



Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в центр чрескожного коронарного вмешательства (более 12 часов)

Воронцова С. А.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,2}, Хохлунов С. М.^{1,2}, Подлипаева А. А.¹

Успех лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) во многом зависит от своевременного оказания специализированной медицинской помощи, в первую очередь — от восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии. В данном обзоре представлены результаты нескольких метаанализов и исследований, в т.ч. и собственные данные, которые свидетельствуют о том, что отсроченная реваскуляризация (>12 ч от начала симптомов), выполненная у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, приводит к улучшению их выживаемости как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочном; благоприятно влияет на частоту сердечно-сосудистых осложнений; выраженность ремоделирования миокарда. Например, согласно анализу, выполненному на базе Самарского областного клинического кардиологического диспансера им. В. П. Полякова, частота летальных исходов у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших >12 ч от начала симптомов, за период госпитализации была значительно выше в группе медикаментозного лечения (7,9%) в сравнении с группой инвазивного ведения (0,5%) (отношение рисков 14,8; 95% доверительный интервал 1,7-124,7; P<0,05). Тем не менее в настоящее время полная ясность в отношении тактики ведения таких пациентов отсутствует, и, согласно действующей версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018г), класс рекомендаций достигает IIA, что означает наличие противоречивых данных и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения, при этом большинство данных/мнений говорит о его пользе/эффективности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Воронцова С. А.* — врач кардиолог, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-2080-7613, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, врач-гематолог, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Хохлунов С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6000-6200, Подлипаева А. А. — врач-терапевт, клинический ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-2417-6532.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): leushkina.sonia@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИСА — инфаркт-связанная артерия, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 19.05.2021

Рецензия получена 31.05.2021

Принята к публикации 13.08.2021



Для цитирования: Воронцова С. А., Павлова Т. В., Хохлунов С. М., Подлипаева А. А. Определение оптимальной стратегии ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при позднем поступлении в центр чрескожного коронарного вмешательства (более 12 часов). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4518. doi:10.15829/1560-4071-2021-4518

Optimal management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with delayed admission to the percutaneous coronary intervention center (more than 12 hours)

Vorontsova S. A.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,2}, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Podlipaeva A. A.¹

The success of myocardial infarction (MI) treatment largely depends on the timely delivery of quality health care, primarily on the blood flow restoration through the infarct-related artery. This review presents the results of several meta-analyses and studies, including our own data, which indicate that delayed revascularization (>12 h from the onset) performed in patients with ST-segment elevation MI leads to an increase in the short- and long-term survival, a decrease in the incidence of cardiovascular events and severity of myocardial remodeling. For example, the analysis from the V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary showed the higher mortality rate in patients with ST-segment elevation MI admitted >12 hours from the onset, who received conservative treatment (7,9%) than in those with the invasive management (0,5%) (hazard ratio, 14,8; 95% confidence interval, 1,7-124,7; P<0,05). However, at present, there is no complete clarity regarding the strategy of managing such patients. According to the current European Society of Cardiology guidelines on myocardial revascularization (2018), the class of recommendations reaches IIA, which means the conflicting data and/

or disagreement about usefulness/efficacy of a particular treatment method, but weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.

Keywords: acute myocardial infarction, ST-segment elevation acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, revascularization.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Vorontsova S. A.* ORCID: 0000-0003-2080-7613, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Khokhlunov S. M. ORCID: 0000-0001-6000-6200, Podlipaeva A. A. ORCID: 0000-0002-2417-6532.

*Corresponding author: leushkina.sonia@yandex.ru

Received: 19.05.2021 Revision Received: 31.05.2021 Accepted: 13.08.2021

For citation: Vorontsova S. A., Pavlova T. V., Khokhlunov S. M., Podlipaeva A. A. Optimal management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction

with delayed admission to the percutaneous coronary intervention center (more than 12 hours). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4518. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4518

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности, при этом максимальная летальность среди всех форм ИБС отмечается при развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Согласно статистическим данным, в России в 2020г от ИБС умерли 508,6 тыс. человек [1]. ИМ может стать дебютом ИБС либо быть ее проявлением у лиц с уже установленным диагнозом [2]. Успех лечения пациентов данного профиля во многом зависит от своевременного оказания специализированной медицинской помощи, в первую очередь — от восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии (ИСА), которого необходимо достичь в течение минимального срока от момента начала заболевания с применением медикаментозной или инвазивной стратегии. Однако далеко не всегда пациенты с ИМпST поступают в специализированные центры, выполняющие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в ранние сроки развития заболевания, при этом госпитализация больного более, чем через 12 ч от начала симптомов ишемии миокарда, является предиктором неблагоприятного исхода и свидетельствует о высоком риске смерти. В случае поступления пациента с ИМпST >12 ч от начала симптомов ишемии миокарда, тромболитическая терапия не применяется, и в качестве метода реваскуляризации используется ЧКВ. Однако именно такие пациенты в реальной клинической практике зачастую ведутся консервативно.

К настоящему моменту опубликованы данные нескольких регистров, которые свидетельствуют о том, что отсроченная реваскуляризация (>12 ч от начала симптомов), выполненная у пациентов с ИМпST, приводит к улучшению их выживаемости как в краткосрочном периоде, так и в долгосрочном [3-5]. Этот факт может быть объяснен гипотезой “открытой артерии”, предложенной К. Кимом и Е. Браунвальдом, согласно которой даже достаточно позднее восстановление кровотока по окклюзированной артерии снижает выраженность постинфарктного ремоделирования миокарда и улучшает отдаленные исходы пациентов [6].

В действующей версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда (2018г) класс рекомендаций рутинного первичного ЧКВ у пациентов, госпитализированных >12 ч от начала симптомов, достигает ПА, что означает наличие противоречивых данных и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения, при этом большинство данных/мнений говорит о его пользе/эффективности [7].

Учитывая отсутствие полной ясности в отношении тактики лечения пациентов с ИМпST, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов, нами был проведен обзор доступных литературных источников, изучавших исходы таких больных в зависимости от инвазивной или консервативной стратегии их ведения, а также ретроспективный анализ данных Самарского регионального регистра по острому коронарному синдрому за 2013-2018гг.

Материал и методы

Обзорное исследование проводилось с сентября 2019г по май 2020г. Поиск проводился в следующих информационных системах: PubMed, Cochrane library, с использованием ключевых слов: acute myocardial infarction (острый инфаркт миокарда), acute coronary syndrome with ST segment elevation (острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST), percutaneous coronary intervention (чрескожное коронарное вмешательство), revascularization (реваскуляризация). Критерии включения были следующими: рандомизированное распределение на группы лечения, сравнение ЧКВ с консервативным ведением больных, гемодинамическая стабильность пациентов, ЧКВ полностью окклюзированной ИСА, выполненное >12 ч после появления симптомов ишемии миокарда. В итоге критериям нашего обзора соответствовало 8 работ, из них 5 клинические исследования и 3 метаанализы (рис. 1). К настоящему моменту проведено небольшое количество исследований по изучению целесообразности выполнения позднего ЧКВ при ИМпST, при этом полученные данные противоречивы.

Обзор исследований

Исследование BRAVE-2 (2005) [8] оценивало как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у пациентов, поступивших с ИМпST через 12-48 ч от начала симптомов, в зависимости от стратегии лечения. В это исследование было включено 365 пациентов с ИМпST, поступивших в поздние сроки от начала симптомов. Больные были рандомизированы на группу инвазивного лечения (n=182) и группу консервативного лечения (n=183). Длительность наблюдения за пациентами составила 4 года. На первом этапе в качестве первичной конечной точки рассматривался финальный размер ИМ, который оценивался с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографией сразу после рандомизации и через 5-10 дней. По результатам статистического анализа было показано, что инвазив-

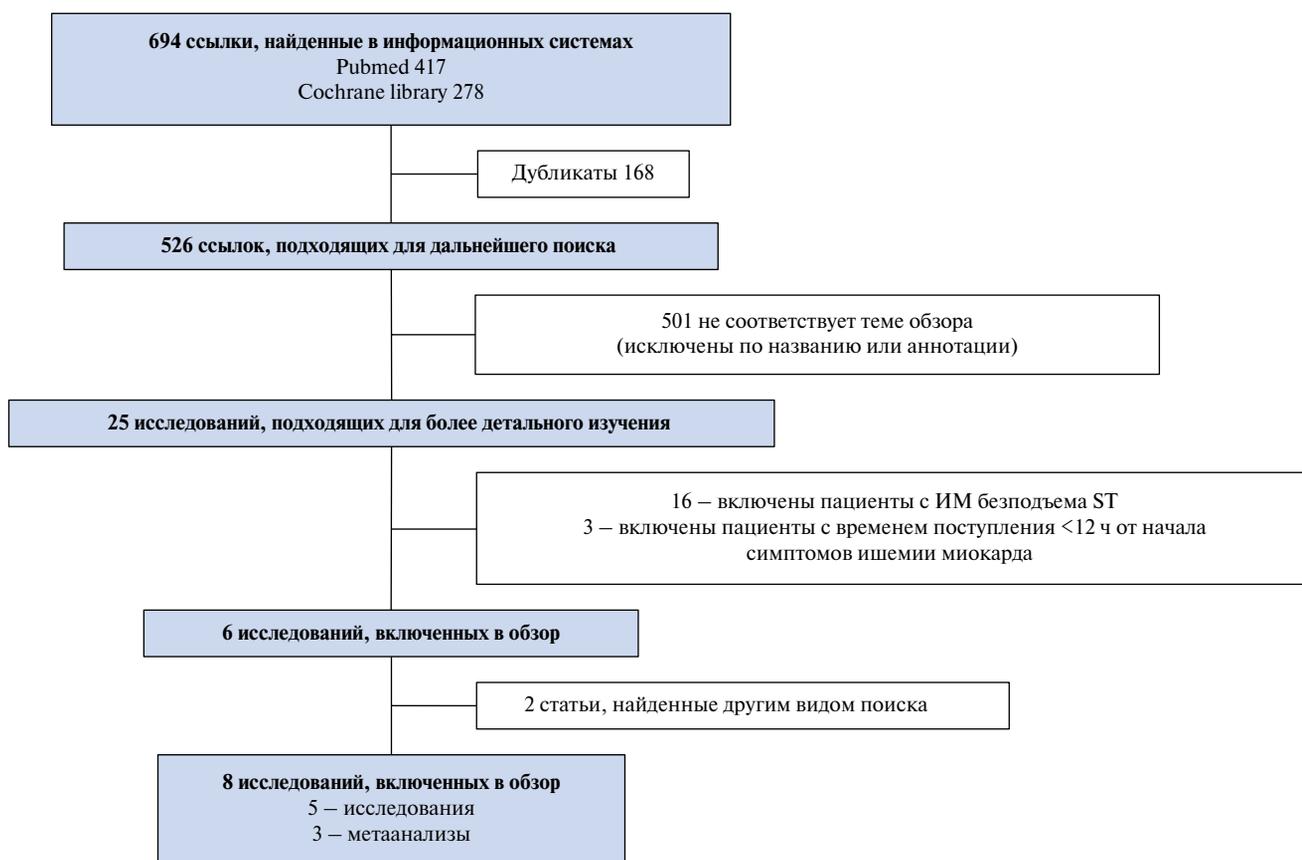


Рис. 1. Блок-схема идентификации исследований.
Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

ная стратегия у пациентов, поступивших с ИМпST >12 ч после начала симптомов, связана со спасением объема жизнеспособного миокарда и уменьшением конечного размера ИМ. Согласно полученным результатам, финальный размер ИМ был достоверно меньше у пациентов в инвазивной группе по сравнению с консервативной группой — 8,0% (2,0-15,8) и 12% (3,2-25,0) от размера левого желудочка (ЛЖ); P=0,004. Индекс сохраненного миокарда составил в инвазивной группе 0,44 (0,13-0,8) vs 0,23 в консервативной группе (0,0-0,5); P<0,001. На втором этапе исследования BRAVE-2 оценивались частота развития смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульта, необходимость выполнения реваскуляризации. В группе больных, перенесших ЧКВ, смерть наступила у 20 пациентов (11,1%; 95% доверительный интервал (ДИ) 7,3-16,7), и у 34 пациентов (18,9%; 95% ДИ 13,9-25,4) в группе медикаментозной терапии (нескорректированное отношение рисков (ОР) 0,57; 95% ДИ 0,33-0,99; P=0,047; скорректированное ОР 0,55; 95% ДИ 0,31-0,97; P=0,04). Частота возникновения ИМ и инсульта, зарегистрированная в течение 4 лет, не различалась между группами: ИМ возник у 12 пациентов (6,8%; 95% ДИ 3,9-11,7) в группе инвазивного лечения и у 10 пациентов

(5,6%; 95% ДИ 3,0-10,1) в группе консервативного лечения (нескорректированное ОР 1,20; 95% ДИ 0,52-2,78; P=0,66); инсульт развился у 3 пациентов (1,6%), перенесших ЧКВ, и у 2 больных (1,1%), получавших только медикаментозную терапию; P=0,65. Последующая реваскуляризация ИСА была выполнена 45 пациентам в инвазивной группе, в то время как в группе консервативного ведения — 125 больным (25,8% vs 69,1%; P=0,001). Авторы исследования делают вывод, что проведение ЧКВ даже в поздние сроки (>12 ч от начала симптомов ишемии миокарда) не только сохраняет объем жизнеспособного миокарда, но и улучшает долгосрочный прогноз, снижая частоту сердечно-сосудистых осложнений и уменьшая летальность в группе инвазивной стратегии лечения [3].

Цель исследования Gierlotka M, et al. (2011) состояла в том, чтобы выяснить, улучшает ли реперфузия при первичном ЧКВ 12-мес. выживаемость у пациентов с ИМпST при позднем поступлении. Использовались данные польского регистра острого коронарного синдрома (PL-ACS). Информация собиралась квалифицированными врачами, и первоначально в анализ было включено 23517 пациентов с ИМпST, которые госпитализировались в стацио-

нары с июня 2005г по август 2006г. Критериями исключения стали: кардиогенный шок, отек легких, проведенный тромболизис. В итоге были проанализированы данные 2036 пациентов с ИМпST, поступивших в период от 12 до 24 ч от начала симптомов ишемии миокарда. Больные, которым проводилась коронарография в этот временной период, включались в группу инвазивного лечения, которую составили 910 (44,7%) человек (92% из них перенесли реперфузию методом ЧКВ). Все остальные пациенты, получавшие только медикаментозную терапию или коронарографию, выполненную через 24 ч после появления симптомов, были включены в группу консервативной стратегии. Через 12 мес. были оценены основные исходы: смерть от всех причин, рецидивирующий ИМ, инсульт. У пациентов с инвазивным подходом отмечалось статистически значимое снижение смертности через 12 мес., в сравнении с больными с консервативным подходом (9,3% vs 17,9%; $P < 0,0001$). Основным выводом данного анализа заключается в том, что современная клиническая тактика инвазивного лечения пациентов с ИМпST, несмотря на их позднее поступление, приводит к снижению 12-мес. смертности по сравнению с консервативным подходом [4].

В исследовании Fan Y, et al. (2015) изучены данные пациентов с ИМпST, которые были госпитализированы в период с 2009 по 2011гг в ЧКВ центры. В целом в анализ было включено 1090 пациентов, которые или перенесли позднее ЧКВ ($n=786$), или получали только стандартную медикаментозную терапию ($n=304$). ЧКВ считалось поздним, если время от начала симптома до выполнения баллонной ангиопластики составляло >24 ч. Критериями исключения были определены: идиопатическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, клапанные пороки сердца, ревматические или аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, тяжелая дисфункция печени или почек или другие неконтролируемые системные заболевания, а также невозможность проведения ЧКВ. Первичная конечная точка включала такие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН), повторная госпитализация по поводу симптомов стенокардии, рецидивирующий нефатальный ИМ, повторная коронарная реваскуляризация и инсульт. Были изучены эхокардиографические параметры, характеризующие процесс ремоделирования ЛЖ. Исходно данные показатели в сравниваемых группах не различались. Средний период наблюдения составил 36 мес. В группе консервативного лечения ремоделирование ЛЖ было более выраженным по сравнению с группой, в которой больным проводилось позднее ЧКВ. Пациенты в консервативной группе имели больший

диаметр, объем и массу ЛЖ, у них регистрировались более выраженные нарушения сократительной функции ЛЖ. Статистический анализ с применением логистической регрессии показал, что позднее ЧКВ независимо и отрицательно коррелирует с ремоделированием ЛЖ (отношение шансов 0,356; 95% ДИ 0,251-0,505; $P < 0,001$). Анализ Каплана-Мейера показал более низкий риск развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смерти от всех причин и повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН в группе позднего ЧКВ в сравнении с группой консервативного лечения [5].

В исследовании TOSCA-2 (2006) рассматривалось влияние ЧКВ на показатели сократимости миокарда и его ремоделирования у стабильных пациентов, перенесших ИМпST от 3 до 28 сут. назад. Оценивались фракция выброса (ФВ) ЛЖ и конечные систолический (КСО) и диастолический объемы (КДО) ЛЖ через 1 год после рандомизации. В период с мая 2000г по июль 2005г пациенты с окклюзированной нативной ИСА ($n=381$) были рандомизированы на две группы: ЧКВ со стентированием и группу медикаментозной терапии. Повторная коронарография и ангиография ЛЖ была выполнена через 1 год после рандомизации ($n=332$, 87%). В качестве конечных точек анализировались проходимость ИСА, изменение ФВ ЛЖ, КСО и КДО. По окончании периода наблюдения было установлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ ($P=0,001$) в обеих группах в сравнении с исходными значениями, без межгрупповых различий: ЧКВ $4,2 \pm 8,9$ ($n=150$) vs медикаментозной терапии $3,5 \pm 8,2$ ($n=136$; $P=0,47$). Медиана изменения (интерквартильный диапазон) индекса КСО ЛЖ уменьшилась на $0,5$ мл/м² (9,3-5,0) в инвазивной группе против увеличения на $1,0$ мл/м² (5,7-7,3) в медикаментозной группе ($P=0,1$). Медиана изменения индекса КДО ЛЖ достигла $3,2$ (8,2-13,3) vs $5,3$ (4,6-23,2) мл/м² ($P=0,07$) в группах ЧКВ ($n=86$) и медикаментозной терапии ($n=76$), соответственно. Исследование выявило тенденцию к улучшению изученных показателей при условии выполнения ЧКВ пациентам с ИМпST при позднем поступлении в стационар, однако различия не достигали статистической значимости [9].

Abbate A, et al. (2008) выполнили метаанализ десяти рандомизированных исследований, сравнивавших выживаемость гемодинамически стабильных пациентов в группах ЧКВ и консервативного лечения при условии позднего поступления в специализированный стационар. Общее число больных составило ($n=3560$). Продолжительность наблюдения варьировала от 42 дней до 10,2 лет (в среднем медиана наблюдения -2,8 года). Пациенты были разделены на группу ЧКВ ($n=1779$) и группу консервативного лечения ($n=1781$). Число смертельных исходов составило 112 (6,3%) и 149 (8,4%), соответственно, что сви-

детельствует о статистически значимом улучшении выживаемости в группе ЧКВ (отношение шансов 0,49; 95% ДИ 0,26-0,94; $P=0,03$). Кроме того, было выявлено увеличение ФВ ЛЖ в группе ЧКВ на 4,4% (95% ДИ 1,1-7,6; $P=0,009$) по сравнению с группой консервативного лечения. Таким образом, результаты статистического анализа показали, что хирургическая тактика ведения ассоциировалась с лучшим прогнозом для жизни и приводила к нарастанию ФВ ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ 3-28 сут. назад, в сравнении с медикаментозным лечением [10]. Ограничениями данного исследования являются значительный разброс по срокам, прошедшим от начала симптомов (12 ч — 60 сут.), и отсутствие данных по оптимальному времени проведения ЧКВ.

В исследовании Appleton DL, et al. (2008) был выполнен метаанализ пяти исследований, в которые вошли в общей сложности 648 пациентов: 342 из них составили группу ЧКВ и 306 — группу консервативного лечения. По результатам работы было установлено наличие статистически значимого различия в приросте ФВ ЛЖ в пользу ЧКВ группы (+3,1%, 95% ДИ 1,0-5,2, $P<0,0004$). Кроме того, были выявлены статистически значимые различия в изменениях как КДО ЛЖ (уменьшение на 5,1 мл в пользу ЧКВ, 95% ДИ от -9,4 до -0,8; $P=0,02$), так и КСО ЛЖ (уменьшение на 5,3 мл в пользу ЧКВ, 95% ДИ от -8,3 до -2,4; $P=0,0005$). Авторы сделали вывод, что поздняя реваскуляризация окклюзированной ИСА может улучшить систолическую функцию миокарда и снизить выраженность его ремоделирования, что поддерживает гипотезу “открытой артерии”, упоминавшуюся ранее [11].

В метаанализе Hai-Tao Yang, et al. (2019) были оценены результаты 18 исследований, включивших 14677 пациентов, из которых 5157 получили позднюю реперфузию ЧКВ и 9520 медикаментозную терапию. В данный анализ вошли рандомизированные контролируемые исследования, а также обсервационные и когортные исследования, в которых пациентам с ИМ была выполнена поздняя реперфузия (>12 ч) или назначена медикаментозная терапия. Среднее время наблюдения составило 12 мес. Авторы сравнивали такие исходы, как смертность от всех причин, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, декомпенсация СН в группах консервативного лечения и позднего ЧКВ. Результаты анализа установили, что позднее ЧКВ ассоциировалось со снижением смертности от всех причин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,44-0,83; $P=0,002$), основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50-0,89; $P<0,001$) и СН (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60-0,97; $P=0,03$) в сравнении с медикаментозной терапией. Также наблюдалась тенденция к снижению рецидивирования ИМ в группе инвазивного лечения (ОР 0,70; 95% ДИ 0,47-1,05; $P=0,08$). При этом позднее ЧКВ статистически значимо улучшало исходы только в случае, если

выполнялось в период 12-48 ч от начала симптомов ишемии, в то время как проведение реваскуляризации в более поздние сроки (2-60 сут.) не оказывало положительного влияния [12].

Исследование ОАТ (2006) является одной из работ, которые указывают на отсутствие преимуществ по отдаленным исходам при проведении ЧКВ у пациентов в течение 3-28 дней от начала симптомов ишемии миокарда с сохраняющейся окклюзией ИСА. В это исследование с февраля 2000г по декабрь 2005г включались пациенты ($n=2166$) с тотальной окклюзией ИСА, поступившие в период 3-28 сут. от начала симптомов ишемии миокарда. Исключались больные с СН III-IV классов по NYHA, шоком, уровнем креатинина >221 мкмоль/л, значимым поражением ствола левой коронарной артерии или трехсосудистым поражением, приступами стенокардии в покое, выраженной ишемией, выявленной при нагрузочном тесте. Пациенты были рандомизированы в группу ЧКВ ($n=1082$) и в группу медикаментозного ведения ($n=1084$). Первичной конечной точкой была совокупность смерти от разных причин, ИМ, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA. Средний срок наблюдения составил 2,8 года. В итоге запланированные исходы имели место у 161 пациента в инвазивной группе по сравнению с 140 пациентами в группе медикаментозной терапии. Общая частота первичной конечной точки за 4 года составила 17,2% в группе ЧКВ vs 15,6% в группе консервативного ведения (ОР 1,16; 95% ДИ 0,92-1,45; $P=0,20$). Частота ИМ между группами также не различалась, составив 7,0% в группе больных с проведенным ЧКВ vs 5,3% в группе медикаментозного лечения (ОР 1,36; 95% ДИ 0,92-2,00; $P=0,13$). Частота СН IV класса по NYHA составила 4,4% в группе инвазивной тактики ведения и 4,5% в группе пациентов, которым ЧКВ не проводилось ($P=0,92$). Смертность от разных причин — 9,1% и 9,4% в группах, соответственно ($P=0,81$). Авторы данного исследования делают вывод, что эффективность ЧКВ у стабильных больных с сохраняющейся окклюзией ИСА, поступивших от 3 до 28 сут. от начала симптомов, оказалась сопоставимой с оптимальной консервативной терапией [13].

Для объединённого анализа включённых в обзор публикаций представилось возможным использовать 11 исследований, т.к. в них были прописаны необходимые детальные данные. Общее количество пациентов составило 15038. В инвазивную группу вошло 5660 пациентов, в консервативную — 9378 человек. Комбинированной конечной точкой были выбраны основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как смерть, ИМ, госпитализация по поводу СН. Данные исходы были значительно выше в консервативной группе (12,6%) по сравнению с инвазивной группой (9,2%) (ОР 1,3; 95% ДИ 1,2-1,5; $P<0,05$).

Таблица 1

Характеристики исследований

№	Исследование	Год проведения	Количество пациентов	Время поступления от начала симптомов ишемии миокарда	Период наблюдения (мес.)	Конечные точки	Результаты	P
1	BRAVE-2	2005-2009	365	12-48 ч	1 этап — 3 мес. 2 этап — 48 мес.	1 этап Финальный размер ИМ в % от размера ЛЖ Индекс сохранения миокарда 2 этап Смерть ИМ Инсульт Реваскуляризация Смерть от всех причин ИМ Инсульт во время госпитализации Смерть от всех причин Основные неблагоприятные ССС Госпитализация по поводу СН Нефатальный ИМ Реваскуляризация	Инвазивная группа Консервативная группа	0,004* <0,001*
2	Gierlotka M, et al.	2011	2036	12-24 ч	12	Смерть ИМ Инсульт Реваскуляризация Смерть от всех причин ИМ Инсульт во время госпитализации Смерть от всех причин Основные неблагоприятные ССС Госпитализация по поводу СН Нефатальный ИМ Реваскуляризация	Инвазивная группа Консервативная группа	0,04* 0,66 0,65 0,001* <0,0001* 0,004* 0,92 <0,001* <0,001* 0,016* 0,33 0,03*
3	YanFan, et al.	2015	1090	>24 ч	36	Смерть от всех причин Основные неблагоприятные ССС Госпитализация по поводу СН Нефатальный ИМ Реваскуляризация	Инвазивная группа Консервативная группа	<0,001* <0,001* 0,016* 0,33 0,03*
4	TOSCA-2	2006	381	3-28 дней	12	ТМ1 3 ИСА Увеличение ФВ ЛЖ Изменение индекса КСО ЛЖ, мл/м ² Изменение индекса КДО ЛЖ, мл/м ² Основные неблагоприятные ССС ИМ Смерть во время госпитализации Изменение ФВ ЛЖ	Инвазивная группа Консервативная группа	0,0001* 0,47 0,1 0,07 0,05* 0,013* <0,001* 0,012*
5	Wu, et al.	2012	146	5-10 дней	1	Основные неблагоприятные ССС	Инвазивная группа Консервативная группа	0,05*
6	Elad, et al.	2002	7358	>12 ч	<1	ИМ Смерть во время госпитализации Изменение ФВ ЛЖ	Инвазивная группа Консервативная группа	0,013* <0,001* 0,012*
7	Silva, et al.	2005	36	12 ч — 14 дней	6	Увеличение на 0,05% Уменьшение на 0,76%	Инвазивная группа Консервативная группа	0,012*
8	TOAT	2002	66	3 дня — 4 нед.	12	КСО КДО Основные неблагоприятные ССС	Инвазивная группа Консервативная группа	<0,01* <0,01* <0,0001*
9	Horie, et al.	1998	83	24ч — 21 день	60	Смерть Развитие СН ИМ	Инвазивная группа Консервативная группа	0,064* 0,0017* 0,121

Таблица 1. Продолжение

№	Исследование	Год проведения	Количество пациентов	Время поступления от начала симптомов ишемии миокарда	Период наблюдения (мес.)	Конечные точки	Результаты		P
							Инвазивная группа	Консервативная группа	
10	TOMIS	1994	44	5-42 дня	4	Изменение ФВ ЛЖ	Увеличение на 9,4%	Увеличение на 1,6%	0,0096*
11	ALIK	2003	300	8-42 дня	56	Смерть Нефатальный ИМ Реваскуляризация	0,7% 2,0% 5,4%	3,3% 4,6% 13,2%	0,21 0,33 0,03*
12	DESCORI	2004	212	2-15 дней	35	Смерть от всех причин Смерть от сердечно-сосудистых причин Госпитализация по поводу СН ИМ Реваскуляризация	7,3% 5,5% 2,7% 3,7% 27,5%	8,7% 6,8% 4,8% 2,9% 32,0%	0,60 0,63 0,43 0,78 0,57
13	Freixa, et al.	2012	1024	3-28 дней	61	Группы	Стент с лекарственным покрытием	Стент без лекарственного покрытия	Медикаментозное ведение
						Совокупность смерти от разных причин, ИМ, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA	20,4%	18,9%	18,4%
						Развитие стенокардии	33,4%	44,4%	48,1%
						Реваскуляризация	11,3%	20,5%	22,5%
14	OAT	2006	2166	3-28 дней	34	Совокупность смерти от разных причин, инфаркта, госпитализации по поводу СН IV класса по NYHA ИМ СН IV по NYHA	15,6%	17,2%	0,2
						Смерть от всех причин	9,1%	9,4%	0,81
						Смерть от сердечно-сосудистых причин	6,3%	5,0%	0,56
15	Регистр СОККД	2018	258	12-48 ч	<1	Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,5%	7,9%	<0,05*

Примечание: * — различия статистически достоверны (p<0,05).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт миокарда, ИСА — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса.

В таблице 1 представлен перечень работ, включенных в метаанализы и обзор по данной теме с указанием основных характеристик популяции пациентов, длительности наблюдения и полученных результатов.

Учитывая противоречивые данные о целесообразности проведения инвазивной процедуры пациентам с ИМпСТ, поступившим в ЧКВ-центр через 12-48 ч от начала симптомов, нами был проведен ретроспективный анализ данных Самарского регионального регистра по острому коронарному синдрому за 2013-2018гг.

Результаты

За указанный временной период число пациентов с ИМпСТ, поступивших 12-48 ч от начала симптомов ишемии миокарда, составило 606. Далее из анализа были исключены следующие пациенты: с показаниями к выполнению первичного ЧКВ, с тяжелой сопутствующей патологией, с наличием показаний к приему пероральных антикоагулянтов; перенесшие введение тромболитического препарата в индексную госпитализацию, лица старше 80 лет. В итоге популяция исследования составила 258 человек. Средний возраст пациентов достигал 60 ± 11 года. Больные были разделены на две группы в зависимости от первоначально выбранной стратегии ведения: группа инвазивного (I) и группа консервативного (II) лечения. Пациентам I группы, помимо оптимальной медикаментозной терапии, выполнялась коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией ИСА ($n=193$; 74,8%). Группа II получала только оптимальную медикаментозную терапию, без ЧКВ ($n=65$; 25,2%). Анализировалась частота летальных исходов за период госпитализации. Данный показатель был значительно выше во II группе (7,9%) в сравнении с группой I (0,5%) (ОР 14,8; 95% ДИ 1,7-124,7; $P < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что инвазивная стратегия улучшает госпитальную выживаемость у пациентов с ИМпСТ, поступивших в период 12-48 ч после начала симптомов ишемии. Эти результаты согласуются с выводами целого ряда работ, описанных выше [3-5, 10, 12].

Обсуждение

Анализ работ, представленных в данном обзоре, свидетельствует, что большинство авторов установили благоприятное влияние позднего ЧКВ на выживаемость больных, частоту сердечно-сосудистых осложнений, выраженность ремоделирования миокарда.

Следует особо отметить, что в рассматриваемых исследованиях отсутствуют единые критерии, по которым пациентов включали в группы консервативного и инвазивного лечения. Ряд авторов в группу хирургического вмешательства относили не только

тех пациентов, которым проводилось стентирование ИСА, но и больных, которым была выполнена лишь коронароангиография. В других исследованиях выполнение коронароангиографии рассматривалось как диагностическая процедура. На наш взгляд, более правильным является классификация пациентов, перенесших только коронароангиографию без последующего стентирования, в группу оптимальной медикаментозной терапии. Также во многих работах нет ясности по времени выполнения ЧКВ.

Улучшение прогноза жизни у пациентов с ИМпСТ при позднем поступлении в случае выполнения им ЧКВ можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, жизнеспособный миокард в бассейне ИСА может сохраняться и после 12 ч от начала симптомов ИМ, при этом открытие ИСА благоприятно влияет на спасение "гибернирующих" кардиомиоцитов, даже если оно происходит достаточно поздно и выходит за пределы стандартного срока, установленного для спасения миокарда от некроза [6]. Во-вторых, даже поздняя реперфузия ускоряет процесс заживления тканей после перенесенного ИМ, в течение которого большая популяция инфильтрирующих клеток может играть значительную роль в синтезе коллагена и лизиса некротизированного миокарда. Поздняя реперфузия не только способствует пролиферации кардиомиоцитов, но и защищает их от апоптоза [14]. В-третьих, коллатеральное кровообращение является одним из факторов, сохраняющих коронарный кровоток на уровне, необходимом для поддержания жизнеспособности миокарда после коронарной окклюзии, что и определяет возможность функционального восстановления ЛЖ после поздней механической реперфузии [15-17].

Ограничением нашего обзора являются следующие представленные моменты. Критерием включения в наш обзор была полная окклюзия ИСА, при этом выводы данной публикации не распространяются на группу больных со спонтанной поздней реканализацией. Несколько опубликованных исследований, включенных в метаанализы, не содержали детального описания данных. Следует учесть возможность синергетического влияния на исходы исследования BRAVE-2, применение не только ЧКВ в изучаемой группе больных, но и абциксимаба.

Заключение

Таким образом, большинство проанализированных нами источников литературы свидетельствуют о том, что выбор инвазивной стратегии ведения пациентов с ИМпСТ, поступивших в ЧКВ-центр через 12-48 ч от начала симптомов, улучшает их госпитальный и долгосрочный прогноз. Результаты ретроспективного анализа, проведенного нами, показали улучшение выживаемости в течение периода госпи-

тализации. С одной стороны, патофизиологические механизмы, лежащие в основе данного феномена, достаточно подробно описаны. С другой стороны, опубликовано несколько работ, не подтверждающих преимуществ ЧКВ у данной категории пациентов. Более того, до настоящего времени нет однозначного мнения о сроках, в течение которых выполнение ЧКВ улучшает прогноз пациентов в случае их поступления в ЧКВ центр >12 ч от начала заболевания. Целесообразным представляется проведение про-

спективного рандомизированного исследования для окончательного определения влияния отсроченного ЧКВ на исходы пациентов и определения временного периода, в течение которого инвазивное лечение статистически значимо повышает выживаемость у данного профиля.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Federal State Statistics Service (Rosstat) 2020. (In Russ.) Федеральная служба государственной статистики (Росстат) 2020г. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.
2. Yavelova IS, Khokhlunov SM, Duplyakov DV. Acute coronary syndrome M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 55. (In Russ.) Явелова И.С., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. с. 55. ISBN: 978-5-9704-4185-5.
3. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-8. doi:10.1001/jama.2009.32.
4. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am. J. Cardiol.* 2011;107(4):501-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.008.
5. Fan Y, Bai X, Chen Y, et al. Late percutaneous coronary intervention prevents left ventricular remodeling and improves clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2015;38(2):82-91. doi:10.1002/clc.22356.
6. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open-artery hypothesis. *Circulation*. 2003;88(5):2426-36. doi:10.1161/01.cir.88.5.2426.
7. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
8. Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72. doi:10.1001/jama.293.23.2865.
9. Dzavik V, Buller CE, Lamas GA, et al. Randomized trial of percutaneous coronary intervention for subacute infarct-related coronary artery occlusion to achieve long-term patency and improve ventricular function. The Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2 Trial. *Circulation*. 2006;114:2449-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669432.
10. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(9):956-64. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.062.
11. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GG. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008;71(6):772-81. doi:10.1002/ccd.21468.
12. Yang H-T, Xiu W-J, Zheng Y-Y, et al. Invasive reperfusion after 12 hours of the symptom onset remains beneficial in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Evidence from a meta-analysis of published data. *Cardiology Journal*. 2019;26(4):333-42. doi:10.5603/CJ.a2018.0034.
13. Hochman J, Lamas G, Buller C, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 2006;355(23):2395-407. doi:10.1056/NEJMoa066139.
14. Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GGL, et al. Persistent infarct-related artery occlusion is associated with an increased myocardial apoptosis at postmortem examination in humans late after an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(9):1051-4. doi:10.1161/01.cir.0000030936.97158.c4.
15. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:1825-31. doi:10.1056/NEJM199212243272601.
16. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, et al. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1992;85:2080-9. doi:10.1161/01.cir.85.6.2080.
17. Clements IP, Christian TF, Higano ST, et al. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation*. 1993;88:1527-33. doi:10.1161/01.cir.88.4.1527.