

Вышков Е. В.^{1,2}, Крылов А. Л.¹, Сыркина А. Г.¹, Алексеева Я. В.¹,
Демьянов С. В.¹, Баев А. Е.¹, Марков В. А.^{1,2}, Рябов В. В.^{1,2}

¹ ФГБНУ «НИИ кардиологии», «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

ДВУХЭТАПНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И МАССИВНЫМ ТРОМБОЗОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, феномен *no-reflow*.

Ссылка для цитирования: Вышков Е. В., Крылов А. Л., Сыркина А. Г., Алексеева Я. В., Демьянов С. В., Баев А. Е., Марков В. А., Рябов В. В. Двухэтапная реваскуляризация у пациентов с острым инфарктом миокарда и массивным тромбозом коронарной артерии. Кардиология. 2019;59(2):5–9.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на 1 сут стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). **Материалы и методы.** В исследование были включены 12 больных ОИМ, у которых при экстренной инвазивной коронарографии (КГ) был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной КА длиной >3 диаметров артерии при наличии кровотока ТИМІ II–III. Этим больным экстренное стентирование не выполняли, а в течение 1 сут продолжали антитромботическую терапию (АТТ). Через 1 сут выполняли повторную КГ и стентирование остаточного стеноза. **Результаты.** Через 1 сут терапии обнаружена регрессия тромба у всех пациентов (визуально: у 8 – полный лизис, у 4 – частичный). У 11 больных выполнено стентирование остаточного стеноза без осложнений. У 1 больного стентирование не выполнялось из-за незначимости стеноза (<50%). Осложнений стентирования, в том числе феномена *no-reflow* и рецидивов заболевания не наблюдалось. **Заключение.** У больных с массивным тромбозом КА при наличии кровотока ТИМІ II–III продолжение консервативной АТТ в течение 1 сут с последующей повторной КГ и при необходимости стентированием остаточного стеноза является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена *no-reflow*.

Vyshlov E. V.^{1,2}, Krylov A. L.¹, Syrkin A. G.¹, Alexeeva Y. V.¹,
Demyanov S. V.¹, Baev A. E.¹, Markov V. A.^{1,2}, Ryabov V. V.^{1,2}

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

TWO-STAGE REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND MASSIVE CORONARY THROMBOSIS

Keywords: myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; no-reflow phenomenon.

For citation: Vyshlov E. V., Krylov A. L., Syrkin A. G., Alexeeva Y. V., Demyanov S. V., Baev A. E., Markov V. A., Ryabov V. V. Two-Stage Revascularization in Patients with Acute Myocardial Infarction and Massive Coronary Thrombosis. Kardiologiia. 2019;59(2):5–9.

SUMMARY

Aim: to investigate safety and angiographic efficacy of two-stage revascularization with percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting delayed by one day in patients with acute myocardial infarction (MI) and massive coronary thrombosis. **Materials and methods.** We included in this study 12 patients with massive infarct related coronary artery thrombus which length was greater than thrice the vessel diameter in the presence of TIMI grade II–III blood flow as detected by coronary angiography (CAG). The emergency PCI was not performed, and conservative antithrombotic therapy continued for 24 hours. After this day, CAG was repeated. **Results.** Repeat CAG in all patients showed thrombus regression which visually appeared as complete lysis in 8, and partial lysis – in 4 patients. Stenting of residual stenosis was performed in 11 patients without complications. In 1 patient residual stenosis was considered insignificant (<50%) therefore stenting was not performed. No-reflow phenomenon and recurrent MI were not observed. **Conclusion.** These data suggest that in patients with massive coronary artery thrombosis conservative antithrombotic therapy for 24 hours followed by repeated CAG and, if required, by stenting of residual stenosis, is safe treatment tactics that might reduce the risk of the no-reflow phenomenon.

Согласно современным клиническим рекомендациям, всем больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST показано экстренное чрескож-

ное вмешательство (ЧКВ): первичное или после выполнения тромболитической терапии в рамках фармакоинвазивной стратегии реперфузии [1]. При этом выполнение

ЧКВ рекомендуется независимо от характера обнаруженного тромба. Как осложнение первичного ЧКВ часто возникает феномен no-reflow. Это резкое замедление скорости антеградного кровотока или его отсутствие при устранении очевидного препятствия кровотоку в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), т.е. блокада микроциркуляторного русла и соответственно нарушение перфузии миокарда [2]. Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен no-reflow – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [3]. Развитие феномена no-reflow резко усугубляет течение ОИМ и значительно ухудшает прогноз жизни пациента [4]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, в частности аденозин и абциксимаб, а также использовались устройства для аспирации тромба [5–7], но убедительного положительного влияния этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано. Эффективных способов лечения развившегося феномена no-reflow в настоящее время не существует.

Один из основных механизмов развития этого феномена – микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии (КА) [8]. Прямое стентирование без предварительной баллонной дилатации дало противоречивые результаты [9], возможно из-за того, что происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. Кроме того, прямое стентирование в данной ситуации сопряжено с техническими трудностями.

В литературе описаны попытки предварительного консервативного лечения больных с массивным тромбозом КА в сочетании с удовлетворительным кровотоком и выполнением ЧКВ только через несколько суток от начала терапии. По данным китайских авторов, у больных с тромбом TTG ≥ 3 по шкале TIMI [10] и кровотоком TIMI II–III задержка стентирования как минимум на 7 дней обеспечила улучшение перфузии миокарда, более высокую фракцию выброса левого желудочка и уменьшение частоты развития основных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в течение 1 года наблюдения [11].

Отечественные авторы также обсуждают отсроченное стентирование у больных ОИМ с массивным коронарным тромбозом TTG > 3 . После первоначального достижения кровотока TIMI II–III и продолжения антитромботической терапии (АТТ), стентирование остаточного

стеноза откладывалось в одной работе на 9 сут, в другой – на 2–5 сут [12, 13]. В обеих работах такая тактика была признана безопасной, рецидивы заболевания не наблюдались, во всех случаях отмечено уменьшение тромбоза, а феномена no-reflow во время стентирования не было. При этом при контрольной инвазивной коронарографии (КГ) обнаружено, что у 61% больных остаточный стеноз был $< 75\%$, и это позволило не проводить данным больным стентирование [13].

Мы предположили, что задержка ЧКВ более чем на 1 сут нерациональна, так как, во-первых, теоретически повышает риск реокклюзии остаточного стеноза, во-вторых, приводит к задержке реабилитационных мероприятий, и соответственно, увеличению длительности пребывания больных в стационаре, и в-третьих, современной интенсивной АТТ в течение 1 сут может быть достаточно для регрессии тромба и более безопасного стентирования ИСКА.

Целью исследования была оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на 1 сут стентированием ИСКА при ее массивном тромбозе у больных ОИМ.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с ОИМ, у которых при экстренной КГ был обнаружен массивный тромбоз ИСКА длиной > 3 диаметров артерии при наличии кровотока TIMI II–III. Диагноз ОИМ был верифицирован согласно современным рекомендациям [14]. Все больные получали АТТ согласно рекомендациям, статины, β -адреноблокаторы. Критерием исключения был кардиогенный шок. При соответствии этим условиям экстренное стентирование не выполнялось, больного возвращали в палату интенсивной терапии, продолжали АТТ и только через 1 сут повторно выполняли КГ и решали вопрос о стентировании ИСКА.

Согласно критериям включения/исключения, в 2012–2016 гг. в исследование были включены 12 больных. Средний возраст составил 57 (53; 61) лет. Во всех случаях при выполнении инвазивной КГ использовали бедренный доступ, интродьюсер оставляли в бедренной артерии до выполнения повторной КГ. Время от начала ангинозного приступа до первой КГ составило 185 (162,5; 300) мин, время от первой до второй КГ – 23,5 (18; 25,5) ч.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica 10.0. В табл. 1 и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего числа больных в группе. Проверку нормальности распределения производили двумя методами: Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В связи с распределением, отличным от нормального,

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика больных

№	Возраст, годы	Пол	Локализация ИМ	ИСКА	Степень стеноза, %/кровоток по TIMI		Класс Killip	Внутривенная АТТ
					исходно	через 1 сут		
1	66	ж	НИМ	ОА	75/II	70/III	2	Гепарин, интегрилин
2	64	м	ПИМ	ПНА	90/III	75/III	2	Гепарин
3	57	м	НИМ	ОА	80/II	75/III	1	Бивалирудин
4	60	ж	НИМ	ПКА	90/I (+ механическая реваскуляризация)	75/II	1	Механическая реканализация, гепарин, монофрам
5	64	м	ПИМ	ПНА	90/II	75/III	3	Гепарин
6	59	м	ПИМ	ПНА	90/II	75/III	2	Гепарин
7	45	м	ПИМ	ПНА	80/III	<50/III	1	Гепарин, интегрилин
8	55	м	НИМ	ПКА	75/II	75/III	2	Гепарин
9	62	ж	ПИМ	ПКА	90/II	75/III	2	Гепарин, монофрам
10	55	ж	НИМ	ПКА	90/0 (+ механическая реваскуляризация)	70/II	1	Механическая реканализация, интегрилин, гепарин
11	40	м	НИМ	ПКА	75/III	70/III	3	Гепарин
12	51	м	ПИМ	ПНА	80/II	75/III	1	Гепарин

АТТ – антитромботическая терапия; ИМ – инфаркт миокарда; ИСКА – инфаркт-связанная коронарная артерия; ПИМ – передний инфаркт миокарда; НИМ – нижний инфаркт миокарда; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия.

средние значения количественных признаков представлены в виде Ме (Q1; Q4), где Ме – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q4 – верхний квартиль.

Результаты

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов, результаты КГ и данные АТТ представлены в табл.1.

У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У 2 больных при экстренной КГ была обнаружена окклюзия КА (по шкале TIMI 0–I). После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток TIMI II и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой КГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком по шкале TIMI II–III. Все больные на догоспитальном этапе получили внутривенный болюс гепарина 4 тыс. ед., нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг и ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 250 мг. В палате реанимации у 11 больных была продолжена внутривенная инфузия нефракционированного гепарина в дозе, обеспечивающей увеличение активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5–2 раза. Одному больному был назначен бивалирудин в соответствии с массой тела. Инфузия этих антикоагулянтов продолжалась минимум до проведения стентирования КА. Все пациенты продолжали получать АСК в дозе 75 мг/сут и клопидогрел в дозе 75 мг/сут, 4 пациентам была назначена дополнительная нагрузочная доза клопидогрела 300 мг (до общей дозы 600 мг). Четверо пациентов сразу после обнаружения массивного тромбоза дополнительно получили ингибиторы

рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов эптифибатид (интегрилин) и монофрам в дозах в соответствии с массой тела. Повторная КГ была выполнена в среднем через 23,5 ч. При этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов: у 7 – гемодинамически значимый стеноз $\geq 75\%$ без визуальных признаков тромбоза, у 4 – гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у 1 – гемодинамически незначимый стеноз ($<50\%$) без тромбоза. Всем больным с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами КА ($n=11$) выполнено стентирование этих артерий стентами с лекарственным покрытием. При этом не наблюдалось ни одного случая феномена no-reflow. Летальных исходов, рецидивов заболевания и больших кровотечений не было. Геморрагические осложнения были представлены только подкожными гематомами в местах пункции сосудов. Среднее время пребывания в стационаре составило 11,9 дня.

Обсуждение

Проведено только одно относительно большое рандомизированное исследование по отсроченному стентированию у больных ОИМ – DANAMI 3-DEFER [15], в котором 1215 больных были рандомизированы в соотношении 1:1. Независимо от наличия/отсутствия тромба в ИСКА, в основной группе при обнаружении кровотока TIMI II–III или достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ выполнение стентирования задерживалось на 48 ч. В контрольной группе стентирование проводилось сразу, без задержки. Срок наблюдения за пациентами составил 42 мес. Обнаружено увеличение частоты внепланового стентирования, но при этом

наблюдалось увеличение фракции выброса левого желудочка в группе с отсроченным стентированием. Различий по частоте летальных исходов, рецидивов ОИМ и сердечной недостаточности не обнаружено. Авторы делают вывод, что необходимы дальнейшие исследования такой тактики лечения, в частности определение критериев для нее. Мы предполагаем, что эффект двухэтапной реваскуляризации мог быть «размыт» включением пациентов без тромбов или с тромбами небольших размеров, а также длительной задержкой стентирования.

Мета-анализ, включавший 5 нерандомизированных и небольшое рандомизированное исследование с общим числом 590 пациентов, показал, что отсроченное стентирование у больных ОИМ обеспечивает уменьшение частоты развития осложнений этой процедуры. Авторы также делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний к такой тактике реваскуляризации [16].

Отличие нашей работы от выше цитируемых состоит в том, что мы, во-первых, включали больных только с массивным тромбозом ИСКА, а во-вторых, откладывая повторную КГ и стентирование только на 1 сут после первоначального достижения кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ. Согласно нашим результатам, активной АТТ в течение 1 сут достаточно для лизиса интракоронарного тромба, что обеспечивает профилактику феномена *no-reflow* во время стентирования. Более раннее стентирование по сравнению с процедурами в цитируемых работах позволяет ускорить реабилитацию и уменьшить длительность пребывания больных в стационаре.

Раннее общепринятое ЧКВ в течение 24 ч после успешного тромболитика показало преимущество по сравнению с выборочным/отсроченным ЧКВ в виде уменьшения частоты реинфарктов миокарда и рецидивов ишемии [17, 18], что и нашло отражение в клинических рекомендациях [1]. Но у больных с массивным тромбозом ИСКА при достижении кровотока ТИМІ ІІ–ІІІ риск ретромбоза на фоне адекватной АТТ получается меньше,

чем риск феномена *no-reflow* во время экстренного стентирования. Поэтому задержка ЧКВ на 1 сут у этих больных, не предусмотренная современными рекомендациями, представляется более безопасной, чем выполнение экстренного ЧКВ согласно рекомендациям.

Недостатком настоящего исследования следует считать отсутствие контрольной группы, но это пилотное исследование, и результат в виде 100% профилактики феномена *no-reflow* у больных с наиболее высоким риском его развития дает основание предполагать действительную безопасность такой тактики реваскуляризации и планировать более масштабное исследование. Второй особенностью этой работы было то, что у больных после обнаружения массивного тромбоза использовалась разная терапия: продолжение гепаринотерапии или введение бивалирудина, и/или дополнительная нагрузочная доза клопидогрела либо использование ингибиторов рецепторов ІІ_б/ІІ_а тромбоцитов. Решение о выборе этой АТТ принималось исходя из собственного клинического опыта дежурных врачей, так как четкие рекомендации по этому вопросу отсутствуют. Ввиду небольшого количества наблюдений у нас нет оснований утверждать наличие преимуществ той или иной терапии. Еще одним неиспользованным в настоящей работе подходом является назначение этим больным тикагрелора, а также можно обсуждать проведение тромболиза.

Заключение

У больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока по шкале ТИМІ ІІ–ІІІ в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной антитромботической терапии в течение 1 сут с последующей повторной инвазивной коронарографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена *no-reflow*.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the author:

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

Vyshlov Evgeny V. - MD.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; № 2 (39): 119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Abbo K.M., Dooris M., Glasier S. et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. AJC 1995;75(12):778–782.
3. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans. J Am Coll Cardiol 2009;54:281–292.
4. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Am College Cardiology 2010;55(21):2383–2389.

5. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Cardiology and cardiovascular surgery* 2012;4(5):13–17. Russian (Мовсесянц М.Ю., Миронков А.Б., Абугов С.А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012;4(5):13–17).
6. Ahn S.G., Choi H.H., Lee J.H. et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2015;26(3):245–253. DOI: 10.1097/MCA.000000000000197.
7. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J* 2010;31:2449–2455.
8. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117:3152–3156. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312.
9. Berg R., Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Cardiol Rev* 2012;8(3):209–214.
10. Sianos G., Papafakis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B–14B.
11. Ke D., Zhong W., Fan L., Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis* 2012;23(7):497–506.
12. Semitko S.P., Analeev A.I., Gubenko I.M. et al. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis. *International Journal of Interventional Cardioangiography* 2013;35:70. Russian (Семитко С.П., Аналеев А.И. Губенко И.М. и др. Результаты поэтапно-го фармакоинвазивного лечения больных STEMI с массивным коронарным тромбозом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии* 2013;35:70.)
13. Azarov A. V., Semitko S. P., Glezer M. G. et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular therapy and prevention* 2017; 16(1): 40–45. Russian (Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017; 16(1): 40–45).
14. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.
15. Kelbæk H., Höfsten D.E., Køber L., et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2199–206. 10.1016/S0140-6736(16)30072-1
16. Freixa X., Belle L., Joseph L. et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention* 2013; 8(10):1207–16. DOI: 10.4244/EIJV8I10A185.
17. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(17):2156–2169.
18. D'Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32(8):972–982.

Поступила 12.04.18 (Received 12.04.18)