

РУТИННОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В.Ю. Аветисян^{1,2}, Е.В. Вышлов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

E-mail: Filyushkina1986@mail.ru

ROUTINE DELAYED PCI AFTER THROMBOLYTIC THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

V.Yu. Avetisyan^{1,2}, E.V. Vyshlov¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель работы: изучение результатов рутинного отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) после успешно проведенной тромболитической терапии (ТЛТ) у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. В исследование включались больные ≥ 75 лет, поступившие в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) в 2010–2014 гг. с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, которым проводилась ТЛТ, и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ. Критерием исключения было развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Было отобрано 96 историй болезней. Обнаружено, что среди анализируемых пациентов только 31% направляются для проведения рутинного отсроченного ЧКВ в течение первых суток после тромболитизиса. Пациенты с консервативной терапией были старше: 81 год против 77 лет ($p < 0,01$), среди них было больше женщин, в анамнезе у них чаще отмечался инсульт, реже диагностировался кардиогенный шок. У пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ, по данным коронарной ангиографии (КАГ), в 56,7% случаев отсутствовал коронарный кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии (кровоток TIMI 0–1). У анализируемых больных выполнение КАГ (только в 70% случаев завершается проведением ангиопластики и стентирования коронарной артерии). Частота умеренных геморрагических осложнений (по TIMI) между группами не различалась. Тяжелых геморрагических осложнений не наблюдалось. По конечным клиническим точкам группы между собой не различались: частота рецидивов ИМ за госпитальный период составила 9,1 и 6,7%, а летальность – 13,6 и 10,0% в группах с продолжением консервативной терапии и с направлением на рутинное ЧКВ соответственно без статистически значимых различий. Выполнение отсроченного ЧКВ согласно рекомендациям у больных ≥ 75 лет с ОИМ, которым проводилась ТЛТ и у которых были определены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ, является относительно безопасной процедурой, но польза ее требует дополнительных доказательств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, тромболитизис, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная реперфузия, старческий возраст.

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention after thrombolytic reperfusion with indirect reperfusion signs in elderly patients with an acute ST elevation myocardial infarction. Materials and Methods. Patients aged ≥ 75 years with acute myocardial infarction and successful thrombolysis were included in this study. The criterion of exclusion was death in the first day of admission to hospital. A total of 96 patient charts were used for the analysis. In these patients, 31% of patients were selected for delayed PCI. In comparison, patients, not selected for PCI, were older, more often were women, more often had stroke in anamnesis, and less often presented with cardiogenic shock. Coronary angiography in patients with electrocardiographic signs of reperfusion demonstrated the presence of occlusion of infarct-related artery in 56.7% of cases. The stent implantation was performed in 70% of cases. The rates of recurrent myocardial infarction (ReMI) and lethality in patients aged ≥ 75 years with acute myocardial infarction (MI) as well as electrocardiographic signs of reperfusion after thrombolysis did not differ between groups of conservative therapy and delayed PCI: ReMI was 9.1% vs 6.7%; lethality rates were 13.6% and 10.0%, accordingly. The routine delayed PCI in elderly patient with acute myocardial infarction after successful thrombolysis is safe but its benefits still remains unclear.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, PCI, pharmacoinvasive strategy, elderly.

Введение

Согласно современным клиническим рекомендациям, всем больным ОИМ с подъемом сегмента ST после успешной ТЛТ необходимо проводить КАГ, а по показаниям – ЧКВ [1]. Эти рекомендации основаны на резуль-

татах многочисленных клинических рандомизированных исследований и мета-анализов. Однако в такие исследования больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции

по сравнению с их долей в общей популяции больных [2–4]. Как следствие, летальность больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях, поэтому рекомендации к проведению рутинного ЧКВ после успешного тромболитического препарата у больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

Цель работы: анализ эффективности и безопасности проведения отсроченного ЧКВ у пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешного тромболитического препарата.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) за 2010–2014 гг. В исследование включались больные ≥ 75 лет с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводилась ТЛТ, и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ (уменьшение подъема сегмента ST $\geq 50\%$ в информативных отведениях). Критерием исключения было развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Согласно этим критериям были отобраны 96 историй болезней. Проведен анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов на момент поступления, результатов КАГ, оценена эффективность ЧКВ, частота осложнений и исходы заболевания. Этот анализ проведен в сравнительном аспекте между пациентами, которым продолжалась консервативная терапия и которым проводилось рутинное отсроченное ЧКВ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 8.0 for Windows. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представлялись в виде Me (25–75%Q), где Me – медианное значение показателя, а (25–75%Q) – интерквартильный разброс. Межгрупповые различия оценивались при помощи U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных проводился с применением теста хи-квадрат либо точного теста Фишера для таблиц 2×2 при ожидаемом значении в ячейке таблицы < 5 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Среди 96 пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешной ТЛТ только 30 больных (31%) были направлены на проведение отсроченного ЧКВ в течение первых суток от проведения ТЛТ в рамках фармакоинвазивной

стратегии реперфузии (2-я группа). Остальным больным продолжалась консервативная терапия (1-я группа). Пациенты, которых после успешной ТЛТ не направляли на ЧКВ, были более возрастными: 81 год против 77 лет ($p < 0,01$), среди них было больше женщин – 71,2 против 46,7% ($p < 0,05$), в анамнезе у них чаще отмечался инсульт – 18,2 против 3,3% ($p < 0,05$), реже диагностировался кардиогенный шок – 3 против 10% ($p < 0,05$), в качестве тромболитического препарата у них чаще использовали стрептокиназу – 78,8 против 53,3% ($p < 0,01$).

Результаты лечения представлены в таблице. Несмотря на то, что у всех больных были получены косвенные признаки реперфузии миокарда после проведения ТЛТ, у 5 пациентов 2-й группы (16,7%) на диагностической КАГ была обнаружена полная окклюзия КА (TIMI-0), а у 12 пациентов (40%) – кровотоков соответствовал TIMI-1. Таким образом, в 56,7% случаев кровотоков в инфаркт-связанной КА отсутствовал. У 8 пациентов (26,6%) и 5 пациентов (16,7%) кровотоков соответствовал TIMI-2 и TIMI-3. После выполнения КАГ только в 70% случаев (21 больной) удалось выполнить ангиопластику и стентирование КА с достижением кровотока TIMI-3. В остальных случаях процедура была ограничена только диагностической КАГ. Причины невыполнения ЧКВ: у 6 пациентов (66,7%) – сложная анатомия русла коронарных артерий с их кальцинозом, у 3 (33,3%) – наличие остаточных стенозов $< 70\%$, которые не требовали ангиопластики.

Частота рецидивов ИМ за госпитальный период составила 9,1 и 6,7%, а летальность – 13,6 и 10,0% в группах с

Таблица

Проводимая терапия и результаты лечения

	Успешная ТЛТ без ЧКВ, 66 человек	Успешная ТЛТ с последующим ЧКВ, 30 человек	p
Кровоток в КА по шкале TIMI до ЧКВ			
0		5 (16,7%)	
1		12 (40%)	
2		8 (26,6%)	
3		5 (16,7%)	
ЧКВ/только КАГ		21 (70%)/9 (30%)	
<i>Причина невыполнения ЧКВ:</i>			
Сложная анатомия КА		6 (66,7%)	
Стенозы $< 70\%$		3 (33,3%)	
Ингибиторы АПФ	55 (83,3%)	27 (90%)	нд
Блокаторы β -адренорецепторов	62 (93,9%)	26 (86,7%)	нд
Диуретики	36 (54,5%)	21 (70%)	нд
Антиагреганты	66 (100%)	30 (100%)	нд
Антикоагулянты	66 (100%)	30 (100%)	нд
Кровотечения (умеренные по TIMI)	13 (19,7%)	10 (33,3%)	нд
Контраст-индуцированная нефропатия		2 (6,7%)	
Феномен No-reflow		2 (6,7%)	
Фракция выброса ЛЖ (%)	51 (45–58)	53 (45–60)	нд
Рецидив ИМ	6 (9,1%)	2 (6,7%)	нд
ОНМК	2 (3%)	0 (%)	нд
Летальный исход	9 (13,6%)	3 (10%)	нд

продолжением консервативной терапии и с направлением на рутинное ЧКВ соответственно без статистически значимых различий. В течение года наблюдения после выписки летальность и частота повторных ИМ также не различались: 12,1 против 10% и 12,1 против 13,3% соответственно. В 1-й группе у 2 пациентов заболевание осложнилось ишемическими инсультами. Геморрагических инсультов не наблюдалось. Среди кровотечений для статистической обработки анализировались только умеренные и большие кровотечения, согласно критериям группы TIMI. Больших кровотечений не отмечено ни в одной группе. Частота умеренных кровотечений статистически значимо не различалась: 13 (19,7%) против 10 (33,3%) в 1 и 2-й группах соответственно. Контраст-индуцированная нефропатия после КАГ/ЧКВ отмечена у 2 пациентов (6,7%).

Обсуждение

Данные настоящего исследования подтверждают известный факт, что чем выше возраст, тем реже проводится КАГ/ЧКВ [5, 6]. Несмотря на то, что у всех больных после тромболитика наблюдались косвенные ЭКГ-признаки реперфузии КА, при проведении отсроченной КАГ у пациентов 2-й группы оказалось, что в 56,7% случаев коронарный кровоток в инфаркт-связанной КА отсутствует. Следовательно, используемые в настоящее время косвенные признаки коронарной реперфузии – уменьшение подъема сегмента ST на $\geq 50\%$ – часто не отражают факт восстановления кровотока в эпикардиальной артерии у пациентов старческого возраста. Можно предполагать, что уменьшение подъема сегмента ST в данном случае отражает только улучшение тканевой перфузии в миокарде, возможно, в результате улучшения коллатерального кровотока. Исходя из этого, логично сделать вывод, что всем этим больным, несмотря на положительную динамику ЭКГ, требуется проведение не отсроченного, а спасительного ЧКВ. Но такой подход не изучен, и вопрос о его эффективности и безопасности остается открытым.

У большинства больных, направленных на инвазивную процедуру (70%), удалось провести ЧКВ с имплантацией стента. Частота осложнений ЧКВ представляется достаточно низкой, поэтому выполнение отсроченного ЧКВ, согласно рекомендациям, у проанализированных пациентов является относительно безопасной процедурой, но польза его требует дополнительных доказательств.

При анализе результатов настоящего исследования необходимо учитывать, что в него не включались больные, умершие в течение первых суток заболевания. Среди этих пациентов многие поступают очень поздно, с большой задержкой времени от начала заболевания, с противопоказаниями к противотромботической терапии, часто с симптомами рефрактерного кардиогенного шока. Все лечебные мероприятия, в том числе и реперфузионные, у них являются малоэффективными. Согласно рекомендациям, таким пациентам необходимо проведение первичного ЧКВ, поэтому изучать у них эффективность ТЛТ нецелесообразно.

Выводы

1. Среди пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешной ТЛТ

только 31% направляются для проведения отсроченного ЧКВ в рамках фармакоинвазивной реперфузии миокарда.

2. У пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ в 56,7% случаев кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии отсутствует (кровоток TIMI 0–1).
3. У пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после проведения ТЛТ с косвенными признаками коронарной реперфузии и выполнения КАГ в рамках фармакоинвазивной реперфузии отсроченное ЧКВ (стентирование КА) выполняется в 70% случаев. В остальных случаях ЧКВ выполнить не удается, наиболее часто вследствие тяжелого поражения коронарного русла.
4. Различий по частоте рецидивов ИМ и летальных исходов у пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ в группах при продолжении консервативной терапии и при направлении на рутинное отсроченное ЧКВ/КАГ не обнаружено. Поэтому целесообразность направления пациентов старческого возраста после тромболитика с косвенными признаками коронарной реперфузии на рутинное ЧКВ/КАГ требует дополнительных доказательств.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
2. Konrat C., Boutron I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7(3). – P. e33559 [Electronic resource] – doi:10.1371/journal.pone.0033559.
3. Le Quintrec J., Bussy C., Golmard J.-L. et al. Randomized Controlled Drug Trials on Very Elderly Subjects: Descriptive and Methodological Analysis of Trials Published Between 1990 and 2002 and Comparison With Trials on Adults // J. Gerontology. – 2005. – Vol. 60(3). – P. 340–344.
4. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115(19). – P. 2570–2589.
5. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра “РЕКОРД-2”) // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
6. Вышлов Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных мероприятий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у больных 70 лет и старше // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – № 1(29). – С. 25–30.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Аветисян Виктория Юрьевна, врач отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: filyushkina1986@mail.ru.

Вышков Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардио-

логии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.127-005.8

РЕКОМБИНАНТНАЯ НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Я.В. Алексеева, Е.В. Вышков, В.А. Марков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

RECOMBINANT NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Ya.V. Alekseeva, E.V. Vyshlov, V.A. Markov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

С целью определения сравнительной эффективности однократного болюсного введения 15 мг нового отечественного тромболитика Фортелизина с Тенектеплазой 78 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в первые 6 ч заболевания были рандомизированы на 2 группы. Анализировались клинико-анамнестические характеристики пациентов, временные показатели и эффективность проводимых реперфузионных мероприятий. Обнаружено, что применение Фортелизина 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитиз, Фортелизин, Тенектеплаза.

The aim of the study was to determine the efficacy of a 15 mg single bolus of new domestic thrombolytic agent Fortelysin versus Tenecteplase in patients with acute myocardial infarction. A total of 78 patients within 6 hours of ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) were randomized into two groups. We analyzed clinical and medical history of the patients, timelines, and the effectiveness of the reperfusion approaches. It has been found that the application of a 15 mg single bolus Fortelysin was comparable in efficacy and safety with Tenecteplase in a standard dose based on body weight.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolysis, Fortelysin, Tenecteplase.

Введение

Установлено, что ранняя реперфузия при острой окклюзии коронарной артерии статистически значимо увеличивает выживаемость больных [2, 6]. На сегодняшний день, согласно рекомендациям, методом выбора у пациентов с ИМпST является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое должно быть проведено в первые 90–120 мин от момента первого медицинского контакта [2, 5, 6]. В случае невозможности выполнения ангиопластики в рекомендованные сроки используют тромболитическую терапию (ТЛТ) [2, 5–7].

До последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке присутствовали следующие тромболитические препараты: стрептокиназа, проурокиназа (Пуролаза), альтеплаза (Актилизе) и Тенектеплаза (Метализе) [1–3]. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал новый отечественный тромболитик Фортелизин, который является рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой.

В молекуле Фортелизина генно-инженерной технологией были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к отсутствию нейтрализующих антистафилокиназных антител при однократном введении и их минимальному образованию при повторном введении на 45-е сутки наблюдения. Неиммуногенная стафилокиназа реагирует с плазминогеном, связанным с частично деградированным фибрином (γ -конформация). В результате образуется комплекс Фортелизин-плазминоген, который осуществляет превращение плазминогена в плазмин. Уникальная способность препарата связываться именно с γ -конформацией плазминогена обуславливает его фибринселективность. Согласно инструкции, Фортелизин вводится в общей дозе 15 мг в виде 2 болюсов 10 и 5 мг с интервалом между болюсами 30 мин [1, 8]. Однако для догоспитального этапа оказания помощи предпочтительным является введение препарата в виде однократного болюса.

Цель работы: оценка эффективности и безопасности