-ответственной коронарной артерии

	Группа интракоронарного введения	Группа внутривенного введения
Тип А	6 (8,1%)	4 (5,8%)
Тип В В1 В2	 13 (17,6%) 47 (63,5%)	 15 (21,7%) 44 (63,8%)
Тип С	8 (10,8%)	6 (8,7%)

Ангиографический результат считался удовлетворительным, если остаточный стеноз после стентирования составлял менее 20%, а также при отсутствии перфорации, диссекции, тромбоза или эмболии дистального русла коронарной артерии.

Результаты исследования включали данные ангиографической оценки коронарного кровотока и перфузии миокарда по шкалам TIMI flow grade, TIMI MBG, TIMI frame count и степени снижения сегмента ST по данным ЭКГ. Для анализа использовались данные ангиографической съемки, полученные сразу после имплантации коронарного стента. Оценка эпикардиального кровотока после имплантации стента проводилась с использованием стандартного протокола исследования TIMI, харктеристики которого представлены в таблице 11 и диаграмме 3.

Таблица11

Кровоток в инфаркт-ответственной артерии (шкала TIMI grade flow)

	TIMI 0-1	TIMI 2	TIMI 3	всего
Группа интракоронарного введения	2 (2,7%)	7 (9,5%)	65 (87,8%)	74
Группа внутривенного введения	3 (4,3%)	9 (13,1%)	57 (82,6%)	69
Итого	5	16	122	143

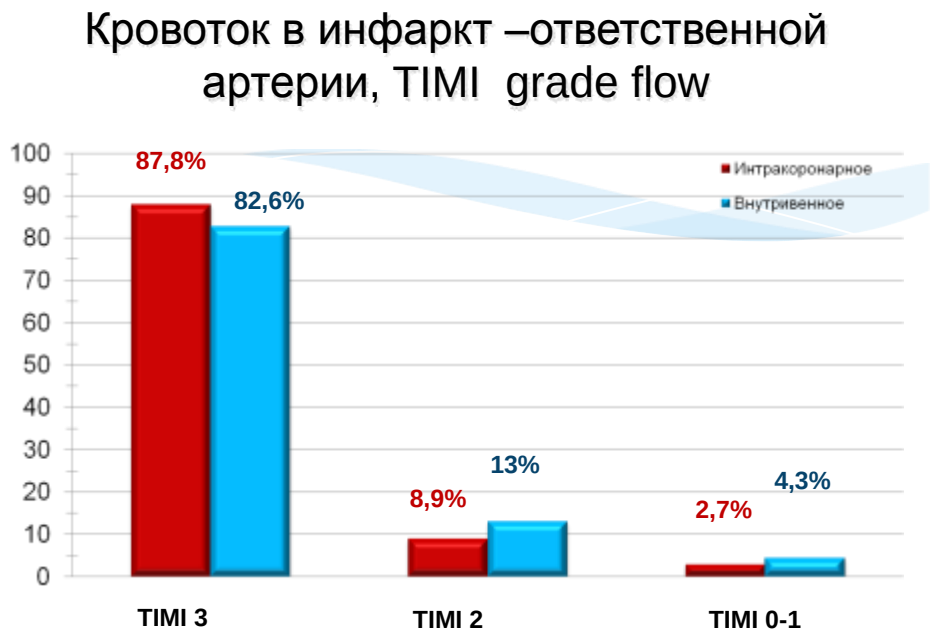

Диаграмма 3. **Кровоток в инфаркт-ответственной артерии (шкала TIMI grade flow)**

В нашем исследовании, при завершении коронарного стентирования, полноценный коронарный кровоток 3 степени по шкале TIMI определялся у 65/74 (87,8%) больных в группе интракоронарного введения и у 57/69 (82,6%) в группе внутривенного введения, что не имело статистически достоверного различия ($p<0,5$).

3.2. Оценка перфузии миокарда.

Перфузия миокарда оценивалась ангиографически, согласно критериям шкалы MBG исследования TIMI по степени прокрашивания сердечной мышцы в бассейне инфаркт-ответственной артерии во время наступления венозной фазы селективной ангиографии коронарной артерии. Значения перфузии миокарда в различных группах представлены в таблице 12 и диаграмме 4.

Таблица 12

Оценка степени миокардиальной перфузии в различных группах по шкале MBG

	MBG 0-1	MBG 2	MBG 3	всего
Группа интракоронарного введения	17 / 26,2%	18 / 27,7%	30 / 46,2%	65
Группа внутривенного введения	15 / 26,3%	19 / 33,3%	23 / 40,4%	57

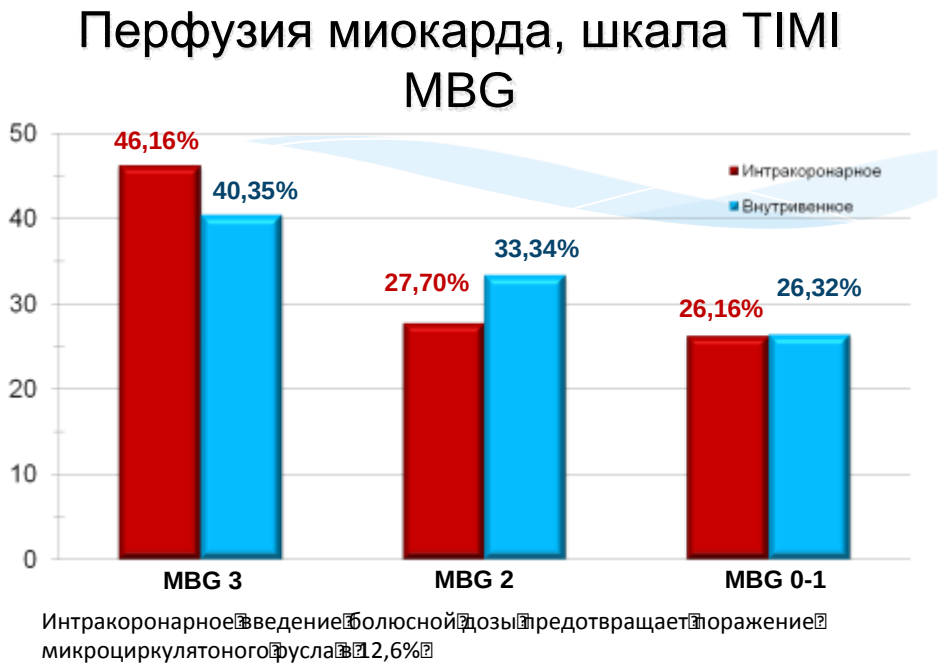

Диаграмма 4. **Перфузия миокарда по шкале MBG**

Установлено улучшение перфузии по шкале MBG в группе интракоронарного введения по сравнению с внутривенным: при которых полноценная перфузия миокарда 3 степени была выявлена – у 46,2% больных по сравнению с 40,4% в контрольной группе (p<0.5). Так же в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида реже регистрировалась сниженная степень MBG: 2 степень 28,4% vs. 33,3% и 0-1 степень у 25,7% vs. 26,3%, соответственно.

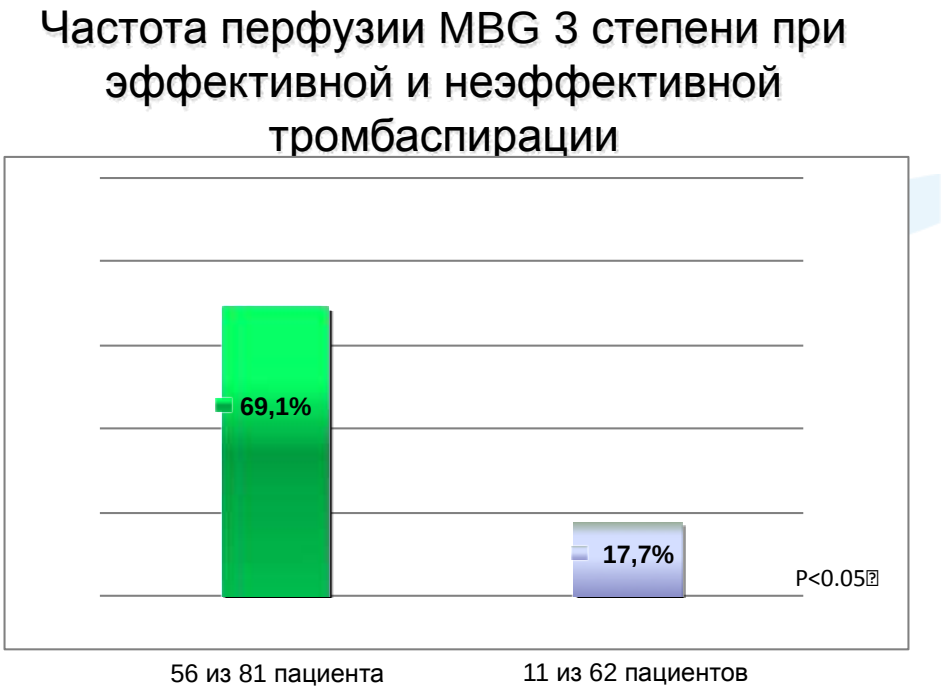

Диаграмма 5. **Частота перфузии степени MBG 3 при эффективной и неэффективной тромбаспирации.**

Выявлена взаимосвязь эффективности мануальной ТА и степенью восстановления перфузии миокарда в обеих группах. При сохранении ангиографических признаков массивного тромбоза коронарной артерии, развитии дистальной эмболии, остаточным стенозом более 95% или отсутствии удаленного материала, результат тромбаспирации считался субоптимальным. Частота неэффективной тромбаспирации была сопоставимой в обеих группах больных: в 33/74 (46%) случаев в группе

интракоронарноного введения эптифибатида и 29/69 (42%) при внутривенном введении, наиболее частым критерием неэффективности манипуляции было отсутствие аспирированного материала, что представлено на диаграмме 5. Эффективность мануальной тромбаспирации была статистически достоверным предиктором эффективного восстановления перфузии миокарда: MBG 3 регистрировалась у 59% больных с успешной и у 8% больных с неудачной тромбаспирацией ($p>0.01$).

3.3. Оценка скорости кровотока по методике TIMI frame count corrected (cTFC).

Оценка скорости коронарного кровотока по шкале cTFC показала более благоприятные результаты в группе интракоронарного введения: 24,5±6,5 кадра в сравнении с 33,0±7,0. Данные различия являются достоверно значимыми ($p<0.01$). В данном исследовании расчет значения cTFC проводился после повторного интракоронарного введения нитроглицерина, что было необходимо для достоверного определения диаметра коронарной артерии. В тоже время необходимо было учитывать, что интракоронарное введение нитроглицерина способствовало увеличению количества кадров при подсчете.

Оценка скорости коронарного кровотока по TIMI frame count corrected (cTFC) представлена на диаграмме 6.

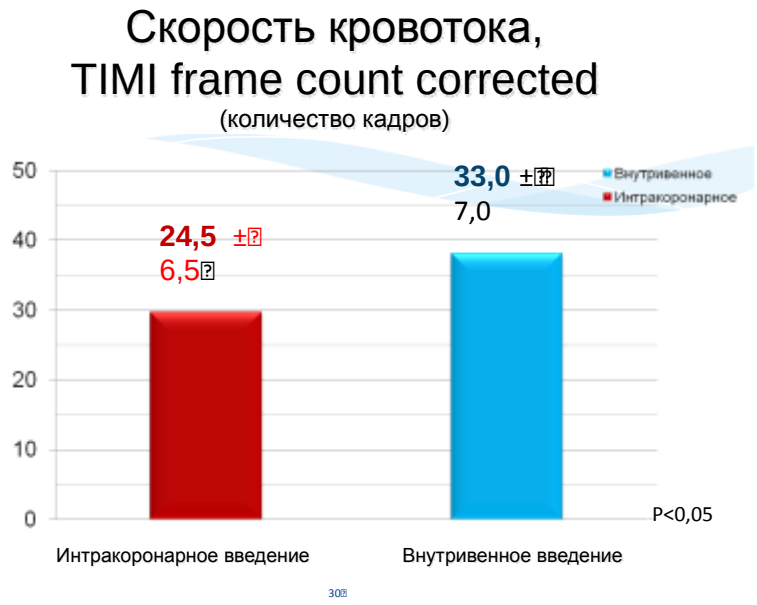

Диаграмма 6. **Скорость коронарного кровотока по TIMI frame count corrected (cTFC).**

3.4. Взаимосвязь электрокардиографических и ангиографических данных при оценке перфузии миокарда

Снижение сегмента ST оценивалось по соотношению амплитуды в начале и конце коронарного вмешательства. В этом исследовании мы ориентировались на общепринятый электрокардиографический критерий реперфузии миокарда: снижение амплитуды на 70 и более процентов свидетельствовало об эффективном восстановлении перфузии жизнеспособного миокарда и отсутствии развития синдрома No-Reflow.

Различие в процентах снижения сегмента ST в различных группах представлено на диаграмме 7.

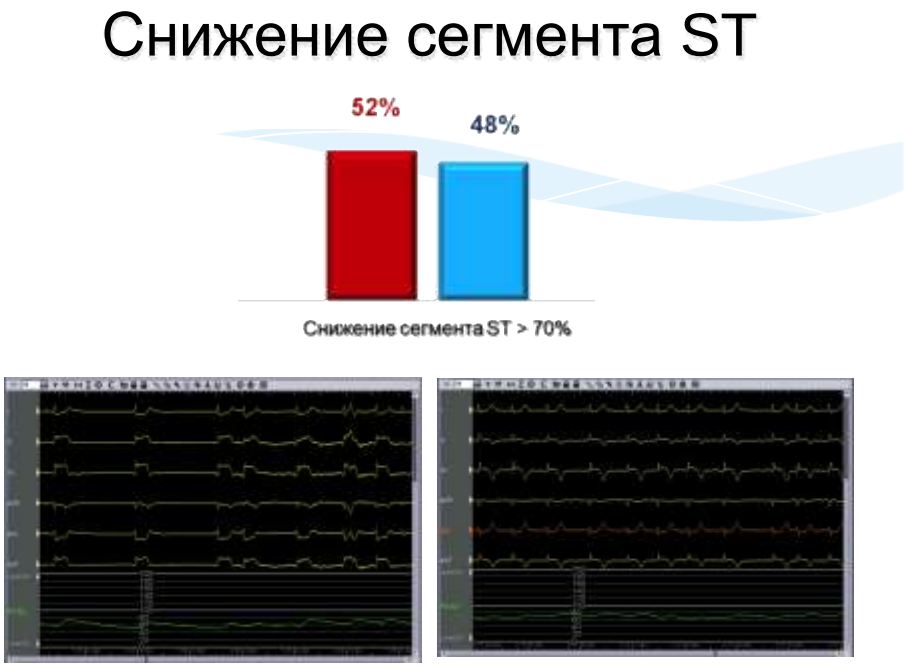

Диаграмма 7. **Снижение сегмента ST в различных группах.**

В группе интракоронарного введения снижение сегмента ST выявлено у 39 из 74 болъных (52,7%), а в группе внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида – выявлено у 33 из 69 больных (47,8%). Данное различие не являлось статистически достоверным результатом ($p<0.5$).

При достижении реперфузии с помощью коронарного вмешательства, снижение сегмента ST свидетельствовало о нормализации метаболизма в жизнеспособном миокарде. Лучшие клинические результаты у больных с быстрой нормализацией сегмента ST были связаны с большей степенью восстановления перфузии миокарда. Напротив, сохраняющиеся изменения реполяризации, у больных с восстановленным эпикардиальным кровотоком и полноценной перфузией миокарда по ангиографическим критериям, свидетельствовало о выполнении ЧКВ в период развития необратимого ишемического повреждения миокарда. Расхождение ангиографических и электрокардиографических данных объясняется тем, что при коронароангиографии оценивают проходимость эпикардиальных артерий и заполнение микроциркуяторного русла, а результаты ЭКГ позволяют оценить жизнеспособность кардиомиоцитов в ишемизированой зоне. Полное

восстановление сегмента ST в течение 30-90 минут после реканализации артерии свидетельствует об успешной реперфузии как на уровне эпикардиальной артерии, так и на уровне микроциркуляторного русла, а так же и о жизнеспособности миокарда в бассейне инфаркт–ответственной артерии. Таким образом, анализ электрокардиографических данных позволяет сделать прогностическую оценку дальнейшего течения инфаркта миокарда.

3.5. Оценка сократительной способности миокарда

Вентрикулография (ЛВГ) была проведена 43 больным. Эхо - КГ была выполнена всем больным в течение 72 часов после вмешательства. Фракция выброса левого желудочка, по данным ЛВГ, составила 46,5% в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и 48,1% у больных с внутривенным введением препарата. Фракция выброса левого желудочка по данным вентрикулографии и эхокардиографии представлена на диаграмме

.

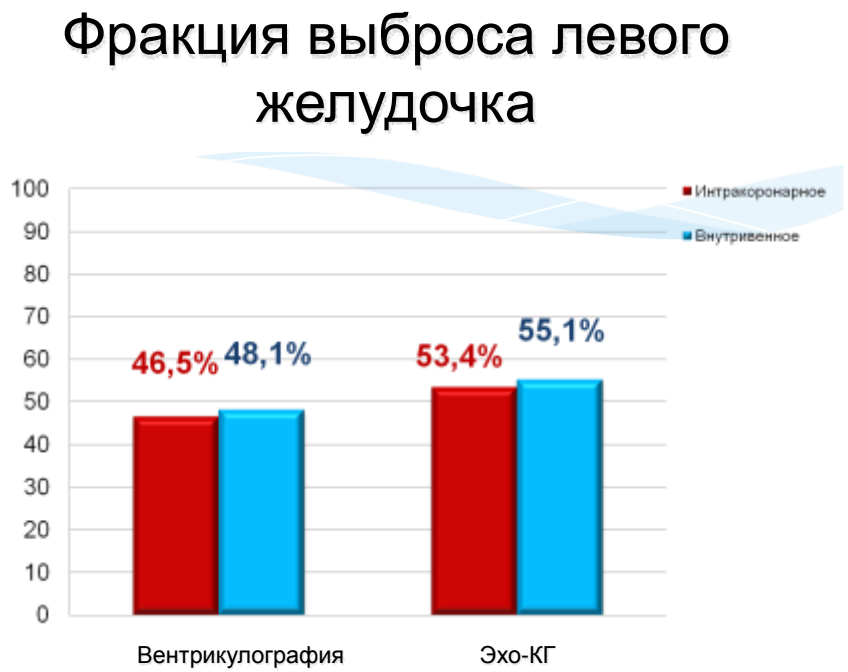

Диаграмма 8. **Фракция выброса левого желудочка.**

Необходимо отметить увеличение показателей сократимости миокарда, полученных по данным Эхо-КГ в течение первых 72 часов госпитализации: в

группе интракоронарного введения - 53,4% и 55,1% в группе внутривенного введения. Восстановление сократимости миокарда связано с обратимым характером ишемического оглушения и своевременностью выполнения вмешательства.

Комплексная рентгенологическая оценка параметров коронарного кровотока и перфузии миокарда, в сочетании с данными ЭКГ, позволила диагностировать поражение микроциркуляторного русла у 81 больного (56,6%). Более высокая частота развития синдрома NoReflow, по сравнению с данными других авторов, очевидно, связана с оценкой перфузии миокарда в первой ангиографической съемке после стентирования. В других работах для анализа использовался последний контрольный фильм. Результаты комплексного ангиографического и ЭКГ обследования больных с ОКС в различных группах представлены в таблице 13.

Таблица 13

Результаты комплексного ангиографического и ЭКГ обследования больных

		Группа интракоронарного введения	Группа внутривенного введения
Кровоток по шкале TIMI	0-1	2,7%	4,3%
	2	9,5%	13,1%
	3	87,8%	82,6%
Перфузия миокарда по шкале TIMI MBG	0-1	25,7 %	26,32%
	2	28,4%	33,34%
	3	45,9%	40,35%
Скорость кровотока по cTFC,		24,5 ± 6,5	33,0 ± 7,0
Снижение сегмента ST		52,7 %	47,8 %

3.6. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств

Введение эптифибатида в зону тромбоза коронарной артерии через аспирационный катетер не сопровождалось развитием осложнений, не требовало дополнительного инструмента, выполнялось в течение нескольких минут и не увеличило время выполнения вмешательства. Интракоронарный способ введения болюса эптифибатида часто выбирался у больных с массивным тромбозом коронарной артерии или другими известными ангиографическими предикторами синдрома No-Reflow (диаметр артерии более 3,5 мм, протяженность тромба более 2 диаметров артерии) и с компрометированным коронарным кровотоком после аспирации тромба. Отсутствие кардиальных интра - и послеоперационных осложнений (тромбоз стента, экстренная операция АКШ, смерть). Цереброваскулярных осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения), сосудистых осложнений (развитие ретроперитонеальной гематомы, ложной аневризмы или артериовенозной фистулы), почечной недостаточности или значимого кровотечения, потребовавшего проведения гемотрансфузии. Основные осложнения у вех больных, которым были выполнены ЧКВ при остром коронарном синдроме представлены на диаграмме 9.

Диаграмма 9. **Осложнения ЧКВ.**

Процедурный результат (имплантация коронарного стента) был достигнут у всех 143 больных (100%). Эффективное восстановление перфузии миокарда достигнуто у 46% и вмешательства были у 46 (92%) из 50 пациентов.

Комплексная рентгенологическая оценка параметров коронарного кровотока и перфузии миокарда, в сочетании с данными ЭКГ, позволила диагностировать поражение микроциркуляторного русла у 81 больного (56,6%). Также необходимо отметить четкую связь поражения микроциркуляторного русла и эффективности мануальной тромбасипирации, по примененным в исследовании критериям. В нашем исследовании летальных исходов при выполнении рентгеноэндоваскулярных вмешательств у пациентов групп интра-коронарного и внутривенного введения болюсной дозы эптифибатида не было. Смертность во время госпитализации составила 5,6% (8 больных). У большинства пациентов - 83 (58,0%), после выполнения ЧКВ клиника стенокардии отсутствовала и еще у 49 (34,3%) больных сохранялась начальная степень стенокардии (I ФК).

Выявлена определенная корреляция между степенью восстановления перфузии миокарда и риском развития застойной сердечной недостаточности. Подтверждено отсутствие статистически значимой разницы между группами с нормализацией ЭКГ, оцененной через 90 и 180 минут после введения тромболитического препарата, что соответствовало данным [123], в котором смертность через 30 дней составила 2.8% у больных с полным восстановлением сегмента ST, 6.0% - частичным восстановлением, 17.5% - при отсутствии восстановления сегмента ST.

У 94% больных с полным восстановлением сегмента ST, зарегистрированной через 90 минут после введения тромболитического препарата, было выявлено восстановление кровотока в инфаркт-ответсвенной артерии TIMI 3 степени. У больных без снижения сегмента ST в 32% была выявлена окклюзия коронарной артерии, а эпикардиальный кровоток TIMI 3 соответствовал у 44% пациентов.

Отсутствие снижения сегмента ST является индикатором необратимого повреждения миокарда и крайне неблагоприятным прогностическим фактором [85]. Данное обстоятельство убедительно доказано в исследовании TAPAS, в котором установлена взаимосвязь между степенью снижения сегмента ST и смертностью у больных с ОИМ.

Таким образом, селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер позволяет достичь максимальной локальной концентрации препарата в зоне тромбоза коронарной артерии. Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида не привело к развитию осложнений во время выполнения процедуры и в раннем послеоперационном периоде. Особенно важным является отсутствие нарушений сердечного ритма и отсутствие развития кровотечений. Сравнительный анализ двух выделенных групп пациентов показал существенное преимущество предложенного интракоронарного способа введения эптифибатида по сравнению с традиционным внутривенным, что позволяет своевременно и более полно купировать возможное развитие синдрома No-Reflow. Статистически значимым является восстановление скорости коронарного кровотока по ангиографическим данным cTFC и результатам снижения сегмента ST по данным ЭКГ. Так же необходимо отметить важность применения критериев эффективности мануальной тромбаспирации в ходе выполнения первичного ЧКВ, позволящие определить необходимость повторной тромбаспирации или возможность имплантации коронарного стента.

Клинические случаи

Клинический случай 1: Дезагрегация свежего тромба при остром тромбозе стента и интракоронарном введении эптифибатида.

Больной С., 76лет, поступил в СПб ГБУЗ «Городская Покровская Больница» в экстренном порядке через 5 часов после развития эпизода ангинозных болей, продолжавшихся более 40 минут.

При поступлении жалобы на слабость, отмечал повторное возникновение ангинозных болей во время транспортировки.

По данным ЭКГ: синусовый ритм 65 в 1 минуту. Эпизод парасистолического желудочкового ритма с частотой 70 в 1 минуту. Гипертрофия левого желудочка. Субэндокардиальная ишемия в области передней стенки.

Больной получил ацетил салициловую кислоту 250 мг, клопидогрель 600 мг, гепарин 5000 ед. Учитывая наличие критерия крайне высокого риска (желудочковые нарушения ритма), была выбрана ранняя инвазивная стратегия. После подготовки больной был доставлен в отделение РХМДиЛ через 1 час от начала госпитализации.

Под местной анестезией Sol. Lidocaini 1.0% была выполнена пункция и катетеризация a. femoralis dextra, установлен артериальный интрадъюсер диаметром 6 Fr.

Выполнена селективная катетеризация и контрастирование ЛКА и ПКА диагно-стическими катетерами JL4 и JR4 соответственно.

По данным коронароангиографии выявлено:

Левый тип коронароного кровоснабжения

Ствол ЛКА – широкий.

ПМЖВ ЛКА - диффузно изменена со стенозированием до степени субокклюзии в средней трети.

ОВ ЛКА – субокклюзия в дистальной трети, диаметр артерии менее 2 мм.

ПКА – гипоплазирована.

В устье ЛКА установлен проводниковый катетер JL 5b 6 Fr. В дистальное русло ПМЖВ ЛКА установлен коронарный проводник. В области субокклюзии выполнена баллонная ангиопластика катетером 2.5 х 20 мм х 8 атм. Установлен и имплантирован стент 2.75 х 26 мм х 10 атм. При контрольной ангиграфии - острая тромботическая окклюзия стента, сопровождавшаяся появлением ангинозных болей и подъемом сегмента ST в отведениях V1-4. Мы посчитали, что наиболее вероятными причинами тромбоза стента могут быть диссекция по дистальному краю стента или недостаточный терапевтический эффект антитромбоцитарных преапратов. Повторная баллонная ангиопластика – без положительного результата.

В устье ЛКА, через проводниковый катетер, была введена болюсная доза эптифибатида 180 мкг/ кг с последующей внутривенной инфузией 2 мкг/ кг/мин.

При контрольной ангиографии, через 1 минуту, - восстановление кровотока TIMI 3 степени. Принаков диссекции по дистальному или проксимальному краю стента не было выявлено при повторной ангиографии в нескольких проекциях. Инструмент удален, операция прекращена.

Рис.1 Субокклюзия ПМЖВ ЛКА в средней трети.

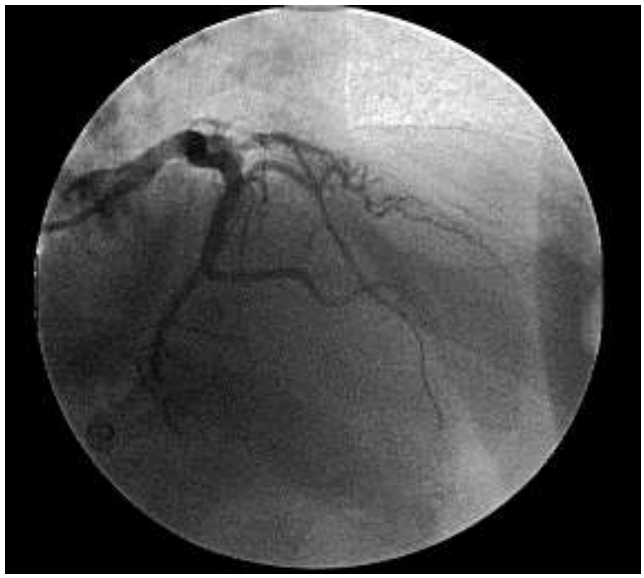

Рис.2 Позиционирование стента в зоне субокклюзии.

Рис. 3 Имплантация стента.

Рис.4 Острая тромботическая окклюзия стента.

Рис. 5 Дезагрегация тромба и восстановление кровотока в ПМЖВ ЛКА после иинтракоронарного введения эптифибатида

.

Рис. 6 Контрольная ангиография: кровоток TIMI 3, перфузия MBG 3.

Обсуждение:

толерантность к пероральным тромбоцитарным препаратам является достаточно распространенным явлением – толерантность к клопидогрелю обусловлена генетическим полиморфизмом изоферментов цитохрома Р 450, последовательно метаболизирующих клопидогрель в активное вещество и может встречаться у 20 -25% больных. Кроме того необходимо отметить, что развернутый антитромбоцитарный эффект клопидогреля наступает через 4-6

часов после приема стандартной нагрузочной дозы 600 мг. Толерантность к аспирину так же может быть обусловлена генетическим полиморфизмом, декомпенсацией сахарного диабета и конкурентным взаимодействием с НСПВС (особенно с ибупрофеном). Выполнение ЧКВ у больного с недостаточным антитромбоцитраным эффектом может сопровождаться интраоперационным тромбозом стента, что и произшло в представленном случае. Используя эптифибатид, мы расчитывали на достижение быстрой блокады рецепторов IIb/IIIa, инактивацию тромбоцитов и предовращение дальнейшего тромбоза ПМЖВ ЛКА. Однако, кроме ожидаемого эффекта, мы получили быстрое растворение свежего тромба в имплантированном стенте, что позволило успешно закончить процедуру.

Клинический случай № 2: Развитие синдрома No-Reflow при стентировании ПКА.

Больная Ш., 65 лет. Поступила в экстренном порядке в связи с впервые развившимися интенсивными ангинозными болями в грудной клетке продолжительностью более 90 минут. По данным ЭКГ – подъем сегмента ST в отведениях II, III aVF. Больная госпитализирована с диагнозом: ИБС. Острый инфаркт миокарда в области нижней стенки ЛЖ.

В анамнезе – сахарный диабет 2 типа.

После получения стандартной терапии, включавшей ацетил салициловую кислоту, нагрузочную дозу клопидогреля 600 мг и 5000 ед нефракционированного гепарина больная была доставлена в отделение РХМДиЛ (через 6 часов от начала болевого приступа).

По стандартной методике была выполнена пункция и катетеризация a. femoralis dextra, установлен артериальный интрадъюсер 6 Fr. Диагностическим катетером JL4 выполнена катетеризация и селективная ангиография ЛКА: Правый тип коронарного кровоснабжения.

Ствол ЛКА – без особенностей.

ПМЖВ ЛКА – стенозирована до 70% в средней трети (гемодинамически не значимый стеноз).

ОВ ЛКА – без особенностей.

Катетеризация и селективная ангиография ПКА выполнены через проводниковый катетер XB RCA 6 SH (стандартный проводниковый катетер JR 4 6Fr SH – безуспешно), выявлена тромботическая окклюзия в средней трети артерии. Через зону тромботической окклюзии, в дистальное русло ПКА установлен гидрофильный коронарный проводник (стандартный проводник промежуточной жесткости - безуспешно). Выполнена баллонная ангиопластика катетером 2.5 х 20мм х 10 атм. Установлен и имплантирован стент 3.5 х 28 мм х 16 атм. При контрольной ангиографии – признаков диссекции, остаточного стеноза, тромбоза не выявлено. Кровоток резко замедлен – 1-2 степень по шкале TIMI, MBG 0 степни, cTFC> 80. Развилась полная АВ блокада, артериальная гипотензия. Начата инфузия дофамина в дозе 10 мкг/кг/мин и инфузия коллоидного раствора. Выполнена пункция v. subclavia d., в полость правого желудочка установлен зонд-электрод, начата временная эндокардиальная стимуляция в режиме VVI 70 в 1 минуту. В связи с сохранением нарушений проводимости, на 14 день госпитализации был установлен постоянный электорокардиостимулятор. Больная была выписана на 21 день госпитализации.

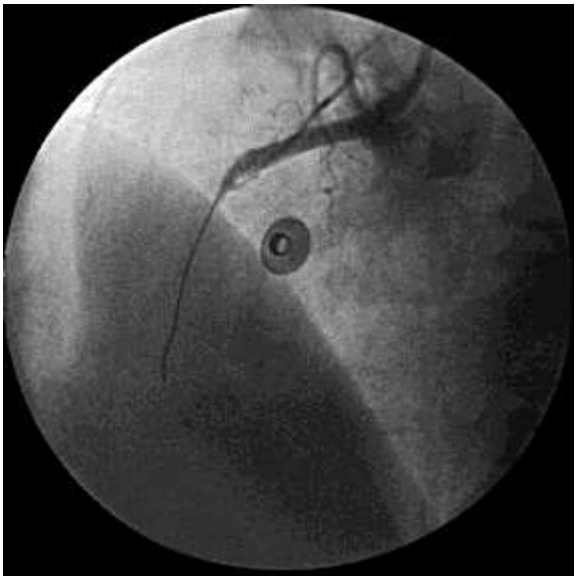

Рис. 7 тромботическая окклюзия ПКА. Коронарный проводник в зоне тромбоза.

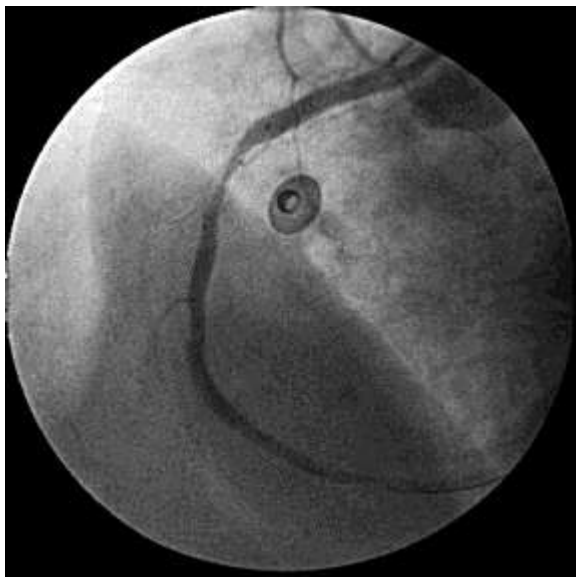

Рис. 8 Результат мануальной тромбаспирации

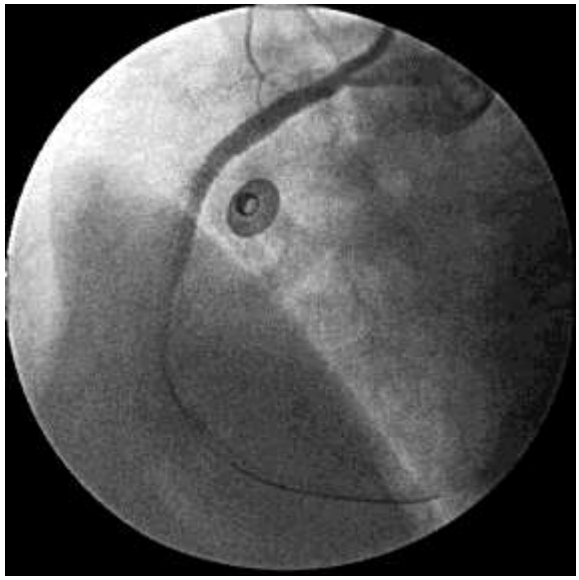

Рис. 9 Контрольная ангиография. Кровоток TIMI 2.

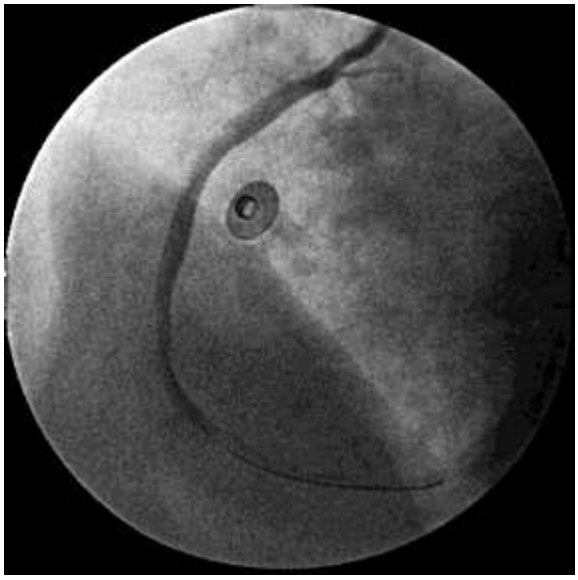

Рис.10 Контрольная ангиография. Кровоток TIMI 2.

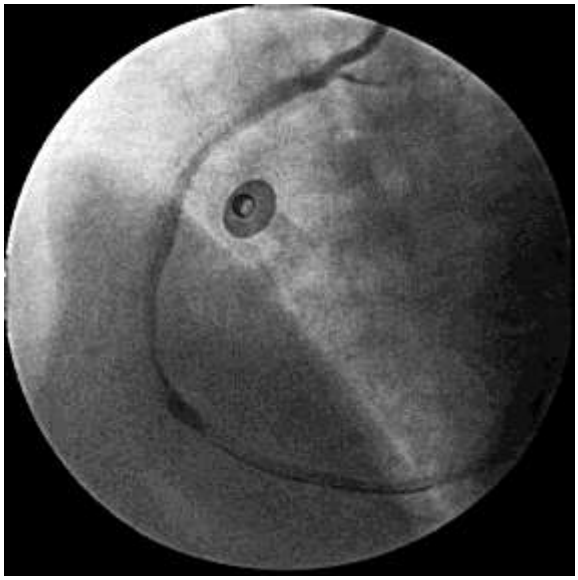

Рис. 11 Контрольная ангиография. Кровоток TIMI 2.

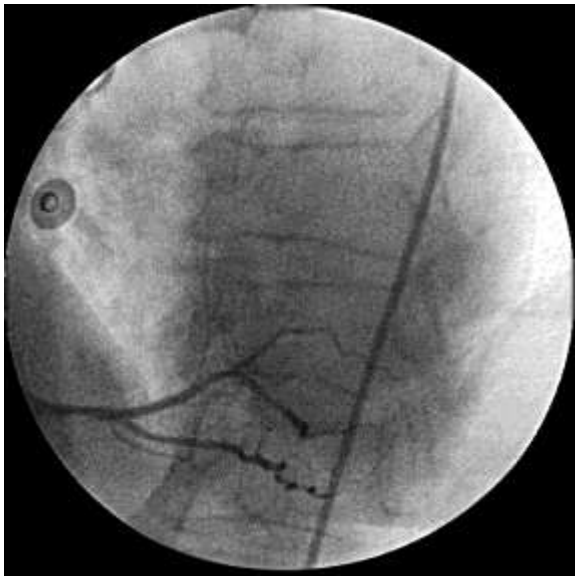

Рис. 12 Контрольная ангиография: перфузия миокарда MBG 0.

Обсуждение:

Для обеспечения максимально быстрого восстановления кровотока необходимо использовать в операционой несколько организационных приемов: оператор обеспечивает тот вид артериального доступа, который лучше выполняет (в настоящее время предпочтительным является трансрадиальный доступ) и проводит селективную ангиографию инфаркт несвязанной артерии. Одновременно ассистент собирает систему доставки коронарного стента и мониторирования инвазивного давления, которая должна быть готова к моменту выполнения 2-3 первых ангиограмм, после чего выполнятся катетеризация инфаркт-связанной артерии проводниковым

катетером с последующей установкой коронарного проводника в дистальное русло артерии. Нередко при проведении коронарного проводника через область тромботической окклюзии происходит восстановление кровотока в коронарной артерии, что позволяет выполнить прямое стентирование без мануальной тромбаспирации или баллонной ангиопластики. Для катетеризации правой коронарной артерии мы всегда используем проводниковые катетеры с боковыми отверстиями, что позволяет сохранять кровоток во время всей процедуры, даже при развитии спазма устья правой коронарной артерии или при выполнении глубокой интубации, необходимой для увеличения степени поддержки при проведении инструмента через извитой или кальцинированный участок коронарной артерии.

Развитие синдрома No-Reflow у больной произошло сразу после имплантации стента и связано с массивной дистальной эмболией частицами тромба. Артериальная гипотензия и полная атрио-вентрикулярная блокада не позволили использовать верапамил или АТФ для купирования синдрома No-Reflow. Одной из вероятных причин рефрактерной гипотензии можеть быть дистальная эмболия в ветвь острого края, которая обеспечивает кровоснабжение миокарда правого желудочка. Применение нитроглицерина в такой ситуации может резко уменьшить сердечный выброс из-за снижения венозного возврата, что приведет к ухудшению перфузии и сократительной способности остального миокарда. Таким образом поражение микроциркуляторного русла, сопровождающееся нарушениями гемодинамики и внутрисердечного проведения, практически не имеет вариантов медикаментозного лечения.

Данный клинический случай позволяет продемонстрировать как организацию выполнения первичного ЧКВ, так и возможные осложнения при стентировании тромб-содержащей бляшки.

Клинический случай № 3: Мануальная тромбаспирация и стентирование ПКА.

Больная И, 63 года.

Госпитализирована в экстренном порядке через 5 часов после развития эпизода ангинозных болей продолжительностью более 40 минут.

По данным ЭКГ: Синусовый ритм 70 в 1 минуту. Подъём сегмента ST II, III, aVF.

В анамнезе – Гипертоническая болезнь II ст., Сахарный диабет 2 типа.

После начала стандартной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии больная была доставлена в отделение РХМДиЛ.

Под местной анестезией Sol. Lidocaini 1.0% выполнена пункция и катетеризация a. ulnaris dextra (прямой и обратный тесты Аллена положительные, попытки пункции a. radialis dextra - безуспешны).

По данным коронароангиографии:

Правый тип коронарного кровоснабжения.

Ствол ЛКА – без особенностей.

ПМЖВ ЛКА – стенозирована до 70% в средней трети.

ОВ ЛКА – без особенностей.

В устье ПКА установлен проводниковый катетер JR 4 6 Fr SH, выявлена тромботическая окклюзия в средней трети. В дистальное русло артерии установлен коронарный проводник промежуточной жесткости. Выполнена мануальная тромбаспирация, получен аспирационный материал. Интракоронарно введена болюсная доза эптифибатида через аспирационный катетер. Установлен и имплантирован стент 3.0х 24 мм х 10 атм.

Ангиографический результат удовлетворительный: кровоток 3 степени по шкале TIMI, перфузия миокарда 3 степени по шкале MBG.

Левостороняя вентрикулография:

Конечный диастолический объем (КДО) = 118 см3 (нормальное значение)

Конечный систолический объём (КСО)= 56.7 см3

Фракция выброса = 52%

Митральная недостаточность 0-1 степени.

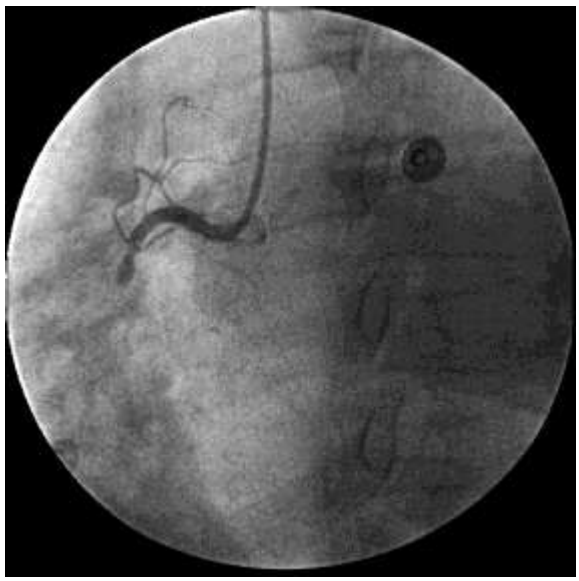

Рис. 13 Острая тромботическая окклюзия ПКА

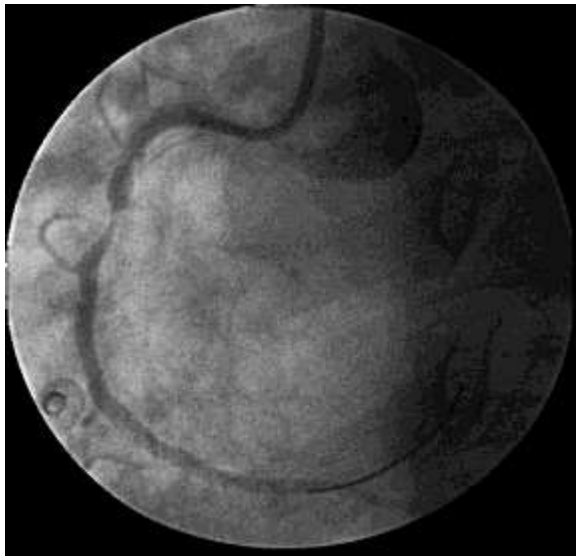

Рис. 14 Результат мануальной тромбаспирации и интракоронарного введения эптифибатида

Рис. 15 Контрольная КАГ после имплантации стента: кровоток TIMI 3.

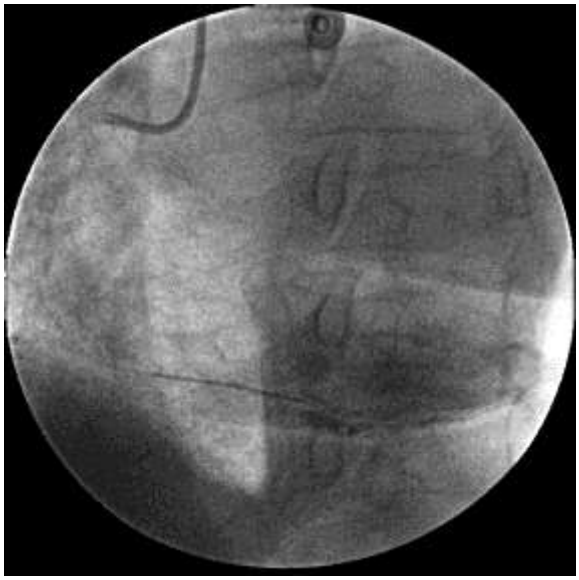

Рис. 16 Контрольная КАГ после имплантации стента: перфузия MBG 3.

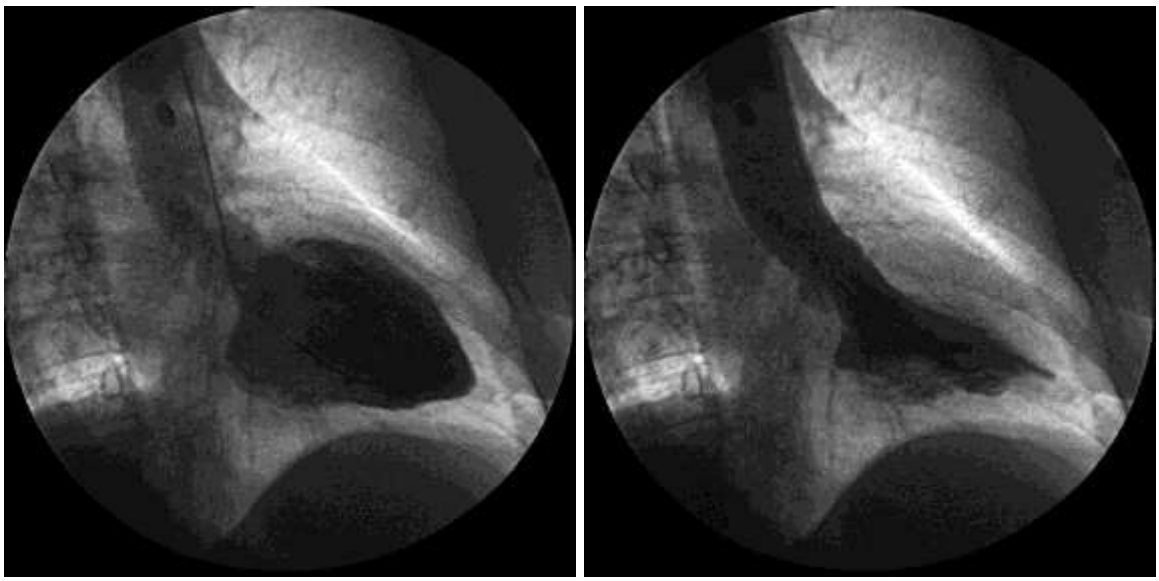

Рис. 17-18 вентрикулография: гипокинезия нижне-базального сегмента, Фракция выброса = 52%

Обсуждение:

Предпочтительным артериальным доступом при выполнении первичного ЧКВ является трансрадиальный, что обусловлено снижением риска значимого кровотечения и гемотрансфузии, и исключением риска развития ретроперитонеальной гематомы. При технических трудностях, препятствующих катетеризации a. radialis dextra, альтернативными точками доступа может являтся левая лучевая артерия или правая локтевая. Локтевая артерия имеет больший диаметр, меньше склонна к спазмированию, но располагается рядом с локтевым нервом. Выполнение гемостаза после пункции локтевой артерии должно выполняться таким образом, что бы не вызвать длительную компрессию нерва.

Вентрикулография и манометрия при выполнении первичного ЧКВ позволяет провести дифференциальную диагностику шока, выявить механические осложнения ИМ, точно определить степень митральной недостаточности, расчитать глобальную сократительную способность и определить зоны локального нарушения сократимости миокарда и, таким образом, помогает в выборе оптимального способа и объёма реваскуляризации миокарда. Данные вентрикулографии используются в

подсчете риска по шкале исследования CADILLAC и способствуют определению оптимальной продолжительности госпитализации.

Клинический случай №4: Мануальная тромбаспирация и стентирование ОВ ЛКА.

Больной Г., 68 лет посупил в экстренном порядке в связи с развитием длительных ангинозных болей в грудной клетке.

По данным ЭКГ – подъём сегмента ST в отведениях II, III, aVF. На догоспитальном этапе – транзиторная полная АВ блокада, сопровождавшаяся развитием обморочного состояния (МЭС +), падением и образованием ушибленной раны головы.

После начала комбинированной антитромбоцитарной терапии (ацетил салициловая кислота 250 мг и клопидогрель 600 мг) больной был доставлен в операционную отделения РХМДиЛ.

Выполнена пункция и катетеризация a. radialis d. по стандартной методике.

Введен болюс и начата инфузия бивалирудина (прямой ингибитор тромбина).

Выполнена катетеризация и селективная ангиография ЛКА диагностическим катетером JL 3.5 5.2 Fr:

Левый тип коронарного кровоснабжения.

Ствол ЛКА – без особенностей

ПМЖВ ЛКА – без гемодинамически значимого стенозирования

ОВ ЛКА – тромботическая субокклюзия на границе проксимальной и средней трети. Кровоток 1-2 степени по шкале TIMI. Выполнена мануальная тромбаспирация, получен аспирационный материал. Через аспирационный катетер интракоронарно введена болюсная доза эптифибатида. Установлен и имплантирован стент 3.0 х 33 мм х 14 атм. Ангигорафический результат удовлетворительный: остаточный стеноз - 0%, кровоток 3 степни по шкале TIMI, перфузия миокарда – 3 степени по шкале MBG.

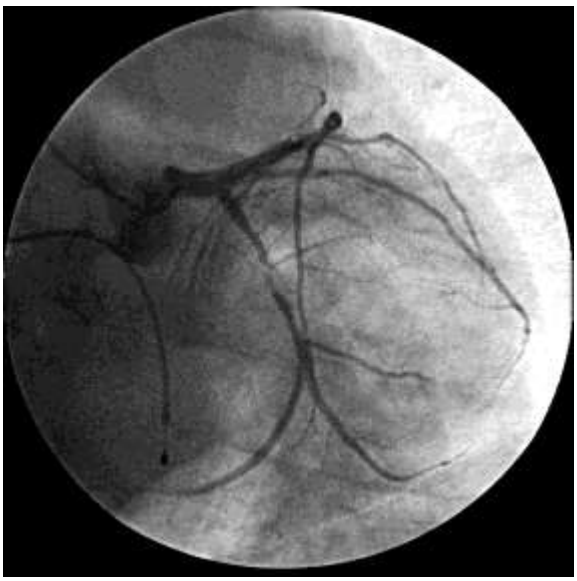

Рис. 19 Тромботическая субокклюзия ОВ ЛКА.

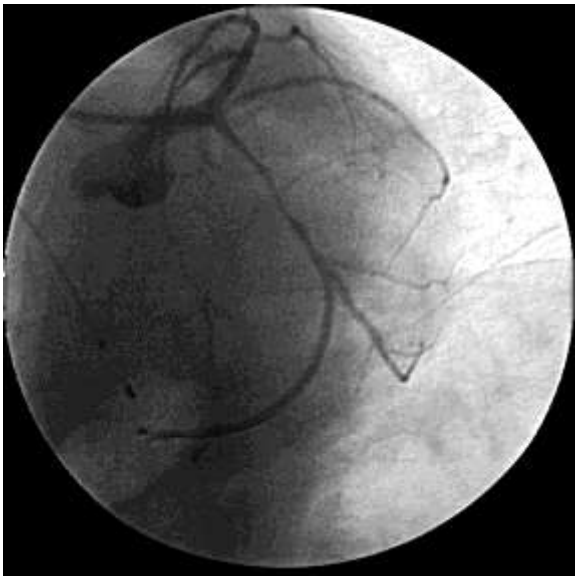

Рис. 20 Результат мануальной тромбаспирации и интракоронарного введения эптифибатида

Рис 21. Результат после имплантации стента

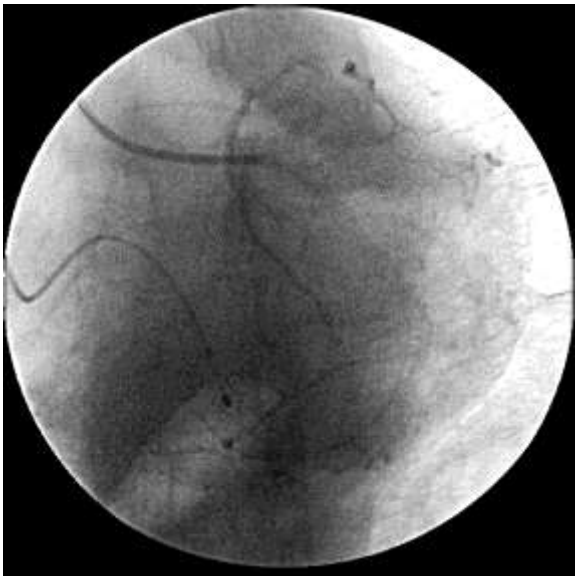

Рис 22. Перфузия миокарда MBG 3.

Обсуждение:

В настоящее время наиболее распространенной схемой антитромбоцитарной терапии при выполнении первичного ЧКВ является комбинация ацетилсалициловой кислоты и тикагрелора, который является активно действующим препаратом (не нуждается в предварительном метаболизме) с наступлением антитромбоцитарного эффекта через 40-50 минут после приёма. Однако, тикагрелор способен усугублять нарушения внутрисердечной проводимости и, поэтому, противопоказан при наличии СА и АВ блокады. В таких случаях назначается клопидогрель в дозе 600 мг, терапевтический эффект которого наступает через 4-6 часов. Для обеспечения ингибирования тромбоцитов, необходимого при стентировании,

была интрокоронарно введена болюсная доза эптифибатида через аспирационный катетер. Учитывая наличие ушибленной раны головы, пункции неприжимаемого сосуда (v. subclavia dextra) и риска перфорации правого желудочка зондом- электродом, инфузия эптифибатида не проводилась и в качестве антикоагулянтного препарата был выбран бивалирудин – прямой ингибитор тромбина с ультра коротким действием. Указанная комбинация антитромбоцитарных средств и бивалирудина позволила выполнить первичное ЧКВ как без развития кровотечения, так и без развития тромботических осложнений и поражения микроциркуляторного русла.

Клинический случай № 5: Мануальная тромбаспирация и стентирование ПМЖВ ЛКА.

Больной Ф., 43 лет госпитализирован в экстренном порядке в связи с развитием эпизода ангинозных болей продолжительностью 60 минут через 3 часа после появления болей. Ранее подобные боли не возникали.

В анамнезе – курение 1.5 – 2 пачки сигарет в день.

Наследственный анамнез отягощен по ИБС.

По данным ЭКГ – подъём сегмента ST в отведениях V1-4.

Больному было наначена стандартная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия (ацетил салициловая кислота 250 мг, тикагрелор 180 мг, нефракционированный гепарин 5000 ед), после чего больной был доставлен в операционную отделения РХМДиЛ.

Выполнена пункция и катетеризация a. radialis dextra.

Катетеризация и селективная ангиография ПКА:

Правый тип коронарного кровоснабжения.

ПКА – без гемодинамически значимого стенозирования.

В устье ЛКА установлен проводниковый катетер Radial SH 6Fr.

В дистальное русло ПМЖВ ЛКА установлен коронарный проводник промежуточной жесткости. Выполнена мануальная тромбаспирация, получен аспирационный материал. Интракоронарно, через аспирационный катетер,

введена болюсная доза эптифибатида. Установлен и имплантирован стент 3.5 х 24 мм х 14 атм.

Ангиографический результат удовлетворительный: остаточный стеноз 0%, признаков диссекции нет, кровоток 3 степени по шкале TIMI, перфузия миокарда -3 степени по шкале MBG.

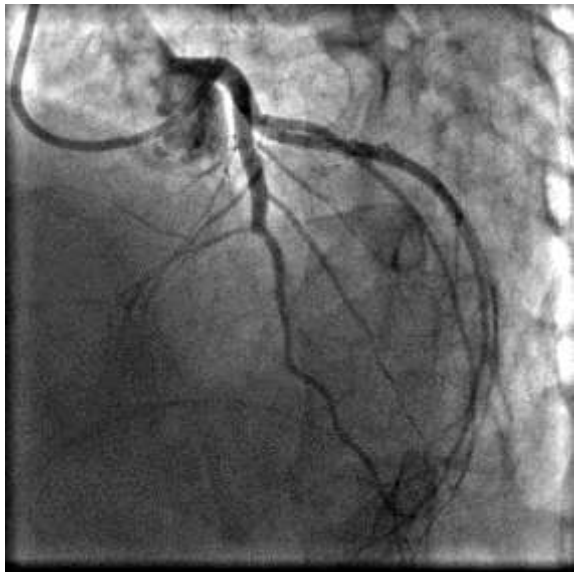

Рис. 23 Острая тромботическая окклюзия в средней трети ПМЖВ

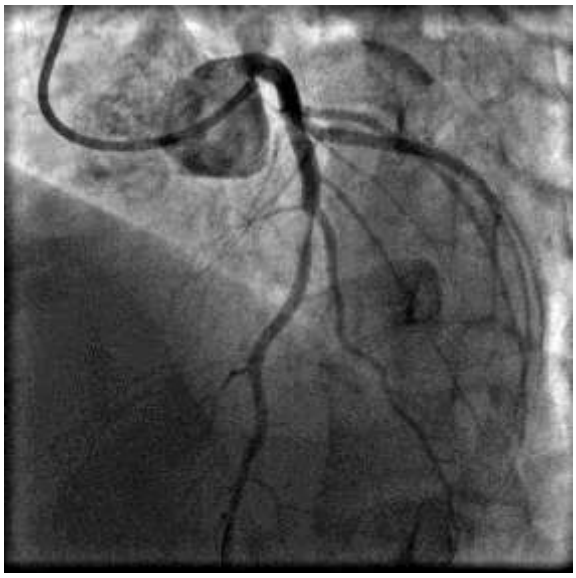

Рис. 24 Результат мануальной тромбаспирации и интракоронарного введения эптифибатида.

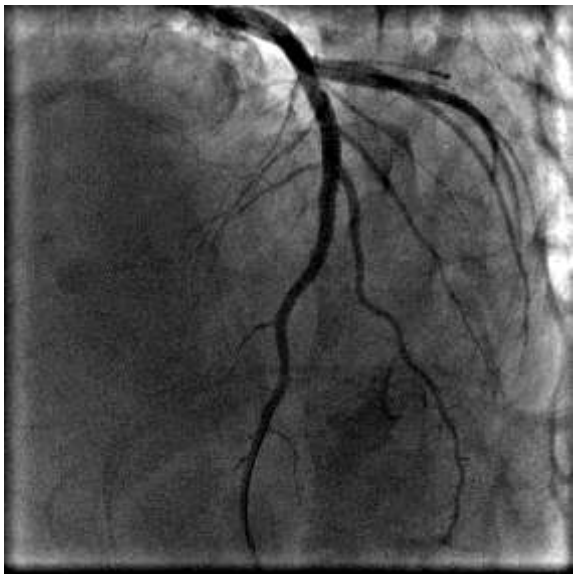

Рис 25. Результат после имплантации стента

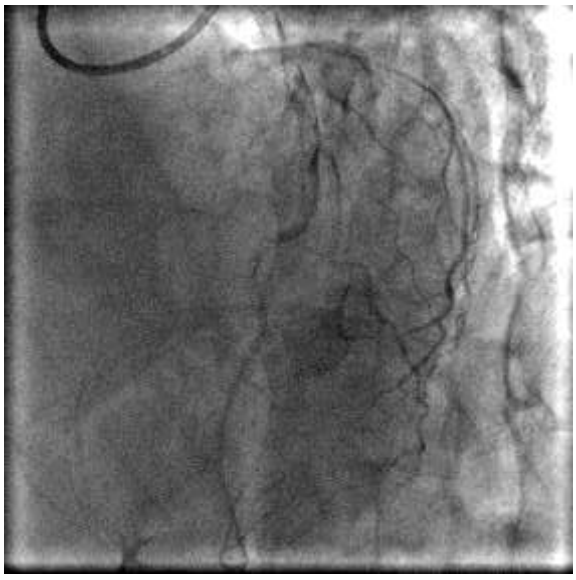

Рис 26. Перфузия миокарда MBG 3.

Обсуждение:

Эффективность первичного ЧКВ определяется своевременным и полноценным восстановлением перфузии миокарда.

Клинический случай №6: Случай развития дистальной эмболии при выполнении мануальной тромбаспирации и стентирования ОВ ЛКА.

Больной С., 54 лет поступил с диагнозом ИБС. ОКС с подъёмом сегмента ST через 4 часа после появления ангинозных болей.

ЭКГ: Синусовая брадикардия 50 в 1 минуту. Подъём сегмента ST в отведениях I, II, III, aVL.

После стандартной подготовки и получения антитромбоцитарных препаратов (ацетил салициловая кислота 250 мг и тикагрелор 180 мг), больной поступил в отделние РХМДиЛ.

По стандартной методике произведена пункция и катетеризация a. radialis dextra, установлен интрадъюсер 6 Fr.

По данным коронароангиографии :

Левый тип коронарного кровоснабжения.

Ствол ЛКА – трифуркация.

ПМЖВ ЛКА – стенозирована до 80% в проксимальной трети.

ОВ ЛКА – тромботическая окклюзия в проксимальной трети.

ПКА – гипоплазирована.

В устье ЛКА установлен проводниковый катетер VL 3.0 6 Fr.

В дистальное русло ОВ ЛКА установлен коронарный проводник промежуточной жесткости. Выполнена манульная тромбаспирация, аспирационный материал не получен. При контрольной ангиографии выявлена массивная дистальная эмболизация – смещение тромботических масс в дистальнее в зону бифуркации. Выполнена эффективная повторная тромбаспирация в дистальном русле и интракоронарное введения эптифибатида. Имплантирован стент 3.5 Х 28 мм Х 12 атм.

Ангиографический результат удовлетворительный: остаточный стеноз 0%, признаков диссекции нет, кровоток 3 степени по шкале TIMI, перфузия миокарда -2 степени по шкале MBG.

Рис. 27 Острая тромботическая окклюзия ОВ ЛКА

Рис. 28 Макро-эмболия в дистальное русло при выполнении ТА.

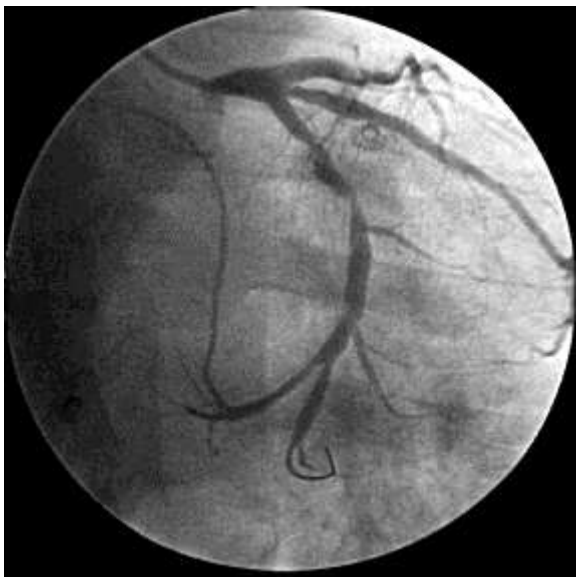

Рис. 29 Результат повторной ТА и интракоронарного введения эптифибатида.

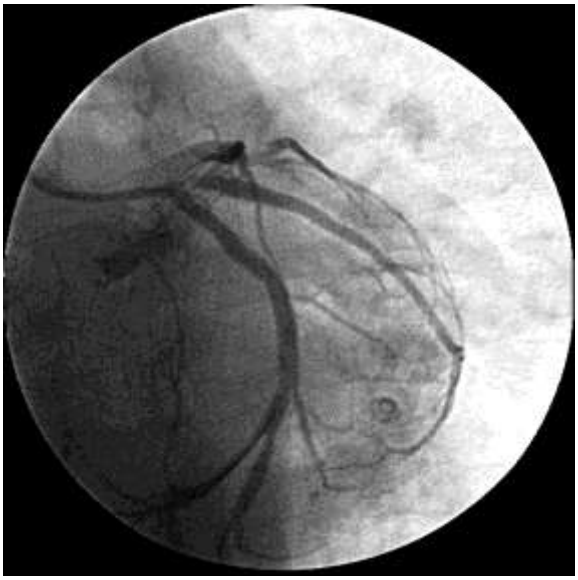

Рис. 30 Результат после имплантации стента. Кровоток TIMI 3

Рис. 31 перфузия миокарда 2 степени по шкале MBG.

Обсуждение:

Эффективное выполнение мануальной ТА требует тщательного соблюдения методики – продвижение катетера вперед по коронарной артерии с целью аспирации тромботических масс должно сопровождаться постоянным поступлением крови в шприц. При прекращении рефлюкса крови продвижение катетера вперед должно быть остановлено и возобновлено только при повторном поступлении крови в шприц, которое свидетельствует об эффективной аспирации. Удаление аспирационного катетера из коронарной артерии также должно проводится с свободным рефлюксом крови, что позволяет минимизировать риск эмболического инсульта.

Глава IV.
Обсуждение

ЧКВ у больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST должно быть направлено на полное восстановление кровотока, как в эпикардиальных артериях, так и в сосудах микроциркуляторного русла сердца, чтобы уменьшить зону некроза сердечной мышцы и, соответственно, риск развития больших кардиальных осложнений. Однако восстановление кровотока в эпикардиальной артерии не является эквивалентом восстановления перфузии миокарда и прекращения ишемии из-за возможного развития синдрома No-Reflow. Поражение микроциркуляторного русла является самым распространенным осложнением, первичного ЧКВ, которое способствует сохранению ишемии и нивелирует положительный эффект вмешательства.

Основные механизмы патогенеза синдрома No-Reflow связаны с возможной дистальной эмболией и ишемией, которая приводит не только к поражению сократительного миокарда, но и поражению эндотелия пре-артериол и капилляров. Риск развития дистальной эмболии пропорционален степени и характеру тромботических изменений в артерии. Стойкая ишемия миокарда, возникающая при синдроме No-Reflow, приводит к расширению зоны некроза, снижению насосной функции сердца и развитию сердечной недостаточности. Степень ишемического и реперфузионного поражения связана с продолжительностью окклюзии коронарной артерии. Взаимосвязь между длительностью ишемии, ухудшением перфузии миокарда и увеличением смертности была доказана как для больных, получивших тромболитическую терапию, так и для больных, которым было выполнено первичное коронарное вмешательство [62, 80]. При развитии синдрома не восстановления большое значение имеет длительность ишемии и степень стенозирования крупной ветви эпикардиальной артерии. Одной из возможных причин развития феномена «No-Reflow» может быть чрезмерное

раскрытие стента в процессе ЧКВ, особенно если поражение коронарной артерии исходно характеризуется отложением липидов, надрывами бляшки или диссекцией в области поражения [151]. Еще одним потенциальным источником коронарных эмболий у больных, подвергающихся рентгеноэндоваскулярным вмешательствах, является атеросклеротическое поражение аорты. Более чем в 50% случаев коронарной ангиопластики, при введении проводникового катетера в устье коронарной артерии, происходит соскабливание атеросклеротических частиц со стенок аорты [127]. Выделяют 3 уровня развития синдрома No-Reflow: эпикардиальная артерия, микроциркуляторное русло и тканевой уровень.

Диагностика синдрома No-Reflow основывается на оценке комплекса ангиографических показателей и анализе динамических изменений сегмента ST. Кровоток в эпикардиальной артерии оценивается по шкале исследования TIMI, в которой выделяется четыре степени: третья степень соответствует полноценному кровотоку, все остальные – различному уровню снижения эпикардиального кровотока. Оценка перфузии миокарда проводится по шкале myocardial blush grade (MBG), которая характеризует функционирование микроциркуляторного русла по степени прокрашивания миокарда контрастным веществом, что соответствует заполнению преартериол и капилляров и шкале myocardial perfusion grade (MPG), которая позволяет оценить скорость элиминации контрастного вещества из микроциркуляторного русла. Оба последних метода являются денситометрическими и позволяют получить только качественную оценку перфузии миокарда.

Важной характеристикой в диагностике синдрома No-Reflow является оценка скорости кровотока в коронарной артерии по методике TIMI frame count (cTFC), которая позволяет получать объективные количественные значения. В отличие от денситометрических способов оценки с использованием шкал TIMI MBG и TIMI MPG, значение TIMI frame count рассчитывается по количеству кадров рентгеновского фильма, за которое

коронарная артерия заполняется контрастным веществом, что является объективным количественным показателем. Данное обстоятельство подтверждено в исследованиях GUSTO и TIMI, в которых cTFC, оцененная в различных лабораториях, полностью совпадала, а степень кровотока оцененная по шкале TIMI различалась в 21% случаев (Moliterno D, 2000).

Точным и надежным критерием отсутствия синдрома No-reflow является быстрая нормализация ЭКГ, при которой предполагается благоприятный прогноз течения заболевания. Однако в ряде случаев при сохранении стойкого подъема сегмента ST наблюдается расхождение этого показателя с ангиографическими данными при восстановлении кровотока на уровне эпикардиальной артерии и на уровне микроциркуляторного русла. Это объясняется тем, что данные ЭКГ отражают функциональное состояние кардиомиоцитов в ишемизированной зоне. Об успешной реперфузии и о жизнеспособности миокарда в бассейне инфаркт–ответственной артерии свидетельствует полное восстановление сегмента ST в течение 30 - 90 минут после реканализации артерии как на уровне эпикардиальной артерии, так и на уровне микроциркуляторного русла.

Профилактика синдрома No-Reflow. В настоящее время наиболее распространенным способом профилактики поражения микроциркуляторного русла является мануальная ТА. Имеется большое количество исследований, в которых дана оценка эффективности применения лекарственных средств и/или механических устройств с целью предупреждение развития феномена не восстановления. Показано, что при выявлении у больных с ОКС крупных тромбов в коронарных артериях значительно возрастает риск развития дистальной эмболизации. При наличии мелких тромбов, опасность возникновения дистальной эмболии может быть снижена после предварительного внутривенного введения ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. В тоже время, при наличии большого тромба, особенно в крупной ПКА или огибающей ветви ЛКА, рекомендуется использовать системы для тромбэктомии

/тромбоаспмрации и/или дистальных защитных устройств [137, 220]. С другой стороны, представленные результаты, полученные в исследованиях с использованием механических устройств для тромбэктомии и дистальной защиты, не в полной мере оправдали возлагаемые на них надежд, так как их применение не приводило к улучшению кровоснабжения миокарда [18]. В исследовании Stone G.W., et al. 2002 через 12 месяцев у больных с ОИМ смертность составила 6.8% при перфузии миокарда 3-й степени по шкале MBG, 2-й степень – 13.0%, 0-1-й степени – 22.0% [154]. В исследовании TAPAS 30- дневная летальность составила: при перфузии миокарда 0-1 степени по шкале MBG – 5.2%, 2-й степени - 2.9%, 3-й степени – 1.0%, а частота MACE составила 14.1%, 8.8% и 4.2% соответственно [155].

В исследовании TAPAS (2008), включившем 1071 пациента, результаты мануальной ТА у больных с ОИМ, показали снижение MACE на 50% через 30 дней и через 12 месяцев [155]. Полученные данные позволили считать мануальную ТА основным способом профилактики поражения микроциркуляторного русла. Однако по данным INFUSE–AMI выполнение ТА не уменьшало размер некроза сердечной мышцы, хотя и приводило к уменьшению госпитализаций, вызванных явлениями сердечной недостаточности [146]. Учитывая тот факт, что в исследовании TAPAS у больных с ОКС не было выявлено разницы в концентрации маркеров некроза миокарда, целесообразность применения ТА было подтверждено в более поздних рандомизированных исследованиях. В октябре 2013 года были опубликованы результаты исследования TASTE, в котором сравнивали данные 30 дневного наблюдения за 7244 больными с ОИМ разделенных на две группы: при выполнении мануальной тромбаспирации и при выполнении стандартной ангиопластики с последующим стентированием. В результате исследования установлено равенство клинических данных в обеих группах: смертность 2.8% в группе ТА vs. 3.0% в контрольной, рецидив ИМ 0.5% vs. 0.9%, тромбоз стента - 0.2% vs. 0.5%, соответственно [71]. Серьезным недостатком последнего исследования является исключение из него больных

высокого риска, о чем свидетельствует низкая смертность 2.9% по сравнению с 10.6% у больных с ОИМ, не прошедших отбор и смертностью 6.3% у больных, которым выполнялась баллонная ангиопластика и стентирование при ОИМ в 2008-2009 годах. Разница в клинической эффективности методик первичного ЧКВ с мануальной ТА и с баллонной ангиопластикой не была выявлена при изучении большого количества больных с низким риском развития возможных осложнений.

На сегодняшний день, самым крупным рандомизированным исследованием является исследование TOTAL, в котором проведен сравнительный анализ результатов рутинной ТА по сравнению с традиционной баллонной ангиопластикой у 10732 больных. Полученные данные свидетельствуют о равной эффективности методик, так как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила через 180 дней 3.1% в группе ТА и 3.5% в контрольной группе. Так же одинаковой оказалась частота главной конечной точки исследования, сочетавшей смертность, рецидив ИМ, кардиогенный шок и сердечную недостаточность IV функционального класса: 6.9% в группе тромбаспирации и 7.0% в контрольной группе [98].

Важными являются результаты регистра SINCERE, созданного под руководством Mehta S., et al. 2003 в котором способ выполнения первичного ЧКВ определяется в соответствие с ангиографическими характеристиками тромбоза коронарной артерии. Предложено выполнять прямое стентирование при тромбозе коронарной артерии 0-1 степени, мануальную ТА – при тромбозе 2-3 степени и механическую тромбэкстакцию при массивном тромбозе 4 - 5 степени [123].

Таким образом, результаты исследований TASTE, TOTAL и SINCERE свидетельствуют о необходимости показаний к рутинному применению определенных видов тромбаспирации у больных с ОИМ.

Многочисленными исследованиями доказано, что блокаторы рецепторов IIb/IIIa, используемые внутривенно, способствуют улучшению перфузии миокарда при выполнении ЧКВ и снижению MACE у больных с ОИМ группы высокого риска. Наиболее изученным препаратом группы блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa является абциксимаб. В ряде исследований был изучен интракоронарный способ введения этого препарата. Интракоронарное локальное введение блокаторов рецепторов IIb/IIIa, в инфаркт-ответственную артерию является более эффективным, что подтверждается результатами оптической когерентной томографии в работе Prati F. et al. 2010. Основной концепцией является достижение высокой локальной концентрации препарата, которая приводит к дезагрегации свежего тромба. Положительный эффект интракоронарного введения болюсной дозы блокаторов рецепторов IIb/IIIa был установлен и для других препаратов этой группы (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) как при введении через проводниковый катетер, так и при использовании специальных инфузионных катетеров. Однако, опубликованные в 2012 году данные исследования AIDA–STEMI, в которое было включено 2035 больных с ОИМ, не выявили снижения смертности и рецидива ИМ в группе интракоронарного введения абциксимаба по сравнению с контрольной группой: 4.5% vs. 3.6% и 1.8% vs. 1.8%, соответственно. В тоже время в исследовании AIDA - STEMI зарегистрировано меньшее количество госпитализаций, вызванных явлениями сердечной недостаточности, в группе интракоронарного введения абциксимаба. У этих же больных зарегистрирована меньшая частота MACE при интракоронарном введении у женщин (9.7% vs. 16.2%, p=0.09), при выполнении тромбаспирации: 7.6% vs. 9.7%, p=0.05 и у больных высокого риска: 14.0% vs. 18.6%, p=0.58 [153]. Эффективность эптифибатида оценивалась в исследовании ICE–Trial. По данным Deibile A., et al. 2010 интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида через проводниковый катетер в устье коронарной артерии позволило добиться большей степени блокирования гликопротеидных

рецепторов при выполнении ЧКВ. Этот эффект сопровождался лучшими ангиографическими показателями перфузии миокарда [63].

Таким образом, ранее опубликованные исследования свидетельствуют о большей эффективности или, как минимум, равенстве конечных точек при интракоронарном и внутривенном способах введения болюсной дозы любого из препаратов группы блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. Особенно важно, что лучшие клинические результаты наблюдаются у больных высокого риска и сниженной сократительной способностью миокарда левого желудочка, что дает основания к преимущественному использованию интракоронарного способа введения.

В наше исследование включено 143 больных с ОКС со стойким подъемом сегмента ST , поступившие в СПБ ГБУЗ «Городская Покровская больница» в первые 12 часов клинических проявлений ОКС, с ангиографическими признаками тромботической окклюзии коронарной артерии (139 больных) или ангиографическими признаками массивного тромбоза (4 больных). Из них мужчин - 101, женщин - 42. Всем больным выполнялась мануальная тромбаспирация и проводилась антитромбоцитарная терапия с применением эптифибатида. Болюсная доза эптифибатида вводилась интракоронарно через аспирационный катетер 74 больным, контрольную группу составили 69 больных с традиционным внутривенным способом введения препарата. В анализ не были включены больные, которым была необходима имплантации 2-х и более стентов, а также в тех случаях когда выполнялась постдилатация стента, при диаметре инфаркт-связанной артерии менее 2,5мм, при наличии ретроградного коллатерального заполнения инфаркт-связанной артерии.

Оценку эффективности интракоронарного введения болюса эптифибатида на степень поражения микроциркуляции по сравнению внутривенным способом введения осуществляли на основании комплекса ангиографических показателей TIMI grade flow – оценка кровотока по

протоколу исследования, TIMI Frame Count, Myocardial Perfusion grade и анализа степени снижения сегмента ST по данным ЭКГ. На основе данных ангиографии и функциональных методов исследования дана качественная и количественная оценка показателей скорости эпикардиального кровотока, перфузии миокарда и сократимости левого желудочка у больных при экстренном лечении ОКС с тромботическими изменениями в коронарных артериях.

Мануальная ТА позволяет уменьшить риск дистальной эмболии за счет эвакуации тромботического субстрата и, поэтому, является важнейшим этапом при выполнении стентирования у больных с массивным тромбозом коронарной артерии. Установлено, что развитию синдрома No-Reflow способствует неудовлетворительный результат мануальной ТА и тромботические изменения, связанные с дистальной макроэмболией или обструкцией коронарной артерии более чем на 90%, что свидетельствует о значительном остаточном объеме тромботических масс в артерии. Применение в ходе выполнения ЧКВ критериев эффективности мануальной ТА позволяет определить больных с высоким риском поражения микроциркуляторного русла.

Неотъемлемой частью первичного ЧКВ является проведение антитромбоцитарной терапии, обеспечивающей профилактику тромботических осложнений. Антитромбоцитарная терапия может быть усилена путем введения блокатора гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa в дополнение к стандартным пероральным препаратам. Интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида способствует улучшению перфузии миокарда при выполнении ЧКВ и является компонентом комплексной профилактики синдрома No-Reflow при стентировании тромб-содержащей коронарной артерии. Селективное введение эптифибатида через аспирационный катетер позволяло добиться максимальной локальной концентрации препарата в коронарной артерии из-за отсутствия рефлюкса вещества в аорту или боковые ветви, расположенные проксимальнее зоны

тромбоза. Необходимо отметить, что эптифибатид обладает низкой афинностью к гликопротеидным рецепторам, присоединяется к ним всего на несколько секунд и для развития эффективного блокирующего эффекта необходима достаточная концентрация препарата в зоне тромбоза. Высокая локальная концентрация эптифибатида позволяет компенсировать ультракороткое время соединения молекулы вещества с IIb/IIIa рецептором и способствует развитию доза-зависимой дезагрегации свежего тромба.

Анализ ангиографических данных позволил установить полноценное восстановление коронарного кровотока 3 степени по шкале TIMI Grade Flow у 65 больных (87,8%) в группе интракоронарного введения и у 57 (82,6%) больных в группе внутривенного введения эптифибатида.

Оценка перфузии миокарда выявила лучшие результаты в группе селективного введения эптифибатида: полноценная перфузия миокарда 3 степени по шкале TIMI MBG была у 30 (46,2%) больных в группе интракоронарного введения и у 23 (40,4%) больных в группе внутривенного введения эптифибатида. Таким образом, селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер обеспечивает максимально высокую концентрацию препарата в зоне тромботических изменений и доза-зависимую дезагрегацию свежего тромба и позволило снизить частоту поражения микроциркуляторного русла на 12,6% по сравнению с группой внутривенного введения.

Оценка скорости кровотока по методике TIMI Frame Count показала статистически значимое превосходство результатов в группе интракоронарного введения эптифибатида по сравнению с контрольной группой: 24,5 и 33,0 кадра, соответственно.

Значимым в комплексной диагностике синдрома No-Reflow было проведение анализа снижения сегмента ST более чем на 70% амплитуды по данным ЭКГ, который был зарегистрирован у 39 (52,7%) больных в группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида и у 33 (47,8%) больных в контрольной группе.

В результате выполненных по предложенной методике ЧКВ не было зарегистрировано развития осложнений, связанных с введением эптифибатида, несмотря на то, что pH препарата был равен - 5.35.

Таким образом, сочетание мануальной ТА с интракоронарным введением эптифибатида через аспирационный катетер по предложенному алгоритму представляется эффективным способом комплексной профилактики поражения микроциркуляторного русла, что существенно повышает эффективность выполнения первичного ЧКВ у больных с ОКС.

Выводы:

1. Разработанная методика селективного введения эптифибатида через аспирационный катетер превосходит рутинный режим использования препарата, так как обеспечивает высокую локальную концентрацию антитромбоцитарного вещества и уменьшает риск поражения микроциркуляторного русла при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства.
2. Статистически достоверным предиктором развития синдрома не восстановления кровотока является неудовлетворительный результат мануальной тромбаспирации, который характеризуется отсутствием эвакуированного материала и/или наличием остаточных тромботических изменений в коронарной артерии с обструкцией более 90% просвета или дистальной макроэмболией.
3. Селективное интракоронарное введение болюсной дозы эптифибатида предотвращает поражение микроциркуляторного русла на 12,6% по сравнению с внутривенным по данным анализа ангиографических показателей коронарного кровотока и перфузии миокарда, а так же данных анализа снижения сегмента ST.
4. Использование предложенных критериев оценки эффективности мануальной тромбаспирации позволяет оптимизировать объем первичного чрескожного коронарного вмешательства и качественно улучшить конечные его результаты за счет уменьшения частоты развития поражения микроциркуляторного русла.
5. Селективное введение болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер является безопасным и не приводит к снижению сократительной способности миокарда левого желудочка во время выполнения чрескожных коронарных вмешательств.

Практические рекомендации:

1. В целях профилактики синдрома No-Reflow при остром коронарном синдроме целесообразно применять интракоронарное введение эптифибатида через аспирационный катетер.

2. У больных с острым коронарным синдромом интракоронарное ведение подогретого до температуры тела болюсной дозы эптифибатида через аспирационный катетер, которое должно проводится в течение 2-3 минут.

3. Мануальная тромбаспирация должна выполняться строго в соответствии с общепринятой методикой: начинаться при положении катетера проксимальнее тромба, продвижение катетера вперед должно осуществляться без усилия, при прекращении поступления крови в аспирационный шприц продвижение катетера должно быть прекращено, извлечение катетера выполняют после эффективно проведенной аспирации.

Список литературы:

1. Алабовский В.В., Хамбуров В.В., Винокуров А.А. Некоторые механизмы защитного действия аденозина при кальциевом парадоксе. //Рос. Физиолог. журнал им И.М. Сеченова. 2004; №7- С. 889-901.
2. Алекян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. - № 6. - С. 27-34.
3. Араблинский А.В., Иоселиани Д.Г. Перфузия периинфарктной области миокарда и функциональное состояние левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. // Араблинский А.В., Иоселиани Д.Г. Кардиология. 1998. - № 11. - С. 9.
4. Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С., Алекян Б.Г., Мацкеплишвили С.Т., Арипов М.А. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения // Москва, 2004.
5. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в РФ - 2011 год // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2012.
6. Болдуева С.А., Бурак Т.Я., Сухов В.К., Шлойдо Е.А., Кочанов И.Н. Влияние коронарной ангиопластики на величину дисперсии интервала QT у больных ишемической болезнью сердца // Вестник аритмологии 2001. - № 23. – С. 40-42.
7. Волынский Ю.Д., Чернышева И.Е., Ярных Е.В., Полумисков В.Ю., Бураева О.С., Колединский А.Г., Иоселиани Д.Г. - Влияние промежутка времени, прошедшего от начала ОИМ (ST) до эндоваскулярной реперфузии миокарда, на продолжительность жизни и трудоспособность

пациентов с ИБС по данным пятилетнего наблюдения // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013. - № 35. – С. 34.

8. Заседание экспертного совета по здравоохранению. Комитет совета Федерации по социальной политике. 07 июня 2013 года // http://social.council.gov.ru/activity/expert_activities/33461.
9. Зверев Д.А., Кулешова Э.В., Воробьева А.В. Клиническое применение устройств для тромбэктомии и предупреждения дистальной эмболизации при проведении чрескожных эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях // Артериальная гипертензия. 2009. - Т. 15. - № 2. – С. 153-161.
10. Иоселиани Д.Г., Костянов И.Ю., Васильев П.С., Колединский А.Г., Громов Д.Г., Ковальчук И.А., Сухоруков О.Е., Матини М.Б., Бараташвили В.Л. Влияние сроков реперфузии миокарда на ближайший и отдаленный прогноз заболевания у больных ОИМ с подъемом сегмента ST // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013. - № 33. - С. 22-33.
11. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Куртасов Д.С., Громов Д.Г., Матини М.Б., Симонов О.В., Защита от дистальной эмболизации инфаркт-ответственной артерии при выполнении эндоваскулярных процедур у больных с острым инфарктом миокарда: современное состояние, проблемы и перспективы // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2012. - № 31. - С. 48-56.
12. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Башилов В.Л., Истрин Д.В., Кучкина Н.В., Семитко С.П. Ограничение реперфузионого повреждения мышцы сердца в остром периоде инфаркта миокарда при внутрикоронарном введении метаболических цитопротекторов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. - № 14. - С. 42-43.
13. Иоселиани Д.Г., Волынский Ю.Д., Полумисков В.Ю., Чернышева И.Е., Бураева О.С., Кузнецова И.Э., Ярных Е.В. Отдаленный прогноз у

больных ST – ОИМ в зависимости от продолжительности временного интервала между началом заболевания и выполнением реперфузионной терапии // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2014. - № 39. – С. 7-15.

14. Иоселиани Д.Г., Костянов И.Ю., Чернышева И.Е., Яницкая М.В., Клочко М.А. Снижение госпитальной летальности у больных с острым инфарктом миокарда. // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2003. - № 3. С. 21-25.
15. Иоселиани Д.Г. Современные принципы лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном и стационарном этапах // Лечебное дело. 2004. - № 4. - С. 50-59.
16. Колединский А.Г., Иоселиани Д.Г. Аспирация тромбов у пациентов с ОИМ после системной тромболитической терапии в сочетании с проведением экстренных эндоваскулярных процедур // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2009. - № 19. - С. 40.
17. Колединский А.Г., Костянов И.Ю., Васильев П.С., Иоселиани Д.Г. Является ли тромбоэкстракция из инфаркт-ответственной артерии эффективной или только эффектной процедурой в лечении острого инфаркта миокарда: ближайшие результаты и анализ осложнений // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2011. - № 24. - С. 7.
18. Концевая А.А., Калинина А.М., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. №7.- С. 158-166
19. Костянов И.Ю., Семитко С.П., Дягилева М.В., Иоселиани Д.Г. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных острым коронарным синдромом (ОКС), рефрактерных к медикаментозной терапии // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. - № 14. - С. 61-61а.

20. Кочанов И.Н., Кучинский А.П., Сухов В.К., Шлойдо Е.А. Эффективность лечения ишемической болезни сердца методами коронаропластики и стентирования у больных крайних возрастных категорий // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. - № 14. – С. 61а-62.
21. Мазуров А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb—Ша при остром коронарном синдроме // Акт. вопр. бол. сердц. сосуд. - 2008. - № 4. - С. 24 - 30.
22. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014 13 (6), 4-11
23. Руда М.Я., Мазуров А.В., Голубева Н.В., Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В. Агрегация тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина lIb—Ша у больных с острым коронарным синдромом // Кардиология, 2011. - N 7. - С. 4-7.
24. Руда М.Я., Мазуров А.В., Мазаев А.А., Наймушин Я.А. Применение антагониста гликопротеинов llb/IIIa эптифибатида при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST // Кардиология, 2006. -N 3. -С. 49-51.
25. Рыжкова Д.В., Зверев О.Г., Тютин Л.А., Нифонтов Е.М. Неинвазивная оценка миокардиалыюго кровотока у пациентов с коронарным атеросклерозом по результатам позитронной эмиссионной томографии с 13n-аммонием - Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. – Т. 53. - № 5. – С. 66-75.
26. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Оптимизация качества томосцинтиграмм левого желудочка при выполнении позитроннои эмиссионной томографии с f18-фтордезоксиглюкозой // Медицинская визуализация. 2008. - № 4. – С. 61-69.

27. Рыжкова Д.В., Красильникова Л.А., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А., Ицкович И.Э. Оценка функционального состояния коронарного русла методом позитроннои эмиссионном томографии с 13n-аммонием на фоне холодовой пробы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2010. - № 3. – С. 15-20.
28. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А., Зыков Е.М. Позитронная эмиссионная томография в диагностике ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Современная онкология. 2007. - № 4. – С. 17.
29. Сайганов С.А., Хурцилава О.Г., Хубулава Г.Г., Гомонова В.В., Трофимова Е.В. Влияние стенозов в бассейне инфарктнезависимой коронарной артерии на развитие острой сердечной недостаточности у пациентов с Q-инфарктом миокарда нижней локализации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. - № 4 (28). – С. 55-59.
30. Сайганов С.А., Хурцилава О.Г., Тепляков Д.В., Архипова Е.И. Причины дисфункции левого желудочка и развития острой левожелудочковой недостаточности у больных нижним Q-образующим ИМ. Сравнение данных эхокардиографии, коронарографии и центральной гемодинамики // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2009. - Т. 8. - № 6. С. - 334-339.
31. Сайганов С.А., Гомонова В.В. Клиническая оценка депрессии сегмента ST в грудных однополюсных отведениях у пациентов с нижним инфарктом миокарда // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. - № 4. - С. 62-68.
32. Сайганов С.А., Хурцилава О.Г. Эффективность реваскуляризации у больных с острой сердечной недостаточностью при инфаркте обоих желудочков // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010. - № 4 (32). – С. 92-95.
33. Семитко С.П., Аналеев А.И., Климов В.П., Майсков В.В., Азаров А.В., Губенко И.М., Карпун Н.А. Результаты эндоваскулярного лечения больных с острым инфарктом миокарда, обусловленным поражением

ствола левой коронарной артерии // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2013. - № 35. - С. 70а.

34. Фозилов Х.Г., Алекян Б.Г. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств - классификация, предикторы развития и виды осложнений. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2010. - Т. 11. - № 5. - С. 9-15.
35. Чазов Е.И., Панченко Е.П. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме // Терапевтический архив. 2000. - № 3. - С. 65.
36. Шанин В.Ю., Козлов К.Л. Лечение больных в состоянии кардиогенного шока вследствие острого инфаркта миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2002. - Т. 1. - № 1. - С. 45-55.
37. Шляхто Е.В., Карпенко М.А., Гордеев М.Л., Зверев Д.А., Яковлев А.Н., Панов А.В., Нифонтов Е.М. Современная стратегия лечения больных с ишемической болезнью сердца: соотношение консервативных и хирургических технологий. // Медицинский академический журнал. 2011. – Т. 11. - № 2. - С. 66-70.
38. Яковлев А.Н. Слагаемые успеха в лечении пациента с ОКС от острого периода до амбулаторного этапа // Доклад. Кедровские чтения 2016.
39. Abaci A, Oguzhan A., et al. Effect of potencial confounding factors on the TIMI frame count and its reproducibility //Circulation. 1999; 100: 2219-2223
40. Abbate A., Bussani R. Infarct-related coronary artery occlusion, tissue markers of ischemia, and appopthosis in the peri-infarct viable myocardium // Eur Heart J. 2005; 26: 2039-2045
41. Ailrodi F., Briguori C., Cianflone D., et al. Frequency of slow coronary flow following successful stent implantation and effect of nitroprusside // Am J Card. 2007; 99: 916-920.
42. Albert T.S., Kim R.J, Judd R.M., et al. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI // Basic Res Cardiol; 2006: 101, pp. 383–390.

43. Ali A., Cox D. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in AMI: 30- day result of multicenter randomized study // J Am Call Card. 2006; 48: 244-252.
44. Ambrosio G., Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications // Am Heart J. 1999; 138: S69–S75.
45. Ambrosio G., Weisman H.F., Mannisi J.A., et al. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow // Circulation. 1989; 80: 1846–1861.
46. Amit G., Cafri C., Yaroslsvtsev S., et al. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the No-reflow phenomemon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double – blind, placebo – controled trial // Am Heart J. 2006; 152: e 9-14
47. Anderson J.L., Karagounis L.A., Califf R.M., et al. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction // Am J Cardiol. 1996;78:1-8.
48. Antoniucci D., Migliorini A., Parodi G., et al. Abciximab-supported infarct artery stent implanation for myocardial infarction and long-term survival // Circulation 2004; 109:1704-1706.
49. Antoniucci D., Rodriguez A., Hempel A., et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol 2003; 42:1879-1885.
50. Antoniucci D., Valenti R. Thrombectomy during PCI for acute myocardial infarction: are the randomized controlled trial data relevant to the patients who really need technique? // Cath Cardiovasc Intervention. 2008; 71: 863-869.
51. Bartorelli A.L., Trabattoni D., Galli S. Successful dissolution of occlusive coronary thrombus with local administration of abciximab during PTCA // Cath Cardiovasc Int. 1999; 48: 211-3.

52. Beran G., Lang I. Intracoronary thrombectomy with the X-SIZER catheter system improves epicardial flow and accelerates ST – segment resolution in patients with ACS // Circulation. 2002; 105: 2355-2360.
53. Bickel C., Rupprecht H.J., The superiority of TIMI frame count in detecting coronary flow changes after coronary stenting compared to TIMI flow classification // J Inv Cardiol. 2002; 14: 590-596.
54. Bisi G., Sciagra R., Santoro G.M., et. al. Comparison of tomographic and planar imaging for the evaluation of thrombjlytic therapy in acute myocardial infarction using pre- and post-treatment myocardial scintigraphy- whith technetium – 99m sestamibi // AM Heart J 1991; 122: 13-22.
55. Blackburn M.R., Vance C.O. et al. Adenosine receptors and inflammation // Handb Exp Pharmac. 2009, 193: 215-269.
56. Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., et al. Platelet glycoprotein IIb\IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials // THE LANCET; 2002; 359: 189-198.
57. Brener S.J., Barr L.A., Burchenal J., 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) Ivestigators // Circulation 1998; 98:734-741.
58. Burzotta F., Romagnoli E., Trani C., Crea F., et al. Intracoronary administration of abciximab acutely increases flow through culprit vessels of patients with acute coronary syndromes undergoing PCI (letter) // Circulation. 2003;108: e138.
59. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. //J Pathol. 2000;190: 255–266.
60. Clays M.J., Bosmans J. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // Am J Card. 2004; 94: 9-13.
61. De Coster P.M., Melin J.A., Detry J.M.R., et al. Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: assessment by pre- and post-intervention

thallium-201 myocardial perfusion imaging // AM J Cardiol 1985; 55:889-895.

62. De Lemos J.A., Antman A.M., Gibson C.M., et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in STEMI: observation from the TIMI 14 trial // Circulation. 2000; 101: 239-243.
63. Deibele A.J., Jennings L.K., Tcheng J.E., Neva C., et al. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) trial. Circulation 2010; 121:784–91.
64. De Luca G., Suryapranata H., Stone G.W., et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A meta-analysis of randomized trials. //JAMA 2005; 293:1759-1765.
65. De Luca G., Suryapranata H. Symptom onset to balloon time and mortality in patients with AMI treated by PCI // J Am Call Card. 2003; 42: 991-997.
66. De Luca G., Gibson M. Diabetes mellitus is associated with distal embolization, impaired myocardial perfusion and higher mortality in patients with STEMI treated with primary angioplasty and GPI // Atherosclerosis. 2009; 207: 181-185.
67. De Rosa S., Gaiazzo G., Torella D., et al. Intracoronary abciximab reduces death and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: a meta-analysis of clinical trials // Internat J Card. 2013; 168: 1298-1305.
68. Duffy K.J., Ferrari V.A. Prognosis following acute myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance // Curr Cardiol Rep 2007; 9:57-62.
69. Edep M.E., Guarneri E.M. Differences in TIMI frame count following successful reperfusion with stenting or PTCA for acute myocardial infarction. // Am J Card. 1999; 83: 1326-1329.
70. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // Eur Heart J. 2001; 22: pp. 729–739.

71. Euro Heart Survey 2004 ACS II. Cardiovascular disease in Europe. // www.esccardio.org
72. Fath-Ordoubadi F., Huehns T.Y., Al-Mohammad A., et al. Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction // Am Heart J. 1997; 134:62-8.
73. Frink R.J., Rooney P.A.J. Coronary thrombosis and platelet/fibrin microemboli in death associated with acute myocardial infarction // Br Heart J. 1988; 59: 196- 200.
74. Frobert O., Lagerqwist B., Olivecrona G., et al. Thrombus aspiration during ST-elevation +myocardial infarction // N Eng J Med. 2013; 17: 1587-1597.
75. Fung A.Y., Saw J., Starovoitov A., et al. Abbreviated infusion of eptifibatide after successful coronary intervention: the BRIEF – PCI (Brief Infusion of Eptifibatid Following Coronary Intervention) randomized trial //J Am Coll Card. 2009; 53: 837-45.
76. Galiuto L., Garramone B. AMICI Investigators et al. The extent of micro vascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study //J Am Coll Cardiol; 2008: 51, pp. 552–559.
77. Gaziano J.M. Global burden of cardiovascular disease. Braunwalds heart disease. 7-th edition. p. 10.
78. Gerber B.L., Belge B., Legros G.J., et al. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance // Circulation 2006; 113: 823-833.
79. Gibbons R.J., Holmes D.R., Reeder G.S., et al. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial infarction // N EngI J Med 1993; 328: 685-691.

80. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., et al. The TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow // Circulation. 1996; 93: 879-888.

81. Gibson C.M., Cannon C.P. Relationship of TIMI myocardial perfusion grades, frame count, and PCI to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction // Circulation. 2002; 105:1909-1913.

82. Gibson C.M., Dotani M.I. Correlates of coronary blood flow before and after percutaneous coronary intervention and their relationship to angiographic and clinical outcomes // Am Heart J. 2002; 144: 130-5.

83. Gibson C.M., Murphy S.A., Rizzo M.J. The relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration // Circulation. 1999; 15: 1945-50.

84. Gibson C.M., Murphy S.A. Association of duration of symptoms at presentations with angiographic and clinical outcomes following fibrinolytic therapy in patients with STEMI // J Am Call Card. In press.

85. Gibson C.M., Murphy S.A. Determinants of coronary blood flow following thrombolytic administration // J AM Call Card. 1999; 34: 1403- 1412.

86. Gosalia A., Haramati L.B., Sheth M.P., et al. CT detection of acute myocardial infarction // AJR Am J Roentgenol. 2007; 188: W135-W137.

87. Goto S,. Tanamura N., Ishida H., et al. Ability of anti-glycoprotein IIb/IIIa agents to dissolve thrombi formed on a collagen surface under blood flow conditions // J Am Coll Card. 2004; 44: 316-23.

88. Gu Y.L., Kampinga M.A. Intracoronary versus intravenous administration of abciximab in patients with ST - segment AMI undergoing PPCI with thrombus aspiration. The comparison Intracoronary versus Intravenous abciximab administration during emergency reperfusion of STEMI (CICERO) trial. // Circulation 2010; 122: 2709 - 2717.

89. GUSTO IIb angioplasty Substudy Investigators: a clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for AMI. // N Engl J Med 1997 Jul 24; 337(4): 287.
90. Haager P.K., Cristott P. Prediction of clinical outcomes after mechanical revascularization in AMI by markers of myocardial reperfusion // J Am Call Card. 2003; 41: 532 - 538.
91. Hamada S., Nishiue T. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery // J Am Call Card. 2001; 38: 666- 671.
92. Henriques J.P., Zijistra F. et al. Incidence et clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for AMI // Eur Heart J. 2002; 23: 1112-7.
93. Hombach V., Grebe O., Merkle N., et al. Sequelae of acute myacardial infarction regarding cardiac structure and function and there prognostic significance as assessed by magnetic resonance amaging // Eur heart J 2005; 26: 549-557.
94. Hori M., Inoue M., Kitakaze M., Koretsune Y. Role of adenosine in hyperemic response of coronary blood flow in micro embolization //Am J Physiol, 1986; 250: pp. H509–H518.
95. Ito B.R., Schmid-Schönbein G., Engler R.L. Effects of leukocyte activation on myocardial vascular resistance // Blood Cells, 16 (1990), pp. 145–163.
96. Ito H., Tomooka T. Lack of myocardial perfusion immediately after succseful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior AMI // Circulation. 1992; 85: 1699-1705.
97. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2006; 3:499-506.
98. Iwakura K. Predictive factors for development of No Reflow phenomenon in patients with anterior wall AMI // J Am Call Card. 2001; 38: 472-477.

99. Izgi A., Kirma C. Predictors and clinical significance of angiographically detected distal embolization after Primary PCI // Coron Art Dis. 2007; 18: 443- 9.
100. Jaffe R., Dick A. Prevention and treatment of microvascular obstruction – related myocardial injury and coronary No-Reflow following PCI // JACC Interv. 2010; vol. 7: 695-704.
101. Jarhult J., Mellander S. Autoregulation of capillary hydrostatic pressure in skeletal muscle during regional arterial hypo- and hypertension // Acta Physiol Scand. 1974; 91:32–41.
102. Jolly S.S., Niemela K. Aspiration thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction // EuroInterv. 2014; 10: 35-38.
103. Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf F., et al. Randomized trial of Primary PCI with or without routine manual thrombectomy // N Eng J Med. 2015; 372: 1389-1398.
104. Kaul S., Jayaweera A.R. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation // Circulation. 1997; 96:719 –724.
105. Kawaguchi R., Oshima S., Jingu M., Tsurugaya T., et al. Usefulness of virtual histology intravascular ultrasound to predict distal embolization for STEMI // J Am Call Card. 2007; 50: 1641-6.
106. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog //J Clin Invest. 1974; 54: pp. 1496–1508.
107. Kloner R.A., Rude R.E., Carlson N., Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? // Circulation. 1980; 62: pp. 945–952.
108. Kramer M.C., Koch K.T. Presence of older thrombus is an independent predictor of long - term mortality in patients with STEMI treated with thrombus aspiration during PPCI // Circulation. 2008. 28; 118: 1810-6.

109. Kramer M.C., Wal A.C., Koch K.T. Histopathological features of aspirated thrombi after primary PCI in patients with STEMI // PLoS one. 2009; 4: e5817.
110. Kumbhani D.J., Bavry A.A., Desay M.Y., et al. Role of aspiration and mechanical thrombectomy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty: an updated meta – analysis of randomized trials // J Am Coll Card. 2013; 62: 1409-18.
111. Lemasters J.J., Bond J.M., Chacon E., et al. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes // EXS 1996;76:99-114.
112. Lessick J., Dragu R., Mutlak D., et al. Is functional improvement after myocardial infarction predicted with myocardial enhancement patterns at multidetector CT // Radiology. 2007; 244: 736-744.
113. Limbruno U., De Carlo M., Pistolesi S. Distal embolization during primary angioplasty – histopathologic features and predictability // Am Heart J. 2005; 150: 102-8.
114. Lincoff A.M., Topol E.J. Illusion of reperfusion: Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? // Circulation;1993: 88, pp. 1361–1374.
115. Litt M.R., Jeremy R.W., Weisman H.F., Winkelstein J.A., Becker L.C. Neutrophil depletion limited to reperfusion reduces myocardial infarct size after 90 minutes of ischemia: evidence for neutrophil-mediated reperfusion injury // Circulation 1989;80:1816-1827.
116. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A., et al. Adenosine as adjunct to thrombolytics therapy for AMI: a result of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the AMISTAD trial. // J Am Call Card. 1999; 34: 1711-20.
117. Mahnken A.H., Koos R., Katoh M., et al. Assessment of myocardial viability in reperfused acute myocardial infarction using 16-slice computed tomography in comparison to magnetic resonance imaging //J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2042-2047.

118. Malmberg K. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study // Circulation. 1999; 99: 2626–2632.
119. Marciniak S.J. Jr., Mascelli M.A., Furman M.I., et al. An additional mechanism of action of abciximab dispersal of newly formed aggregates // Thromb Haemost. 2002; 87: 1020-5.
120. Maroko P.R., Libby P., Ginks W.R., et al. Coronary artery reperfusion. Early effects of local myocardial function and the extent of myocardial necrosis // J Clin Inv. 1972; 51: 2710 - 2716.
121. Mascelli M.A., Lance E.T., Damaraju L., et al. Pharmacodynamic profile of short – term abciximab treatment demonstrates prolonged platelet inhibition with gradual recovery from GP IIb/IIIa receptor blockade // Circulation. 1998; 97: 1680-8.
122. Mathur A., Acharji S. Embolic protection during primary PCI: a 2013 update // Minerva Cardio Ang. 2013; 61: 181- 188.
123. Mehta S.H., Harjai K.J., Cox D., et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing PPCI // J Am Call Card. 2003; 42: 1739-46.
124. Moliterno D., Antman E.M. Concordance between core labs in trial results using TIMI flow and frame counts // Circulation. 2000; 102 (suppl2): II – 590.
125. Montalescot G., Antoniucci D., Kastrati A., et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up // Eur Heart J 2007; 28:443-449.
126. 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; 344:1895-1903.

127. Moser M., Bertram U., Peter K., Bode C., et al. Abciximab, eptifibatid and tirofiban exibit dose-depending potencies to dissolve platelet aggregates // J Cardiovasc Pharmac. 2003; 41: 586-92.
128. Napodano M., Pasquetto G. Intacoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction // J Am Call Card. 2003; 42: 1395-1402.
129. Napodano M., Ramondo A. Predictorsandtime related impactofdistal embolization during primary angioplasty // Eur Heart J. 2009; 30:305-315].
130. Neuhaus K.L., Tebbe U., Shroder R., et al. Resolution of ST segment elevation is an early predictor of mortality in patients acute myocardial infarction: a meta – analysis of three thrombolysis trials // Circulation. 1998; 98 (suppl I): I-632 (abstract).
131. Neumann F.J., 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; 35:915-921.
132. Niccoli G., Burzotta F. Myocardial No-Reflow in Humans // J Am Coll Car. /2009; 54: 281-292.
133. Okamura A., Ito H. Detection of embolic particles with the Doppler guide wire during coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: efficacy of distal protection device // J Am Coll Cardiol. 2005; 45: p. 212–215.
134. Ota S., Nishikawa H., Takeuchi M. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patienys with acute myocardial infarction. SMART – trial // Circ. J. 2006; 70: 1099-104.
135. Pasceri V., Pristipino C., Pellicia F., et al. Effect of the nitric oxide donor nitroprusside on no-reflow phenomenon during coronary intervention for acute myocardial infarction // Eur Heart J. 2006; 27: 5.

136. Porto I., Burzotta F., Brancati M., et al. Relation of myocardial blush grade to microvascular perfusion and myocardial infarct size after primary or rescue percutaneous coronary intervention // Am J Cardiol; 2007:99, pp. 1671–1673.
137. Reduto L.A., Freund G.C., Gaeta J.M., et al. Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: beneficial effects of intracoronary streptokinase on left ventricular salvage and performance // Am Heart J 1981; 102: 1168-1177.
138. Reimer K.A., Lowe J.E., Rasmussen M.M., Jennings R.B. The wavefront phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs // Circulation,1977; 56: pp. 786–794.
139. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory // Catheter Cardiovasc Interv, 2008;72: pp. 950–957
140. Rinfert S., Ho K.K. Effectiveness of rheolytic coronary thrombectomy with the AngioJet catheter // Am J Card. 2002; 89: 326-330.
141. Rittersma S.Z., Wal A.C., Koch K.T. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in PPCI // Circulation. 2005; 111: 1160-5.
142. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. A randomized double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as adjunct to reperfusion in the treatment of acute anterior infarction // J Am Call Card. 2005; 45: 1775-80.
143. Sciagra R., Bolognese L., Rovai D., et al. Detecting myocardial salvage after primary PTCA: early myocardial contrast achocardiography versus delayed sestamibi perfusion imaging // J nucl med 1999; 40: 363-370.
144. Sakata Y., Kodama K., Komamura K. Solutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of blood flowand functional improvement in patients with AMI // Jap Circ. 1997; 61: 455.

145. Shofer J., Montz R., Mathey D.G. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis // J Am Coll Cardiol 1985; 5:593-598.
146. Shroder R., Dissmann R., Bruggemann T., et al. Extent of early ST segment resolution: a simple but a strong predictor of outcomes in patients with acute myocardial infarction // J Am Card. 1994; 24: 385-391.
147. Shroder R., Wegscheider K., Shroder K., et al. INJECT Trial Group. Extent of ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with AMI and a sensitive measure of thrombolytic regimen. A substudy of INJECT Trial // J Am Coll Card. 1995; 26: 1657-1664.
148. Sianos G., Papafaklis M.I., Daemen J., et al. Angiografic stent thrombosis after routine use of drug – eluting stent in STEMI: the importance of stent burden // J Am Coll Card. 2007; 50: 573-83.
149. Sommerschild H.T., Kirkeboen K.A. Adenosine and cardioprotection during ischemia and reperfusion injury - an overview // Acta Anaest Scand. 2000; 44: 1055-1038.
150. Stanley W.C. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions // Coron Artery Dis. 2001; 12:Suppl 1, pp. S3–S7.
151. Stoel M.G., Marques K.M. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: randomized placebo-controlled pilot study // Cath Cardiovasc Intrv. 2008; 7: 283-9.
152. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A., et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction // N Engl J Med 2002; 346:957-966.
153. Stone G.W., Maehara A., Witzenbichler B., et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction. The INFUSE-AMI randomized trial // JAMA. 2012; 17:1817-26.
154. Stone G.W., Petrson M.A., Lansky A.J., et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial

infarction: the importance of thrombus burden // J Am Coll Card. 2002; 39: 591- 7.

155. Sviaas T., Vlaar P.J., van der Horst I.C., et al. Thrombus aspiration during primary coronary intervention // N Engl J Med. 2008; 358: 557-67.
156. Taniyama Y., Ito H. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction // J Am Call Card. 1997; 30: 1193-9.
157. TAPAS study // N Engl J Med 2008; 358: 557-67.
158. Tcheng J.E., Ellis S.G., George B.S., et al. Pharmacodynamics of chimeric IIb/III a integrin platelet antibody Fab 7E3 in high risk angioplasty // Circulation. 1994; 90: 1757-64.
159. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarcton // NEJM 1993; 329: 1615- 1622.
160. Thiele H., Wohrle J., Hambrecht R., Rittger H. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute STEMI: a randomized trial // The Lancet. 2012; 379: 923-931.
161. Thuraisingham S., Tan K. Dissolution of thrombus formed during direct coronary angioplasty with a single 10 mg intracoronary bolus dose of abciximab // Int J Clin Prac. 1999; 53: 604-7.
162. Topaz O., Minisi A.J. Comparison of effictiveness of eximer laser angioplasty in patients with ACS in those with versus without normal left ventricular function // Am J CarDiol. 2003; 91: 797-802.
163. Vakeva A.P., Agah A., Rollins S..A, Matis L.A., Li L., Stahl G.L. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy // Circulation. 1998; 97:2259-2267.

164. Valgimigli M., Percoco G., Malagutti P., et al. STRATEGY Investigators. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomazed trial. JAMA. 2005; 293: 2109-17.

165. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury // Cardiovasc Res 2004; 61: 481-497.

166. White S.J., Ramee S.R., Collins T.J., et al. Coronary thrombi increase PTCA risk. Angioscopy as a clinical tool // Circulation. 1996; 93: 2106-13.

167. Wohrle J., Grebe O.C., Nusser T., et al. Reduction of major adverse cardiac event with intracoronary compared with intravenous bolus application in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty // Circulation 2003; 107: 1840-3.

168. Wu K.C., Kim R.J., Bluemke D.A., et al. Quantification and time course of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging following acute myocardial infarctionand and reperfusion // J Am Coll Cardiol 1998; 32:1756-1764.

169. Yip H.K., Chen M.C., Chang H.W., et al. Angiographic morphologic features of infarct related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction // Chest. 2002; 122: 1322-32.

170. Yonoki K., Nakuro T., Inoue T., et al. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiografically visible distal embolisation in patients with STEMI treated with thrombus aspiration // JACC. Cardiovascular intervention. 2013; 6: 377-85

171. Zeimer U., Margenet A., Haude M., et al. Randomized comparison of eptifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: results of EVA-AMI trial // J Am Call Card. 2010; 56: 463-9.

172. Zhang L.M., Castrenasa M., Newman W.H. Variability of response to atrial natriuretic peptide and sodium nitroprusside in culterd smooth muscle cells from three blood vessels // Crit Care Med. 1994; 22:1461 - 1464.