

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИБС

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.127-005.8:615.38

Фармакоинвазивная реперфузионная терапия у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*

Р. Ю. Резцов, В. Г. Артамонов, Е. Ю. Васильева, А. В. Шпектор

Кафедра кардиологии ФПДО

Московского государственного медико-стоматологического университета

Целью данной работы было сравнение эффективности первичной ангиопластики, фармакоинвазивного метода реперфузии и тромболитической терапии. Ретроспективно изучены данные о 749 пациентах с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, поступивших в стационар в первые 12 ч заболевания. 207 больным проводилась первичная ангиопластика, 191 – фармакоинвазивная реперфузия, при которой тромболитическая терапия проводилась немедленно, а ангиопластика выполнялась через 3–72 ч после тромболитической терапии, 351 – тромболитическая терапия. Все пациенты получали аспирин 250–325 мг в сутки, перед ангиопластикой назначалась нагрузочная доза клопидогреля 300–600 мг. Госпитальная летальность у больных с фармакоинвазивной реперфузией была достоверно ниже, чем у больных, получавших тромболитическую терапию (2,6 и 7,8% соответственно, $p=0,004$), и не отличалась от летальности у больных, которым проводилась первичная ангиопластика (5,1%). У больных, которым проводилась первичная ангиопластика или фармакоинвазивная реперфузия, достоверно реже, чем у пациентов, получавших тромболитическую терапию, развивались рецидивы инфаркта миокарда (2,3, 1,3 и 9,1% соответственно), постинфарктная стенокардия (4,6, 2,6, 37,8%), признаки недостаточности кровообращения (7,5, 6,4, 22,5%). Число клинически значимых геморрагических осложнений во всех группах достоверно не различалось. Таким образом, фармакоинвазивная реперфузия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* со стабильной гемодинамикой не уступает по эффективности первичной ангиопластике.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, ангиопластика, тромболитическая терапия, фармакоинвазивная реперфузия, эффективность лечения.

В настоящее время основным методом лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST* является восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии. Существуют 2 основных метода реперфузии: тромболитическая терапия и экстренная ангиопластика. В метаанализе, проведенном по результатам 23 исследований, доказано, что первичная ангиопластика является более эффективным методом реперфузии по сравнению с тромболитической терапией [1]. Однако в реальной практике проведение первичной ангиопластики всем пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сег-

мента *ST* в рекомендуемые первые 90 мин сопряжено с большими организационными трудностями. Например, по данным Национального регистра инфаркта миокарда (США), первичная ангиопластика в первые 90 мин проводится только у 5% больных [2–4]. Отсюда возникла идея так называемой усиленной ангиопластики: проводить немедленно тромболитическую терапию и затем, как можно быстрее, ангиопластику [5]. Однако результат был разочаровывающий: летальность оказалась выше в группе усиленной ангиопластики [6, 7]. В настоящей работе мы также исследовали комбинацию обоих методов реваскуляризации,

но по другой схеме: коронарная ангиопластика при стабильном состоянии пациента проводилась не ранее чем через 3 ч после тромболитической терапии.

Материал и методы

Ретроспективно изучены данные о 749 больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии ГКБ № 23 в 2003–2008 гг. Диагноз «инфаркт миокарда» ставился на основании клинических и электрокардиографических данных, подтверждался определением МВ-КФК или кардиоспецифического Т-тропонина.

В исследование вошли пациенты, поступившие в первые 12 ч развития инфаркта миокарда, за исключением больных, находящихся в состоянии кардиогенного шока. Лечение проводилось по трем схемам: первичная ангиопластика (группа I), тромболитическая терапия с после-

дующей ангиопластикой в сроки от 3 ч до 3 сут (группа II) и тромболитическая терапия (группа III). Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим показателям (табл. 1)

Первичная ангиопластика проводилась в первые 12 ч острого инфаркта миокарда (использовалась ангиографическая установка INTEGRIS H 5000 C Phillips). При её проведении стентирование осуществлялось в 99% случаев. Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) считалась эффективной, если в результате достигался кровотока TIMI III и остаточные стенозы были не более 30%. Тромболитическая терапия проводилась путем инфузии 1,5 млн ЕД стрептокиназы в течение 60 мин или тканевого активатора плазминогена по схеме – 15 мг болюсно, инфузия 50 мг в течение первых 30 мин и инфузия 35 мг в течение часа. Тромболитическая терапия считалась эффективной, если на электрокардиограмме, снятой

Таблица 1

Характеристики групп пациентов

Показатели	Число больных, абс. (%)		
	I. Первичная ЧТКА <i>n</i> =207	II. Тромболитическая + ЧТКА <i>n</i> =191	III. Тромболитическая, <i>n</i> =351
Возраст, лет	56,4±3,1	56,8±2,8	62,5±3,3
Пол, м/ж	121/86	101/90	189/162
Инфаркт миокарда в анамнезе	44 (21,3)	25 (13,1)	76 (21,6)
Стенокардия в анамнезе	72(34,8)	91 (47,6)	144 (41)
НК в анамнезе	10 (5)	14(7,3)	19 (5,4)
Сахарный диабет	5(2,5)	9 (4,7)	23 (6,6)
Артериальная гипертензия	112 (54,1)	87 (45,5)	198 (56,4)
Курение	62(30)	46 (24)	73 (20,8)
Нестабильная стенокардия	44 (21,3)	43(22,5)	121 (22,8)
Нарушение ритма	26 (12,6)	28 (14,7)	14 (4)
Блокады	3 (1,4)	2(1)	17 (4,8)
KILLIP-II	18 (8,7)	4 (2,1)	22 (6,3)
KILLIP-III	13 (2,9)	9 (4,7)	28 (8)
Локализация ОИМ:			
передний	129 (62,3)	105(55)	186 (53)
циркулярный	9 (4,3)	9 (4,7)	18 (5,1)
задний	69 (33)	77 (40,3)	147 (41,9)
Эффективный тромболитический	0	111 (58,1)	208 (59,3)

через 3 ч после тромболизиса, отмечалось уменьшение элевации сегмента *ST* на 50% и более.

Все пациенты получали аспирин в дозе 250–325 мг/сут. Клопидогрель в нагрузочной дозе 300–600 мг давался всем пациентам перед проведением ангиопластики. В последующем поддерживающая доза клопидогреля составляла 75 мг/сут. Гепарин вводился во время ЧТКА или при наличии дополнительных показаний. При отсутствии противопоказаний все пациенты получали терапию β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

Результаты

Сравнительная характеристика эффективности трех способов реперфузии представлена в таблице 2. Наилучшие результаты были получены в тех случаях, когда пациентам проводилась первичная или отсроченная (после тромболизиса) ангиопластика. Применение фармакоинвазивного метода позволяет достоверно снизить летальность и осложнения инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, получившими только тромболитическую терапию. При этом число геморрагических

осложнений не нарастает в группе больных, которым проводилась фармакоинвазивная реперфузия, по сравнению с больными, получившими только тромболизис или первичную ангиопластику.

Обсуждение

В настоящей работе мы сравнили эффективность трех вариантов реперфузионной терапии: тромболизиса, первичной ангиопластики и фармакоинвазивного подхода, при котором немедленно проводился тромболизис, а ангиопластика при стабильном состоянии больного выполнялась через 3–72 ч после тромболизиса. Актуальность вопроса обусловлена большими организационными трудностями, ограничивающими широкое проведение первичной ангиопластики больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*. Так, даже в такой индустриально развитой стране, как США, рентгеноперационные имеются только в 25% госпиталей [8]. Более того, согласно Национальному регистру инфаркта миокарда (NRFMI), в США в 1999–2002 гг. среднее время до поступления пациента в такой госпиталь составило 180 мин, и только

Таблица 2

Результаты лечения больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от способа реперфузии

Результаты	Число больных, %			
	I. Первичная ЧТКА, <i>n</i> =207	II. Тромболизис + ЧТКА, <i>n</i> =191	III. Тромболизис, <i>n</i> =351	Достоверность, <i>p</i>
Летальность	5,1	2,6	7,8	$p_{I-III}=0,04$
Нефатальные рецидивы ОИМ	2,3	1,3	9,1	$p_{I-III}=0,0017$ $p_{II-III}=0,0001$
Постинфарктная стенокардия	4,6	2,6	37,8	$p_{I-III}=0,0001$ $p_{II-III}=0,0001$
Признаки НК	7,5	6,4	22,5	$p_{I-III}=0,009$ $p_{II-III}=0,009$
Острая недостаточность мозгового кровообращения	0,9	0,8	0	
Клинически значимые кровотечения	4,3	4	4,3	

у 5% пациентов вмешательство было проведено в рекомендованный полуторачасовой интервал [3]. В связи с невозможностью своевременного проведения первичной ангиопластики всем пациентам с острым инфарктом миокарда логичной представляется попытка объединить достоинства обоих методов реперфузии — простоту и доступность тромболитика и эффективность ангиопластики. Усиленная ангиопластика, один из возможных вариантов такой комбинации, не оправдала возлагавшихся на нее надежд [6, 7]. При выполнении ангиопластики вскоре после тромболитика росло количество серьезных осложнений: увеличивалось число диссекций коронарных артерий и тромбозов стентов. Это не могло не повлиять и на клинические результаты. Так, в законченном в 2006 г. исследовании ASSENT-4 частота рецидивов инфаркта миокарда и необходимость в проведении повторных реваскуляризаций были выше в тех случаях, когда экстренную пластику проводили после тромболитической терапии [7]. Вероятно, на фоне фибринолитиков, с одной стороны, увеличивается риск диссекции стенки коронарной артерии при раздувании баллона, а с другой — под действием продуктов деградации фибрина и высвобождающегося из разрушающегося тромба тромбина повышается риск повторного тромбообразования [9].

В то же время в испанском исследовании GRACIA-2 выявлено, что комбинированная реперфузия (тромболитик + ангиопластика в течение 3–12 ч) дает результаты не хуже, чем немедленная экстренная ангиопластика [10]. Обращает на себя внимание, что в ASSENT-4 ангиопластику проводили сразу после тромболитика, а в GRACIA-2 интервал между ними достигал 12 ч. Предположив, что время определяет риски усиленной ангиопластики, мы проанализировали результаты лечения 749 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* в нашей клинике, сравнив результаты тромболити-

ческой терапии, экстренной первичной ангиопластики и комбинированной реперфузии. При этом в последней группе сроки проведения ангиопластики были еще большими, чем в GRACIA-2: от 3 ч до 3 дней. Оказалось, что при этом подходе показатель госпитальной летальности в группе комбинированной реперфузии (2,6%) был не хуже, чем в группе пациентов с немедленной первичной ангиопластикой (5,1%), и достоверно меньше, чем у пациентов, получивших только тромболитическую терапию (7,8%). Аналогичная картина наблюдается и по таким серьезным осложнениям инфаркта миокарда, как нефатальные рецидивы инфаркта, постинфарктная стенокардия, развитие клинической картины недостаточности кровообращения. Все показатели частоты осложнений в группе пациентов, которым проводилась фармакоинвазивная реперфузия, были достоверно ниже, чем у больных, которым проводился тромболитик, и не отличались от показателей у больных, которым проводилась первичная ангиопластика. Учитывая все вышесказанное, можно предположить, что больший временной интервал позволяет проводить ангиопластику без риска повышенной реокклюзии сосуда. Кроме того, если в исследовании ASSENT-4 пациенты получали клопидогрель только в момент установки стента, то в нашей работе этот препарат в ударной дозе назначался до операции, что также позволило уменьшить риск ретромбоза во время инвазивного вмешательства [11].

Полученные результаты согласуются с данными исследований PRAGUE-2 [12] и CAPTIM [13], в которых было показано, что если тромболитик проведен быстро, в первые 3 ч от начала инфаркта миокарда, то, по крайней мере, ближайшие результаты не хуже, чем при первичной ангиопластике.

Наши результаты согласуются и с данными Венского регистра, 2006 г. [14], в котором проанализированы результаты лечения 1000 больных с острым инфарктом

миокарда с подъемом сегмента *ST*. При эффективной тромболитической терапии ангиопластику откладывали на 1–5 дней. Оказалось, что госпитальная летальность практически не отличалась у тех, кому была проведена первичная ангиопластика, и у тех, кому сначала был проведен тромболитический, и составила соответственно 8,1 и 8,2%. Результаты Венского регистра и данные, представленные в нашей работе, подтверждают эффективность фармакоинвазивного подхода для проведения максимально эффективной реперфузии миокарда у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*.

Выводы

1. Комбинированная фармакоинвазивная реперфузия по сравнению с тромболитической терапией у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* позволяет достоверно уменьшить госпитальную летальность, риск развития рецидива стенокардии и недостаточности кровообращения.

2. У больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* и стабильной гемодинамикой фармакоинвазивная реперфузия не уступает по эффективности первичной ангиопластике.

Литература

1. Keeley C., Boura J. A., Grines C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 13–20.
2. Stenestrand U., Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study // *Ibid.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1805–1811.
3. Nallamothu B. K., Bates E. R., Herrin J. et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM1)-3/4 analysis // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 761–767.
4. Eagle K. A., Goodman Sh. G., Avezum A. et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 373–377.
5. Collet J. P., Montalescot G., Le May M. et al. Percutaneous corona intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1326–1335.
6. Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 579–588.
7. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase – facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial // *Ibid.* – 2006. – Vol. 367. – P. 569–578.
8. Hospital Statistics / American Hospital Association. – Chicago (Ill): Health Forum LLC, 2004.
9. Kawano K., Aoki I., Aoki N. et al. Human platelet activation by thrombolytic agents: effects of tissue-type plasminogen activator and urokinase on platelet surface P – selectin expression // *Amer. Heart J.* – 1998. – Vol. 135. – P. 268–271.
10. Aviles F. Grupo de Analisis de la Cardiopata Isquemica Aguda (GRACIA-2). European Congress of Cardiology. Vienna, 2003.
11. Kastrati, Mehilli J., Schuhlen H. et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 232–238.
12. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial – PRAGUE-2 // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 94–104.
13. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. On behalf of the Comparison of Angioplasty, Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 825–829.
14. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI registry) // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 2398–2405.