

На правах рукописи

КОЗЛОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ
ЧРЕСКОЖНЫХ КРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОСЛЕ
УСПЕШНОЙ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 - кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Архипов Михаил Викторович**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор **Оранский Игорь Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор **Шапошник Игорь Иосифович**

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «5» октября 2010 г. в «10» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.02, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан «01» сентября 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор



Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда по-прежнему остается одной из ведущих причин смертности и инвалидности. Наиболее важной целью лечения пациентов с ИМПИСТ является как можно более раннее и полное восстановление коронарного кровотока. Проведение ранней реперфузионной терапии при ИМПИСТ позволяет спасти максимально больший объем миокарда и улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения. Из двух методов реперфузионной терапии (фармакологического с использованием тромболитика и механического с использованием ангиопластики) наиболее эффективным в настоящее время считается ПЧКВ (Keeley et al. 2003) которое позволяет более эффективно и более полно восстановить кровоток по инфаркт зависимой артерии (ИЗА). Основными недостатками ПЧКВ считаются относительная малодоступность и большая временная задержка начала реперфузионной терапии. Максимально рано начать реперфузионное лечение пациентов с ИМПИСТ позволяет догоспитальная ТЛТ, однако, ограничения связанные с противопоказаниями к ТЛТ и другими факторами, не позволяют широко применять догоспитальную ТЛТ в качестве метода выбора. Тем не менее, по данным ряда исследований и регистров догоспитальная ТЛТ при соблюдении ряда условий является хорошей альтернативой ПЧКВ, по крайней мере, не уступающей, а по некоторым данным превосходящей ПЧКВ по первичной эффективности (Steg P.G. et al., 2003, Danchin N. et al., 2008). Но даже после получения ЭКГ критериев эффективной реперфузии после ТЛТ у многих пациентов остается риск реокклюзии ИЗА и возврата клиники коронарной недостаточности (Brune S. et al., 1990, Wilson S.H. et al., 2001). В основном это связано это сохранением в большинстве случаев остаточного стеноза

ИЗА. Таким образом, кажется логичным проводить КАГ у всех пациентов после любого вида ТЛТ, что позволит идентифицировать коронарную анатомию и при необходимости провести ЧКВ в случаях значимого или осложненного остаточного стеноза ИЗА. Иногда максимально ранняя инициация реперфузионной терапии приводит к так называемому «прерванному» или «абортивному» инфаркту миокарда (ПИМ) при котором происходит быстрая положительная динамика сегмента ST с практически полной нормализацией ЭКГ и отсутствием двукратного повышения уровня КФК (Lamfers E.J. et al., 1999, Taher T. et al., 2004). Этот вариант исхода ИМПСТ пока малоизучен и нет единого мнения о дальнейшей тактике лечения этих больных с критериями ПИМ (Lamfers E.J. et al., 2003, Verheugt F.W. et al., 2006).

Цель исследования

Изучить эффективность, безопасность и особенности проведения чрезкожных коронарных вмешательств у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST получивших догоспитальную тромболитическую терапию с ЭКГ критериями эффективности.

Задачи исследования

1. Определить характер и особенности коронарного кровотока по ИЗА, миокардиальной перфузии в группах догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и последующим ЧКВ в сравнении с первичным ЧКВ.
2. Изучить и выделить особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ.
3. Дать оценку безопасности проведения ЧКВ в период от 6 до 24 часов после успешной догоспитальной ТЛТ, выявить и проанализировать

встречаемость процедурных осложнений, исследовать показатели 30-дневной летальности в группах.

4. Определить частоту ПИМ в группах успешной догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ и первичного ЧКВ, выделить предикторы, влияющие на его развитие, изучить особенности кровотока по ИЗА и показателей реперфузии у этой группы пациентов.

Научная новизна

1. Исследованы особенности коронарного кровотока и миокардиальной перфузии у пациентов с догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями реперфузии и последующим ЧКВ. Выявлена положительная роль догоспитальной ТЛТ в снижении степени стенозирования и индекса тромбоза ИЗА.

2. Особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ являются более частое проведение прямого стентирования, меньший расход стентов во время процедуры, меньшее время процедурной флюороскопии, меньший расход контрастного вещества.

3. Выявлено более частое достижение нормального дистального кровотока по критериям TIMI и критериев полной перфузии миокарда у пациентов, пролеченных с помощью комбинации догоспитальной ТЛТ и ЧКВ. Установлена корреляция финальных параметров кровотока после ЧКВ с параметрами исходного кровотока по ИЗА. Определена связь индекса полноты перфузии миокарда APS с временем начала реперфузионной терапии.

4. Исходный дистальный кровоток по TIMI, исходный индекс миокардиальной перфузии MBG, прямое стентирование и развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ являются предикторами, влияющими на показатели финального кровотока и перфузии по ИЗА.

5. В группе догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ достоверно реже развиваются такие осложнения как феномен “no-reflow” и дистальная

эмболия. Исходный дистальный кровоток TIMI 0-1 по ИЗА является независимым предиктором развития феномена “no-reflow”. Исходный кровоток по TIMI 0-1 и индекс тромбоза ≥ 4 степени явились независимыми предикторами развития дистальной эмболии во время ЧКВ. Прямое стентирование является независимым предиктором, влияющим на уменьшение частоты развития дистальной эмболии во время ЧКВ.

6. Определено негативное влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели максимального уровня КФК и систолическую функцию ЛЖ. Установлено наибольшее влияние развития феномена “no-reflow” во время ЧКВ на показатели глобальной сократимости ЛЖ.

7. В группе догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ отмечается более низкий уровень максимального повышения КФК и имеется достоверно лучшая общая сократимость ЛЖ.

8. Выявлена более частая встречаемость пациентов с критериями ПИМ инфаркта миокарда в группе догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ. Частота ПИМ в нашем исследовании составила 21,3% в группе фармакоинвазивной реперфузии, в группе первичного ЧКВ частота составила 7,6%. Индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии являются независимыми предикторами ПИМ.

9. В сравнении с «традиционным» инфарктом миокарда, пациенты с критериями ПИМ имеют лучшую систолическую функцию ЛЖ, что ассоциируется с меньшим объемом инфарктированного миокарда. Достижение критериев ПИМ у пациентов с ИМПСТ ассоциируется с меньшей 30 дневной смертностью.

10. Использование в качестве реперфузионной терапии ИМПСТ комбинации догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ и первичного ЧКВ, равноэффективно как у женщин, так и у мужчин, но при этом отмечается достоверно большее количество процедурных осложнений у женщин.

Практическая значимость работы

Полученные результаты показали, что ТЛТ на догоспитальном этапе с последующим ЧКВ у пациентов с ИМПИСТ является наиболее быстрым и эффективным способом достижения полной реперфузии, что способствует сохранению систолической функции ЛЖ и снижению госпитальной и 30 дневной летальности.

Основываясь на результатах исследования можно рекомендовать проведение КАГ и последующей реваскуляризации по показаниям всем пациентам после догоспитальной ТЛТ независимо от достижения критериев реперфузии и клинического состояния.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинирование успешной догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ в сравнении с первичным ЧКВ приводит к более полной реперфузии у пациентов с ИМПИСТ.

2. Всем пациентам после успешной ТЛТ необходимо проводить КАГ для ангиографической оценки состояния коронарного русла и эффективности реперфузии.

3. При проведении ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ в сравнении с первичным ЧКВ отмечается меньший расход контрастного вещества, меньшее время процедурной флюороскопии и меньшее количество используемых стентов.

4. Проведение ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ в период от 6 до 24 часов безопасно и ассоциируется с меньшей частотой развития феномена “no-reflow” и дистальной эмболии.

5. Предикторами развития ПИМ у пациентов с ИМПИСТ являются индекс тромбоза ИЗА и время начала реперфузионной терапии.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в работу клиники 33 ГКБ, МО «Новая Больница» г. Екатеринбурга. На их основании разработаны алгоритмы ведения пациентов после успешной тромболитической терапии. Материалы и результаты работы используются при преподавании на кафедре терапии ФПК и ПП УГМА.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на III Российском съезде интервенционных кардиоангиологов в Москве 24-26 марта 2008 года и на IV Съезде кардиологов Уральского Федерального Округа, Россия, Ханты-Мансийск, 17-18 февраля 2009 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 9 в журналах реферируемых ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа занимает 162 страницы машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа оформлена 34 таблицами и 54 рисунками. В списке литературы имеется 192 источника, из них 9 отечественных и 183 зарубежных автора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организация исследования. Материалом для настоящей работы послужили результаты, обследования и наблюдения 151 больных острым ИМПСТ, которые находились на лечении в ГКБ №33 г. Екатеринбурга в

период с января 2007 года по декабрь 2008 года. Исследование являлось когортным, не рандомизированным, проспективно-ретроспективным.

Включение в исследование проводилось при поступлении больного в ОРИТ после сбора анамнеза, врачебного осмотра, записи ЭКГ и подписанного информированного согласия на проведение КАГ и возможного последующего ЧКВ. Общими критериями включения были: возраст >18 лет, информированное согласие пациента. Критериями включения больных для группы догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ были: давность развития симптомов ИМ к моменту госпитализации <3 часов и достижение ЭКГ критериев реперфузии. Для группы ПЧКВ критериями включения были: давность развития симптомов ИМ к моменту госпитализации <12 часов и критерные для ПЧКВ изменения ЭКГ (элевация сегмента ST на 1 мм., и более в двух и более смежных отведениях ЭКГ). Критерии исключения из исследования: отсутствие ЭКГ критериев реперфузии в группе догоспитальной ТЛТ, отсутствие критерных для ПЧКВ изменений ЭКГ, полная блокада ЛНПГ, ОНМК, непереносимость аспирина и клопидогрела, лечение варфарином.

С учетом представленных критериев в исследование был включен 151 пациент с ИМПСТ. Предварительное разделение групп было следующим:

1. Первая группа (основная) – 73 пациента с ИМПСТ, которым проводилась догоспитальная ТЛТ в первые 3 часа заболевания и последующая КАГ в течение 24 часа с возможным проведением ЧКВ.

2. Вторая группа (сравнения) – 78 пациентов с ИМПСТ, которым проводилась КАГ с возможным ПЧКВ.

В дальнейшем из исследования были исключены 12 пациентов из первой группы и 12 пациентов из второй группы. Причинами исключения 12 пациентов из первой группы были: развитие у 1 пациента ОНМК в период ожидания КАГ (на 4-й час), отсутствие показаний для ЧКВ у 5 пациентов после проведения КАГ, наличие показаний для АКШ у 6 пациентов.

Причинами исключения 12 пациентов из второй группы послужили следующие факторы: наличие показаний для АКШ у 8 пациентов, отсутствие показаний для ПЧКВ у 4 пациентов.

Окончательно группы распределились таким образом:

1. Основная группа – 61 пациент с ИМПСТ получившие догоспитальную ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и ЧКВ в период от 6 до 24 часов.

2. Группа сравнения – 66 пациентов с ИМПСТ получившие ПЧКВ.

При госпитализации в ОРИТ всем больным производилась запись ЭКГ, забиралась пробы крови для общего и биохимического анализа крови. Пациентам, получившим догоспитальную ТЛТ, повторная запись ЭКГ осуществлялась через 60, 90 и 180 минут от начала ТЛТ. КАГ и ЧКВ после догоспитальной ТЛТ проводились в сроки от 6 до 24 часов после проведения ТЛТ. Все пациенты получили нагрузочную дозу аспирина (250-325 мг.) и клопидогрела (300-600 мг.) с последующим ежедневным приемом 100 мг. аспирина и 75 мг. клопидогрела. В качестве тромболитического агента для догоспитальной ТЛТ использовался тканевой рекомбинантный активатор плазминогена - тенектеплаза («метализе»).

После проведения и анализа КАГ определялась коронарная анатомия, характер и выраженность поражений коронарных артерий, идентифицировалась ИЗА и ее особенности поражения. Оценка коронарного кровотока проводилась по критериям TIMI, перфузия миокарда оценивалась с помощью индекса TIMI MBG. Индекс тромбоза пораженного сегмента ИЗА оценивался с помощью шкалы TIMI Thrombus Grade. Показаниями для проведения ЧКВ являлись: резидуальный стеноз ИЗА > 50% и дистальный кровоток ИЗА по критериям TIMI 0-2. Проведение ЧКВ осуществлялось после интракоронарного введения НФГ под контролем АВС (целевой уровень 300-350 сек.). Ангиографическим успехом ЧКВ считался остаточный стеноз в зоне вмешательства менее 50% просвета сосуда при

ангиопластике и менее 20% при ЧКВ со стентированием с финальным дистальным кровотоком по ИЗА TIMI 3. Учитывалось развитие процедурных осложнений в виде феномена не возобновления кровотока (“no-reflow”) и дистальной эмболии. Оценка полноты перфузии по ИЗА проводилась с помощью ангиографического перфузионного индекса APS (по Gibson, 2004). Финальный индекс APS в диапазоне 0-3 балла считался неуспешной перфузией, индекс от 4 до 9 баллов – частичная перфузия, индекс от 10 до 12 часов – полная перфузия.

Функция ЛЖ оценивалась с помощью ЛВГ непосредственно после проведения ЧКВ и с помощью ЭХО-КГ через 8-9 дней. После проведения ЧКВ все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел), а также стандартную терапию по показаниям.

В период стационарного лечения всем пациентам проводились общеклинические обследования (общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, ЭКГ в динамике, рентгенография органов грудной клетки). По показаниям выполнялись дополнительные обследования и консультации специалистов.

Наблюдение больных ИМ осуществлялось в течение 30 дней. Учитывались смерти от сердечно сосудистых причин, случаи смерти от любых причин, реинфаркты, тромбозы стентов, возврат стенокардии, геморрагические осложнения по критериям TIMI.

Клиническая характеристика больных. Средний возраст пациентов составил $49,7 \pm 8,3$ лет в группе ТЛТ+ЧКВ и $50,7 \pm 8,3$ лет в группе ПЧКВ ($p=0,47$). В обеих группах преобладали пациенты в возрасте от 50 до 59 лет (49,2% и 48,5%). В группе ТЛТ+ЧКВ было 53 (87%) мужчины и 8 (13%) женщин, в группе ПЧКВ было 60 (91%) мужчин и 6 (9%) женщин (групповой разницы по полу не было, $p=0,471$). Одинаково часто в группах встречались артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и курение. У трети пациентов в обеих группах имелись указания

на отягощенную наследственность по ИБС. Сахарный диабет встречался у 6 (9%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 8 (12%) пациентов в группе ПЧКВ (разница недостоверна). Не было достоверных отличий между группами по анамнестическим данным. Перенесли инфаркт до госпитализации 9 (15%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и 14 (21%) пациентов группы ПЧКВ. Инсульт в прошлом отмечался у 1 пациента группы ТЛТ+ЧКВ (1,6%) и у 2 (3%) пациентов группы ПЧКВ. До госпитализации стенокардия имела у 14 (23%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 16 (24%) пациентов группы ПЧКВ. Предшествующий прием аспирина отмечался у 5 (8%) пациентов в группе ТЛТ+ЧКВ и у 9 (13,6%) в группе ПЧКВ. В обеих группах преобладали пациенты с передним ИМ: у 29 (48%) пациентов в группе ТЛТ+ЧКВ и у 33 (50%) в группе ПЧКВ. Пациентов с задним (нижним) ИМ было 27 (44%) и 25 (38%), пациентов с боковым ИМ 5 (8%) и 8 (12%) соответственно.

Методы статистического анализа. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы SPSS 14.0 для Windows. Проводился частотный анализ количественных признаков с выводом статистических характеристик. Для проверки формы распределения переменных проводился тест Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий между группами использовался t-тест для независимых выборок (тест Стьюдента) и однофакторный дисперсионный анализ (1-way ANOVA). Для порядковых переменных проводились непараметрические t-тесты Манна-Уитни (Mann-Whitney U-Test) и Z-тест Колмогорова-Смирнова. Для номинальных переменных проводился отдельный тест по критерию хи-квадрат (Chi-Square). Для поиска связей между переменными проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции R по Пирсону (Pearson). Для переменных, принадлежащих к порядковой шкале или для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, вместо коэффициента Пирсона рассчитывалась ранговая корреляция по Спирману (Spearman). Для

выявления независимых предикторов использовали метод пошаговой линейной регрессии. Для всех тестов достоверными считали различия при уровне значимости $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Временные показатели начала реперфузионной терапии. В группе догоспитальной ТЛТ инициация реперфузионной терапии была гораздо раньше, чем в группе ПЧКВ. Время «симптом-игла» составило 101 ± 37 мин., время «симптом-баллон» 361 ± 203 мин. ($p < 0,001$).

Результаты КАГ. Не выявилось достоверных различий между группами по локализации и типу поражения коронарного русла. Имелись достоверные различия по параметрам исходного дистального кровотока по критериям ТІМІ и индексу миокардиальной перфузии MBG. Нормальный дистальный кровоток по ИЗА (ТІМІ 3) исходно отмечался у 45 (74%) пациентов в группе догоспитальной ТЛТ, в группе ПЧКВ нормальный кровоток был у 16 (24%) пациентов ($p < 0,001$). Несмотря на наличие ЭКГ признаков эффективной ТЛТ, у 8 (13%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ кровоток по ИЗА был ТІМІ 0-1 (окклюзия), в группе ПЧКВ кровоток ТІМІ 0-1 отмечался у 41 (62%) пациента ($p < 0,001$). Нормальная перфузия миокарда (MBG 3) была у 43 (71%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ и у 15 (23%) пациентов в группе ПЧКВ ($p < 0,001$).

В группе догоспитальной ТЛТ коллатерали при КАГ выявлялись у 14 (23%) пациентов, в группе ПЧКВ у 40 (61%) пациентов ($p < 0,001$). Корреляционный анализ показал среднюю связь между предынфарктной стенокардией и коллатеральным кровотоком ($r = 0,534$, $p < 0,001$). У всех 8 пациентов группы ТЛТ+ЧКВ с исходным дистальным кровотоком по ИЗА ТІМІ 0-1 были выявлены системные и межсистемные коллатерали к дистальному руслу, у всех этих пациентов имелась предынфарктная стенокардия.

Морфологический анализ пораженного сегмента ИЗА не показал достоверных различий между группами по диаметру сосуда и типу стенозирования. Простых стенозирующих поражений типа «А» по классификации АСС/АНА в группах не было. В обеих группах чаще всего пораженный сегмент ИЗА относился к категории среднего и большого диаметра (в 70% случаев). У 40 (60,6%) пациентов группы ПЧКВ выявлялась окклюзия ИЗА, в группе ТЛТ+ЧКВ окклюзия ИЗА была выявлена у 8 (13%) пациентов ($p < 0,001$).

Выявлены достоверные различия между группами по исходному индексу тромбоза ИЗА. Критерии большого тромбоза (индекс тромбоза ≥ 4 баллов) выявлены у 16 (26%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ и у 46 (70%) пациентов группы ПЧКВ ($p < 0,001$).

Особенности проведения ЧКВ в группах. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ у 53 (87%) пациентов выполнялось прямое стентирование, в группе ПЧКВ прямое стентирование проводилось у 24 (36%) пациентов ($p < 0,001$). Средний коэффициент стентирования ИЗА составил 1,23 стента за процедуру в группе ТЛТ+ЧКВ, в группе ПЧКВ этот показатель составил 1,53 ($p = 0,002$). Время процедурной флюороскопии в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ составило 3 ± 1 минуты, в группе ПЧКВ это время составило 9 ± 5 минут ($p < 0,001$). Средний объем использованного контрастного вещества в группе ТЛТ+ЧКВ составил 153 ± 45 мл., в группе ПЧКВ расходовалось 195 ± 55 мл. ($p < 0,001$).

Результаты ЧКВ в группах. В обеих группах отмечалась высокая частота ангиографического, процедурного и клинического успеха. Ангиографический успех процедуры достигнут у 60 (98,4%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 61 (92,4%) пациента в группе ПЧКВ ($p = 0,117$). Критерии процедурного успеха получены у 58 (95%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 60 (90,9%) пациентов группы ПЧКВ ($p = 0,3649$).

Клинический успех процедуры ЧКВ отмечался у 57 (93,4%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 59 (89,4%) пациентов группы ПЧКВ ($p=0,238$).

Параметры финального коронарного кровотока после ЧКВ в группах приведены в таблице 1.

Таблица 1

Коронарный кровоток по ИЗА после ЧКВ в группах

Параметр	ТЛТ+ЧКВ (n=61)	ПЧКВ (n=66)	P
Дистальный кровоток TIMI 0-1	1 (1,6%)	3 (4,5%)	0,061
Дистальный кровоток TIMI 2	1 (1,6%)	5 (7,6%)	0,001
Дистальный кровоток TIMI 3	59 (96,7%)	58 (87,9%)	<0,001
Индекс перфузии TIMI MBG 0-1	7 (11,5%)	18 (27,3%)	<0,001
Индекс перфузии TIMI MBG 2	22 (36,1%)	28 (42,4%)	0,157
Индекс перфузии TIMI MBG 3	32 (52,5%)	20 (30,3%)	0,002
Неуспешная перфузия по индексу APS	2 (3,3%)	7 (10,6%)	0,001
Частичная перфузия по индексу APS	9 (14,8%)	39 (59,1%)	<0,001
Полная перфузия по индексу APS	50 (82%)	20 (30,3%)	0,001

У пациентов с догоспитальной ТЛТ после проведенного ЧКВ достоверно чаще отмечался нормальный дистальный кровоток и нормальная перфузии по ИЗА, чем у пациентов группы ПЧКВ. Пациенты группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ чаще достигали критериев полной перфузии по индексу APS.

Корреляционный анализ выявил значительную связь параметров финального кровотока с исходными показателями кровотока по ИЗА. Исходный кровоток по TIMI, исходный индекс MBG, степень стеноза, индекс тромбоза, развитие феномена “no-reflow” во время ЧКВ и прямое

стентирование явились факторами, влияющими на показатели финального кровотока и перфузии по ИЗА. Выявлена зависимость достижения критериев полной перфузии по индексу APS от времени начала реперфузионной терапии ($p=0,002$).

Процедурные осложнения. Феномен “no-reflow” развился у 1 (1,6%) пациента группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, в группе ПЧКВ это осложнение развилось у 5 (7,6%) пациентов ($p=0,001$). Дистальная эмболия зафиксирована у 2 (3,3%) пациентов группы догоспитальной ТЛТ+ЧКВ и у 11 (16,7%) пациентов в группе ПЧКВ ($p=0,011$). Установлено отрицательное влияние феномена “no-reflow” и дистальной эмболии на показатели сократимости ЛЖ по данным ЛВГ и уровень максимального повышения КФК, это показано в таблице 2.

Таблица 2

Глобальная сократимость ЛЖ и уровня КФК в зависимости от осложнений “no-reflow” и/или дистальной эмболии

Показатель	Есть “no-reflow” и/или дистальная эмболия	Нет “no-reflow” и/или дистальная эмболия	P
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	49,4± 10,5 %	59,6± 10,5 %	0,004
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	53,1± 10 %	56,9± 10,3 %	0,170
КФК макс. (Е/л)	2291 ± 689	1527 ± 736	<0,001

Наибольшее влияние на сократимость ЛЖ и максимальный уровень КФК оказало развитие феномена “no-reflow”. Независимым предиктором развития феномена “no-reflow” во время ЧКВ явился исходный кровоток по ИЗА ТІМІ 0-1. Предикторами развития дистальной эмболии во время ЧКВ оказались исходный кровоток ТІМІ 0-1 и индекс тромбоза ≥ 4 степени

($p > 0,001$). Прямое стентирование явилось независимым предиктором уменьшающим частоту дистальной эмболии ($p > 0,001$)

Госпитальные и 30 дневные результаты. Не было выявлено достоверных различий по длительности госпитализации и развитию ОСН по Киллип ≥ 2 степени. Отмечалась тенденция к меньшей частоте развития ОСН по Киллип 3-4 степени в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ, при этом критериев статистической значимости достигнуто не было ($p = 0,061$).

Госпитальные показатели глобальной сократимости ЛЖ и максимальный уровень КФК в группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Глобальная сократимость ЛЖ и максимальный средний уровень КФК
в группах

Показатель	ТЛТ+ЧКВ	ПЧКВ	P
ФВ % ЛЖ по данным ЛВГ	60,8±9,5%	55,9±12%	0,063
ФВ % ЛЖ по данным ЭХО-КГ	59,5±10,6%	53,7±9,3%	0,001
КФК макс. (Е/л)	1321 ± 633	1902 ± 786	<0,001

Выявленные различия в уровне КФК и показателях глобальной сократимости ЛЖ по данным ЭХО-КГ (таблица 3) позволяют предполагать о меньшем объеме поражения миокарда в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ.

Геморрагические осложнения в группах были представлены малыми кровотечениями по критериям TIMI, все они были связаны с местом пункции бедренной артерии. В группе ТЛТ+ЧКВ гематомы места пункции были у 4 (6,6%) пациентов, в группе ПЧКВ пункционные гематомы также отмечались у 4 (6,1%) пациентов ($p = 0,909$). Ни в одном случае не потребовалась гемотрансфузия. Ложная аневризма бедренной артерии в

месте доступа развилась в госпитальном периоде у 1 (1,6%) пациента из группы ТЛТ+ЧКВ (купирована консервативно). За 30 дневный период наблюдения был зарегистрирован один повторный ИМ в группе ТЛТ+ЧКВ вследствие подострого тромбоза стента (1,6%), в группе ПЧКВ рецидивов инфаркта не регистрировалось. Инсультов за 30 дней не было ни в одной из групп. Возврат клиники КН в течение 30 дней отмечался у 4 (6,6%) пациентов группы ТЛТ+ЧКВ и у 4 (6,1%) пациентов в группе ПЧКВ ($p=0,909$). Госпитальная летальность составила 1,6% ($n=1$) в группе ТЛТ+ЧКВ и 3,0% ($n=2$) в группе ПЧКВ ($p=0,609$), 30 дневная летальность составила 3,3% ($n=2$) в группе ТЛТ+ЧКВ и 4,5% ($n=3$) в группе ПЧКВ ($p=0,716$). По данным регрессионного линейного анализа независимым предиктором 30 дневной летальности явился финальный кровоток по ИЗА ТИМІ 0-1 ($p<0,001$).

«Прерванный» инфаркт миокарда. Критерии ПИМ в группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ были выявлены у 13 (21,3%) пациентов, в группе ПЧКВ у 5 (7,6%) пациентов ($p=0,03$).

Независимыми предикторами, влияющими на частоту развития ПИМ у пациентов с ИМПСТ оказались: индекс тромбоза ИЗА ($p=0,003$) и время начала реперфузионной терапии ($p=0,028$).

Пациенты с критериями ПИМ имели достоверно лучшие показатели глобальной сократимости миокарда как по данным ЛВГ ($p=0,001$), так и по данным ЭХО-КГ ($p=0,023$) в сравнении с группой пациентов с «традиционным» ИМПСТ.

Не было достоверных различий между пациентами ИМПСТ с критериями ПИМ и без них по частоте достижения нормального дистального кровотока ТИМІ 3 и нормальной перфузии миокарда MBG 3, при этом имелась достоверная разница ($p=0,003$) в достижении критериев полной перфузии по индексу APS (таблица 4).

Показатели дистального кровотока и перфузии ИЗА после ЧКВ в зависимости от наличия критериев ПИМ

Показатель	ПИМ (n=18)	Без ПИМ (n=109)	P
Кровоток TIMI 0-1	0 (0%)	4 (3,7%)	0,413
Кровоток TIMI 2	2 (11,1%)	4 (3,7%)	0,171
Кровоток TIMI 3	16 (88,9%)	101 (92,7%)	0,586
Индекс перфузии MBG 0-1	0 (0%)	22 (22%)	0,021
Индекс перфузии MBG 2	10 (55,6%)	41 (37,6%)	0,323
Индекс перфузии MBG 3	8 (44,4%)	44 (40,4%)	0,747
Неуспешная перфузия (APS)	0 (0%)	9 (8,3%)	0,209
Частичная перфузия (APS)	2 (11,1%)	45 (41,3%)	0,046
Полная перфузия (APS)	16 (88,9%)	55 (50,5%)	0,003

Показатель 30 дневной летальности в группе пациентов с критериями ПИМ оказался 0%, в группе пациентов с ИМПИСТ без критериев ПИМ летальность составила 4,6% (n=5) (p=0,358).

Половые различия в группах. В основную и контрольную группу вошли 14 женщин и 113 мужчин. В группе догоспитальной ТЛТ+ЧКВ было 8, а в группе ПЧКВ 6 женщин. Средний возраст женщин в группах составил 49,7±8,4 лет против 54±6,4 лет у мужчин (p=0,037).

Половые различия по факторам риска были следующими: мужчины чаще курили (p=0,005), а женщины чаще имели артериальную гипертонию (p=0,014) и избыточный вес (p=0,035), у женщин достоверно реже встречалась передняя локализация ИМ (p=0,022). Не отмечалось достоверных различий по времени начала реперфузионной терапии, классу тяжести ОН, уровню максимального повышения КФК, глобальной

сократимости миокарда по результатам ЛВГ и ЭХО-КГ. Не различались показатели коронарного кровотока до и после ЧКВ. Групповой разницы в достижении ангиографического, процедурного и клинического успеха ЧКВ между мужчинами и женщинами не было.

Госпитальная и 30 дневная летальность в «мужской» и «женской» группе статистически не различалась, летальность у женщин составила 7% (n=1) против 3,5% (n=4) у мужчин. (p=0,426). Развитие осложнений связанных с процедурой ЧКВ (синдром “no-reflow”, дистальная эмболия, геморрагические осложнения) чаще отмечалось у женщин: в 42,8% (n=6) против 9,7% (n=11) у мужчин (p=0,033).

ВЫВОДЫ

1. В сравнении с первичным ЧКВ, проведение ЧКВ после успешной догоспитальной ТЛТ приводит к более частому достижению нормального дистального кровотока и более полной миокардиальной перфузии по инфаркт зависимой артерии. Полнота реперфузии зависит от времени начала реперфузионной терапии. Несмотря на ЭКГ признаки успешной реперфузии после догоспитальной ТЛТ, у 13% пациентов при выполнении коронарографии в период от 6 до 24 часов после тромболизиса была выявлена окклюзия инфаркт зависимой артерии.

2. Особенности проведения ЧКВ после успешной догоспитальной тромболитической терапии являются: более частое использование техники «прямого» стентирования, меньший расход стентов и контрастного вещества, меньшее время процедурной флюороскопии.

3. Проведение ЧКВ в период от 6 до 24 часов после успешной догоспитальной ТЛТ безопасно и не ассоциируется с ростом геморрагических осложнений. Процедурные осложнения ЧКВ в виде синдрома “no-reflow” и дистальной эмболии, достоверно реже развиваются в

группе комбинированной реперфузионной терапии. Показатели госпитальной и 30 дневной летальности достоверно не различались между группами, отмечалась тенденция к меньшей летальности в группе комбинированной реперфузии. В группе догоспитальной ТЛТ с ЭКГ критериями эффективности и последующим ЧКВ 30 дневная летальность составила 3,3%, а в группе первичного коронарного вмешательства 4,5%.

4. Частота «прерванного» инфаркта миокарда составила 21,3% в группе успешной догоспитальной ТЛТ и последующего ЧКВ, в группе первичного ЧКВ 7,6%. Индекс тромбоза инфаркт зависимой артерии и время начала реперфузионной терапии являются независимыми предикторами развития «прерванного» инфаркта миокарда. После проведения ЧКВ у пациентов с критериями «прерванного» инфаркта чаще достигаются критерии полной перфузии. Летальных исходов за 30 дней наблюдения у этой группы пациентов не было.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе следует более широко использовать при ОКС с подъемом сегмента ST и рассматривать только как этап реперфузионной терапии.

2. Всем пациентам после проведенной ТЛТ, независимо от ЭКГ критериев эффективности и клинического статуса необходимо в ранние сроки проведение коронароангиографии с целью оценки коронарной анатомии, эффективности реперфузии и возможного проведения ЧКВ для оптимизации и улучшения первичного результата реперфузии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Опыт чрескожных коронарных интервенций при лечении пациентов с инфарктом миокарда / С.В. Козлов, А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, П.И.

- Горбенко // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика** .- 2006 .- № 5 (6) .- С. 182.
2. Прерванный инфаркт миокарда у пациентов с подъемом сегмента ST при реперфузионной терапии / С.В. Козлов, А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, М.В. Архипов, П.И. Горбенко, С.Л. Новосельцев // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика** .- 2006 .- № 5 (6) .- С. 183.
 3. Рутинная коронароангиография у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии. Материалы Российского национального конгресса кардиологов 2006. Москва / А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, С.В. Козлов, П.И. Горбенко, М.В. Архипов // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика** .- 2006 .- № 5 (6) .- С. 214.
 4. Чрескожные коронарные интервенции при инфаркте миокарда, опыт работы городской больницы / С.В. Козлов, Е.Г. Фокина, М.В. Архипов // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях» .- Москва, 2006 .- С. 39.
 5. Опыт чрескожных коронарных интервенций при лечении пациентов с инфарктом миокарда / С.В. Козлов, А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, П.И. Горбенко // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания** .- 2006 .- № 7 (3) .- С. 57-58.
 6. Роль системного коронарного тромболиза у пациентов с острым инфарктом миокарда при различных реперфузионных стратегиях лечения / С.В. Козлов, А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, П.И. Горбенко, С.Л. Новосельцев, М.В. Архипов // Материалы II съезда кардиологов Уральского федерального округа .- Екатеринбург, 2007 .- С. 149 - 151.

7. Применение тромболитической терапии теноктеплазой на догоспитальном этапе у пациентов с инфарктом миокарда / Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, А.А. Липченко, И.В. Холкин, А.В. Бушуев, Е.В. Аникин, С.В. Козлов // **Уральский медицинский журнал** .- 2007 .- № 7 (35) .- С. 13 – 16.
8. Госпитальные результаты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST при различных методах реперфузионной терапии / С.В. Козлов, А.А. Липченко, Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, П.И. Горбенко, С.Л. Новосельцев, М.В. Архипов // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии** .- 2008 .- № 14 .- С. 74.
9. Догоспитальная тромболитическая терапия теноктеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, А.А. Липченко, И.В. Холкин, А.В. Бушуев, С.В. Козлов // **Кардиология** .- 2008 .- № 48(4) .- С. 14 - 17.
10. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов старческого возраста (старше 80 лет) с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С.В. Козлов, П.И. Горбенко, Е.Г. Фокина, М.В. Архипов // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии** .- 2009 .- № 19 .- С. 39.
11. Опыт проведения чрескожных коронарных вмешательств после догоспитальной тромболитической терапии металлизе / С.В. Козлов, П.И. Горбенко, Е.Г. Фокина, М.В. Архипов // **Международный журнал интервенционной кардиоангиологии** .- 2009 .- № 19 .- С. 38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВС** – активированное время свертывания
- АКШ** – аорто-коронарное шунтирование
- ИБС** – ишемическая болезнь сердца
- ИЗА** – инфаркт зависимая артерия
- ИМ** – инфаркт миокарда
- ИМТ** – индекс массы тела
- КАГ** - коронароангиография
- КН** – коронарная недостаточность
- КФК** – креатин фосфокиназа
- КФК МВ** – креатин фосфокиназа МВ фракция
- ЛВГ** – левая вентрикулография
- ЛЖ** – левый желудочек
- НФГ** – нефракционированный гепарин
- ОА** – огибающая артерия
- ОРИТ** – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОСН** – острая сердечная недостаточность
- ПИМ** – прерванный инфаркт миокарда
- ПЧКВ** – первичное чрескожное коронарное вмешательство
- ТЛТ** – тромболитическая терапия
- ФВ** – фракция выброса
- ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство
- ЭКГ** - электрокардиография
- ЭХО-КГ** - эхокардиография
- APS** – ангиографический индекс перфузии (Angiographic Perfusion Score)

КОЗЛОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНЫХ
КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ
ДОГОСПИТАЛЬНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

14.01.05 - кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Росздрава от 28.06.2010

