

УДК 616.127-005.8-073.97-08-036.8(470.53-25)

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЖИМОВ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

*О. М. Лапин*

*Пермский государственный университет им. академика Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF REPERFUSION THERAPY REGIMES IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN CONDITIONS OF REAL CLINICAL PRACTICE

*O. M. Lapin*

*Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation*

**Цель.** Представить на основании реальной клинической практики сравнительный анализ эффективности применения различных вариантов реперфузионной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 307 пациентов, из них 69 % мужчин и 41 % женщин. Различий по длительности анамнеза ишемической болезни сердца между мужчинами и женщинами как внутри групп, так и при сопоставлении групп не выявлено.

**Результаты.** Пациентам 1-й группы была выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ) в соответствии со стандартным протоколом с использованием препаратов «Альтеплаза»/«Тенектеплаза». Все пациенты до поступления в центр чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) получали двойную антиагрегантную терапию, доза «Клопидогреля» на стационарном этапе с учетом планирования ЧКВ увеличивалась до нагрузочной в 600 мг. Выраженность резорбционно-некротического синдрома с учетом открытия инфарктзависимой артерии на момент поступления в стационар значительно превалировала в группе лиц с ТЛТ, с отсутствием различий между группами через 12 часов. В течение госпитального этапа пациенты получали терапию инфаркта миокарда в соответствии с современными европейскими рекомендациями. Госпитальная летальность в общей группе больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST составила 8,46 %. Достоверное повышение летальности в группе первичного ЧКВ в нашей работе связано с тяжелым статусом данных пациентов, что подтверждает различие по индексу госпитальной летальности ТИМ1 ( $p = 0,003$ ), многососудистый характер поражения коронарных артерий ( $p = 0,000015$ ).

**Выводы.** У больных использование тромболитической терапии по данным коронароангиографии определяет восстановление кровотока (ТИМ1 – 3 балла) в 26 % случаев. Фармакоинвазивная стратегия лечения больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в Пермском крае определяет своевременное и адекватное восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии, ведет к снижению летальности в общей группе до 2,67 %, среди мужчин и женщин до 2,2 и 5,0 % соответственно.

**Ключевые слова.** Инфаркт миокарда, фармакоинвазивная стратегия, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство.

© Лапин О. М., 2015

e-mail: heparin@yandex.ru

тел. 8 (342) 263 01 06

[Лапин О. М. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1].

**Aim.** The primary transcutaneous coronary intervention (TCI) is a preferable strategy for management of patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). The aim of this work was conditioned by the necessity of taking into account the peculiar features of Perm Krai when organizing medical care to STEMI patients, that is, to present on the basis of real clinical practice the comparative analysis of efficiency of using different variants of reperfusion therapy.

**Materials and methods.** The study joined 307 patients including 69 % of men and 41 % of women. No differences in IHD anamnesis duration between men and women both within the groups and between them were revealed.

**Results.** Patients of group 1 underwent thrombolytic therapy (TLT) according to standard protocol using the drugs alteplase/tenectopase. All patients before admission to the TCI-center received a double antiaggregant therapy; clopidogrel dose at the hospital stage when planning TCI increased to the load dose of 600 mg. Manifestation of resorption-necrotic syndrome taking into account opening of the infarction-dependent artery by the moment of hospitalization significantly prevailed in TLT group with intergroup differences absent in 12 hours. During the hospital stage, patients received MI therapy in accordance with up-to-date European Recommendations. Hospital lethality in the general group of STEMI patients was 8,46 %. Reliable rise in lethality in the group of primary TCI is determined by a severe status of patients in this group that confirms differences in hospital lethality index TIMI ( $p = 0,003$ ) and multivascular character of coronary artery lesions ( $p = 0,000015$ ).

**Conclusions.** Thrombolytic therapy fulfilled in STEMI patients determines a 3-score restoration of TIMI blood flow in 26 % of cases (by coronarangiography data). Pharmacoinvasive strategy for management of STEMI in Perm Krai contributes to a timely and adequate restoration of blood flow in the infarction-dependent artery, leads to reduction in lethality in the general group of patients to 2,67 %, among men and women to 2,2 % and 5,0 %, respectively.

**Key words.** Myocardial infarction, pharmacoinvasive strategy, thromolytic therapy, transcutaneous coronary intervention.

## ВВЕДЕНИЕ

Реализация основного принципа оказания медицинской помощи при инфаркте миокарда (ИМ) – восстановление кровотока в ишемизированной зоне – определяется совокупностью подходов к реперфузионной терапии. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в соответствии с рекомендациями по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМсПСТ) является предпочтительной стратегией лечения, особенно в течение первых 120 минут с момента развития клиники ИМ [3, 4]. Однако в настоящее время в большинстве стран Европейского союза ЧКВ является процедурой выбора для реперфузии, вне зависимости от времени доставки пациента в ЧКВ-центр [1, 5]. Четыре страны Европейского союза добились полного введения ЧКВ как процедуры выбора для реперфузии, включая страны, где транспортировка с учетом до-

рожной ситуации может быть затруднена [6]. С другой стороны, норвежские исследователи продемонстрировали эффективность и безопасность применения тромболитической терапии (ТЛТ) для больных ИМ, проживающих на территориях, отдаленных от ЧКВ-центра [2]. С учетом организации медицинской помощи больным ИМ в сосудистых центрах с возможностью выполнения ЧКВ вопрос о целесообразности применения ТЛТ в лечении ИМсПСТ является важным для Российской Федерации в целом и для Пермского края в частности.

В рамках национального проекта «Здоровье» в Российской Федерации, а с 2013 г. в Пермском крае выстроена четырехуровневая система оказания медицинской помощи по профилю «Кардиология». Применительно к оказанию помощи больным острым коронарным синдромом (ОКС) она включает транспортировку пациента напрямую в региональные сосудистые центры (РСЦ)

3-го уровня, где имеется возможность выполнения ЧКВ. Общая численность населения, прикрепленного к РСЦ с возможностью интервенционного лечения в режиме «24/7/365», в 2014 г. составила 1 517 тысяч, т.е. более половины населения Пермского края (57,5 %). Оказание медицинской помощи больным ОКС также осуществляется в первичных сосудистых отделениях (ПСО) (2-й уровень), с последующим неотложным или отсроченным переводом в ЧКВ-центр.

Пермский край имеет свои географические особенности, его площадь превышает 160 тысяч км<sup>2</sup>. Протяженность с севера на юг составляет 647 км, с запада на восток – 418 км. В крае 359 муниципалитетов, 7 городов, в которых проживают более 2 миллионов 636 тысяч человек. Средняя плотность населения составляет 16,9 чел/км<sup>2</sup>, со значительной вариабельностью показателя в крупных административных центрах и сельской местности. При этом расстояние транспортировки от ПСО до РСЦ варьируется от 1 до 300 километров, а время транспортировки пациента бригадой скорой помощи в ПСО или напрямую в РСЦ составляет от 10 до 60 минут.

До настоящего времени проблема транспортировки является значимой для Пермского региона с учетом ограниченного количества медицинского автотранспорта на отдаленных территориях, сложных климатических, погодных и дорожных условий. Таким образом, географические, социально-демографические, экономические особенности региона накладывают отпечаток на оказание медицинской помощи при ОКС, требуют их исследования.

*Цель исследования* – на основании реальной клинической практики представить сравнительный анализ эффективности применения различных вариантов реперфузионной терапии в лечении больных ИМСПСТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 307 пациентов, из них 211 мужчин и 96 женщин, которые были последовательно госпитализированы с диагнозом ИМСПСТ в отделение неотложной кардиологии ГАУЗ ПК ГКБ № 4 (г.Пермь) в 2013 и 2014 гг. Критериями включения в исследование были наличие ИМСПСТ, подтвержденного на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, выполнение реперфузионной терапии в виде изолированной ТЛТ и в сочетании с облегченным ЧКВ (1-я группа) ( $n = 150$ ), первичное ЧКВ (2-я группа) ( $n = 157$ ). По половому составу группы не различались, доля женщин составила 27 и 36 % в первой и второй группах соответственно. Средний возраст пациентов имел статистические различия в 1-й и 2-й группах –  $58,54 \pm 10,67$  против  $65,32 \pm 12,93$  г. ( $p = 0,00001$ ) – с достоверным преобладанием лиц старших возрастных категорий среди женщин в сравнении с мужчинами:  $64,52 \pm 10,07$  против  $56,37 \pm 10,06$  г. ( $p = 0,00001$ ) и  $71,71 \pm 16,37$  против  $61,78 \pm 12,11$  г. ( $p = 0,00002$ ) соответственно.

По локализации некроза группы были сопоставимы, в общей группе в 50 % случаев некроз был распространенным, с захватом передней и латеральной стенок. Менее половины пациентов (48 %) характеризовала локализация некроза на задней стенке. Диагноз ИМ подтверждался повышением кардиоспецифических ферментов: значениями тропонина I более 0,1 нг/мл, динамикой роста общей креатининфосфокиназы (КФК), ее МВ-фракции. Группы достоверно различались по индексу госпитальной летальности ТІМІ с сохранением данных различий в зависимости от пола (табл. 1). Максимальное значение индекса ТІМІ зафиксировано в группе женщин, подвергшихся ЧКВ, что соответствовало риску развития летального исхода в течение 14 дней ( $19,42 \pm 10,66$  %).

**Значение индекса ТИМІ в зависимости от вида реперфузии, пола в исследуемых группах**

Индекс ТИМІ, %	1-я группа (n = 150)		2-я группа (n = 157)		p
	Мужчина (n = 110)	Женщина (n = 40)	Мужчина (n = 101)	Женщина (n = 56)	
	8,60 ± 7,61	13,70 ± 8,89	11,57 ± 8,50	19,42 ± 10,66	p <sub>1</sub> = 0,006 p <sub>2</sub> = 0,00003
Итого	9,97 ± 8,26		14,32 ± 10,25		0,00002

Необходимо отметить, что различий по длительности анамнеза ИБС между мужчинами и женщинами как внутри групп, так и при сопоставлении групп не выявлено. При этом во 2-й группе длительность анамнеза ИБС достоверно превалировала в сравнении с 1-й группой –  $17,69 \pm 32,39$  против  $12,42 \pm 23,90$  месяца ( $p = 0,014$ ). Различия по ретроспективно установленному функциональному классу хронической сердечной недостаточности (ХСН) (NYHA) –  $1,99 \pm 0,72$  против  $1,67 \pm 0,61$  ( $p = 0,007$ ), степени острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) –  $1,10 \pm 0,43$  против  $1,52 \pm 0,98$  ( $p = 0,000001$ ) – также характеризуют группу лиц с первичным ЧКВ как более тяжелую по соматическому статусу. По показателям гемодинамики, уровню сатурации крови отмечена достоверная тенденция к неблагоприятным изменениям в группе пациентов с первичным ЧКВ.

Статистический анализ материала проведен при помощи программных пакетов Statistica 6, Biostat. При обработке материала отдано предпочтение непараметрическим критериям, при сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна–Уитни, при множественных сравнениях – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение долей качественных признаков в исследуемых группах проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ . При сравнении 2 групп нулевая гипотеза отклонялась и различия между выборками считались статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее 0,05. В тексте использовались значения среднего ( $M$ ) и стандартного ( $\sigma$ ) отклонений.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сотрудниками бригады скорой медицинской помощи или сотрудниками ПСО пациентам 1-й группы была выполнена ТЛТ в соответствии со стандартным протоколом с использованием препаратов «Альтеплаза»/ «Тенектеплаза». Все пациенты до поступления в ЧКВ-центр получали двойную антиагрегантную терапию, доза «Клопидогреля» на стационарном этапе с учетом планирования ЧКВ увеличивалась до нагрузочной в 600 мг.

Необходимо отметить сохраняющуюся до настоящего времени негативную тенденцию позднего обращения пациентов за медицинской помощью. Так, в выборке пациентов ( $n = 70$ ), которым была выполнена ТЛТ, временной интервал между моментом возникновения ангинозного приступа и доставкой в стационар составил  $214,23 \pm 67,18$  мин, с тенденцией более поздней доставки в лечебное учреждение по сравнению с мужчинами женщинами ( $230,03 \pm 97,55$  против  $206,32 \pm 49,48$  мин;  $p = 0,18$ ).

Выраженность резорбционно-некротического синдрома с учетом открытия инфарктзависимой артерии на момент поступления в стационар значимо превалировала в группе лиц с ТЛТ, с отсутствием различий между группами через 12 часов (табл. 2). Проведенная фибринолитическая терапия определила закономерные различия по параметрам гемостаза, что проявилось в виде снижения уровней фибриногена и тромбинемии в 1-й группе (табл. 3).

Таблица 2

**Оценка резорбционно-некротического синдрома,  
гемостазиологического статуса в исследуемых группах**

Показатель	1-я группа (n = 150)	2-я группа (n = 157)	p
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$	12,42 $\pm$ 4,62	10,39 $\pm$ 3,55	0,00004
КФК общая (при поступлении), ед/л	658,88 $\pm$ 706,25	434,18 $\pm$ 603,79	0,0001
КФК МВ (при поступлении), ед/л	69,22 $\pm$ 86,36	47,30 $\pm$ 64,82	0,0006
КФК общая (через 12 ч), ед/л	1739,15 $\pm$ 1630,59	1585,56 $\pm$ 1648,54	0,11
КФК МВ (через 12 ч), ед/л	163,54 $\pm$ 135,17	156,24 $\pm$ 163,43	0,14
Фибриноген (при поступлении), г/л	2,80 $\pm$ 1,01	3,52 $\pm$ 1,11	0,0000001
РКМФ (при поступлении), г/л	12,15 $\pm$ 6,18	17,00 $\pm$ 6,79	0,0000001
Фибриноген (через сутки), г/л	3,04 $\pm$ 1,14	3,92 $\pm$ 1,48	0,0000001
РКМФ (через сутки), г/л	10,25 $\pm$ 5,91	15,32 $\pm$ 7,35	0,0000001

В группе лиц с ТЛТ время «дверь–баллон» равнялось  $385,00 \pm 220,59$  минуты, что соответствовало рекомендованному интервалу для выполнения облегченного ЧКВ 3–24 часа [2, 3]. В группе первичного ЧКВ время «дверь–баллон» составило  $53,33 \pm 25,85$  мин. При проведении интервенционного вмешательства применялась «щадящая» тактика коронароангиографии (КАГ) (две проекции со здоровой стороны, затем две проекции на предполагаемую инфарктзависимую артерию). Расход контраста варьировался от 200 до 350 мл, при средней длительности процедуры около 1 часа (минимальное время – 25 минут, максимальное – 120 минут). В 75 % случаев был применен трансфеморальный доступ, лучевой преимущественно был использован у пациентов после ТЛТ.

Выполнение коронароангиографии выявило наличие тяжелого многососудистого поражения (наличие стеноза в 3 артериях и более) среди обследованных пациентов. Многососудистый характер поражения подтвержден у 90 % больных ИМсПСТ в группе первичного ЧКВ по сравнению с 84 % в группе с ТЛТ ( $p = 0,021$ ), что соответствовало количеству артерий со стенозом более 50 % ( $5,06 \pm 2,46$  против  $3,88 \pm 1,33$  ( $p = 0,000015$ ) соответственно).

Инфарктзависимой артерией вмешательства в 1-й и 2-й группах были в 38 и 43 %

случаев передняя межжелудочковая артерия, в 36 и 43 % – правая коронарная артерия, в 5 и 10 % – огибающая артерия. В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON. Кровоток в артерии по шкале TIMI в 1-й и 2-й группах исходно оценивался на уровне  $1,65 \pm 1,19$  против  $0,81 \pm 0,10$  балла ( $p = 0,0000001$ ), после выполнения ЧКВ составил  $2,97 \pm 0,20$  и  $2,85 \pm 0,60$  балла ( $p = 0,047$ ) соответственно. Частота ранних тромбозов стентов составила 0,98 % (3 больных), все случаи закончились летальным исходом (мужчина и женщина из 1-й и женщина из 2-й групп).

В течение госпитального этапа пациенты получали терапию ИМ в соответствии с современными европейскими рекомендациями [3, 4], которая включала антикоагулянтную и двойную антиагрегантную терапию, парентеральное введение нефракционированного гепарина, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, гиполипидемическую терапию, омега-3, -5 полиненасыщенные жирные кислоты. Также при наличии показаний проводилась терапия сердечной недостаточности в остром течении или обострении хронической (сердечные гликозиды, петлевые

диуретики, спиронолактон, инфузия «Левосимендана» и т.п.).

Госпитальная летальность в общей группе больных ИМсПСТ составила 8,46 %. В табл. 3 отражена летальность в исследуемых группах, в том числе с выделением группы успешного по данным КАГ тромболитика ( $n = 29$ ) с кровотоком ТИМІ 3 балла.

С учетом пола максимальная эффективность так же, как и в общей группе, отмечена в группе, где применялась фармакоинвазивная стратегия (табл. 4). Важно отметить, что в подгруппах успешного по данным КАГ тромболитика ( $n = 29$ ) госпитальной летальности среди мужчин ( $n = 20$ ) не было, а среди женщин ( $n = 9$ ) она составила 11,1 %.

Таблица 3

**Госпитальная летальность в зависимости от вида реперфузионной терапии**

Показатель	1-я группа ( $n = 150$ )		2-я группа ( $n = 157$ )	$p$
	ТЛГ ( $n = 29$ )	ТЛГ + ЧКВ ( $n = 121$ )	Первичное ЧКВ ( $n = 157$ )	
Количество умерших, абс. (%)	1 (3,45)	3 (2,45)	22 (14,01)	0,02*
Всего, абс. (%)	4 (2,67)		22 (14,01)	0,0004*

Примечание: \* сравнение групп по качественному признаку выполнено с использованием критерия  $\chi^2$ .

Таблица 4

**Госпитальная летальность в зависимости от вида реперфузионной терапии среди мужчин и женщин**

Пол	№ группы	Количество выживших, абс.	Количество умерших, абс.	Летальность, %	$p_{1-2}$
Мужчины ( $n = 211$ )	1-я ( $n = 110$ )	108	2	1,82	0,19
	2-я ( $n = 101$ )	92	9	8,91	
Женщины ( $n = 96$ )	1-я ( $n = 40$ )	38	2	5,00	0,03
	2-я ( $n = 56$ )	43	13	23,21	

Не вызывает сомнения факт, что интервенционное вмешательство, выполненное в течение «золотых» 120 минут, является предпочтительной стратегией реперфузии при ИМ в сравнении с консервативным методом лечения, что подтверждено крупными исследованиями [3, 4]. Достоверное повышение летальности в группе первичного ЧКВ в нашей работе определено тяжелым статусом пациентов этой группы, что подтверждает различие по индексу госпитальной летальности ТИМІ ( $p = 0,003$ ), многосудистым характером поражения коронарных артерий ( $p = 0,000015$ ). Летальность в группе лиц с первичной ЧКВ обусловлена выполнением процедуры на фоне позднего обращения за медицинской помощью (58 % умерших), 3–4-й степенью острой

левожелудочковой недостаточности (64 % умерших) и тяжестью исходной хронической сердечной недостаточности, а также преимущественно старческим возрастом пациентов (среди умерших –  $76,83 \pm 9,59$  г.). Во 2-й группе у 4 мужчин (44 % от числа умерших во 2-й группе) и у 12 женщин (83 % от числа умерших во 2-й группе) возраст превышал 75 лет (максимальный – 89 лет). Необходимо отметить своеобразную рафинированность пациентов группы ТЛГ, у которых отсутствуют противопоказания для введения тромболитика, имеет место более раннее начало реперфузионной терапии. Совокупность всех этих факторов определяет летальность в группе у больных ИМсПСТ, равную 2,67 %. Поэтому, с нашей точки зрения, в условиях реальной

клинической практики Пермского края применение ТЛТ является эффективным методом снижения госпитальной летальности от ИМ. На сегодняшний день с учетом географических, социально-демографических, экономических особенностей Пермского края, санитарно-просветительного уровня знаний населения тромболитическая терапия в составе фармакоинвазивной стратегии реперфузионной терапии больных ИМсПСТ сохраняет свою актуальность.

### Выводы

1. У больных с ИМсПСТ выполнение тромболитической терапии по данным коронароангиографии определяет восстановление кровотока (TIMI – 3 балла) в 26 % случаев.

2. Фармакоинвазивная стратегия лечения ИМсПСТ определяет своевременное и адекватное восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии, что определяет снижение летальности в общей группе до 2,67 %, а среди мужчин и женщин – до 2,2 и 5,0 % соответственно.

3. Рациональное применение фармакоинвазивной стратегии в лечении больных ИМсПСТ с учетом региональных особенностей Пермского края в настоящее время является условием для снижения летальности в данной группе.

### Библиографический список

1. Bates E. R., Jacobs A. K. Time to treatment in patients with STEMI. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(10): 889–892.

2. Bobmer E., Hoffman P., Abdelnoor M., Arnesen H., Halvorsen S. Efficacy and safety on immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. *Journal of the American College of cardiology* 2010; 55: 102–110.

3. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Heart Journal Advance*, 2014, available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/37/2541.full.pdf>.

4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–2619.

5. Gersblich A. H., Banning A. P., Myat A., Verbeugt F. W., Gersh B. J. Reperfusion therapy for STEMI: is still a role for thrombolysis in era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013; 382 (9892): 624–632.

6. Kristensen S. D., Laut K. G., Fajadet J., Kaifoszova Z., Kala P. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur. Heart Journal* 2014; 35: 1957–1970.

Материал поступил в редакцию 4.09.2015