

# Методы реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

С. В. Козлов

МО «Новая больница», г. Екатеринбург

## Резюме

*Цель.* Обзор современных методов реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

*Материалы и методы.* Рассматриваются методы реперфузионной терапии при инфаркте миокарда, особенности проведения экстренной коронарографии, первичной ангиопластики, роль временного фактора при первичной ангиопластике, перспективы сочетанного использования фармакологической и механической реперфузии.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая, первичная ангиопластика.

В последнее десятилетие отмечается значительное улучшение результатов лечения пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Снижения летальности удалось добиться благодаря многим факторам: это и ранняя диагностика, и лечение в острой фазе, улучшение эффективности лечения таких осложнений, как возврат ишемии, сердечной недостаточности, повсеместное внедрение такой фармакотерапии, как аспирин, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, применение блокаторов I $\beta$ /III $\alpha$  рецепторов (1). Однако основное внимание сфокусировано на раннем восстановлении антеградного кровотока по инфаркт-связанной артерии. Это позволяют сделать два метода: тромболитическая терапия и, если она возможна, немедленная коронарная ангиография с последующей первичной ангиопластикой (1).

При анализе рандомизированных контролируемых исследований, в которых количество больных было > 100, и где сравнивалась эффективность тромболитической терапии (ТЛТ), плацебо или контрольного препарата, был сделан вывод о том, что смертность при инфаркте миокарда снижается, если тромболитическую терапию начинают вскоре после появления симптомов заболевания. Наибольшее снижение смертности наблюдается при

начале лечения в течение первых двух часов. Тромболитическая терапия, начатая через 12 ч, неэффективна (2).

Ангиопластика при ИМ с подъемом сегмента ST сначала рассматривалась как спасительная терапия при неуспешном тромболитическом лечении, которая могла быть выполнена немедленно (в течение часов), в раннем периоде (в течение 1–2 дней), отсрочено (спустя 2 дня) или планомерно при резидуальной ишемии, постинфарктной стенокардии. Первичная ангиопластика без предшествующей тромболитической терапии была впервые описана в 1983 году (3). С того времени первичная ангиопластика стала альтернативной реперфузионной терапией у кандидатов на тромболитическую терапию и методом выбора у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, у которых имеются противопоказания к тромболитической терапии.

## Достоинства экстренной (выполненной в острую фазу ИМ) коронарной ангиографии

Впервые о безопасности и диагностическом потенциале коронарной ангиографии в первые часы ИМ с подъемом сегмента ST было сообщено более двадцати лет назад (4). Как прелюдия к первичной ангиопластике, экстренная коронарография имела несколько достоинств. Знание коронарной анатомии значительно облегчало ведение экстренных пациентов. С помощью экстренной коронарографии выделялась подгруппа пациентов, которую можно было рано выписать (в течение 2–3 дней) пос-

С. В. Козлов – заведующий отделением рентгенологических методов диагностики и лечения 33 ГКБ, МО «Новая больница» Екатеринбург

ле острых коронарных эпизодов (5). Также определялось 5–10% пациентов с ИМ с подъемом ST, у которых в связи с коронарной анатомией были показания к плановой операции аортокоронарного шунтирования (например, пациенты со стволowym поражением или трехсосудистым поражением коронарных артерий) (6).

Некоторым пациентам с симптоматикой и признаками ИМ не требуется реперфузионная терапия, это можно определить только с помощью коронарографии. Например, некоторые пациенты со спонтанной реперфузией, с мелкой инфаркт-зависимой артерией, пациенты без тромботической окклюзии коронарной артерии. В эту же группу относятся пациенты с другими заболеваниями, имитирующими инфаркт миокарда (инфарктоподобные изменения на ЭКГ). Наконец с помощью экстренной коронарографии можно выявить пациентов с расслаивающей аневризмой аорты с распространением на корень аорты или коронарные сосуды, которым требуется срочная хирургическая помощь.

### **Первичная коронарная ангиопластика у пациентов, подходящих для тромболитической терапии**

Первичная коронарная ангиопластика, проведенная опытным оператором, восстанавливает нормальный кровоток по инфаркт-связанному сосуду (TIMI 3) более чем у 90% пациентов, при этом частота реокклюзии очень мала. После ТЛТ частота достижения нормального кровотока по инфаркт-связанному сосуду достигается только у 50–70% пациентов (7). Если сравнивать первичную ангиопластику и тромболитическую терапию, то более эффективное восстановление миокардиальной перфузии при ангиопластике ведет к лучшим результатам лечения.

В проведенном обзоре 23 рандомизированных исследований, включающих 7739 пациентов (8) с ИМ, первичная ангиопластика в сравнении с тромболитической терапией, показала значимое снижение смертности в раннем периоде (7% против 9%), не фатального повторного инфаркта (3% против 7%) и частоты инсульта (1% против 2%). Долговременные результаты оценивались в исследовании Zwolle, где 395 пациентов с ИМ рандомизировались на группы ангиопластики и тромболитика (внутривенная стрептокиназа) (9). В периоде 5–7 лет отмечалось значительное снижение смертности в группе ангиопластики в сравнении с тромболитической группой (13% против 24%) и снижение частоты не фатального повторного инфаркта (6% и 22%).

С учетом большей безопасности эффективности первичная ангиопластика стала бо-

лее предпочтительной реперфузионной стратегией лечения пациентов с ИМ, там где она доступна.

### **Роль временного фактора при первичной ангиопластике**

Первичной целью лечения ИМ с подъемом сегмента ST является как можно более раннее восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии. На животных было продемонстрировано, что продолжительность коронарной окклюзии оказывает основное влияние на размер инфаркта (10–11).

Выявлено, что поздняя реперфузия в сравнении с ранней реперфузией ведет к меньшему объему спасенного миокарда и при этом повышается частота смертельных исходов. Прогностическое значение времени начала тромболитической терапии у пациентов с ИМ было четко продемонстрировано в ряде исследований (12–14), однако для ангиопластики это время менее критично (15).

Brodie и соавт. (16) получили лучшие результаты у пациентов с ИМ, подвергнутых первичной ангиопластике через 2 часа от начала симптомов, при этом в период от 2 до 12 часов имелась относительно стабильная частота смертей. Эти данные были подтверждены Cannon и соавторами (17) которые провели анализ 27 080 пациентов с первичной ангиопластикой. Было установлено, что влияние на смертность имеет показатель «дверь-баллон», но не «симптом-баллон».

Zijlstra и соавт. (18), после проведенного метаанализа нескольких рандомизированных исследований сделали заключение, что прямая зависимость временного показателя «симптом — начало терапии» на конечные результаты лечения ИМ имеется только у пациентов, пролеченных ТЛТ, но не в группе первичной ангиопластики.

В более поздних публикациях Antoniucci и соавт. (19) сообщалось, что в популяции из 1 332 пациентов с ИМ, подвергшихся первичной ангиопластике, зависимость между временной задержкой и смертностью имелась только у пациентов высокого риска.

Но несмотря на преимущества первичной чрескожной коронарной интервенции (ЧКИ), из-за недостаточного количества центров, выполняющих ЧКИ, фибринолитическая терапия остается основным реперфузионным методом лечения пациентов с ИМ. Остаются вопросы в отношении преимуществ ЧКИ перед ТЛТ при переводе пациентов с ИМ из локальных госпиталей в центры, выполняющие ЧКИ.

В исследовании DANAMI-2 сравнивались две рандомизированные группы пациентов с ИМ с подъемом ST (общее количество 1 572

человек). В одной группе пациентам проводилась тромболитическая терапия в/в болюсом альтеплазы, в другой группе лечение проводилось ЧКИ. Важной особенностью в этом исследовании было то, что 96% пациентов в группе ЧКИ было транспортировано из локальных госпиталей в центры ЧКИ в течении двух часов после рандомизации. Исходы по композитным первичным точкам (смерть, реинфаркт или инсульт в течении 30 дней) были следующими: в группе ЧКИ 8,5% против 14,2% в группе ТЛТ (которая проводилась в локальных госпиталях). Особенно большая разница была в снижении частоты реинфарктов в группе ЧКИ (20).

Сходное исследование проводилось в Чешской республике — PRAGUE 2. В этом исследовании рандомизировалось 850 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В одной группе проводился немедленный тромболитизис в первичном госпитале. После рандомизации пациентов из группы ангиопластики транспортировали из первичного госпиталя в центры ЧКИ. Это исследование показало, что транспортировка пациентов с ИМ из первичных госпиталей в центры ЧКИ безопасна. В группе пациентов ЧКИ с симптомами ИМ более 3 часов смертность оказалась значительно ниже в сравнении с аналогичной группой ТЛТ. Однако если у пациентов симптомы ИМ менее 3 часов, результаты тромболитизиса и первичной ангиопластики сходные (21). Эти два исследования четко продемонстрировали, что стратегия первичной ЧКИ продолжает превосходить стратегию тромболитизиса, даже если имеется задержка в реперфузионной терапии, связанная с транспортировкой пациентов из локальных госпиталей в центры ЧКИ (22).

Позже было показано, что если разница между показателями «дверь-игла» и «дверь-баллон» составляет более 60 минут, две реперфузионные стратегии имеют сходные результаты в отношении летальности. В отношении композитной конечной точки (смерть, реинфаркт и инсульт) это время составляет более 90 минут (23). Исходя из этих данных, есть необходимость улучшать стратегию лечения ИМ с подъемом ST. Усилия необходимо сосредоточить в более частой экстренной госпитализации пациентов с ОИМ в центры, владеющие методикой ЧКИ, чем госпитализации в даже более близкие лечебные учреждения без возможности ЧКИ. Также отмечаются перспективы догоспитального тромболитизиса с уменьшенной дозой тромболитика перед транспортировкой в центры с ЧКИ, в сочетании с блокаторами  $\text{I}\beta/\text{III}\alpha$  рецепторов. В отношении этого требуются дополнительные рандомизированные исследования.

## **Сочетанное применение чрескожных коронарных вмешательств и системного тромболитизиса у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

### **Тромболитическая терапия и механические способы реканализации коронарной артерии**

В настоящее время наибольший интерес вызывает сравнение двух подходов к реканализации коронарной артерии при ИМ с подъемом ST, это ранний (догоспитальный) тромболитизис и первичная ангиопластика. Наиболее перспективным представляется сочетание этих двух подходов — предварительное введение фибринолитика (догоспитально или в стационаре общего профиля) с последующей транспортировкой в «инвазивное» лечебное учреждение для выполнения ангиопластики инфаркт-связанной артерии. Ожидается, что данная тактика лечения позволит преодолеть основное ограничение, присущее механическому подходу к коронарной реперфузии — это задержка во времени, связанная с необходимостью транспортировки в соответствующий стационар (24). К сожалению имеется мало публикаций и рандомизированных исследований по этой тактике лечения. В проводимых и планируемых исследованиях уточняется также оптимальный режим ТЛТ при указанных подходах.

Проведенные на заре развития ЧКИ исследования по рутинному применению срочной ангиопластики после ТЛТ не выявили клинической эффективности такого подхода. При этом увеличивался риск кровотечений. Для оценки пользы проведения современных ЧКИ со стентированием, канадские ученые провели исследование CAPITAL AMI (*Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention vs Thrombolytics Alone in AMI*). Оценивались результаты ЧКИ, проведенные непосредственно после болюсного введения тромболитика теноктеплазы (TNK) в сравнении с изолированной ТЛТ. В данном исследовании было продемонстрировано, что срочная ЧКИ после ТЛТ TNK в сравнении с изолированным тромболитизисом существенно снижает частоту повторных ишемических коронарных событий у больных ИМ. Проведение ЧКИ сразу после ТЛТ оказалось достаточно безопасно. На основании этого исследования был сделан вывод о необходимости крупных рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и рентабельность срочного эндоваскулярного лечения после ТЛТ с первичной ЧКИ (25).

В недавнем исследовании ASSENT IV предварительные результаты показали, что пациенты с ОИМ, получившие тромболитик TNK и последующую немедленную экстренную

коронарную ангиопластику, имели худшие результаты по летальности, чем пациенты получившие только первичную ангиопластику (26). При этом среднее время проведения TNK + ангиопластика составило 160 мин., время симптомов — ангиопластика составило также 160 мин. В этом исследовании (ASSENT-4) вводилась полная доза TNK (в отличие от Krakow Register). При метаанализе наилучшие результаты были получены в группе догоспитального (амбулаторного) тромболитика. В группе догоспитального тромболитика с последующей ЧКИ, летальность составила 3,1% (до ЧКИ исходный кровоток TIMI 3 был у 55% пациентов). В группе первичной ЧКИ летальность составила 4,1%. При рандомизации в госпиталях, не владеющих ЧКИ, летальность в группе ТЛТ + ЧКИ составила 5,3% против 4,8% в группе первичной ЧКИ. При рандомизации в госпиталях с ЧКИ, летальность ТЛТ + ЧКИ составила 8,5% против 5,2% в группе первичной ЧКИ. Из этого были сделаны следующие выводы: больше догоспитального тромболитика, в клиниках имеющих возможность проведения первичной ЧКИ — необходимо ее проводить без ТЛТ. Кроме этого, при анализе субгрупп были отмечены худшие результаты в группе TNK + стенты в сравнении с группой TNK + ангиопластика без стентов. Это объясняется опасением проведения антитромботической терапии в полном объеме (в исследовании использовалась полная доза TNK), что для

стентов в сравнении с баллонной ангиопластикой более критично. Возможно, это и привело к более худшим результатам в группе TNK+стент. Отмечается, что нужно дождаться результатов другого исследования FINESSE. В этом рандомизированном исследовании также сравниваются «facilitated» (дословно — облегченная) ангиопластика и первичная ЧКИ. В группе «facilitated» ангиопластики имеются две подгруппы, первая подгруппа с половинной дозой ретеплазы и абциксимабом, вторая подгруппа с одним абциксимабом (без ретеплазы). Результаты этого исследования будут известны не раньше 2007 года.

### Заключение

Таким образом, подходы к лечению ИМ с подъемом ST остаются до конца не оптимизированными. Фактически признано первенство ЧКИ перед ТЛТ, как метода реперфузионной терапии при ИМ с подъемом ST. Но в условиях нашей страны, где нет возможности проводить первичную ЧКИ вовремя и всем нуждающимся пациентам, ТЛТ остается ведущей стратегией реперфузии. В изолированном виде успешная ТЛТ часто возвращает инфаркт-связанный сосуд в «первоначальное» состояние, что является предпосылкой для повторных эпизодов острой ишемии.

Представляется, что сочетание ТЛТ и отсроченной ЧКИ может привести к лучшим результатам, чем изолированная ТЛТ.

### Литература

1. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30
2. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5
3. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983; 106: 965-73.
4. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
5. Grines CL, Marselese DL, Brodie B, et al, for the PAMI-II Investigators. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 967-72
6. Every NR, Maynard C, Cochran RP, et al, for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. Characteristics, management, and outcome of patients with acute myocardial infarction treated with bypass surgery. *Circulation* 1996; 94 (suppl II); 81-6.
7. Be Boer MJ, Reiber JH, Suryaapranata H, et al. Angiographic findings and catheterization laboratory events in patients with primary coronary angioplasty or streptokinase therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995;16: 1347-55
8. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20
9. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341: 1413-9.
10. Lameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Bas Res Cardiol* 1990; 85: 392-403.
11. Reimer KA, Vander Heide RS, Richard VJ. Reperfusion in acute myocardial infarction: effects of timing and modulating factors in experimental models. *Am J Cardiol* 1993; 72: 13G-21G., Garcia-Dorado D, Theroux P, Elizaga J, et al. Myocardial infarction in the pig heart model: infarct size and duration of coronary occlusion. *Cardiovas Res* 1987; 21: 537-44.
12. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy and suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343: 311-22.
13. Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, et al. Time from

- symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1646-55.
14. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
  15. Cannon GP, Gibson GM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7.
  16. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1312-9
  17. Cannon GP, Gibson GM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2941-7
  18. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2h), intermediate (2-4h) and late (>4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 550-7.
  19. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002; 89:1248-52
  20. Anderson HR, Neilsen TT et al. For the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; 349:733-42
  21. Widimsky P et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of randomized national trial — PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003; 24: 94-104
  22. Dalby M, Bouzamondo A et al. Transfer of angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 1809-1814
  23. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. In Press.
  24. F. Van de Werf, D. Baim. Reperfusion for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. An Overview of Current Treatment Options. *Circulation* 2002;105: 2813-2816.
  25. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study). *J Am Coll Cardiol*. Aug. 2, 2005;46(3):417-24
  26. ESC 2005 Congress: Abstract 2578. Presented Sept. 6, 2005