

Влияние стандартной комбинированной терапии с перфтораном на показатели системы гемостаза у больных с острым Q-инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

✉ С.С. Шувалов¹, В.Ю. Ушаков², К.Ю. Скворцов², В.В. Скворцов³

¹ Поликлиника Управления ФСКН России по Саратовской области

² Кафедра терапии Факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского

³ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета

В исследование было включено 150 пациентов с Q-инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я группа – стандартная терапия (включая тромболитис) с перфтораном, 2-я группа – стандартная терапия. В ходе исследования изучали про- и антикоагулянтные свойства крови на госпитальном этапе, а также спустя 1, 3 и 6 мес. Стандартная терапия с применением перфторана оказала благоприятное влияние на исследуемые показатели, эффект сохранялся не менее 3 мес.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, тромболитис, перфторан, коагуляционные тесты.

Введение

В последние десятилетия основной причиной высокой смертности населения РФ являются болезни системы кровообращения, на долю которых приходится 56,9% всех летальных исходов. Основными **сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)**, определяющими такой уровень летальности, являются **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** и цереброваскулярные болезни, относительная доля которых в структуре смертности от ССЗ составляет 49,3 и 35,3% соответственно.

Ведущей причиной смерти больных ИБС остается **инфаркт миокарда (ИМ)**. Обращает на себя внимание тот факт, что при высокой смертности населения страны

от ИБС отмечается сомнительно низкий удельный вес фатального ИМ (всего примерно 10%) в структуре причин смерти от ИБС. По мнению Е.В. Ощепковой (2009), имеет место недооценка случаев ИМ как причины смерти, особенно у лиц, умерших вне лечебных учреждений.

Проблема возрастания смертности от ССЗ, и в частности от ИМ, становится более острой по мере удаления от столичных и областных центров в связи с уменьшением доступности новых лекарственных препаратов и высокотехнологичных методов лечения. В связи с этим мы считаем целесообразным поиск новых путей лечения пациентов с острым ИМ, тем более что это удовлетворяет целям и задачам “Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года”,

Контактная информация: Шувалов Станислав Сергеевич, ssshuvалov@yandex.ru

утвержденной Указом Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351.

Доказано, что основной причиной развития ИМ является образование эрозий эндотелия и/или разрыв покрышки атеросклеротической бляшки, которые, по данным аутопсии, развиваются в 25 и 75% случаев фатального ИМ соответственно. Разрыв атеросклеротической бляшки приводит к контакту тромбогенных субстанций (коллагена и тканевого фактора) с элементами циркулирующей крови, что и запускает каскад гемокоагуляции в инфарктсвязанной артерии с формированием тромба.

Изменения в системе гемостаза не заканчиваются на этапе образования тромба и способствуют усугублению возникших ранее нарушений микроциркуляции и перфузии миокарда, способствуя экспансии зоны некроза, развитию кардиогенного шока, образованию острых эрозий и язв желудочно-кишечного тракта.

В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях продемонстрировано, что при рутинном исследовании показателей системы свертывания крови у больных с ИМ уже в первые часы заболевания можно выявить “катастрофические” изменения: укорочение времени свертывания крови и рекальцификации, тромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение **протромбинового времени (ПТВ)** и повышение толерантности крови к гепарину. У большинства больных снижается активность эндогенного гепарина, повышается концентрация фибриногена плазмы крови, что расценивается как показатель развивающегося синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Помимо этого при остром ИМ значительно снижается активность естественного антикоагулянта антитромбина III.

Всё изложенное подчеркивает особое значение дисбаланса системы гемостаза в патогенезе острого ИМ.

Основываясь на результатах крупномасштабных многоцентровых клинических исследований, мы с целью оптимизации

используемых методов терапии коронарных катастроф выдвинули гипотезу о возможности комбинации стандартных схем интенсивной терапии острого ИМ с газотранспортирующими кровезаменителями. В качестве такового мы использовали отечественный препарат перфторан, представляющий собой перфторуглеродную эмульсию для внутривенных инфузий. В доступной литературе мы обнаружили работу, результаты которой косвенно подтверждают эффективность применения этого препарата у больных с острым ИМ. Хорошо известно, что введение кровезаменителей *per se* как из-за размера содержащихся в них частиц, так и из-за влияния на гемокоагуляцию способно вызывать усугубление нарушений микроциркуляции тканей. Однако перфторан лишен этого недостатка вследствие субмикронного размера содержащихся в нем частиц перфторуглеродов. Следует отметить, что влияние перфторана на показатели состояния системы гемостаза как одного из основных звеньев патогенеза острого ИМ остается неизученным. Именно это и определило цель нашего исследования.

Целью работы явилось изучение и сопоставление показателей про- и антикоагулянтной активности крови у больных с **острым Q-ИМ с подъемом сегмента ST (Q-ИМспST)** на ЭКГ, интенсивная терапия которого проводилась по стандартной схеме или в комбинации с введением перфторана.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 150 больных с острым Q-ИМспST в возрасте от 36 до 75 лет (средний возраст $58,13 \pm 5,38$ года), доставленных в экстренное кардиологическое отделение медико-санитарной части Саратовского подшипникового завода.

Диагноз острого Q-ИМспST устанавливался на основании клинических признаков ангинозного статуса, наличия патологического зубца Q в сочетании с подъемом сегмента ST на ЭКГ более чем на 1 мм в двух и более последовательных отведениях, с

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных с острым Q-ИМспST (абс. (%))

Характеристика	1-я группа (n = 75)	2-я группа (n = 75)
Мужчины	44 (58,7)	45 (60,0)
Женщины	31 (41,3)	30 (40,0)
Возраст:		
36–55 лет	43 (57,3)	41 (54,7)
56–75 лет	32 (42,7)	34 (45,3)
Артериальная гипертензия	43 (57,3)	42 (56,0)
Сахарный диабет 2-го типа	7 (9,3)	7 (9,3)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	16 (21,3)	14 (18,7)
Хронические неспецифические заболевания легких	14 (18,7)	12 (16,0)
Курение:		
мужчины	40 (53,3)	38 (50,7)
женщины	3 (4,0)	5 (6,7)
Локализация ИМ:		
передняя стенка ЛЖ	50 (66,7)	50 (66,7)
задняя стенка ЛЖ	25 (33,3)	25 (33,3)
Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек.		

повышением уровней биохимических маркеров некроза миокарда (креатинкиназа-МВ, тропонин Т).

Критериями включения в исследование являлись: первичный острый Q-ИМ, госпитализация в течение 6 ч от момента развития заболевания, информированное согласие больного на участие в исследовании. Из исследования исключались пациенты с признаками острой левожелудочковой недостаточности III–IV класса по Killip, перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой, указаниями на язвенное поражение органов желудочно-кишечного тракта, нарушения функции почек, ритма и проводимости в анамнезе.

Медиана времени от момента развития ангинозного статуса до госпитализации в блок интенсивной терапии составила в среднем $3,1 \pm 1,2$ ч. При поступлении все

больные были рандомизированы методом “закрытых конвертов” на две группы.

Основную группу (1-ю) составили 75 больных с Q-ИМспST (44 мужчины, 31 женщина в возрасте от 36 до 72 лет, средний возраст $56,3 \pm 3,1$ года), которым одновременно с тромболитической терапией начинали внутривенную инфузию перфторана через отдельную систему. Перед вливанием проводили биологическую пробу. При отсутствии реакции продолжали внутривенное капельное введение 400 мл перфторана в течение 10–14 ч с начальной скоростью 4–6 капель/мин. Одновременно с введением перфторана и как минимум в течение 24 ч после начала его инфузии больной через носовую катетер дышал смесью, обогащенной кислородом.

Группу сравнения (2-ю) составили 75 больных с аналогичным диагнозом (45 мужчин, 30 женщин в возрасте от 38 до 75 лет, средний возраст $59,8 \pm 1,2$ года), которым проводили стандартную интенсивную терапию.

У пациентов обеих групп в качестве тромболитического препарата использовалась стрептокиназа, введение которой проводилось внутривенно капельно в суммарной дозе 1,5 млн. МЕ в течение 60 мин.

Все пациенты на стационарном и последующем амбулаторном этапах получали медикаментозную терапию, включающую кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы (или, по показаниям, антагонисты кальция), антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты (при приступах ангинозных болей).

Группы были сопоставимы по количеству, полу и возрасту больных, сопутствующей патологии, локализации ИМ (табл. 1).

Коагуляционные свойства крови исследовали в динамике: при поступлении, а затем на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки заболевания. Кровь брали из локтевой вены утром натощак с помощью иглы с силиконовым покрытием, самотеком. Определяли ПТВ по А. Quick (1966), концентрацию фибриногена в плазме по Р.А. Рутберг (1961). Антикоагулянтную активность крови оцени-

Таблица 2. Динамика показателей свертывающей системы крови у больных с острым Q-ИМспST на стационарном этапе лечения ($M \pm m$)

Сутки ИМ	Группа	ПТВ, с	Фибриноген, г/л	ТВ, с	Гепарин, ЕД/мл	АТ III, с
1-е	Основная	19,6 ± 0,2	3,6 ± 0,3	13,5 ± 0,7	3,3 ± 0,2	9,9 ± 0,2
	Сравнения	19,8 ± 0,2	3,9 ± 0,2	13,1 ± 0,3	3,0 ± 0,1	10,1 ± 0,1
3-и	Основная	20,9 ± 0,1	3,7 ± 0,2*	15,9 ± 0,4*	4,9 ± 0,3	11,4 ± 0,2*
	Сравнения	21,2 ± 0,2	4,8 ± 0,1	14,2 ± 0,2	4,3 ± 0,2	10,0 ± 0,2
7-е	Основная	20,4 ± 0,2***	4,0 ± 0,2**	17,3 ± 0,4*	6,4 ± 0,2**	12,1 ± 0,2*
	Сравнения	21,9 ± 0,2	5,2 ± 0,1	15,1 ± 0,2	4,1 ± 0,3	11,1 ± 0,1
14-е	Основная	19,2 ± 0,2***	3,9 ± 0,2***	17,1 ± 0,3*	5,9 ± 0,1*	12,2 ± 0,2*
	Сравнения	21,4 ± 0,3	4,9 ± 0,3	15,2 ± 0,2	4,0 ± 0,2	11,3 ± 0,2
21-е	Основная	18,1 ± 0,1***	3,4 ± 0,2***	17,3 ± 0,4*	5,4 ± 0,3*	11,9 ± 0,2*
	Сравнения	20,3 ± 0,2	4,4 ± 0,1	16,0 ± 0,3	4,3 ± 0,1	11,1 ± 0,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (статистически достоверные различия между группами).

Обозначения здесь и в табл. 3: АТ III – активность антитромбина III.

вали по показателям **тромбинового времени** (ТВ) по R. Biggs, R. MacFarlane (1962), содержанию гепарина и гепариноподобных веществ по R. Warren et al. (1958) в модификации Г.В. Коршунова и соавт. (1966), активности антитромбина III по R. Marbet, A. Winterstein (1965).

Статистическую обработку данных проводили посредством программного обеспечения Statistica.

Результаты исследования

Изменения показателей системы гемостаза у больных с острым Q-ИМспST при стандартной интенсивной терапии и в комбинации с перфтораном (стационарный этап). Установлено, что с 7-х суток заболевания у больных 1-й группы ПТВ было короче, чем во 2-й группе ($20,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ с соответственно; $p < 0,001$). Аналогичное соотношение сохранялось на 14-е сутки ИМ ($19,2 \pm 0,2$ и $21,4 \pm 0,3$ с соответственно; $p < 0,001$) и к моменту выписки из стационара на 21-е сутки ($18,1 \pm 0,1$ и $20,3 \pm 0,2$ с соответственно; $p < 0,001$).

На протяжении всего стационарного периода содержание фибриногена в крови у больных основной группы сохранялось в пределах референсных значений, в то время как у больных группы сравнения с 3-х

суток заболевания отмечалась гиперфибриногенемия, при этом уровень фибриногена у них был достоверно выше, чем у больных основной группы.

В основной группе отмечалось возрастание антикоагулянтной активности крови с 3-х суток заболевания. В 1-й группе наблюдалось увеличение содержания гепарина по сравнению с показателем 2-й группы. Кроме того, в 1-й группе повысилась активность антитромбина III, в то время как во 2-й группе этот показатель существенно не изменился за время наблюдения в стационаре (табл. 2).

Изменения показателей системы гемостаза у больных с острым Q-ИМспST при стандартной интенсивной терапии и в комбинации с перфтораном (амбулаторный этап). Для оценки отдаленного влияния комбинированной терапии с перфтораном нами была изучена динамика показателей системы гемостаза у всех включенных в исследование пациентов при повторных вызовах через 1 мес, а также у 115 больных (у 57 – в основной группе, у 58 – в группе сравнения) через 3 мес и у 108 больных (у 66 – в основной группе, у 42 – в группе сравнения) через 6 мес после выписки из стационара.

Как видно из табл. 3, через 1 мес после выписки из стационара у больных основ-

Таблица 3. Динамика показателей свертывающей системы крови у больных с острым Q-ИМспST на амбулаторном этапе лечения ($M \pm m$)

Месяц обследования	Группа	ПТВ, с	Фибриноген, г/л	ТВ, с	Гепарин, ЕД/мл	АТ III, с
1-й	Основная	17,9 ± 0,2**	3,2 ± 0,1	19,3 ± 0,2*	6,5 ± 0,4*	13,4 ± 0,2*
	Сравнения	19,2 ± 0,5	3,5 ± 0,2	18,2 ± 0,5	4,3 ± 0,3	11,9 ± 0,2
3-й	Основная	18,3 ± 0,2	2,7 ± 0,1*	19,2 ± 0,3*	6,7 ± 0,4*	13,7 ± 0,2*
	Сравнения	18,9 ± 0,1	3,4 ± 0,2	17,4 ± 0,5	5,1 ± 0,4	12,1 ± 0,4
6-й	Основная	19,3 ± 0,1	3,1 ± 0,2	19,1 ± 0,4	6,4 ± 0,2	13,1 ± 0,4
	Сравнения	19,5 ± 0,2	3,2 ± 0,1	18,9 ± 0,3	5,9 ± 0,4	12,7 ± 0,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ (статистически достоверные различия между группами).

ной группы сохранялось снижение прокоагулянтной активности крови. Также у пациентов этой группы наблюдалась нормализация ПТВ. Одновременно с этим у больных 1-й группы продолжала регистрироваться тенденция к усилению антикоагулянтного потенциала крови в отличие от больных 2-й группы.

Через 3 мес после выписки у больных 1-й группы по-прежнему отмечалось снижение прокоагулянтной активности крови, что подтверждалось более низким уровнем фибриногена крови. Также у пациентов этой группы сохранялось статистически значимое повышение активности антиромбина III по сравнению с показателем во 2-й группе.

Спустя 6 мес после выписки у больных основной группы и группы сравнения различий в показателях системы свертывания крови выявлено не было.

Обсуждение и выводы

При исследовании в динамике показателей, характеризующих состояние систе-

мы свертывания крови, было установлено, что в течение 3 мес от момента развития острого Q-ИМспST у пациентов, получавших перфторан, сохраняется сниженная прокоагулянтная и повышенная антикоагулянтная активность крови, что, вероятно, может улучшить профилактику коронарных ретромбозов. Выявленное благоприятное влияние перфторана на систему гемостаза у больных с острым Q-ИМспST, по-видимому, является фактором, потенциально способным улучшить клиническое течение заболевания и периода реабилитации, поскольку эффект от введения препарата сохраняется в течение 3 мес.

Однако безопасность и эффективность использованной нами комбинированной терапии еще предстоит оценить в крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

The Influence of Standard Therapy in Combination with Perftoran on Hemostatic Profile in Patients with Acute Q-wave ST Elevation Myocardial Infarction

S.S. Shuvalov, V.Yu. Ushakov, K.Yu. Skvortsov, and V.V. Skvortsov

The study included 150 patients with acute Q-wave STEMI. Patients were randomized into two groups: group 1 was administered standard therapy (including thrombolysis) and perftoran, group 2 was administered only standard therapy. Coagulation tests were performed during hospital stay and 1, 3, 6 months after discharge. Standard therapy and perftoran improved hemostatic profile in patients with acute Q-wave STEMI with minimal duration of the effect of 3 months.

Key words: STEMI, thrombolysis, perftoran, coagulation tests.