

Вышлов Е. В., Диль С. В., Баев А. Е., Гергерт Е. С., Пекарский С. Е., Рябов В. В.
НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ИНТРАКОРОНАРНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭПИНЕФРИНА ПРИ РЕФРАКТЕРНОМ ФЕНОМЕНЕ NO-REFLOW У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

<i>Цель</i>	Оценка эффективности и безопасности интракоронарного введения эпинефрина в лечении рефрактерного феномена no-reflow у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при выполнении чрескожного вмешательства (ЧКВ).
<i>Материал и методы</i>	Проведено одноцентровое проспективное контролируемое исследование «Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда», регистрация на ClinicalTrials.gov: NCT04573751. В исследование включено 40 пациентов с рефрактерным феноменом no-reflow, который определялся в случаях, когда он не разрешался с помощью применения, как минимум, одного из следующих средств: нитроглицерин, аденозин, папаверин, ингибиторы рецепторов тромбоцитов П2В/3А, тромбаспирация. Пациенты были разделены на 2 группы: пациентам 1-й группы (n=18) внутрикоронарно вводили эпинефрин 100 мкг, пациенты 2-й группы (n=22) получали стандартную терапию, без эпинефрина. По основным исходным клинико-anamnestическим характеристикам группы между собой не различались, за исключением преобладания мужчин в группе контроля: 86,4% против 55,6% (p=0,03).
<i>Результаты</i>	В группе эпинефрина чаще достигались кровотоки TIMI 3: 55,6% против 0% (p<0,01); уменьшение подъема ST >50% в течение 1 часа после ЧКВ: 72,2% против 31,8% (p=0,01). Уровень тропонина I через 12–24 часов после ЧКВ оказался значительно ниже в группе эпинефрина, чем в контроле: 15,2 (6;25) нг/мл против 25 (10;40) нг/мл (p=0,03). Жизнеугрожающих нарушений гемодинамики и нарушений ритма сердца после применения эпинефрина не зарегистрировано. Статистически значимых различий по данным ультразвукового исследования сердца и событиям MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) в течение 30 дней наблюдения не обнаружено.
<i>Выводы</i>	Интракоронарное введение эпинефрина в дозе 100 мкг у пациентов STEMI с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и рефрактерным феноменом no-reflow во время ЧКВ является безопасным и эффективным методом улучшения кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. Распространенность рефрактерного феномена no-reflow среди пациентов STEMI в нашем исследовании достигла 4,6%.
<i>Ключевые слова</i>	Инфаркт миокарда; чрескожное коронарное вмешательство; феномен no-reflow
<i>Для цитирования</i>	Vyshlov E.V., Dil S.V., Baev A.E., Gergert E.S., Pekarsky S.E., Ryabov V.V. Intracoronary Administration of Epinephrine in the Refractory No-Reflow Phenomenon in Patients With Acute Myocardial Infarction. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(6):34–42. [Russian: Вышлов Е.В., Диль С.В., Баев А.Е., Гергерт Е.С., Пекарский С.Е., Рябов В.В. Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. <i>Кардиология</i> . 2024;64(6):34–42].
<i>Автор для переписки</i>	Диль Станислав Викторович. E-mail: dil.stanislav@mail.ru

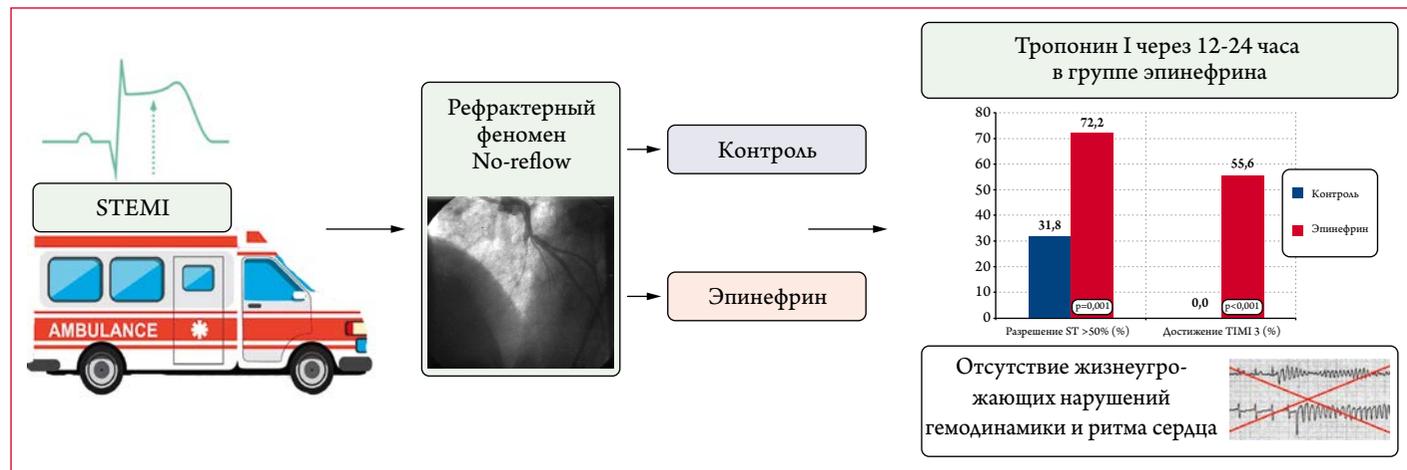
Введение

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является наиболее эффективным и предпочтительным методом восстановления коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. В ряде случаев ЧКВ осложняется развитием феномена no-reflow, который определяется как стойкое нарушение перфузии миокарда в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА) после восстановления ее проходимости, что характеризуется снижением ангиографического коронарного кровотока менее 3 баллов по шкале TIMI [2]. Этот феномен известен уже более 30 лет.

За это время изучены факторы патогенеза, разработаны диагностические критерии и способы прогнозирования [3–5].

Феномен no-reflow приводит к неблагоприятному ремоделированию ЛЖ, прогрессирующей левожелудочковой недостаточности, увеличению риска разрыва стенки ЛЖ и более высокой летальности [6, 7]. Феномен no-reflow является независимым предиктором однолетней смертности с трехкратным увеличением скорректированного риска смерти у пациентов с ИМпST, перенесших ЧКВ [8]. Таким образом, феномен no-reflow нивелирует преимущества раннего восстановления проходимости ИСКА.

Центральная иллюстрация. Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене No-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда



* – $p < 0,05$; STEMI – ST-Elevation Myocardial Infarction; TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction.

В настоящее время, имеется несколько лекарственных средств и вмешательств, которые позволяют профилировать развитие феномена no-reflow [9]. Часть лекарственных средств и методик, таких как блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы Пв/Ша рецепторов тромбоцитов, аденозин и тромбэкстракция, с переменным успехом продемонстрировали способность улучшать коронарный кровоток [9, 10], хоть и без улучшения исходов заболевания [11]. Однако в ряде случаев феномен no-reflow оказывается рефрактерным к применению общепринятых методов лечения. В настоящий момент научные работы по оценке эффективности лечения рефрактерного феномена no-reflow немногочисленны и представлены клиническими случаями [12] и пилотными исследованиями [13]. Таким образом, данная проблема неотложной кардиологии остается актуальной и требующей своего решения [14].

Учитывая, что одним из основных потенциально обратимых факторов в патогенезе феномена no-reflow является микрососудистый артериолярный спазм, можно ожидать положительный эффект от препаратов с коронаролитическим эффектом. Одним из таких препаратов является эпинефрин (адреналин). В то время как основные эффекты введения высоких доз эпинефрина заключаются в положительном инотропном и хронотропном действии, через стимуляцию бета-1 адренорецепторов, более низкие дозы вызывают расширение коронарных сосудов из-за их агонистических эффектов к бета-2 адренорецепторам. Опубликованы результаты нескольких небольших по объему пилотных исследований по испытанию интракоронарного введения эпинефрина при феномене no-reflow с предварительными положительными результатами [13, 15–17], но мощности этих работ недостаточны для внедрения в практику такой технологии, поэтому необходимы дополнительные клинические исследования в этом направлении.

Цель исследования

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности интракоронарного введения эпинефрина в лечении рефрактерного феномена no-reflow у пациентов с ИМпST при выполнении ЧКВ.

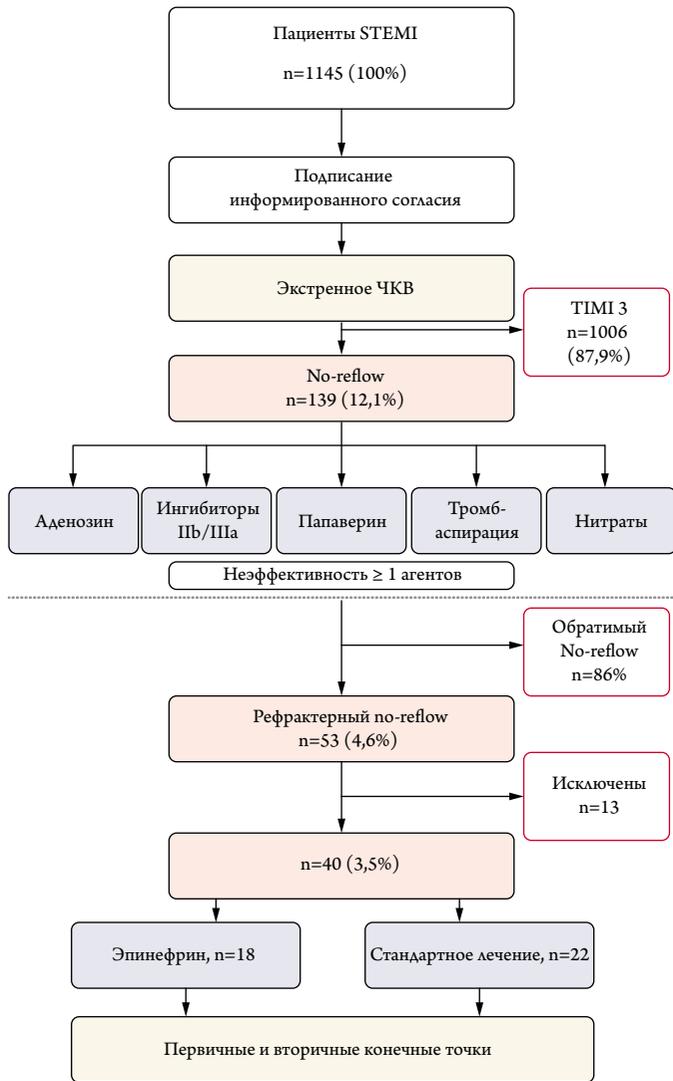
Материал и методы

Выполнено одноцентровое проспективное контролируемое исследование «Интракоронарное введение эпинефрина при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда» в Научно-исследовательском институте кардиологии, филиале Томского национального исследовательского медицинского центра. Письменное информированное согласие на вмешательство получено от всех пациентов до их включения в исследование. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (№203 от 14.10.2020 г.). Протокол был зарегистрирован на сайте ClinicalTrials.gov: NCT04573751. Работа проводилась на основании протокола, опубликованного в 2022 году [18].

Критерии включения: 1. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST, осложнившийся во время проведения ЧКВ рефрактерным феноменом no-reflow. 2. Подписанное информированное согласие. **Критерии исключения:** рефрактерный кардиогенный шок, требующий механической поддержки кровообращения.

Феномен no-reflow определялся, как снижение антеградного ангиографического кровотока в инфаркт-ассоциированной коронарной артерии по шкале TIMI <3, после разворачивания стента, при этом диссекция и острый тромбоз стента были исключены. Феномен no-reflow определялся как рефрактерный, когда он не разрешался с помощью применения, как минимум, одного из следующих средств: нитроглицерин, аденозин, папаверин, гликопротеиновые ингибиторы Пв/Ша, тромбаспирация.

Рисунок 1. Дизайн исследования



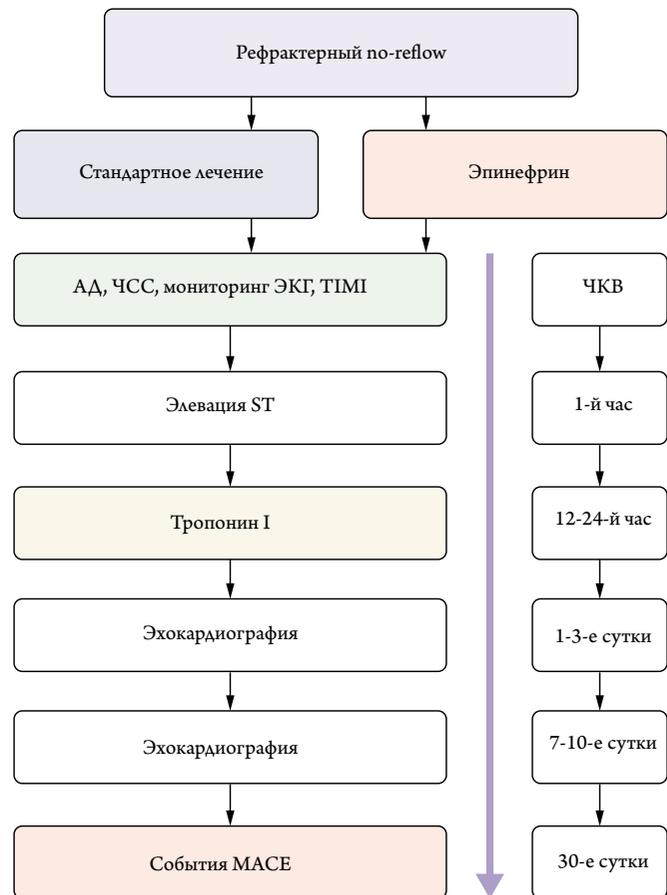
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; STEMI – ST-elevation myocardial infarction; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction.

При развитии рефрактерного феномена no-reflow больные распределялись по группам: по четным дням календаря они получали стандартную терапию (введение еще одного препарата из вышеперечисленного списка, как правило, или нитроглицерина, или ингибитора П2/3А рецепторов тромбоцитов), по нечетным – в инфаркт-связанную коронарную артерию однократно вводился эпинефрин 100 мкг через направляющий катетер. Одну ампулу эпинефрина 1 мл 0,1% раствора (1000 мкг/мл), разводили в 50 мл физиологического раствора (20 мкг/мл). Приготовленный шприц объемом 5 мл содержал 100 мкг. Блок-схема, описывающая временные фазы стандартных терапевтических процедур, показана на рисунке 1.

Перед ЧКВ пациенты получали аспирин 250 мг, клопидогрел 600 мг или тикагрелор 180 мг, болюс нефракционированного гепарина 70–100 МЕ/кг, с последующей его

инфузией. Первичной конечной точкой был уровень коронарного кровотока в ИСКА по шкале TIMI после введения эпинефрина. Вторичные конечные точки включали: а) уровень тропонина I через 12–24 часа от поступления; б) разрешение элевации сегмента ST на ЭКГ более 50% в течение 1 часа после ЧКВ; в) фракцию выброса (ФВ), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка по данным эхокардиографии при поступлении и через 7–10 дней; г) изменение систолического, диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) после введения эпинефрина; д) нарушения ритма сердца (НРС) после введения эпинефрина; е) события MACE в течение 30 дней (рис. 2). К событиям MACE относились случаи кардиоваскулярной смерти, госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности и острый инфаркт миокарда [19]. Клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов были взяты из истории болезни. 30-дневные клинические результаты получены методом телефонного интервью.

Рисунок 2. Методы исследований и конечные точки



АД – артериальное давление; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКГ – электрокардиография; MACE – major adverse cardiovascular events; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Эпинефрин	Стандартная терапия	p
Число пациентов, n (%)	18 (100)	22 (100)	
Возраст, лет	62,0 (56,0; 70,0)	65,5 (61,0; 72,0)	0,20
Мужской пол, n (%)	10 (55,6)	19 (86,4)	0,03
Гипертоническая болезнь, n (%)	18 (100)	21 (95,5)	0,27
Прием антигипертензивной терапии, n (%)	8 (44,4)	8 (36,4)	0,60
Курение при поступлении / в анамнезе, n (%)	10 (55,6)	15 (68,2)	0,41
Ожирение, n (%)	7 (38,9)	11 (50)	0,78
Индекс массы тела, кг/м ²	28,79 (25,5; 33,6)	29,35 (24,5; 33,6)	0,90
Сахарный диабет, n (%)	9 (50)	12 (54,5)	0,77
Стенокардия в анамнезе, n (%)	4 (22,2)	6 (27,3)	0,71
ПИКС, n (%)	1 (5,6)	2 (9,1)	0,67
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (16,7)	2 (9,1)	0,47
Время от начала симптомов ОКС, поступивших в первые 24 ч, мин	345,0 (190,0; 900,0)	320,0 (177,0; 600,0)	0,32
В первые 6 часов, n (%)	9 (50)	11 (50)	0,77
6-24 часа, n (%)	8 (44,4)	9 (40,9)	0,82
Позже 24 часов, n (%)	1 (5,6)	2 (9,1)	0,88
ТАТ на догоспитальном этапе, n (%)	5 (27,8)	5 (27,8)	0,97
Степень ОСН по шкале Killip при поступлении			
Killip I, n (%)	11 (61,1)	14 (63,6)	0,99
Killip II, n (%)	0 (0)	3 (13,6)	0,05
Killip III, n (%)	2 (11,1)	2 (9,1)	0,83
Killip IV, n (%)	5 (27,8)	3 (13,6)	0,27
Остановка кровообращения на ДГЭ, n (%)	1 (5,6)	3 (13,6)	0,38
Назначение ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов			
Клопидогрел, n (%)	8 (44,4)	14 (63,6)	0,22
Тикагрелор, n (%)	9 (50)	7 (31,8)	0,24
Прасургел, n (%)	1 (5,6)	1 (4,6)	0,28
Параметры при ЧКВ			
Тромбоз ИСКА, n (%)	10 (55,6)	12 (54,5)	0,92

Методы статистической обработки

Нормальность выборочного распределения количественных показателей проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Нормально распределенные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением, ($m \pm SD$), а при отсутствии нормального распределения – медианой (Me) и межквартильным интервалом ($Q25$; $Q75$). Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными (в %) частотами встречаемости. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в независимых группах пациентов с разными типами лечения использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для выявления статистически значимой динамики количественных показателей в связанных выборках с нормальным распределением использо-

Показатель	Эпинефрин	Стандартная терапия	p
Тип кровообращения			
Левый, n (%)	2 (11,1)	3 (13,6)	0,81
Правый, n (%)	12 (66,7)	8 (36,4)	0,06
Смешанный, n (%)	4 (22,2)	11 (50)	0,07
ИСКА:			
ПНА, n (%)	8 (44,4)	11 (50)	0,73
ОА, n (%)	1 (5,6)	4 (18,2)	0,21
ПКА, n (%)	7 (38,9)	5 (22,7)	0,27
ЗЖМВ, n (%)	0 (0)	2 (9,1)	0,16
ВТК, n (%)	2 (11,1)	0 (0)	0,07
Локализация ИМ			
Передний, n (%)	8 (44,4)	11 (50)	0,73
Нижний, n (%)	10 (55,6)	11 (50)	0,73
Методы купирования NO-REFLOW			
Тромбаспирация, n (%)	7 (38,9)	7 (31,8)	0,72
Ингибитор Пв/Ша, n (%)	9 (50)	9 (40,9)	0,66
Папаверин, n (%)	2 (11,1)	0 (0)	0,07
Нитроглицерин, n (%)	15 (83,3)	17 (77,3)	0,85
Аденозин, n (%)	3 (16,7)	4 (18,2)	0,85
ВАБК, n (%)	0 (0)	1 (4,5)	0,27
Кровоток в ИСКА по ТИМ1 после ЧКВ до введения эпинефрина			
ТИМ1 0, n (%)	2 (11,1)	4 (18,2)	0,53
ТИМ1 1, n (%)	4 (22,2)	3 (13,6)	0,48
ТИМ1 2, n (%)	12 (66,7)	15 (68,2)	0,92

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – ($Q25$; $Q75$), числа пациентов – n (%); ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ВТК – ветвь тупого края; ЗЖМВ – задняя межжелудочковая ветвь; ИМ – инфаркт миокарда; ИСКА – инфаркт связанная коронарная фтгерия; ОА – огибающая артерия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОСН – острая сердечная недостаточность; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ТАТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство; Killip (Киллип) – классификация острой сердечной недостаточности, которая используется у пациентов с подтвержденным острым коронарным синдромом; ТИМ1 – thrombolysis in myocardial infarction.

вался параметрический дисперсионный анализ повторных измерений (Repeated Measures ANOVA – сравнение динамики в группах и парного критерия Стьюдента – динамические различия отдельно в каждой из групп). В связанных выборках с ненормальным распределением использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Категориальные показатели в независимых группах сравнивались по χ^2 -критерию Пирсона или точному критерию Фишера. В качестве порогового уровня значимости выбран $p=0,05$.

Результаты

С декабря 2020 года по декабрь 2022 года 1145 пациентов с ИМпСТ были направлены на экстренное ЧКВ. Из них у 139 (12,1%) пациентов развился феномен no-reflow, который оказался рефрактерным к стандартному

Таблица 2. Результаты обследования и лечения

Показатель	Эпинефрин, n = 18	Стандартная терапия, n = 22	p
Лабораторные данные			
Тропонин I при поступлении, нг/мл	0,31 (0,08; 2,6)	1,49 (0,08; 2,4)	0,80
Тропонин I через 12-24 часа, нг/мл	15,2 (6;25)	25 (10;40)	0,03
Инструментальные данные			
Достижение ТИМІ 3 в конце ЧКВ, n (%)	10 (55,6)	0 (0)	<0,001
Разрешение элевации ST >50% в течение 1 часа, n (%)	13 (72,2)	7 (31,8)	0,01
Параметры гемодинамики и осложнения ЧКВ			
САД до введения препарата, мм рт.ст.	125,5 (±25,7)	133,1 (±17,7)	0,21
САД после введения препарата, мм рт.ст.	141,7 (±15,9)	-	
ДАД до введения препарата, мм рт.ст.	76,9 (±14,2)	83,6 (±12,9)	0,38
ДАД после введения препарата, мм рт.ст.	84,1 (±9,3)	-	
ЧСС до введения препарата	77 (66; 92)	80,5 (69; 96)	0,55
ЧСС после введения препарата	110 (90; 124)	-	
ЖЭС/НЖЭС после введения препарата, n (%)	6 (33,3)	-	0,02
ФП/ТП после введения препарата, n (%)	3 (16,7)	-	0,55
ЖТ после введения препарата, n (%)	2 (11,1)	-	0,43
Эхокардиографические показатели			
КДО ЛЖ 1-2 сутки, мл	95 (86; 109)	110 (98; 120)	0,19
КСО ЛЖ 1-2 сутки, мл	50 (43; 61)	61 (48; 78)	0,21
ФВ ЛЖ 1-2 сутки, %	46 (43; 51)	45 (38;56)	0,73
ИНЛС 1-2 сутки	1,44 (1,31; 1,78)	1,69 (1,25; 2)	0,47
КДО ЛЖ 7-10 сутки, мл	101 (90; 115)	129 (110; 144)	0,08
КСО ЛЖ 7-10 сутки, мл	44 (42; 59)	66,5 (42,5; 98)	0,15
ФВАЖ 7-10 сутки, %	51 (48; 54)	48 (37,5; 55)	0,44
ИНЛС 7-10 сутки	1,44 (1,31; 1,75)	1,51 (1,24; 1,82)	0,71
Госпитальная летальность, n (%)	1 (5,6)	2 (9,1)	0,64
События МАСЕ в течение 30 дней, n (%)	2 (11,1)	5 (22,7)	0,37
Летальность в течение 30 дней, n (%)	1 (5,6)	3 (13,6)	0,41

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – (Q25; Q75), среднего ± стандартное отклонение – M±SD, числа пациентов – n (%); ДАД – диастолическое артериальное давление; ЖТ – желудочковая тахикардия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; САД – систолическое артериальное давление; ТП – трепетание предсердий; ФВ – фракция выброса; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; МАСЕ – major adverse cardiovascular events; ТИМІ – thrombolysis in myocardial infarction.

лечению в 53 (4,6%) случаях. У 13 пациентов обнаружены критерии исключения. Таким образом, 40 пациентов были разделены на 2 группы: 18 пациентов 1-й группы (основной) получали эпинефрин, 22 пациента 2-й группы (контрольной) получали стандартную терапию, без эпинефрина (рис. 1).

По основным исходным клинико-anamnestическим характеристикам группы между собой не различались, за исключением преобладания мужчин в группе контроля: 86,4% против 55,6% (p=0,03). Тромбоз ИСКА наблюдался у большинства пациентов в обеих группах: 54,5% и 55,6% в 1-й и 2-й группах соответственно (p=0,92). Также не было различий между группами по лечению и степени кровотока по ТИМІ в ИСКА до введения эпинефрина (табл. 1).

Достижение кровотока ТИМІ 3 регистрировалось только в основной группе. После введения эпинефрина в основной группе значительно чаще регистрировалось уменьшение подъема ST>50% в течение 1 часа после ЧКВ: 72,2% против 31,8% (p=0,01) (рис. 3). Кроме того, в основной группе уровень тропонина I через 12–24 часа после ЧКВ оказался значительно ниже, чем в контроле: 15,2 (6;25) нг/мл против 25 (10;40) нг/мл (p=0,03). В основной группе после введения эпинефрина повысилось систолическое АД с 125,5 (±25,7) до 141,7 (±15,9) мм рт. ст. (p=0,002), диастолическое АД с 76,9 (±14,2) до 84,1 (±9,3) мм рт. ст. (p=0,005) и ЧСС с 77 (66; 92) до 110 (90; 124) уд./мин (p=0,002). В основной группе после введения эпинефрина чаще наблюдалась наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия: 33,3% против 0%

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:

 Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2

 Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	<p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день</p>	<p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p> ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке*</p> <p>ИЛИ</p> <p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день</p>	<p>ФЕНОФИБРАТ</p> <p>И</p> <p>+ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день</p>
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B

 **Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и СД**

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; АГ – артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»

Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников

($p=0,02$). Все эпизоды повышения АД, ЧСС и появления экстрасистолии купировались самостоятельно и не потребовали дополнительной медикаментозной коррекции. По данным УЗИ сердца на 7–10-е сутки заболевания в основной группе было обнаружено снижение конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) и повышение фракции выброса левого желудочка по сравнению с контрольной группой, но без достижения статистической значимости этого различия (табл. 2).

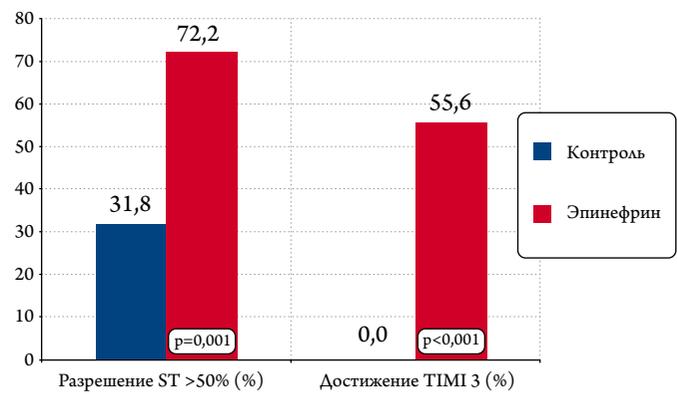
В группе контроля за госпитальный период было 3 летальных исхода, все произошли в результате развития кардиогенного шока. В группе эпинефрина был 1 летальный исход в результате шока смешанного генеза (геморрагический и кардиогенный). В течение 30 дней наблюдения в группе эпинефрина несколько реже регистрировались события МАСЕ: 11,1% против 22,7% ($p=0,37$) (табл. 2).

Обсуждение

Известно, что основным фактором, определяющим прогноз при ИМпСТ, является продолжительность окклюзии ИСКА. Несмотря на это, сокращение времени дверь-баллон, по данным некоторых исследований, не приводит к снижению летальности при этом заболевании [20]. Возможно, что одной из причин этого является феномен no-reflow, который уменьшает эффективность ЧКВ. При отсутствии терапевтической альтернативы эпинефрин может являться средством выбора в лечении рефрактерного феномена no-reflow. Понятие «рефрактерности» феномена no-reflow при этом четко не определено: в исследовании RESTORE под этим понималась неэффективность применения двух лечебных методик [13], в исследовании Aksu T. с соавт. [17] – одной. В нашем исследовании с целью расширения показаний для эпинефрина мы определили это понятие, как неэффективность одной лечебной методики. В исследовании RESTORE эпинефрин вводился через направляющий катетер в устье окклюзированной ИСКА. Мы также использовали такой метод введения. При этом есть данные, что введение эпинефрина в дистальное русло через центральный просвет баллонного катетера более эффективно, чем в устье коронарной артерии [16]. Но введение в устье ИСКА значительно более доступно, в том числе и для нас, и может быть более широко применено в клинической практике.

Согласно результатам исследования интракоронарное введение 100 мкг эпинефрина у пациентов с рефрактерным феноменом no-reflow обеспечило улучшение кровотока по шкале TIMI и быстрее уменьшение элевации ST (рис. 3). При этом показана относительная безопасность такого метода лечения: в основной группе после введения эпинефрина не наблюдалось развития жизнеугрожающих осложнений (табл. 2).

Рисунок 3. Влияние интракоронарного введения эпинефрина на ангиографический кровоток и динамику элевации ST



TIMI – thrombolysis in myocardial infarction.

Пациенты, имеющие тромбоз ИСКА, с высокой долей вероятности имели дистальную эмболизацию как один из ведущих факторов патогенеза феномена no-reflow, тогда как у остальных наверняка преобладали стойкий сосудистый спазм, ишемическое и реперфузионное повреждение, хотя и при дистальной эмболизации сосудистый спазм, очевидно, играет большую роль, что и объясняет положительный эффект эпинефрина. Более низкий уровень высокочувствительного тропонина I в основной группе (табл. 2) связан с меньшим объемом поврежденного миокарда, что можно считать ограничением объема некроза миокарда при применении эпинефрина. Все нарушения ритма, возникшие после введения эпинефрина, наблюдались у пациентов с улучшением кровотока в ИСКА (табл. 2), в связи с чем их возникновение можно связать с реперфузионным синдромом, однако не исключено и проаритмогенное действие эпинефрина.

Обнаруженная тенденция к уменьшению КДО и КСО левого желудочка на 7–10-й дни заболевания (табл. 2) может указывать на более благоприятное ремоделирование ЛЖ в группе эпинефрина и, как следствие, на небольшое уменьшение частоты МАСЕ в течение 30 дней. Это дает основание ожидать достижения статистической значимости по этим показателям, при увеличении числа пациентов и срока наблюдения за ними. В настоящее время продолжается набор материала по зарегистрированному протоколу.

Полученные данные согласуются с результатами исследования RESTORE, включавшего 30 пациентов с рефрактерным no-reflow, в котором также показана эффективность использования эпинефрина в улучшении ангиографического коронарного кровотока и лучшего разрешения элевации сегмента ST [13], а также с результатами исследования COAR, в котором показано пре-

имущество внутривенного введения эпинефрина по сравнению с аденозином [21].

Ограничения исследования

Распределение больных по группам в зависимости от времени поступления (четные и нечетные дни) нельзя считать полноценной рандомизацией. Другим ограничением является небольшое число включенных пациентов, поэтому тенденция к улучшению эхокардиографических показателей и клинических исходов в группе эпинефрина не достигла статистической значимости.

Выводы

Интракоронарное введение эпинефрина в дозе 100 мкг у пациентов ИМпСТ и рефрактерным феноменом no-reflow во время ЧКВ является безопасным и эффективным методом улучшения кровотока в инфаркт-

связанной коронарной артерии. Распространенность рефрактерного феномена no-reflow среди пациентов с ИМпСТ в нашем исследовании достигла 4,6%.

Соответствие принципам этики

Работа выполнена согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 23.04.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
- Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O., Zyrianov I.P. et al. Development of a risk score for no-reflow phenomenon after percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(3S):68–76. [Russian: Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Сапожников С.С., Дьякова А.О., Зырянов И.П. и др. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3S):68–76]. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-3S-68-76
- Bessonov I.S., Krinochkin D.V., Shadrin A.A., Zyrianov I.P. Risk assessment score of no-reflow phenomenon in predicting myocardial perfusion disorders by contrast echocardiography in ST-segment elevation myocardial infarction patients after endovascular revascularization. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(2):57–64. [Russian: Бессонов И.С., Крinoчкин Д.В., Шадрин А.А., Зырянов И.П. Шкала оценки риска развития феномена «no-reflow» в прогнозировании нарушений миокардиальной перфузии по данным контрастной эхокардиографии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после эндоваскулярной реваскуляризации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(2):57–64]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-2-57-64
- Frolov A.A., Pochinka I.G., Shakhov B.E., Mukhin A.S., Frolov I.A., Barinova M.K. et al. Using an Artificial Neural Network to Predict Coronary Microvascular Obstruction (No-Reflow Phenomenon) during Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Myocardial Infarction. *Modern Technologies in Medicine*. 2021;13(6):6–14. [Russian: Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Мухин А.С., Фролов И.А., Баринаева М.К. и др. Использование искусственной нейронной сети для прогнозирования развития коронарной микрососудистой обструкции (феномена no-reflow) в ходе выполнения чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Современные технологии в медицине*. 2021;13(6):6–14]. DOI: 10.17691/stm2021.13.6.01
- Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon Persists Long-Term After Ischemia/Reperfusion in the Rat and Predicts Infarct Expansion. *Circulation*. 2003;108(23):2911–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000101917.80668.E1
- De Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *European Heart Journal*. 2017;38(47):3502–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx414
- Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J et al. Predictive Factors and Impact of No Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):27–33. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896225
- Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(3):215–23. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.059
- Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, Erlinge D, Heusch G, Ibanez B et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations. *European Heart Journal*. 2017;38(13):935–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw145
- Zhao Y-J, Fu X-H, Ma X-X, Wang D-Y, Dong Q-L, Wang Y-B et al. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(2):479–84. DOI: 10.3892/etm.2013.1139
- Skelding KA, Goldstein JA, Mehta L, Pica MC, O'Neill WW. Resolution of refractory no-reflow with intracoronary epinephrine. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002;57(3):305–9. DOI: 10.1002/ccd.10303

13. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, Caiazzo G, Cennamo AM, Cortese B et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2021;97(4):602–11. DOI: 10.1002/ccd.29113
14. Frolov A.A., Pochinka I.G., Shahov B.E., Sharabrin E.G., Kuzymich K.V. Coronary microvascular obstruction (the no-reflow phenomenon) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(1):18–27. [Russian: Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Кузьмичев К.В. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1):18–27]. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-18-27
15. Darwish A, Frere A-F, Abdelsamie M, Awady WE, Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Annals of Saudi Medicine*. 2022;42(2):75–82. DOI: 10.5144/0256-4947.2022.75
16. Abu Arab T, Rafik R, El Etriby A. Efficacy and Safety of Local Intracoronary Drug Delivery in Treatment of No-Reflow Phenomenon: A Pilot Study. *Journal of Interventional Cardiology*. 2016;29(5):496–504. DOI: 10.1111/joic.12318
17. Aksu T, Guler TE, Colak A, Baysal E, Durukan M, Sen T et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15(1):10. DOI: 10.1186/s12872-015-0004-6
18. Dil S.V., Vyshlov E.V., Ryabov V.V. Intracoronary epinephrine and verapamil in the refractory no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):6–11. [Russian: Диль С.В., Вышлов Е.В., Рябов В.В. Интракоронарное введение эпинефрина и верапамила при рефрактерном феномене no-reflow у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):6–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2936
19. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLOS ONE*. 2018;13(6):e0198144. DOI: 10.1371/journal.pone.0198144
20. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS et al. Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(10):901–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1208200
21. Khan KA, Qamar N, Saghir T, Sial JA, Kumar D, Kumar R et al. Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2022;15(2):e011408. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408