

СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

William J. Rogers

Contemporary Management of Acute Myocardial Infarction. The American Journal of Medicine, 1995 August; 99: 195–205

Жодна ділянка медицини не стала за останнє десятиріччя фокусом стількох рандомізованих клінічних вивчень, як гострий інфаркт міокарда (ІМ), який є головною причиною смерті в західному суспільстві. У результаті цих зусиль, завдяки яким удалося залучити сотні тисяч пацієнтів у цілому світі, акумулювали дані, які демонструють суттєве зниження смертності від гострого ІМ при проведенні таких простих терапевтичних заходів, як внутрішньовенна тромболітична терапія, призначення аспірину, бета-блокаторів та інгібіторів АПФ. Невідкладна коронарна балонна ангіопластика є адекватною альтернативою внутрішньовенній тромболітичній терапії в сучасних медичних центрах. Деякі види лікування, які раніше широко рекомендувались до застосування (рутинне внутрішньовенне введення лідокаїну, призначення антагоністів кальцію, магнезії, нітратів) не довели своєї здатності знижувати смертність. Немає єдиної думки з приводу того, чи треба проводити рутинну коронарографію після ІМ, проте більшість лікарів визнають, що коронарографію та реваскуляризацію треба виконувати тим пацієнтам, які після перенесеного ІМ мають ознаки залишкової ішемії, чи то спонтанної, чи при проведенні стрес-тесту.

Гострий ІМ — основна причина смертності та інвалідності в західному суспільстві. За останнє десятиріччя ця патологія стала фокусом більшого числа клінічних вивчень, ніж будь-яке інше кардіологічне захворювання і, можливо, всі інші захворювання внутрішніх органів. У результаті цих рандомізованих вивчень, до яких залучено сотні тисяч пацієнтів з гострим ІМ у всьому світі, вдалося підтвердити ефективність відносно простих фармакологічних методів лікування і, навпаки, довести неефективність і навіть шкідливість інших загально визнаних у минулому терапевтичних методів. Мета цього огляду — описати недавні досягнення в лікуванні гострого ІМ, окреслити ті втручання, які довели свою здатність поліпшувати виживання, охарактеризувати, як часто ці методи нині застосовуються в США, а також запропонувати простий алгоритм ведення типового пацієнта з гострим ІМ на основі нової інформації з останніх клінічних вивчень. Детальна дискусія щодо рутинного ведення гострого ІМ, включаючи діагностику та лікування аритмічних та гемодинамічних ускладнень, виходить поза межі цієї статті.

Патофізіологія

Фундаментальним щодо сучасного лікування гострого ІМ є визнання того, що: 1) некроз міокарда є майже завжди результатом тотальної оклюзії коронарної артерії (“інфаркт-залежна артерія”) тромбом; 2) тромб формується на дестабілізованій атеросклеротичній бляшці, часто внаслідок розриву бляшки; 3) бляшки, які найбільш схильні до розриву і тромбозу, до виникнення інфаркту створюють лише помірний ступінь стенозу коронарної артерії (50—60%) і складаються з м’якої ліпідної основи та тонкої фіброзної капсули; 4) некроз міокарда швидко прогресує від ендокарда до епікарда і може стати повним і незворотним у межах 3–4 годин (можливо, й скоріше), крім тих випадків, коли зона інфаркту адекватно кровопостачається колатераліями або коли відбулась реканалізація “інфаркт-залежної” коронарної артерії. Далі, хоча некроз міокарда закінчується в межах кількох годин після виникнення симптомів інфаркту, процес “ремоделювання” ураженого лівого шлуночка може продовжуватись тижні і місяці, призводячи до розширення зони інфаркту і дилатації збережених ділянок міокарда. Ремодельований шлуночок збільшується, стає сферичним за формою, що збільшує можливість виникнення ХНК і появи злоскісних аритмій. Нові методи лікування скеровані на усунення оклюзуючого тромба та відновлення кровоплину через інфаркт-залежну коронар-

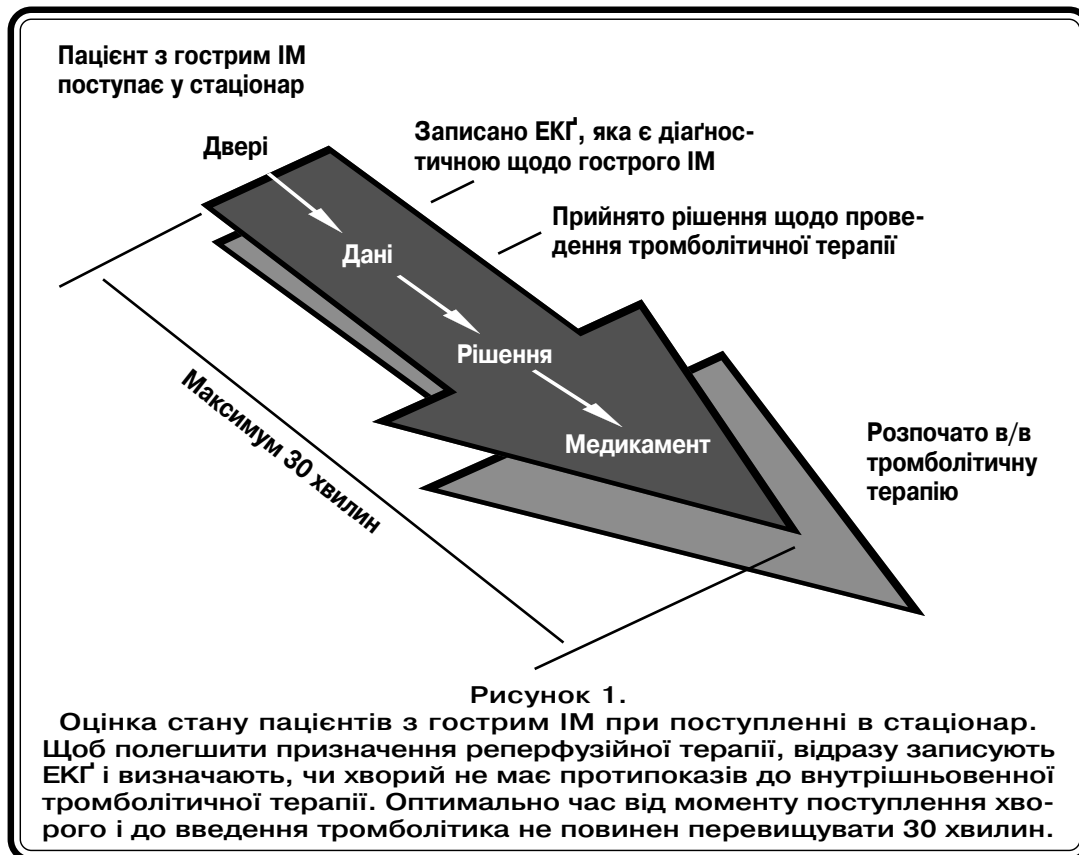
ну артерію, зменшення ризику реінфаркту, зменшення потреби ураженого міокарда в кисні, а також вплив на периферичні судини з метою обмеження процесу ремоделювання шлуночка.

Можливості лікування гострого ІМ

На щастя, нинішні лікарі мають широкий вибір методів лікування, багато яких через клінічні вивчення довели свою здатність збільшувати виживання пацієнтів з гострим ІМ. Ці методи лікування можна розділити на 5 основних категорій: 1) початкова стабілізація; 2) методи гострої реперфузії; 3) призначення антитромбоцитарних і антитромбінових препаратів; 4) інші фармакологічні методи лікування; 5) методи коронарної реваскуляризації.

Початкова стабілізація

Якщо пацієнт поступає в клініку з підозрою на гострий ІМ, його повинен обстежити досвідчений персонал, який усвідомлює той факт, що некроз міокарда прогресує скоро і успіх реперфузійної терапії дуже залежить від часу. Якщо бригада швидкої медичної допомоги записала ЕКГ в 12-ти відведеннях, то це може значно полегшити ранню діагностику гострого ІМ. Необхідно скоро оцінити загальний стан, призначити кисень за допомогою носової канюлі, в периферичну вену вставити постійний катетер, записати стандартну ЕКГ і розпочати постійний моніторинг ЕКГ. Якщо є підйом сегмента ST на 1 мм чи більше в двох чи більше відведеннях і клініка вказує на гострий ІМ, у відповідних пацієнтів (див. далі) відразу треба розпочати гостру реперфузійну терапію, не очікуючи на результати інших клінічних тестів (рентгенографія ОГК, специфічні для міокарда ферменти, параметри згортання крові, біохімічний аналіз крові, гази артеріальної крові тощо).



Для полегшення болю, якщо необхідно призначають повторні дози внутрішньовенного сульфату морфіну (2–4 мг кожні 5 хвилин). Досить рідко виникає потреба вводити бензодіазепіни чи інші анксиолітики. Після проведення початкової стабілізації пацієнта переводять у палату, де є можливість проводити постійне моніторування ритму серця за медичний персонал має досвід інтенсивної терапії (оптимально – палата інтенсивної терапії в інфарктному відділенні).

Таблиця 1.
Тромболітичні препарати,
схвалені в США для внутрішньовенного застосування

	Стрептокіназа	Альтеплаза (rt-PA)	Аністреплаза (APSAC)
Походження	Бета-гемолітичні стрептококи групи С	Людський протейн, отриманий за допомогою технології рекомбінантної ДНК	Ацильований комплекс стрептокінази і людського лізплазміногену
Час півіснування в плазмі (хв)	23	5	90
Специфічність до фібрину	Ні	Так	Ні
Антигенність	Так	Ні	Так
Доза (в/в)	1.5 млн МО протягом 1 години	100 мг протягом 3 годин чи 100 мг протягом 90 хвилин*	30 МО протягом 2–5 хвилин
Можливість болюсного введення дози	Ні	Ні**	Так
Вартість дози (для фармацевтів)	285\$	2200\$	1649\$
Рекомендоване супутнє застосування інших медикаментів	Аспірин, гепарин (?) в/в чи п/ш	Аспірин, в/в гепарин	Аспірин
Зниження смертності, доведене в рандомізованих вивченнях	Так	Так	Так

* Альтеплазу можна вводити в одному з двох в/в режимів: 1) 3-годинний режим – за першу годину вводять 60 мг, включаючи початковий болюс 6–10 мг, потім вводять по 20 мг за кожну з двох наступних годин (для пацієнтів вагою < 65 кг загальну дозу треба знижувати; вона не повинна перевищувати 1.25 мг/кг); 2) 90-хвилинний режим – вводять початковий болюс 15 мг, потім протягом перших 30 хвилин 0.75 мг/кг (до 50 мг), протягом наступної години – 0.5 мг/кг (до 35 мг). ** Нині досліджують можливість болюсного введення; цей метод ще не схвалено.

Гостра реперфузія

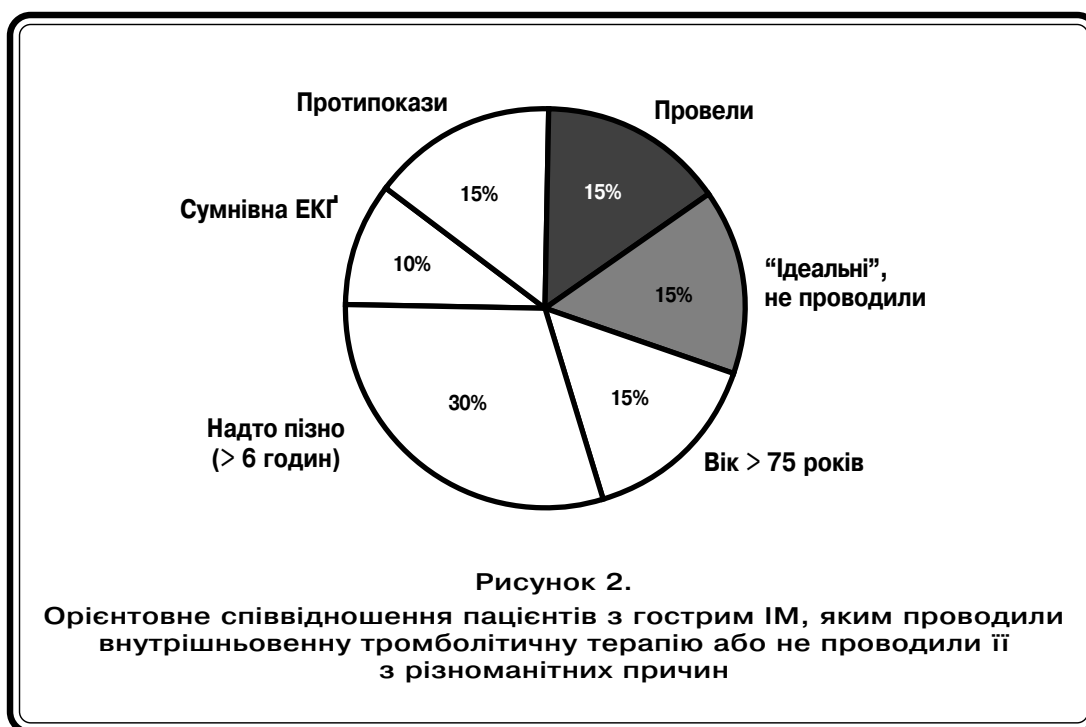
Гостру реперфузію ішемізованого міокарда можна провести за допомогою швидкого призначення внутрішньовенної чи внутрішньокоронарної тромболітичної терапії, невідкладної балонної коронарної ангіопластики чи аорто-коронарного шунтування. З перерахованих методів внутрішньовенна тромболітична терапія застосовується найширше, її призначати найпростіше; є дуже багато доказів того, що цей метод лікування значно зменшує смертність від гострого ІМ. Недавній аналіз лікування 58600 пацієнтів, рандомізованих у 9 клінічних вивченнях між тромболітичною терапією і плацебо, виявив, що пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, мали на 18% нижчу смертність за перші 35 днів після ІМ. Гостру реперфузійну терапію нині вважають стандартним методом лікування пацієнтів з гострим ІМ, які не мають протипоказів. У типових пацієнтів, які поступають з діагнозом гострого ІМ, тромболітичну терапію треба розпочати в межах 30 хвилин від моменту прибуття в клініку (проміжок часу двері — введення тромболітика) (Рисунок 1). Донедавна протиріччя щодо застосування тромболітичної терапії включали: 1) вибір тромболітика; 2) режими дозувань при призначенні тромболітика; 3) вибір пацієнтів для тромболітизу; 4) роль невідкладної коронарної балонної ангіопластики у поєднанні з тромболітичною терапією чи замість неї.

Вибір тромболітика. Нині для внутрішньовенного застосування при гострому ІМ схвалено три тромболітики: стрептокіназу, аністрепазу (стрептокіназний активаторний комплекс анізольованого плазміногену — APSAC) і альтеплазу (рекомбінантний тканинний активатор плазміногену — tPA). Кожен з цих препаратів у рандомізованих вивченнях засвідчив свою здатність знижувати смертність від гострого ІМ, порівняно з контролем. Проте ці препарати відрізняються за багатьма іншими параметрами, включаючи вартість (таблиця 1). Недавно проведено рандомізовані вивчення ефективності різних тромболітиків. До кожного з цих вивчень залучили десятки тисяч пацієнтів з гострим ІМ. Аністрепаза, яку оцінювали у вивченні ISIS-3, не мала переваг над стрептокіназою щодо зниження смертності і поєднувалась з більшим числом ускладнень (алергічні реакції та кровотечі). Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (tPA), який призначали внутрішньовенно протягом 3-4 годин (разом з підшкірним введенням гепарину або без нього), порівняно зі стрептокіназою не поліпшив виживання хворих у Міжнародному вивченні та вивченні ISIS-3. Однак tPA, який вводили швидко протягом 90 хвилин у поєднанні з внутрішньовенним гепарином (протягом 48 годин чи більше), мав ліпший ефект на виживання, ніж стрептокіназа чи комбінація tPA зі стрептокіназою (вивчення GUSTO-I). Хоча частота інсультів була вищою при застосуванні tPA, сумарне виживання було ліпшим при швидкому введенні tPA, ніж при призначенні стрептокінази чи комбінації tPA зі стрептокіназою. Рекомбінантний тканинний активатор плазміногену — це внутрішньовенний тромболітичний препарат, який нині найчастіше застосовують у США, незважаючи на його вищу вартість.

Режими дозувань. Найпоширеніші режими дозувань для трьох схвалених внутрішньовенних тромболітичних препаратів наведено в таблиці 1. Швидке призначення (за 90 хвилин) tPA частіше призводить до прохідності інфаркт-залежної артерії протягом 90 хвилин, ніж 60-хвилинна інфузія стрептокінази чи болюсне введення аністрепази. Нині у США tPA призначають переважно в режимі прискореного дозування.

Відбір пацієнтів для тромболітичної терапії. Багато перших клінічних вивчень, які оцінювали ефективність тромболітичної терапії, мали досить жорсткі критерії відбору, які відкидали тих пацієнтів, що теоретично могли б мати нижчу ефективність тромболітичної терапії чи вищий ризик її проведення. На жаль, нині, коли тромболітична терапія стала стандартним методом лікування пацієнтів з гострим ІМ, багато з цих жорстких критеріїв виключення перенесли в клінічну практику, так що лише невелике число пацієнтів з гострим ІМ справді отримують тромболітичну терапію. Пацієнти, які не отримали тромболітичної терапії, мають вищий ризик, який полягає в госпітальній смертності понад 13%, порівняно з 6% у хворих, які отримали тромболітичну терапію.

Пацієнтів, яким не призначають тромболітики при гострому ІМ, можна розділити на такі категорії (рисунок 2): 1) “ідеальні” кандидати, яких не лікували через вибір лікаря чи самого



хворого; 2) літні пацієнти; 3) пацієнти, які поступили пізніше, ніж через 6 годин після початку больового приступу; 4) пацієнти, у яких при поступленні не було підйому сегмента ST; 5) пацієнти, у яких були протипокази до призначення тромболітичної терапії.

Якщо лікар не призначив тромболітик першій категорії пацієнтів або не скерував їх на інші методи реперфузії (вважають, що це трапляється в 1/3 всіх випадків), то це може призвести до судового позову за непризначення стандартного методу лікування, особливо, якщо у хворого виникли ускладнення гострого ІМ. Літні пацієнти (друга категорія) мають вищий ризик серйозних кровотеч внаслідок проведення тромболітичної терапії, але цей метод лікування поліпшує виживання у них не менше, ніж у молодих хворих. Тому за відсутності інших протипоказів не можна відмовляти у тромболітичній терапії лише на основі віку. Що стосується третьої категорії (пізніє поступлення після виникнення симптомів), то тромболізіс справді є більш ефективним, коли препарат введено раніше. Проте тромболітики таки знижують смертність, коли їх призначають і через 12 годин після виникнення симптомів. Якщо тромболітик вводять у перші 6 годин, то порівняно з контролем вдається врятувати 30 життів на 1000 лікованих пацієнтів, а коли препарат вводять між 6 і 12 годинами від виникнення симптомів, тромболізіс рятує 20 життів на 1000 лікованих.

Щодо четвертої категорії (відсутність підйому сегмента ST), то ця ознака є достатньою підставою для того, щоб не вводити тромболітик. Недавній мета-аналіз і окремі вивчення продемонстрували, що виживання хворих не поліпшується, коли тромболітик вводили пацієнтам, у яких не було підйому сегмента ST; прогноз цих хворих може навіть погіршуватись. Винятком є хворі, які поступили з ознаками повної блокади лівої ніжки пучка Гіса на ЕКГ. У них ефективність тромболітичної терапії є такою ж, як і в пацієнтів з підйомом сегмента ST.

Останньою серйозною причиною для непризначення тромболітичної терапії є підозра, що цей метод лікування протипоказаний чи то внаслідок неефективності, чи зростання ризику кровотеч або можливості інших ускладнень. Лише невеликому відсотку хворих відмовляють у тромболітичній терапії внаслідок абсолютних протипоказів (таблиця 2), таких як ак-

тивна кровотеча, недавно перенесений інсульт чи важка неконтрольована гіпертензія. Більшість таких пацієнтів мають або відносні протипокази, або ситуацію, яку неправильно інтерпретують як протипоказ. Більш ліберальне застосування тромболітиків (при лікуванні літніх пацієнтів, пацієнтів, що поступили до 12 годин від моменту виникнення больового приступу, за відсутності абсолютних протипоказів), ймовірно, розширить їх застосування до приблизно 60–70% усіх пацієнтів з гострим ІМ.

Роль невідкладної балонної коронарної ангіопластики

Черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика (ЧТКА) є іншим методом реканалізації гостро оклюзованих коронарних артерій. Недавні вивчення оцінили ефективність ЧТКА при 3 клінічних ситуаціях: 1) рутинно, відразу після чи під час призначення тромболітичної терапії; 2) селективне виконання пацієнтам, яким не вдалось реканалізувати коронарну артерію за допомогою тромболітика (рятівна ЧТКА); 3) рутинно, як альтернатива до тромболітичної терапії (первинна ЧТКА). Перший варіант (рутинну невідкладну ангіопластику) не

Таблиця 2.
Протипокази до проведення внутрішньовенної
тромболітичної терапії при гострому ІМ

Абсолютні протипокази

Активна внутрішня кровотеча

Підозра на розшарування аорти

Тривала чи травматична серцево-легенева реанімація

Недавня травма голови чи внутрішньочерепна пухлина

Геморагічні офтальмологічні захворювання

Вагітність

Попередні алергічні реакції на тромболітики
(стрептокіназу чи аністреплазу)

Артеріальний тиск > 200/120 мм рт. ст.

Геморагічний інсульт в анамнезі

Травма чи хірургічне втручання протягом останніх 2-х тижнів,
які могли би стати джерелом кровотечі

Відносні протипокази

Недавня травма чи хірургічне втручання (> 2 тижнів)

Анамнез важкої артеріальної гіпертензії

Активна виразкова хвороба

Інсульт в анамнезі

Відомий геморагічний діатез чи застосування антикоагулянтів

Виражена дисфункція печінки

Попереднє застосування стрептокінази чи аністреплази (якщо ці препарати планують застосовувати повторно; але це не стосується tPA, незалежно, вперше чи повторно його застосовують).

рекомендують виконувати пацієнтам з нормальним чи майже нормальним кровоплином через інфаркт-залежну артерію під час чи відразу після призначення тромболітичної терапії. Три незалежні клінічні вивчення продемонстрували, що невідкладана ЧТКА після тромболітичного поєднується з більшою кількістю кровотеч, гострих реоклюзій, ургентних аорто-коронарних шунтувань (АКШ) і тенденцією до вищої смертності, ніж при більш консервативному підході, коли ЧТКА виконують через кілька днів після проведення тромболітичного або лише тоді, коли відновлюються клінічні ознаки ішемії.

З іншого боку, якщо оклюзія інфаркт-залежної коронарної артерії триває після призначення тромболітичного, рятівна ЧТКА може поліпшити прогноз, особливо у пацієнтів з переднім ІМ, яким провели цю процедуру в межах 8 годин від моменту виникнення болю. На жаль, нині неінвазивні методи не є достатньо точними, щоб дати змогу швидко і надійно ідентифікувати тих небагатьох пацієнтів, у яких не відбулась реканалізація після проведення тромболітичної терапії і які можуть отримати користь від невідкладної коронарографії і рятівної ЧТКА. Доки не з'являться надійні неінвазивні діагностичні методи, малоймовірно, що рятівна ЧТКА буде широко застосовуватись.

Первинна ангіопластика — застосування невідкладної ЧТКА замість тромболітичної терапії при гострому ІМ, може бути єдиним практичним шляхом провести гостру реперфузію у пацієнтів, які мають протипокази до тромболітичного. Первинна ЧТКА має ту перевагу, що може відкрити інфаркт-залежну коронарну артерію, рефрактерну до тромболітичного, усуваючи як оклюзуючий тромб, так і атеросклеротичну бляшку. Серйозними недоліками первинної ЧТКА є необхідність мати інвазивну лабораторію для ангіопластики і кваліфіковану команду, а також те, що неможливо уникнути втрати часу між діагностикою ІМ і виконанням ЧТКА. Ще не було проведено великого рандомізованого вивчення, яке б порівняло тромболітичне із первинною ЧТКА, але в літературі з'явилися результати кількох невеликих вивчень. Ці вивчення засвідчили, що первинна ЧТКА поєднується з меншою кількістю кровотеч і випадків повторної ішемії. Проте при тромболітичному був коротшим затрачений час до призначення лікування. Госпітальна смертність, остаточна фракція викиду і величина врятованого міокарда виявились однаковими при обидвох методах лікування. Завдяки своїй простоті внутрішньовенна тромболітична терапія нині застосовується ширше.

Антитромбоцитарні та антитромбінові препарати

При лізисі коронарного тромбу, який відбувається як спонтанно, так і в результаті тромболітичної терапії, залишається серйозний ризик ретромбозу і реінфаркту. Є дані, що тромболітичні підвищують ймовірність ретромбозу, стимулюючи утворення тромбіну, який, своєю чергою, активує тромбоцити. Тому антитромбоцитарна і антитромбінова терапія були фокусом багатьох минулих і нинішніх вивчень.

Антитромбоцитарна терапія. У другому міжнародному вивченні ISIS-2 призначення 160 мг аспірину при поступленні (розжувати) і 160 мг рет ос протягом одного місяця знизило 35-денну смертність, порівняно з плацебо, на 23% (ефективність, аналогічна введенню внутрішньовенної стрептокінази). А комбінація аспірину та внутрішньовенної стрептокінази була більш корисною, ніж будь-який з цих препаратів сам по собі, і знизила смертність на 42%, порівняно з плацебо. Пацієнти, які отримували стрептокіназу разом з аспірином, мали нижчу частоту реінфарктів (але такий самий ризик серйозних кровотеч), ніж пацієнти, які отримали лише стрептокіназу. Мета-аналіз вивчень, які залучали серійні коронарографії після тромболітичного, засвідчив, що пацієнти, які отримували аспірин, мали частоту реоклюзій коронарних артерій, яка була меншою на 50%, ніж частота реоклюзій у нелікованих аспірином пацієнтів (причому не мало значення, який тромболітик застосовували — стрептокіназу чи tPA). Тривале застосування аспірину після гострого ІМ також знижувало частоту реінфарктів і подовжувало тривалість життя пацієнтів. Нині вважають, що аспірин має переваги перед непрямими антикоагулянтами щодо запобігання повторним ішемічним епізодам після ІМ, проте остаточних великих вивчень ще не закінчено.

Нині аспірин рекомендують усім пацієнтам з гострим ІМ дозою 160–325 мг/день, починаючи з дня поступлення і протягом принаймні 30 днів, а потім дозою 160–325 мг щодня або через день пожиттєво. Незважаючи на широку доступність, низьку вартість і добру переносимість, виявлено, що цей препарат застосовують лише 84% пацієнтів, які отримали тромболітичну терапію, і 63% тих пацієнтів, які її не отримали. Ширше застосування цього простого методу лікування може суттєво знизити смертність від ІМ.

Антитромбінова терапія. У США внутрішньовенний гепарин широко застосовують для лікування пацієнтів з гострим ІМ. Внутрішньовенний гепарин призначали 97% пацієнтів, які отримали тромболітичну терапію, і 56% тих хворих, які її не отримали. Незважаючи на ентузіазм, з яким застосовують гепарин при гострому ІМ, немає таких переконливих доказів, як при застосуванні аспірину, що антитромбінова терапія знижує смертність при гострому ІМ. Внутрішньовенний гепарин необхідно призначати, щоб підтримати прохідність інфаркт-залежної коронарної артерії, яку реканалізували за допомогою tPA, особливо у перші 24–48 годин. Проте гепарин не треба призначати після аністрепази, і, ймовірно, після стрептокінази. Три незалежні рандомізовані вивчення порівнювали пацієнтів після призначення tPA в комбінації з гепарином і без нього. У кожному з цих вивчень коронарографія засвідчила, що коронарні артерії були частіше прохідними в тих пацієнтів, яким після tPA вводили гепарин. Подібні вивчення щодо аністрепази і стрептокінази довели, що ці більш тривалодіючі, фібрин-неспецифічні тромболітики забезпечують стан антикоагуляції від кількох годин до кількох днів після введення. Тому внутрішньовенний гепарин не потрібний; іноді він може, як при аністрепазі, збільшити ймовірність серйозних кровотеч. Вивчення GUSTO-1 засвідчило, що смертність була однаковою в пацієнтів, які отримували стрептокіназу плюс внутрішньовенний гепарин, чи стрептокіназу плюс підшкірний гепарин. Нині остаточно не з'ясовано, чи підшкірний гепарин або інша антитромбінова терапія дає користь пацієнтам, яким вводили перед тим стрептокіназу.

Коли гепарин застосовують у комбінації з тромболітичною терапією, то після початкового болюсу 5000 од проводять підтримуючу інфузію 1000 од/год. Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) треба перевірити через 6 годин і відкоригувати підтримуючу інфузію так, щоб АЧТЧ був 60–85 секунд. Треба бути уважним, щоб АЧТЧ не зріс понад 100 секунд, оскільки це поєднується із значно вищим ризиком внутрішньочерепних кровотеч. У більшості випадків лікарі проводять внутрішньовенну гепаринотерапію 48–72 години, хоча досить ймовірно, що її користь є максимальною в перші 24 години після проведення тромболізу.

Інша фармакологічна терапія

Хоча гостра реперфузія і ад'ювантна антитромбоцитарна і антитромбінова терапія є найбільш потужними засобами обмежити розмір інфаркту та запобігти ускладненням цього захворювання, останніми роками вивчались і багато інших фармакологічних підходів; деякі з них виявились досить успішними.

Бета-адреноблокатори. Бета-блокатори знижують потребу міокарда в кисні, протидіють впливу підвищеного рівня катехоламінів, а також мають антиаритмічні властивості. У кількох рандомізованих плацебо-контрольованих вивченнях, до яких залучили 27000 пацієнтів, раннє призначення внутрішньовенних бета-блокаторів при гострому ІМ знизило смертність у перші 7–14 днів на 13%. Коли бета-блокатор вводили паралельно з тромболітичною терапією, то бета-блокатор не зменшив смертність більше, ніж сам тромболітик. Однак частота повторних ішемії, реінфарктів і внутрішньочерепних кровотеч була меншою при застосуванні комбінації цих двох препаратів. Уже давно було відомо, що оральні бета-блокатори, коли їх починали давати кілька днів—кілька тижнів після ІМ, знижують частоту реінфарктів, раптової смерті і загальну смертність. Кандидатами для лікування бета-блокаторами після ІМ є пацієнти без ознак астми чи важких ХОЗЛ, А-В блокади високого ступеня, важкої застійної серцевої недостатності, важкої гіпотензії чи брадикардії. Вважають, що більш ніж 40 відсоткам усіх пацієнтів з гострим ІМ можна безпечно і успішно короткотривало призначати внут-

рішньовенні бета-блокатори, а більш ніж 70% — оральні бета-блокатори на тривалій прийом. Однак нині у США внутрішньовенні бета-блокатори застосовують менше, ніж у 15% хворих, а оральні бета-блокатори менше, ніж у 40% пацієнтів.

Антагоністи кальцію. Антагоністи кальцію зменшують потребу міокарда в кисні, розширюють коронарні артерії та зменшують розмір інфаркту в експериментальних моделях тварин. Однак клінічні вивчення засвідчили, що антагоністи кальцію не зменшують смертність хворих з гострим ІМ при коротко- чи довготривалому застосуванні, а в деяких випадках смертність навіть зростає. У пацієнтів з ІМ без зубця Q дилтіазем запобігав реінфарктам у перші 14 днів, порівняно з плацебо, але його довготривале застосування при дисфункції лівого шлуночка значно збільшувало частоту серцево-судинних ускладнень протягом 2 років. Незважаючи на ці дані, у США антагоністи кальцію все ще призначають 40% пацієнтів з гострим ІМ.

Нітрати. Нітрати, включаючи внутрішньовенний нітрогліцерин і тривалодіючі нітрати, протидіють спазму коронарних артерій і знижують потреби міокарда в кисні, зменшуючи як переднавантаження, так і післянавантаження. У 1990 році мета-аналіз понад 3000 хворих на гострий ІМ, яких рандомізували до нітратів і плацебо, виявив, що нітрати суттєво знизили смертність від гострого ІМ. Однак недавно закінчені вивчення ISIS-4 і GISSI-3 не виявили різниці в смертності з 35 по 42 день у 73719 пацієнтів з гострим ІМ, яких рандомізували між нітратами і плацебо. У США внутрішньовенний нітрогліцерин нині застосовують у понад 50% хворих на гострий ІМ і, незважаючи на дані наведених клінічних вивчень, ймовірно, нітрати і далі будуть вводитись пацієнтам, у яких триває стенокардитичний біль, є гіпертензія чи застій у легневих венах.

Магnezія. Внутрішньовенна магnezія є коронарним і системним вазодилататором із здатністю пригнічувати тромбоцити і з антиаритмічними властивостями. В експериментальних моделях тварин магnezія захищала міокард від реперфузійного пошкодження. Ентузіазм щодо застосування цього простого недорогого методу лікування гострого ІМ посилювався у 1992 році, коли вивчення, до якого залучили 2316 пацієнтів, виявило, що смертність на 28 день знизилась на 24%, а частота виникнення недостатності лівого шлуночка — на 25% серед хворих, яким внутрішньовенно вводили магnezію (2 грами за 5 хв, а потім 8 грамів протягом наступних 24 годин). Однак цей ентузіазм значно ослаб у 1993 році, коли вивчення ISIS-4 (58824 хворих) не виявило жодних переваг щодо виживання у хворих, які отримували внутрішньовенно магnezію, і відзначило значно вищу частоту виникнення в них серцевої недостатності. Є різні пояснення протиріччя між цими двома вивченнями. Нині немає одностайності з приводу того, чи застосовувати внутрішньовенну магnezію при гострому ІМ, тому рекомендують вводити цей препарат лише пацієнтам з серйозними шлуночковими аритміями та низьким рівнем магнію в сироватці.

Інгібітори АПФ. Інгібітори АПФ є протужними вазодилататорами і, знижуючи післянавантаження, можуть обмежити ремодельовання лівого шлуночка після великого інфаркту, зменшуючи ризик раптової смерті та виникнення серцевої недостатності. Доведено, що інгібітори АПФ поліпшують виживання після ІМ як при короткотривалій, так і при довготривалій терапії. У 90000 пацієнтів з гострим ІМ, яких рандомізували до інгібіторів АПФ (каптоприл, еналаприл чи лізиноприл) в день інфаркту, на 4–6 тиждень смертність була дещо нижчою, ніж у контрольній групі (7.2% проти 8.5%, $p=0.004$). Користь може бути ще більшою в пацієнтів високого ризику (перенесений в анамнезі ІМ, передній ІМ чи ознаки серцевої недостатності при поступленні). Тривалу гіпотензію відзначали в 5–10% хворих, які отримували інгібітори АПФ. У дослідженні SAVE каптоприл дозою 50 мг три рази в день давали в середньому 3.5 року асимптоматичним пацієнтам після перенесеного ІМ і фракцією викиду 40% і менше. Каптоприл зменшив смертність на 19% і знизив потребу в госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 22%, порівняно з плацебо. Зниження смертності відзначали вже через 30 днів після ІМ у пацієнтів з симптомами серцевої недостатності, яких рандомізували до раміприлу. У дослідженнях SAVE і SOLVD застосування інгібіторів АПФ у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка знизило частоту реінфарктів на 255 при середньому спостере-

женні 3.5 року. Невідомо, чому інгібітори АПФ запобігають реінфарктам; можливо, ці препарати здатні сповільнювати атеросклеротичний процес.

Нині вивчають питання, чи можуть інгібітори АПФ зменшити частоту ІМ у пацієнтів з наявною ІХС і нормальною функцією лівого шлуночка. Довготривалу терапію інгібіторами АПФ треба призначати всім пацієнтам, які перенесли ІМ і мають фракцію викиду менше 40%. Немає єдиної думки з приводу того, чи починати терапію інгібіторами АПФ в перший день гострого ІМ. Відразу при поступленні в палату інтенсивної терапії це лікування треба призначати хворим з ІМ, які мають ознаки серцевої недостатності чи великий передній інфаркт.

Лідокаїн та інша антиаритмічна терапія. Рутинне застосування внутрішньовенного лідокаїну в пацієнтів з гострим ІМ не знижує госпітальну смертність (рандомізовані вивчення понад 8500 пацієнтів), оскільки зменшенню частоти фібриляції шлуночків протидіє підвищення частоти фатальної асистолії. Тому не рекомендують рутинно вводити внутрішньовенний лідокаїн хворим з гострим ІМ, а залишати його для пацієнтів з дуже високим ризиком виникнення фібриляції шлуночків, а саме при пароксизмах шлуночкової тахікардії чи вираженому підйомі сегмента ST в перші 1–2 години після виникнення симптомів інфаркту.

Не рекомендують застосовувати оральні антиаритмічні препарати (крім бета-блокаторів) для пригнічення шлуночкових екстрасистол і коротких пароксизмів шлуночкової тахікардії, оскільки таке лікування може бути шкідливим. Вивчення CAST продемонструвало, що кілька антиаритмічних препаратів (енкаїнід, флекаїнід і морицизин) ефективно пригнічують шлуночкові екстрасистоли при холтеровському моніторингу, але порівняно з плацебо несподівано збільшують смертність. Як уже згадувалось, бета-блокатори знижують частоту раптової смерті; їх треба рутинно застосовувати після ІМ. Потенційна ефективність і безпека низьких доз аміодарону нині вивчається, причому попередні результати оптимістичні.

Коронарографія і реваскуляризація

За останнє десятиліття було багато суперечок з приводу того, чи виконувати коронарографію перед виписуванням пацієнтам, які перенесли ІМ. Нині є два підходи — селективний і рутинний.

Селективний підхід. Коронарографію після ІМ виконують лише тим пацієнтам, які підпадають під певні критерії, як звичайно, ознаки повторної ішемії (спонтанна чи спровокована) чи дисфункція лівого шлуночка (ФВ < 50%). Якщо характер ураження коронарних артерій дає можливість провести реваскуляризацію, то її, безперечно, виконують.

Рутинний підхід. При цьому підході усім пацієнтам, що перенесли ІМ і яким теоретично можливо виконати перед виписуванням реваскуляризацію, проводять коронарографію. АКШ чи балонну ангіопластику виконують, якщо виявили відповідну паталогію коронарних артерій, незалежно від симптомів пацієнта і ознак латентної ішемії. Проте такий підхід має серйозні недоліки. Багато коронарних уражень, які виявляють у ранній період після ІМ, є залишковими тромбами, що не вимагають реваскуляризації. А багато майбутніх інфарктів можуть виникнути при розриві бляшок, які звужують коронарні артерії на 50% і менше. А такі звуження не підлягають реваскуляризації. Перевагами такого підходу є те, що він є активним щодо пацієнта та його родини і юридично захищає лікаря при виникненні майбутніх ішемічних епізодів. Більшість лікарів у США дотримуються рутинного підходу. Такий агресивний підхід має ті переваги, що пацієнти відзначають ліпшу якість життя, у них рідше виникає стенокардія, а смертність у перший рік після інфаркту нижча.

Спеціальні ситуації

Лікар повинен бути особливо уважним при веденні пацієнтів з ІМ без зубця Q, при інфаркті правого шлуночка та кардіогенному шоці. ІМ без зубця Q можна вважати неповним інфарктом, оскільки життєздатна тканина в зоні інфаркту може кровопостачатись колатера-

Таблиця 3.
Алгоритм лікування типового пацієнта з гострим ІМ

Початкова стабілізація

- Перевірте загальний стан, встановіть постійну в/в лінію, запишіть ЕКГ
- Розпочніть моніторування ритму, призначте кисень через носовий катетер
- Анальгезія при болях за грудиною

Гостра реперфузійна терапія

- Можна проводити у вигляді в/в тромболітичної терапії чи первинної ЧТКА, залежно від того, чи пацієнт не має протипоказів до тромболітичної терапії, а також чи клініка має можливість виконати первинну ЧТКА
- Якщо прийнято рішення про проведення тромболітичної терапії, то надайте перевагу:
 1. Прискорене введення tPA: 15-мг болюс, 50 мг за 30 хвилин, 35 мг за 60 хвилин
 2. Стрептокіназа: 1.5 млн МО за 60 хвилин

Гостра антитромбінова і антитромбоцитарна терапія

- Аспірин: 160-325 мг розжувати при поступленні, потім щоденно per os
- Гепарин (якщо вводили tPA): 5000 МО болюсно, потім 1000 МО/год, коригуючи інфузію так, щоб утримувати АЧТЧ у межах 60–85 сек

Інша невідкладна фармакологічна терапія

- в/в бета-блокатор (якщо немає ознак брадикардії, гіпотензії, серцевої недостатності, А-В блокади чи астми), наприклад, в/в метопролол три рази по 5 мг або атенолол два рази по 5 мг, потім давати препарат per os
- в/в нітрогліцерин (особливо, коли триває біль за грудиною, є дисфункція лівого шлуночка і/чи гіпертензія)
- магnezія (якщо низький рівень магнію в крові, шлуночкові аритмії), наприклад, 2 грами за 5 хвилин, потім 8 грамів за 24 години
- Інгібітор АПФ (особливо при великих передніх ІМ без гіпотензії), наприклад, каптоприл, починаючи з 6.25 мг per os тричі на день; за кілька днів дозу збільшити до 50 мг per os тричі на день
- Уникайте рутинного призначення лідокаїну і антагоністів кальцію

Перед виписуванням

- Неінвазивна оцінка
 1. Фракція викиду
 2. Стрес-тест для виявлення ішемії (лімітований тест із навантаженням, дипіридамолаталієвий тест, добутаміновий тест з проведенням ехокардіографії тощо), крім тих випадків, коли спонтанно відновилась ішемія
 - Коронарографія і ревазуляризація (останнє, якщо підходить характер ураження коронарних артерій) для пацієнтів з ФВ < 50% і/чи ознаками спонтанної або проведеної повторної ішемії
 - Медикаменти після виписування
 1. Аспірин: 160–325 мг/день чи через день пожиттєво
 2. Інгібітор АПФ (якщо ФВ < 40%), наприклад, каптоприл 50 мг тричі на день, еналаприл 10 мг двічі на день, раміприл 5 мг двічі на день
 3. Бета-блокатор (якщо немає протипоказів): наприклад, метопролол 100 мг двічі на день, атенолол 100 мг один раз на день, тимолол 10 мг двічі на день
 4. Уникайте рутинного призначення антиаритмічних препаратів, антагоністів кальцію

Амбулаторне ведення

- Модифікація факторів ризику: особливо припинення куріння, лікування порушень ліпідного обміну
- Програма серцевої реабілітації

ЧТКА — черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика
 АЧТЧ — активований частковий тромбoplastиновий час
 АПФ — ангіотензин-перетворюючий фермент

лями або неповністю оклюзованою інфаркт-залежною коронарною артерією. Хоча зона інфаркту є невеликою і госпітальна смертність низькою, загальна смертність за 3–5 років є такою ж, як і при ІМ з зубцем Q. Тому в таких пацієнтів особливо уважно треба шукати ознаки залишкової ішемії і проводити профілактичну реваскуляризацію.

Інфаркт правого шлуночка досить часто поєднується з нижнім інфарктом лівого шлуночка й іноді може призвести до вираженої гіпотензії, яка реагує на внутрішньовенне введення рідини. Пацієнтів з інфарктом ПШ можна виявити за підйомом сегмента ST у правих грудних відведеннях, дисфункції ПШ при ЕхоКГ обстеженні та за зростанням тиску в правому передсерді ≥ 10 мм рт. ст. (визначають при зондуванні).

Пацієнти з кардіогенним шоком унаслідок ІМ мають госпітальну смертність понад 80%. По можливості їм треба виконувати невідкладну коронарографію, проводити інтраортальну балонну контрпульсацію та невідкладну реперфузію інфаркт-залежної коронарної артерії за допомогою ЧТКА, комбінації ЧТКА і тромболітичної терапії чи ургентного АКШ.

Лікувальна тактика після виписування

Зусилля скеровують на вторинну профілактику, включаючи припинення куріння, лікування порушень ліпідного обміну за допомогою дієти, що розпочинають під час стаціонарного лікування і продовжують після виписування. Коли за допомогою дієтотерапії не вдається контролювати холестеринемію, призначають медикаменти. Симвастатин знижує ЛПНГ на 35%, збільшує ЛПВГ на 8% та знижує смертність на 30% (Скандинавське вивчення симвастатину, 4444 пацієнти). Це пояснюють сповільненням прогресування атеросклерозу. Крім того, пацієнтів треба залучати до програми реабілітації, оскільки фізична реабілітація може знизити смертність за 3 роки на 20%.

Алгоритм лікування

На основі результатів недавніх клінічних вивчень можна сконструювати відносно простий алгоритм лікування для типового пацієнта з гострим ІМ (таблиця 3). Після короткого періоду початкової стабілізації за відсутності протипоказів треба провести гостру реперфузійну терапію, після чого призначити аспірин (і, можливо, гепарин), а також інші фармакотерапевтичні засоби. Перед виписуванням оцінюють ризик хворого неінвазивними методами, після чого в пацієнтів високого ризику виконують коронарографію та реваскуляризацію (коли є низька ФВ і/чи ознаки залишкової ішемії). Треба наголосити, що цей алгоритм є дещо спрощеним; він не є обов'язковим для всіх пацієнтів. Необхідна думка лікаря, особливо коли треба вибирати між різними фармакологічними режимами і оптимальними дозами. Окремі пацієнти не можуть толерувати після виписування всі рекомендовані медикаменти, особливо комбінацію інгібітора АПФ і бета-блокатора. Є лікарі, які обов'язково проводять усім хворим коронарографію замість або на доповнення до тестів, які виявляють ішемію. Інші лікарі можуть захотіти індивідуалізувати медикаментозне лікування, наприклад, використовуючи бета-блокатори лише у хворих з високим ризиком, які мають дисфункцію лівого шлуночка чи залишкову ішемію після виписування.

Переклад *Володимира Павлюка* і *Володимира Лабінського*

Reprinted with kind permission of "The American Journal of Medicine"