

Прогнозирование эффективности тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии

А. И. Калинин*, И. Л. Уразовская, Е. Ю. Васильева, А. В. Шнектор

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Тромболитическая терапия эффективна только в 50–60% случаев острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, что существенно ограничивает возможности ее применения. Цель настоящей работы состояла в выявлении предикторов эффективности тромболитической терапии. В исследование были включены 78 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводилась тромболитическая терапия. У всех пациентов при поступлении определялось функциональное состояние эндотелия с помощью теста эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии. Эффективность тромболитической терапии оценивалась по стандартным ЭКГ-критериям. По результатам тромболитической терапии все пациенты были разделены на две группы. В группу 1 ($n=43$) вошли пациенты с эффективной тромболитической терапией, в группу 2 ($n=35$) – с неэффективным тромболитическим. Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии были достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 2 (11,87 против 3,34%; $p<0,001$). Выявлено, что у пациентов с показателями теста ЭЗВД меньше 5% тромболитическая терапия была эффективна лишь в 15,1% случаев, в то же время, если показатели теста ЭЗВД находились в диапазоне от 5 до 10%, эффективность составляла уже 80,9%, а у больных с результатами теста ЭЗВД больше 10% – 87,5% ($p<0,001$).

В результате проведенного исследования впервые получены данные о том, что функциональное состояние эндотелия, оцененное с помощью теста ЭЗВД плечевой артерии, позволяет прогнозировать эффективность тромболитической терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, эндотелиальная функция, тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.

Because thrombolytic therapy has proved to be effective only in 50–60% of patients with ST-elevation myocardial infarction, its application is significantly limited. The purpose of this work was to evaluate the predictors of efficiency of thrombolytic therapy. We included 78 patients hospitalized with ST-elevation myocardial infarction, who underwent thrombolytic therapy. We assessed endothelial function using the brachial artery flow mediated dilation (FMD) test, administered to patients on admission to the clinic. The efficiency of thrombolytic therapy was estimated according to standard ECG criteria.

According to the results of thrombolytic therapy, the patients were divided into two groups. Group 1 ($n=43$) consisted of patients with successful fibrinolysis. Group 2 ($n=35$) consisted of patients with failed fibrinolytic therapy. We found that the percentage of brachial artery dilation registered with the FMD test was significantly higher in group 1 than in group 2 (11.87 vs. 3.34%, respectively; $p<0.001$). We also determined that thrombolytic therapy was successful in 15.1% of patients whose FMD test results were less than 5%. At the same time, fibrinolysis was effective in 80.9% of patients with FMD test results in the 5–10% range. Finally, thrombolysis was successful in 87.5% of patients with FMD test results greater than 10%.

The results obtained provide sufficient evidence that endothelial function assessed by means of the FMD test predicts the success of the thrombolytic therapy.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, thrombolytic therapy, endothelial function, flow mediated dilation test.

Тромболитическая терапия остается методом выбора для проведения реперфузии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в тех случаях, когда выполнение экстренной первич-

ной ангиопластики в течение ближайших 2 ч невозможно [1, 8, 10]. Однако эффективность тромболитической терапии составляет всего 50–60% [9], и при этом отсутствуют критерии, позволяющие

* E-mail: minutka86@mail.ru

предсказать результат. Поиск таких критериев имеет большое практическое значение, так как они позволят выделить группу пациентов, которых ввиду малых шансов на успех тромболизиса необходимо транспортировать для проведения чрескожного коронарного вмешательства, не смотря на потерю времени.

Как нами было показано ранее [14], функциональное состояние эндотелия коррелирует с частотой спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии. Поэтому мы предположили, что функциональное состояние эндотелия может являться предиктором эффективности тромболитической терапии.

Материал и методы

В исследование вошли 78 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в возрасте от 28 до 84 лет, поступивших в кардиореанимационный блок ГКБ № 23 г. Москвы в период с января 2008 по декабрь 2010 г. Из исследования исключались больные, имевшие противопоказания для проведения тромболитической терапии, и больные, которым проводилось первичное чрескожное коронарное вмешательство.

Диагноз инфаркта миокарда выставлялся на основании критериев универсального определения Европейского общества кардиологов, Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Всемирной федерации сердца [12]. Тромболитическая терапия проводилась пациентам либо в стационаре, либо на догоспитальном этапе.

Эффективность тромболитической терапии оценивалась по электрокардиограмме, снятой через 90 мин после начала тромболизиса. Снижение сегмента ST более чем на 50% от исходного в отведении с максимальным подъемом сегмента ST расценивалось как признак эффективности тромболитической терапии.

Всем больным проводился тест эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД)

плечевой артерии с помощью УЗ-датчика с высоким разрешением по методике D. S. Celermajer, в соответствии с протоколом, изложенным в рекомендациях Международной рабочей группы [3–6]. Исследование осуществлялось с использованием цифровой ультразвуковой системы SONOSite M-Turbo (Philips Medical Systems) либо непосредственно перед началом тромболитической терапии, либо в ближайшие сроки после ее проведения (1–3 дня).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были разделены на две группы: больные, получившие эффективную тромболитическую терапию (группа 1), и больные без ЭКГ-критериев эффективности тромболитической терапии (группа 2).

Как видно из таблицы 1, эти группы не различались по основным клиническим

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов в группах больных с эффективной и неэффективной тромболитической терапией

Параметр	Группа 1	Группа 2	Достоверность (p)
Число пациентов	43	35	
Средний возраст, лет	56,65 ± 11,4	59,97 ± 13,7	>0,05
Артериальная гипертензия, %	58,1	57,14	>0,05
Сахарный диабет, %	16,27	28,57	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	20,9	8,6	>0,05
Курение, %	58,1	48,6%	>0,05
Срок от возникновения боли до начала тромболизиса, ч	2,82	3,79	>0,05
Тромболитик: стрептокиназа/tPA	15/28	13/22	>0,05
ФВ ЛЖ исходно, %	47,4	53,6	>0,05

Таблица 2

Средние значения теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i>
Число пациентов	43	35	
Среднее значение теста ЭЗВД, %	11,87	3,34	<0,001

Таблица 3

Средние значения теста эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в подгруппах

Показатель	Подгруппа А			Подгруппа В		
	А1	А2	<i>p</i> _{А1-А2}	В1	В2	<i>p</i> _{В1-В2}
Число пациентов	14	13		29	22	
Среднее значение теста ЭЗВД, %	12,48	3,68	<0,001	11,57	3,14	<0,001

Примечание. Подгруппа А – тест ЭЗВД проведен до введения тромболитического препарата (А1 – пациенты с ЭКГ-критериями эффективности тромболитического препарата, А2 – пациенты без ЭКГ-критериев эффективности тромболитического препарата). Подгруппа В – тест ЭЗВД проведен после введения тромболитического препарата (В1 – пациенты с ЭКГ-критериями эффективности тромболитического препарата, В2 – пациенты без ЭКГ-критериев эффективности тромболитического препарата).

характеристикам, в том числе по срокам проведения тромболитической терапии и по используемому тромболитическому препарату.

Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии в обеих группах значительно отличаются, и разница эта оказалась высокодостоверной. В группе 2 расширение плечевой артерии было достоверно меньше, чем в группе 1 (табл. 2).

В обеих группах были выделены подгруппы пациентов, которым тест ЭЗВД плечевой артерии проводился до начала тромболитической терапии и после нее – для исключения влияния тромболитического препарата на функциональное состояние эндотелия. Разница в значениях тестов ЭЗВД плечевой артерии в этих подгруппах также оказалась высокодостоверной (табл. 3).

Дальнейший анализ показал, что в группе пациентов, у которых значения теста ЭЗВД были меньше 5%, тромболитическая терапия была эффективна лишь в 15,1% случаев, в то же время если результаты теста ЭЗВД были в диапазоне от 5 до 10%, эффективность составляла уже 80,9%, а в группе больных с показателями теста ЭЗВД больше 10% – 87,5% (см. рисунок). Разница оказалась высокодостоверной (*p* < 0,001).

За диагностический уровень был принят показатель теста ЭЗВД плечевой артерии 5%, при этом чувствительность мето-

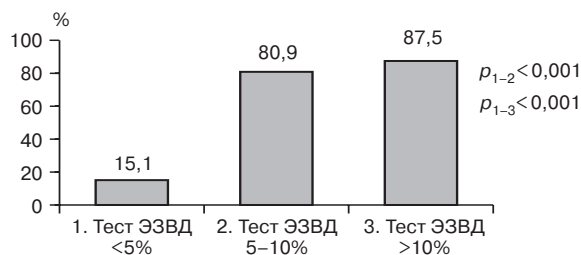
да для прогнозирования эффективности тромболитической терапии составила 87,6%, специфичность – 82,86%.

Обсуждение

В исследуемой когорте больных тромболитическая терапия оказалась эффективной в 55% случаев. Значения теста ЭЗВД плечевой артерии в группе пациентов с эффективным тромболитическим препаратом были достоверно выше, чем в группе больных с неэффективной тромболитической терапией (11,87 против 3,34%, *p* < 0,001).

Для исключения влияния тромболитического препарата на результаты теста ЭЗВД плечевой артерии были выделены подгруппы пациентов, которым тест ЭЗВД плечевой артерии проводился до введения тромболитика. Разница также оказалась высокодостоверной (12,48 против 3,68%, *p* < 0,001).

Эндотелий участвует в процессах инициации и торможении фибринолиза путем выработки тканевого активатора плаз-



Эффективность тромболитической терапии в зависимости от результатов теста ЭЗВД

миногена (ТАП) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП), а также активации урокиназы [3]. Вырабатывается ТАП эндотелиальными клетками и имеет низкую активность до тех пор, пока не связан с фибрином. Высвобождающийся в кровоток ТАП быстро инактивируется ИТАП [3, 13], что сильно затрудняет адекватную лабораторную оценку эффективности фибринолиза. Нормально функционирующие клетки эндотелия имеют запас ТАП в специальных везикулах и могут осуществлять его быстрый выброс, что приводит к локальному повышению концентрации ТАП в тромбах и его более эффективному лизису [7].

Д. Е. Newby и соавт. в 1998 г. было выявлено, что введение L-N-монометил-аргинина (L-NMMA) – ингибитора NO-синтазы достоверно снижает опосредованный через субстанцию P выброс ТАП, что может свидетельствовать о непосредственной взаимосвязи выброса NO и выделения эндотелиальными клетками тканевого активатора плазминогена [11].

Это позволяет объяснить полученные нами ранее данные о том, что тест эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (зависящий от выброса оксида азота (NO)) коррелирует с частотой спонтанного восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии [4]. Оказалось, что данный тест может быть использован и для прогнозирования эффективности фармакологического восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии. Если у пациента с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST показатель теста ЭЗВД плечевой артерии составляет менее 5%, то, несмотря на потерю времени, его необходимо транспортировать для проведения чрескожного коронарного вмешательства.

Заключение

Результаты теста ЭЗВД плечевой артерии позволяют достоверно прогнозировать эффективность тромболитической терапии.

Литература

1. *Boden, W.* Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction / W. Boden, K. Eagle, C. Granger // *JACC*. – 2007. – Vol. 50. – P. 917–929.
2. *Celermajer, D.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / D. Celermajer, K. Sorensen, V. Gooch et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
3. *Collen, D.* The plasminogen (fibrinolytic) system / D. Collen // *Thromb. Haemost.* – 1999. – Vol. 82. – P. 259–270.
4. *Corretti, M. C.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti, T. J. Anderson, E. J. Benjamin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 257–265.
5. *Deanfield, J.* Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield, J. Halcox, T. Rabelink // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
6. *Donald, A.* Non-invasive assessment of endothelial function: which technique? / A. Donald, M. Charakida, T. Cole et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1846–1850.
7. *Emeris, J.* An endothelial storage granule for tissue-type plasminogen activator / J. Emeris, Y. van den Eijnden-Schrauwen, C. van den Hoogen et al. // *J. Cell. Biol.* – 1997. – Vol. 139. – P. 245–256.
8. Guidelines on myocardial revascularization / The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, W. Wijns, Ph. Kolh, N. Danchin et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
9. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41 299 cases of suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. – Vol. 339, Is. 8796. – P. 753–770.
10. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Fr. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 28. – P. 2909–2945.
11. *Newby, D. E.* The L-arginin-nitric oxide pathway contributes to the acute release of tissue plasminogen activator in vivo in man / D. E. Newby, R. A. Wright, P. Dawson et al. // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 38. – P. 485–492.
12. *Thygesen, K.* Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.
13. *Van Hinsbergh, V. W.* The endothelium: vascular control of haemostasis / V. W. Van Hinsbergh // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 95, № 2. – P. 198–201.
14. *Vasilieva, E.* Total occlusion of the infarct-related coronary artery correlates with brachial artery flow-mediated dilatation in patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Vasilieva, I. Urazovskaya, D. Skrypnik, A. Shpektor // *Acute Card. Care*. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 155–159.

Поступила 24.12.2011