

Применение тромболитической терапии теноктеплазой на догоспитальной стадии у пациентов с инфарктом миокарда

¹ Е. Г. Фокина, ¹ В. Г. Грачев, ¹ А. А. Липченко, ² И. В. Холкин, ² А. В. Бушуев,
² Е. В. Аникин, ¹ С. В. Козлов

¹ Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург.

² Муниципальное учреждение «Станция скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса», г. Екатеринбург

Резюме

В реальной клинической практике тромболитическая терапия (ТЛТ) остается наиболее доступным методом своевременной реперфузии при инфаркте миокарда с подъемом ST (ИМспST). Эффективность ТЛТ зависит от времени ее проведения. Проведение тромболитической терапии на догоспитальной стадии позволяет сократить время до начала лечения и улучшить его результаты. Применение болюсного введения теноктеплазы упрощает процедуру ТЛТ.

Цель. Оценка эффективности и безопасности догоспитальной ТЛТ теноктеплазой у пациентов с ИМспST.

Материал и методы. Проанализированы результаты догоспитальной ТЛТ теноктеплазой у 19 пациентов с ИМспST. Во всех случаях проводилась стандартная сопутствующая терапия нефракционированным гепарином, аспирином и клопидогрелем. Коронароангиография после ТЛТ проведена у 15 пациентов. Оценивались течение ИМ, наличие ЭКГ- и ангиографических критериев реперфузии, систолическая функция левого желудочка при эхокардиографии.

Результаты. Время «симптом-игла» составило в среднем 110 мин. У 10 пациентов (53%) ТЛТ была проведена в течение 2 часов от появления симптомов. Течение ИМ было неосложненным у 13 пациентов. ЭКГ-критерии эффективной реперфузии зарегистрированы у 13 пациентов (68%), ангиографические критерии у 11 пациентов (73%). «Спасительное» инвазивное вмешательство проведено у 21% больных. Систолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 3 пациентов (16%). Прерванный ИМ выявлен у 3 пациентов, установлена достоверная корреляционная связь прерванного ИМ и проведения ТЛТ в первые 2 часа ($r=0,41$, $p=0,04$). Геморрагических осложнений не было.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности догоспитальной ТЛТ теноктеплазой и о реальной возможности ее использования в условиях существующей системы организации неотложной кардиологической помощи.

Введение

Восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии (ИСА) является основным способом лечения инфаркта миокарда с подъемом

сегмента ST (ИМспST). В настоящее время применяются два метода реперфузии: тромболитическая терапия (ТЛТ) и первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о наличии преимуществ первичного ЧКВ [1], в реальной клинической практике ТЛТ остается наиболее доступным методом своевременной реперфузии.

Эффективность ТЛТ зависит от времени ее проведения. Максимальное снижение смертности отмечено при проведении тромболитической терапии в течение 1 часа с момента развития симптомов ИМспST, с увеличением времени до начала лечения (время «симптом-игла») влияние ТЛТ на выживаемость значительно уменьшается [2]. Проведение тромболитической терапии на догоспитальном

Е. Г. Фокина — к. м. н., зав. кардиологическим отделением;

В. Г. Грачев — к. м. н., старший ординатор кардиологического отделения;

А. А. Липченко — к. м. н., рук. кардиологической службы;

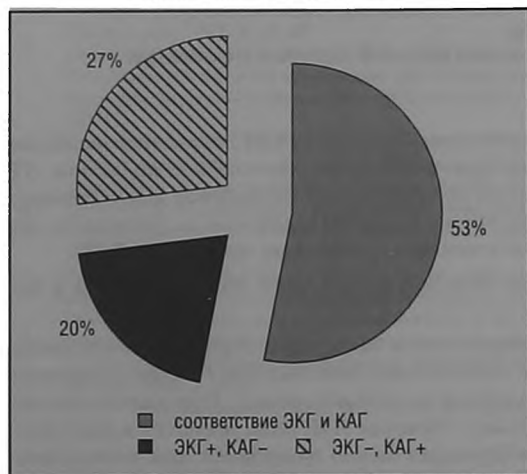
И. В. Холкин — зав. отделением анестезиологии и реанимации №1;

А. В. Бушуев — заместитель главного врача по лечебной работе;

Е. В. Аникин — врач анестезиолог-реаниматолог;

С. В. Козлов — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения.

Рисунок Соотношение между ЭКГ- критериями и ангиографическими критериями реперфузии у пациентов, которым проводилась КАГ (n=15). ЭКГ+ — наличие ЭКГ-критериев реперфузии; ЭКГ- — отсутствие ЭКГ-критериев реперфузии; КАГ+ — наличие ангиографических критериев реперфузии; КАГ- — отсутствие ангиографических критериев реперфузии



этапе позволяет сократить время до начала лечения приблизительно на 1 час, что ассоциируется с достоверным снижением смертности в течение 30 дней на 17% [3]. При сравнении догоспитальной ТЛТ и первичного ЧКВ в исследовании САРТИМ суммарная частота смерти, рецидивов ИМ и инвалидирующих инсультов достоверно не отличалась [4], у пациентов, которым лечение проводилось в течение 2 часов от появления симптомов, отмечена выраженная тенденция к снижению смертности в группе догоспитальной ТЛТ [5].

В настоящее время возможности догоспитального проведения ТЛТ расширились благодаря появлению в клинической практике тенектеплазы. Тенектеплаза представляет собой генетически модифицированный рекомбинантный аналог тканевого активатора плазминогена, фармакокинетические свойства которого позволяют применять его в виде разового болюса, что значительно упрощает процедуру ТЛТ и позволяет рассчитывать на меньшее время реперфузии [6]. В исследовании ASSENT-2 применение тенектеплазы по влиянию на смертность и частоту геморрагических осложнений было сопоставимым с ТЛТ альтеплазой. [7].

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности догоспитальной ТЛТ тенектеплазой у пациентов с ИМснСТ.

Материал и методы

Проведен анализ результатов догоспитальной ТЛТ тенектеплазой (Метализе, Boehringer Ingelheim) у 19 пациентов с ИМснСТ, 15 мужчин (79%) и 4 женщин (21%). ТЛТ проводилась на догоспитальном этапе врачами специализированных кардиологических бригад скорой медицинской помощи (СМП) при наличии стандартных клинических и электрокардиографических критериев [8]. Тенектеплаза вводилась по общепринятой схеме с расчетом дозы по массе тела в виде однократного внутривенного болюса за 5-10 секунд. Во всех случаях проводилась сопутствующая терапия нефракционированным гепарином (НФГ) с достижением АЧТВ в 1,5-2 раза выше контрольных значений. Все пациенты получали на догоспитальном этапе нагрузочную дозу аспирина 250 мг, а после поступления в стационар — нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг с продолжением приема этих препаратов в дальнейшем в рекомендованных поддерживающих дозах.

У всех пациентов проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) до начала ТЛТ и через 90 мин. после ее проведения. В качестве электрокардиографического критерия (ЭКГ-критерия) эффективной реперфузии был принят регресс подъема сегмента ST в отведении с его максимальной выраженностью по меньшей мере на 50% [9]. У 15 больных была проведена коронароангиография (КАГ) в сроки от 5 до 28 часов (в среднем 14,5 часов), в 4 случаях КАГ не проводилась в связи с отказом пациентов. Критерием эффективной реперфузии по данным КАГ считалось наличие кровотока TIMI 2-3.

При поступлении в стационар, через 12 и 24 часа у всех пациентов исследовался уровень креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (МВ-КФК).

На 3-4 сутки госпитализации всем пациентам проводилась эхокардиография с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по методу Simpson. Критерием систолической дисфункции ЛЖ считалась величина ФВ ЛЖ менее 45%.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета «Statistica 6,0». Для оценки корреляционных отношений использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст составил $50 \pm 2,8$ лет. Первичный инфаркт миокарда имел место у 18 (95%) больных. В 9 случаях (47,4%) был диагностирован ИМ передней локализации, в 10 — нижний ИМ, причем у 5 пациентов отмечены

электрокардиографические признаки инфарктирования правого желудочка.

Время «симптом-игла» варьировало от 55 до 290 мин., в среднем составило 110 мин. У 10 пациентов (53%) ТЛТ была проведена в течение 2 часов от появления симптомов.

Течение ИМ у 13(68%) пациентов было неосложненным, в 2 случаях (оба пациента — с нижней локализацией ИМ) зарегистрирована преходящая атриовентрикулярная блокада 2 степени типа Мобитц 1 без гемодинамических нарушений и без показаний к проведению электрокардиостимуляции. Пароксизмальные желудочковые нарушения ритма сердца были отмечены у 2 пациентов в первые сутки ИМ и в обоих случаях потребовали проведения электрической кардиоверсии. У 2 пациентов течение ИМ осложнилось развитием острой сердечной недостаточности (ОСН), соответствующей III классу по Killip. Один пациент, у которого течение ИМ осложнилось ОСН, умер на 41 сутки ИМ от прогрессирующей бивентрикулярной сердечной недостаточности.

ЭКГ-критерии эффективной реперфузии были зарегистрированы у 13 пациентов (68%), в 6 случаях признаков реперфузии на ЭКГ отмечено не было. При проведении КАГ односудистое поражение выявлено у 10(67%) пациентов, 2-3-сосудистое — у 5(33%), у 2 из них имело место поражение ствола левой коронарной артерии. По данным КАГ кровотока TIMI 3 по ИСА выявлен у 10 пациентов (67%), TIMI 2 — у 1(6%), TIMI 0 — у 4(27%). У 3 пациентов с кровотоком TIMI 0 время «симптом-игла» составило менее 2 часов. У всех пациентов с кровотоком TIMI 3 был выявлен резидуальный стеноз более 70%.

При сопоставлении результатов КАГ с динамикой элевации сегмента ST получены следующие данные (рисунок): сочетание косвенных ЭКГ-критериев реперфузии и кровотока TIMI 3 отмечено в 8 случаях (47%), в 1 случае не было отмечено ни ЭКГ-, ни ангиографических критериев реперфузии, у 3 пациентов (20%), несмотря на наличие ЭКГ-критериев реперфузии, кровотока по ИСА соответствовал TIMI 0, в 4(27%) случаях ЭКГ-критерии реперфузии отсутствовали, а по данным КАГ кровотока в ИСА соответствовал TIMI 2-3.

Чрескожное коронарное вмешательство проведено у 14 пациентов (93% от прошедших КАГ, 74% от всей группы). В одном случае, с учетом характера поражения коронарного русла и стабильного клинического статуса, пациенту рекомендована консультация кардиохирурга. У 4 пациентов (21%), у которых ЭКГ критерии реперфузии отсутствовали, ЧКВ рассматривалось как «спасительное» и проводилось в сроки от 5 до 7 часов после ТЛТ.

Таблица Корреляция ранней ТЛТ (в первые 2 часа) с течением ИМ, состоянием систолической функции ЛЖ, критериями реперфузии

Показатель	r	p
Неосложненное течение ИМ	0,29	0,12
Систолическая дисфункция ЛЖ	0,12	0,31
«Прерванный» ИМ	0,41	0,04
Реперфузия по ЭКГ-критериям	0,036	0,44
Реперфузия по КАГ	-0,094	0,37

Систолическая дисфункция ЛЖ по данным ЭхоКГ была выявлена у 3 пациентов (16%).

В 3 случаях (16%) результаты динамического контроля ЭКГ и маркеров повреждения миокарда соответствовали критериям «прерванного» ИМ (быстрый регресс подъема сегмента ST на ЭКГ и менее, чем 2-кратное повышение КФК) [10]. У всех этих пациентов ТЛТ была проведена в сроки менее 2 часов от появления симптомов с наличием ангиографических признаков реперфузии.

Для оценки связи ранней (до 2 часов) ТЛТ с последующим течением ИМ, состоянием систолической функции ЛЖ, наличием ЭКГ и ангиографических критериев реперфузии проведен корреляционный анализ по Спирмену (таблица). Выявлена средней силы достоверная положительная корреляция между «ранней» ТЛТ и «прерванным» течением ИМ ($r=0,41$, $p=0,04$).

Несмотря на проведение активной антиромботической терапии, ни в одном случае не было отмечено геморрагических осложнений.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности догоспитальной ТЛТ тенектеплазой. ЭКГ-критерии эффективной реперфузии отмечены в 68% случаев, а ангиографические критерии — у 73% пациентов, которым проводилась КАГ. Это даже несколько превышает частоту достижения реперфузии при применении тенектеплазы, выявленную в ранее проведенных крупных рандомизированных исследованиях [11, 12]. Различие может быть обусловлено как более поздними сроками проведения КАГ в нашем исследовании, так и большей вероятностью достижения реперфузии на фоне догоспитального применения тромболитика и его сочетания с двойной антиромботитарной терапией. В этой связи интересным представляется сходство полученных нами результатов с частотой выявления кровотока TIMI 3 в исследовании CLARITY-TIMI 28 [13] (67% и 67,8% соответ-

ственно), в котором ТЛТ (в 47,8% случаев — тенектеплазой) проводилась на фоне дополнительного применения клопидогреля, а кровоток в ИСА также оценивался в поздние сроки.

В то же время, у 3 из 4 пациентов, у которых ангиографические критерии реперфузии отсутствовали, ТЛТ была проведена именно в ранние сроки (до 2 часов). Не исключено, что это могло быть связано с развитием ретромбоза ИСА, хотя его клинические проявления не были отмечены ни в одном случае.

Обращает на себя внимание выявленное несоответствие между ЭКГ- и ангиографическими критериями реперфузии. Это подчеркивает «условность» ЭКГ-критериев и, наряду с выявлением при КАГ значимого поражения ИСА в 100% случаев, служит дополнительным аргументом в пользу проведения КАГ в течение 24 часов после ТЛТ вне зависимости от динамики ЭКГ.

Более, чем у половины пациентов ТЛТ была проведена с временем «симптом-игла» менее 2 часов. Ни в одном случае при раннем проведении ТЛТ не было отмечено развития клинических проявлений ОСН. В то же время, единственный летальный исход имел место у пациента с осложненным ОСН течением ИМ и последующим развитием резистентной к лечению бивентрикулярной сердечной недостаточности, у которого время «симптом-игла» составило 255 мин. При этом были отмечены как ЭКГ-, так и ангиографические критерии эффективной реперфузии, а в связи с выявленным однососудистым поражением через 22 часа после ТЛТ было проведено успешное ЧКВ. Эти данные согласуются с результатами исследования САРТИМ, свидетельствующими о снижении риска развития кардиогенного шока при догоспитальной ТЛТ в сравнении с первичным ЧКВ, особенно у пациентов, которым ТЛТ проводилась в течение 2 часов [4, 5] и подчеркивают необходимость как можно более раннего проведения ТЛТ.

Частота выявления систолической дисфункции ЛЖ в нашем исследовании была относительно небольшой. Следует, однако, учесть, что ЭхоКГ проводилась в ранние сроки после развития ИМ и могла не выявить значимых проявлений ремоделирования ЛЖ у ряда пациентов.

«Прерванное» течение ИМ, когда, несмотря на кратковременную окклюзию коронарной артерии, клинически значимый некроз миокарда не развивается, ассоциируется со снижением смертности в отдаленном периоде на 30% [14]. Критерии такого варианта ИМ были выявлены нами у 16% пациентов. С учетом представлений о патофизиологии «прерванного» ИМ [10] и имеющихся литературных данных о частоте его выявления в зависимости от сроков

реперфузии [14], наличие значимой корреляции такого благоприятного результата ТЛТ со временем ее проведения вполне объяснимо.

В нашем исследовании догоспитальная ТЛТ проводилась силами специализированных кардиологических бригад СМП. Время от появления симптомов до начала ТЛТ оказалось близким к таковому, отмеченному в Шведском регистре интенсивной кардиологической помощи RIKS-HIA при проведении догоспитальной ТЛТ парамедиками (113 мин.) [15], и менее продолжительным по сравнению с временем «симптом-игла», зарегистрированным европейскими исследователями, при проведении догоспитального тромболитического лечения бригадами, укомплектованными врачами (120-130 мин.) [4, 16]. Это, по нашему мнению, отражает наличие организационных условий для проведения ТЛТ на догоспитальном этапе, по крайней мере, в крупных городах нашей страны.

В настоящее время авторитетные профессиональные ассоциации уделяют большое внимание вопросу сокращения времени до начала лечения у пациентов с ИМснСТ, в частности посредством более широкого применения ТЛТ на догоспитальном этапе [17]. Следует отметить, что в Свердловской области в этом году принят стандарт ТЛТ, в котором ее проведение на догоспитальном этапе рассматривается, как приоритетное [18]. Эффективность и безопасность применения удобной формы тромболитического препарата специализированными кардиологическими бригадами СМП, показанные в нашем исследовании, свидетельствуют о реальной возможности использования преимуществ догоспитальной ТЛТ в условиях существующей системы организации неотложной кардиологической помощи.

Литература

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
3. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-2692.
4. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg PG, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Boullenger E, Macheccourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study. *Lancet* 2002; 360: 825-829.
5. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the САРТИМ randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-2856.

Полный список литературы см. на сайте urm.ru