

Сочетание эндоваскулярной коррекции с современной тромболитической, антикоагулянтной и антиагрегантной терапией в лечении острого инфаркта миокарда

Д.В. Сальников, А.К.Груздев, К.Ю. Никеров, А.С. Абрамов, В.В.Попова
ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

В статье впервые приведен анализ и обобщение опыта ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ последних 6 лет в лечении больных острым коронарным синдромом с применением реперфузионных, как медикаментозных так и чрескожных коронарных вмешательств.

Под наблюдением находились 2237 больных с острым коронарным синдромом, из них 1256 переносили острый инфаркт миокарда. 729 с острым коронарным синдромом больным выполнялись чрескожные коронарные вмешательства и 184 больным инфарктом миокарда с подъемом ST – тромболитическая терапия. Выявлена положительная динамика выживаемости больных инфарктом миокарда по мере увеличения частоты применения чрескожных коронарных вмешательств.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, чрескожные коронарные вмешательства, тромболитическая терапия.

For the first time the analysis and summary of 6-year experience in treating patients with acute coronary syndrome with reperfusion coronary interventions both medicamentous and transcutaneous have been made.

2 237 patients with acute coronary syndrome were included into the study. 1 256 out of them had acute myocardial infarction. 729 patients with acute coronary syndrome had transcutaneous coronary interventions and 184 patients with myocardial infarction having ST increase were done thrombolytic therapy. A positive dynamics in survival of patients with myocardial infarction has been revealed which correlated with increased frequency of transcutaneous coronary interventions.

Key words: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, transcutaneous coronary interventions, thrombolytic therapy.

Значительный прогресс в фармакотерапии и бурное развитие инвазивных технологий в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) привели к пересмотру подходов к лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) и нестабильной стенокардии (НС). Первичная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) в настоящее время стала методом выбора реперфузии у больных с ОКС без подъема ST. Тромболитическая терапия (ТЛТ) при НС или ИМ без подъема ST показала увеличение смертности (UNASEM, 1992г, TIMI III, 1994г). Системная ТЛТ по сравнению с первичной ТБКА дает преимущества только при ИМ с подъемом ST, если задержка в лечении не превышает 2 часов от момента начала ангинозного приступа. (CAPTIM, 2003г, Венский регистр STEMI, 2008г). Однако это преимущество ТЛТ считается доказанным только у больных без явлений тяжелой острой сердечной недостаточности (DANAMI 2, 1997г).

Целью настоящей работы является анализ и обобщение опыта последних 6 лет ФГУ «Центральной клинической больницы с поликлиникой» УД Президента РФ (ЦКБП) в лечении больных ОКС с применением как медикаментозных, так и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В 2004–2009 гг. под наблюдением находились 2237 больных с ОКС, из них 1256 переносили острый ИМ (диаграмма 1).

Как следует из годовых статистических отчетов в последние 3 года в отделении кардиореанимации ЦКБП среди больных в возрасте до 60 лет включительно от острого ИМ не умер ни один пациент из 98 человек. В возрасте 61 – 70 лет на протяжении последних 5 лет смертность продолжала последовательно снижаться и в 2009 г. в этой возрастной группе при ОИМ выжили 100% больных из 49 пациентов.

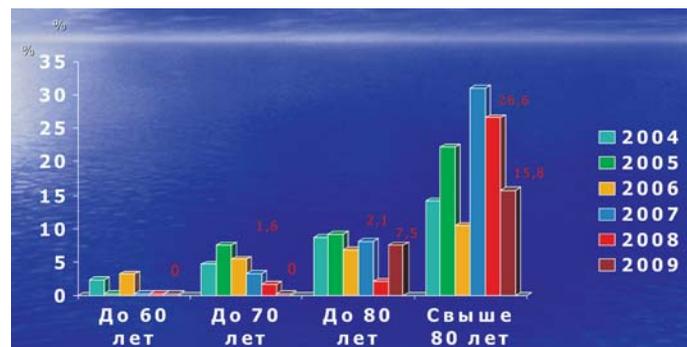


Диаграмма 1. Динамика смертности от острого инфаркта миокарда в различных возрастных группах в отделении кардиореанимации ЦКБП.

Низкая госпитальная смертность в возрастной группе до 80 лет включительно (7,5%) и малое количество осложнений чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в ЦКБП оказались сопоставимы с результатами известных зарубежных многоцентровых исследований.

Эти клинические данные были получены у всех пациентов в группах первичного и отсроченного ЧКВ. Значимых различий в клинических исходах между группами выявлено не было. Различия проявились только в приросте фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), который был в 2 раза больше при выполнении ЧКВ в 1 сутки ОИМ (+9% против +4%).

Из 184 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, получивших госпитальную ТЛТ среднее время от начала ангинозного приступа до введения тромболитика (альтеплаза или тенектеплаза) составило 3,48 часа (от 1,3 до 6,0 часа). Реперфузия инфаркт-связанной артерии была достигнута у 72% больных. В 28% случаев ТЛТ оказалась не эффективной (TIMI 0) (диаграмма 2). При

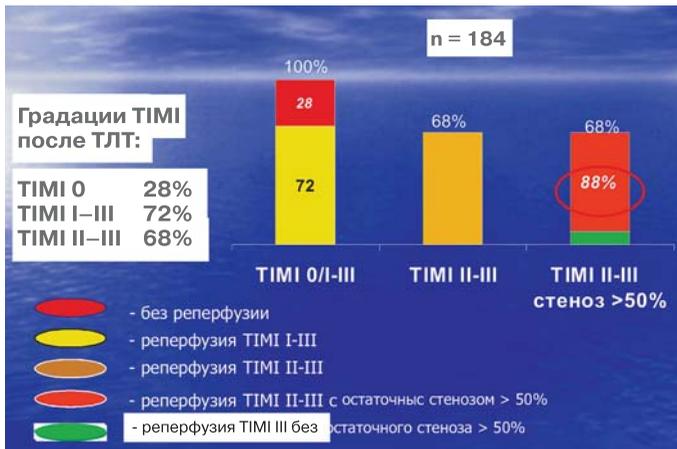


Диаграмма 2. Эффективность госпитальной тромболитической терапии в отделении кардиореанимации ЦКБП по данным коронарной ангиографии.

этом, после эффективного тромболитизиса, гемодинамически значимый стеноз инфаркт-связанной артерии был обнаружен у 88% больных, что потребовало у них проведения ЧКВ. Подобный клинический пример приведен на рисунках 1 и 2.

Вышеприведенные клинические и инструментальные данные дают основание утверждать, что после ТЛТ, вне зависимости от ее результата, все больные нуждаются в диагностической коронарографии в период данной госпитализации. Следует отметить, что в случае благоприятного течения инфаркта, при отсутствии острой сердечной недостаточности, угрожающих жизни аритмий, стабильной гемодинамике и тенденции к восстановлению фракции выброса по данным ЭхоКГ коронарографию лучше произвести по истечении 10 суток. Напротив, при

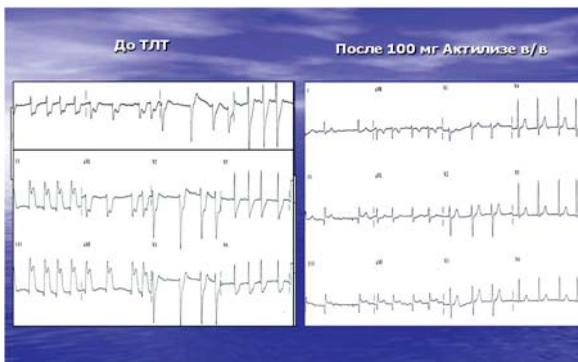


Рис. 1. Электрокардиограмма больного "С" до и после введения тромболитика.

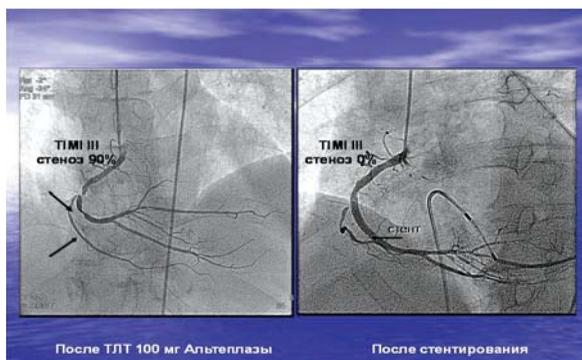


Рис. 2. Коронарограммы правой коронарной артерии больного "С".

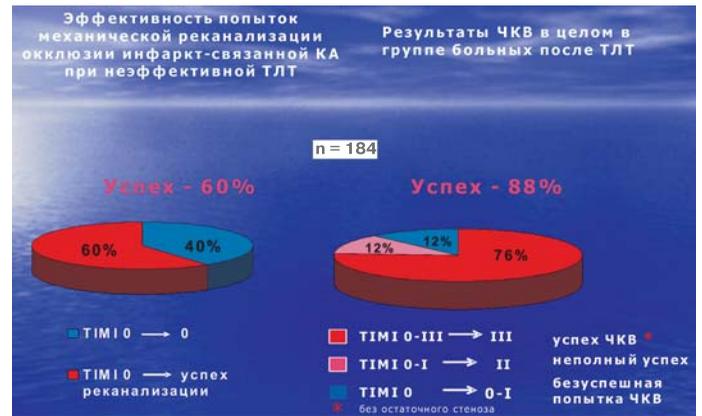


Диаграмма 3. Эффективность ранних и отсроченных чрескожных коронарных вмешательств, выполненной после тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом ST.

осложненном течении инфаркта, низкой фракции выброса с ее выполнением не следует выжидать, поскольку ТЛТ может быть неэффективной. Результаты ранней и отсроченной ЧКВ, выполненной после ТЛТ представлены на диаграмме 3.

В тех случаях, когда реканализация инфаркт-связанной артерии после введения тромболитика не наступала, немедленно выполненная ЧКВ в 60% случаев приводила к реперфузии. В целом в группе больных получивших ТЛТ успех ранней или отсроченной ЧКВ наблюдался у 88% больных. Безуспешные попытки (ТЛТ+ЧКВ) имели место у 12% больных. Если больным после ТЛТ выполнялась только баллонная ангиопластика (БАП) в 12% имел место остаточный стеноз. Если после ТЛТ применялось стентирование инфаркт-связанной артерии ближайший результат имел 100% успех.

На протяжении последнего десятилетия частота госпитальной ТЛТ продолжала последовательно снижаться (диаграмма 4).

Причиной уменьшения частоты госпитальной ТЛТ явилось два обстоятельства: во-первых, за эти годы возросла частота первичных ЧКВ, и во-вторых, стала применяться догоспитальная ТЛТ (диаграмма 5).



Диаграмма 4. Динамика частоты применения госпитальной тромболитической терапии в ЦКБП.

В 2004–2009 г.г. по поводу ОКС всего было выполнено 729 первичных, спасительных или отсроченных ЧКВ. Диаграмма № 5 свидетельствуют о росте показателя выживаемости больных в возрасте моложе 75 лет по

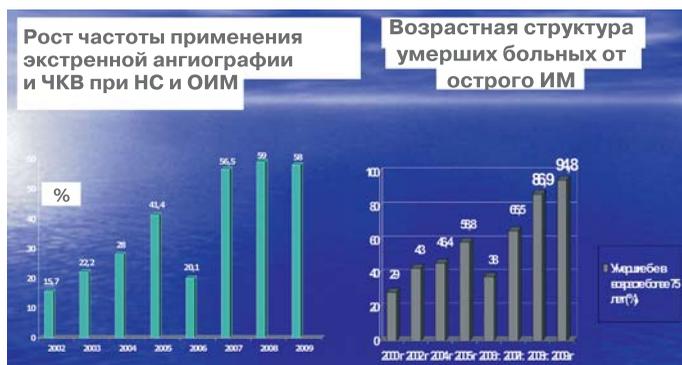


Диаграмма 5. Сопоставление частоты первичных чрескожных коронарных вмешательств и возрастной структуры смертности при остром коронарном синдроме.

мере увеличения количества первичных ЧКВ при ОКС. В 2009 году удалось добиться наилучшего показателя выживаемости больных в возрасте моложе 75 лет, то есть, среди всех умерших от ИМ, лица моложе 75 лет в 2009 году составили только 5,2%, в то время как в 2000 году они составляли 71%, а частота первичной ЧКВ возросла с 15,7% до 58% от всех поступивших больных с диагнозом ОКС.

Рекомендации Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца по лечению ИМ (2008г), указывают на необходимость применять ранние методы коронарной реваскуляризации (до 120 минут). По этим данным 30-дневная смертность при успешной экстренной эндоваскулярной реваскуляризации (ангиопластика и стентирование) уменьшается более чем в 2 раза по сравнению с одной лишь медикаментозной стабилизацией (включая ТЛТ).

Проведенные в последние годы наблюдения продемонстрировали, что коронарное стентирование предпочтительней обычной БАП в большинстве случаев ИМ. Несмотря на то, что предилатация стеноза и последующая имплантация стента требуют большего времени, чем БАП, непосредственные и отдаленные ангиографические результаты стентирования оказываются лучше.

Этот эффект коронарного стентирования распространяется и на случаи ОИМ с кардиогенным шоком (КШ), которые были оценены в ряде исследований. J.Webb и соавт. сообщили о великолепных результатах лечения 15 больных с ИМ и КШ: ангиографический успех составил 87% со смертностью за 6 месяцев 27%. D.Antoniucci и соавт. представили результаты инвазивного лечения ИМ с КШ с низким уровнем смертности, но в работе не было отдельного сравнения ангиопластики и стентирования. В работе R.Mogono и соавт. оказалось, что при КШ кровоток ТИМІ 3 (Thrombolysis in Myocardial Infarction) достигался достоверно чаще после стентирования, чем после БАП. Также конечный кровоток ТИМІ-3 оказался достоверным независимым предиктором выживаемости при ИМ с КШ, но тенденция связи стентирования со снижением смертности (на 16%) оказалась недостоверной.

В настоящем наблюдении мы не выделяли больных с КШ из-за малой численности этой группы (35 пациентов). Но и в этой подгруппе прослеживались общие тенденции положительного эффекта коронарного стентирования на ангиографический и клинический результат. Смертность в этой группе по нашим данным составила 20%.

В нашей клинике в 2009 году получена высокая госпитальная выживаемость — 92,5% у лиц до 80 лет включительно, но прямой корреляции между временем реперфузии и результатом лечения мы не наблюдали. Вероятной причиной такого показателя выживаемости может быть высокий уровень конечного кровотока: у 91,5% пациентов он оказался не ниже ТИМІ-II, при этом конечный кровоток ТИМІ III был у 83% больных, при этом конечный кровоток ТИМІ III у больных после ТЛТ составлял 68%.

Основная цель терапии ИМ — ранняя и полная реперфузия коронарного русла. И ТЛТ и ЧКВ направлены на решение этой задачи. В последнее время ЧКВ при ИМ показало лучшие результаты, став эффективной альтернативой ТЛТ, но организационные и финансовые ограничения, не позволяющие большинству больных в России и других странах, немедленно выполнять первичное ЧКВ, делают ТЛТ методом выбора в случаях догоспитальной ТЛТ. В наших наблюдениях госпитальная ТЛТ «открывала» окклюзированные артерии у 72% пациентов через 90 минут, при этом финальный кровоток ТИМІ III достигается в 68% случаев.

В случае неудачной ТЛТ для больных остается только одна безальтернативная тактика — выполнение спасительной ЧКВ в ближайшей рентгеноперационной. Однако, при выполнении спасительной ЧКВ, ее результат оказывается хуже по сравнению с первичной или выборочной ЧКВ при ИМ и более часты осложнения. Улучшить непосредственные результаты ЧКВ при ИМ оказались способны только коронарные стенты и внутривенные антиагреганты — блокаторы гликопротеиновых Пб/Ша (GP Пб/Ша) рецепторов тромбоцитов. Сочетанное применение стентирования и мощной антиагрегантной поддержки способно улучшать прогноз во время и после эндоваскулярных вмешательств. Исследование PRISM-PLUS с тирофибаном (1998 г.) на 1540 больных доказало, что использование блокаторов GP Пб/Ша рецепторов тромбоцитов снижает риск смерти и развития ИМ в ближайшие 48 часов после ЧКВ, независимо от степени его риска.

Мы отметили, что применение блокаторов GP Пб/Ша рецепторов тромбоцитов при проведении ЧКВ связано с уменьшением частоты выраженных сердечно-сосудистых госпитальных осложнений. К тому же количество ангиографических осложнений, влияющих на исход, уменьшилось в 6 раз при применении внутривенных антиагрегантов.

Многочисленные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность этой терапии, особенно в комбинации с имплантацией коронарного стента.

Самые большие наблюдения подобного плана были получены в подгруппах больных, наблюдавшихся исследователями проекта GUSTO-III. Но исследование имело ряд ограничений: эффект антиагрегантов оценивался в неоднородной группе больных, наблюдение было ограничено 30 днями после ЧКВ, и не проводился анализ динамики эхокардиографических показателей.

Одна из причин относительно нечастой терапии блокаторами GP Пб/Ша рецепторов тромбоцитов — это опасение кровотечений, особенно при применении препаратов после проведения ТЛТ. В исследовании ASSENT III сравнивалась половинная доза тенектеплазы в комбинации с «Рео Про» с лечением полной дозой тенекте-

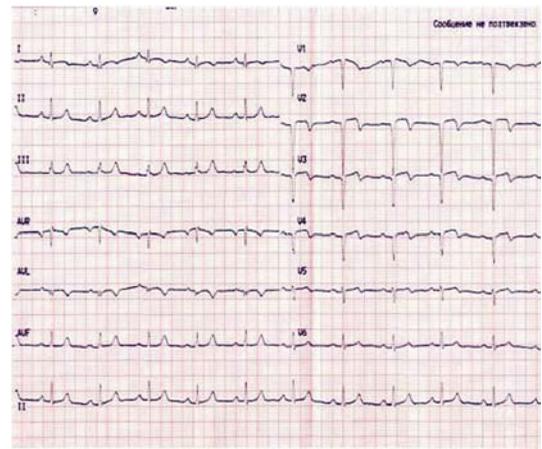
плазы. При этом, несмотря на достоверное уменьшение частоты реинфаркта, смертность в группе исследуемой комбинации была выше из-за кровотечений. В наблюдении P.Jong и соавт. 83 больным в 1994–1999 годах проводилась терапия блокаторами GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в течение первых 48 часов после ТЛТ. При этом риск угрожающих жизни кровотечений увеличился в 1.9 раза после применения антиагрегантов даже в комбинации с регулируемой дозой гепарина (72 Ед/кг массы). Но 5 летальных исходов было зарегистрировано в группе больных, не получавших антиагреганты, в то время, как только 2 больных умерли в группе получивших блокатор GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (различия не достоверны). В сообщении D.Sundlof и соавт. 22 больным была выполнена спасительная ЧКВ с применением блокатора GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в течение 15 часов после ТЛТ. Данные по этим пациентам были сопоставлены с ретроспективными данными 36 больных, которые получали блокатор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов во время избирательной ЧКВ, выполнявшейся позже 15 часов от проведения первично-успешной ТЛТ. Фатальные кровотечения развились у 2 больных, которые подвергались спасительной ЧКВ до 15 часов от момента ТЛТ, а нефатальные кровотечения были отмечены у 23% больных этой группы. Напротив, в группе больных, которым выполнялась избирательная ЧКВ после 15 часов от момента ТЛТ, не было отмечено кровотечений несмотря на применение антагрегантной терапии. Результаты двух этих исследований предлагают более осторожно подходить к назначению блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при спасительной ЧКВ после ТЛТ из-за риска кровотечения.

В наших наблюдениях у 104 больных при выполнении ЧКВ предварительно не проводилась ТЛТ и мы не отмечали более высокого риска кровотечений у пациентов, получавших GP IIb/IIIa блокатор (эптифибатид, монофрам). По нашим данным GP IIb/IIIa блокаторы способны уменьшить риск острого и подострого тромбоза внутри стента и снизить частоту дистальной эмболизации, происходящих при имплантации коронарного стента.

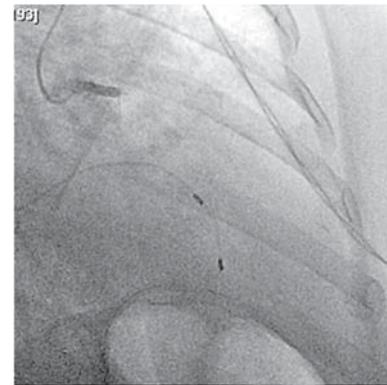
Лучший результат при использовании GP IIb/IIIa блокаторов может объясняться в первую очередь именно предотвращением микроэмболизации микроциркуляторного русла, в том числе и при стентировании. В клиническом наблюдении F.Neumann и соавт. выявили, что улучшение скорости кровотока дистальнее окклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) связано с ростом ФВ ЛЖ после ЧКВ.

Ниже приведен клинический пример демонстрирующей эффективность сочетания первичной ЧКВ, внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и фармакотерапии современными антиагрегантными средствами.

Пациент “Р”. 56 лет, 16.05.2008 поступил в ОКР спустя 1,5 часа после начала ангинозного статуса. При поступлении состояние крайне тяжелое, сохраняется ангинозный статус, кардиогенный шок. Пульс слабый, тоны сердца глухие, цианоз, бледность, холодный пот, стонет от боли, заторможен, анурия, АД 100\50, ЧСС 64 в мин. Догоспитально введен: фентанил – 6мл, дроперидол – 2 мл, морфин – 2 мл., перлингит – 10 мл. В стационаре введено: фентанил – 4 мл, трамал – 2 мл, реланиум – 2 мл. По данным ЭхоКГ ФВ 25%, асинергия в 13 сегмен-



а



б

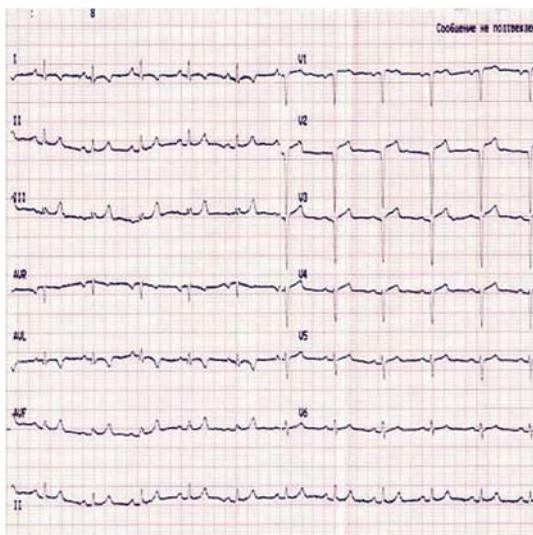
Рис. 3. Электрокардиограмма (а) и коронарограмма (б) левой коронарной артерии больного “Р” до чрескожного коронарного вмешательства.

тах. Спустя 10 минут пациент доставлен в рентгеноперационную, где выполнена диагностическая коронарография. Правая коронарная артерия (ПКА) не изменена, в дистальной части ствола левой коронарной артерии (ЛКА) культя. Передняя нисходящая коронарная артерия (ПНА) и огибающая артерия (ОА) не контрастируются (рис. 3). Больному в правом желудочке установлен превентивный временный эндокардиальный электрод, внутривенно введен болюс блокатора GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (монофрам в дозе 0,25 мг на кг веса), в нисходящей аорте установлен баллон контрпульсатора, начата контрпульсация в режиме 1:1 и произведена реканализация окклюзии комплексом “баллон-проводник”, выполнена БАП дистальной части ствола ЛКА.

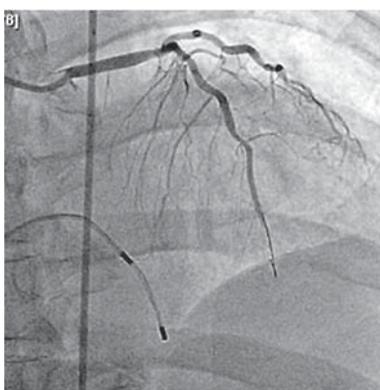
После ЧКВ восстановилась перфузия в бассейне ПНА и ОА, больной вышел из состояния кардиогенного шока, прошли боли, по мочевому катетеру стала отделяться моча, однако на коронарограмме зафиксирована эмболизация дистального русла ПНА, в связи, чем продолжена ВАБК (рис.4).

Поэтому с 16.05. по 19.05.2008 продолжена ВАБК. После ЧКВ больной получал НФ гепарин в/в, затем клексан п/к, аспирин, плавикс, перлингит, фуросемид, верошпирон, р-ры электролитов, дилатренд, аккупро, клафоран, нормодипин, омес, предуктал МВ. 19.05.2008 при удалении баллона ВАБК произведено контрольное контрастирование КА при котором отмечено полное восстановление коронарной перфузии – ТИМІ ІІІ. 27.05.08. – состояние стабильное, выходит из палаты, нет застойных явлений в легких, жалоб нет. ФВ восстановилась с 25% до 43%, отмечено восстановление сократимости в 8-ми сегментах ЛЖ по данным ЭхоКГ.

На 29 день ИМ в стабильном состоянии, без признаков инвалидизации, удовлетворительной толерантностью к фи-



а



б

Рис. 4. Электрокардиограмма (а) и коронарограмма (б) сразу после баллонной ангиопластики ствола левой коронарной артерии.

зической нагрузке больной был выписан из стационара после перенесенного КШ и фатального ИМ.

В заключение необходимо отметить, что на основании собственного опыта последнего десятилетия, а также опубликованных данных рандомизированных международных многоцентровых исследований, основным фактором, определяющим исход ИМ является время начала и эффективность мероприятий, направленных на восстановление коронарного кровотока. Наилучшего результата лечения ОКС можно добиться благодаря использованию комбинации интервенционных и медикаментозных методов реперфузионной терапии. Оптимальная медикаментозная поддержка при проведении urgentных ЧКВ во многом определяет успех вмешательств и частоту ранних послеоперационных осложнений.

Литература

1. Дополнения к рекомендациям АНА по лечению STEMI. *Circulation*, Jan., 2008.
2. Antoniucci D., Santoro G.M., Bolognese L. et al. A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: Results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1234–9123.
3. UNASEM. *Circulation.* – 1992. – P. 86.
И др. авторы.