

Е.П. Юркин, Э.П. Землянухин, Д.С. Кривоносов, Н.И. Тарасов

*Кемеровская государственная медицинская академия,
МУЗ Городская клиническая станция скорой медицинской помощи,
г. Кемерово*

ДОГОСПИТАЛЬНАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В статье рассматриваются вопросы восстановления кровотока по инфаркт зависимой артерии методом тромболитической терапии или баллонной ангиопластики с одновременным назначением дезагрегантов и антикоагулянтов. Показано, что сочетание системного тромболитизиса с двухкомпонентной антитромбоцитарной терапией способствует повышению эффективности тромболитической терапии.

Ключевые слова: *тромболитическая терапия, восстановление кровотока в инфаркт зависимой артерии, догоспитальный этап.*

This article observes the questions about the restoration of blood supply in ifarct depending artery by thrombolytic therapy method or balloon angioplasty with disaggregants and anti-coagulants simultaneous prescription. It was shown, that systemic thrombolysis and two-component antiplatelet therapy combination favour thrombolytic therapy effectiveness increase.

Key words: *thrombolytic therapy, restoration of blood supply in ifarct depending artery, pre-admission period.*

Причиной острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST является атеросклероз коронарных артерий с тромботической окклюзией и острым несоответствием коронарного кровотока потребностям миокарда в кислороде. В этой связи наиболее важной задачей при ОКС с подъемом сегмента ST является скорейшее восстановление кровотока по инфаркт зависимой артерии (ИЗА) методом тромболитической терапии (ТЛТ) или баллонной ангиопластики с одновременным назначением дезагрегантов и антикоагулянтов.

Несомненны преимущества эндоваскулярных методов реперфузии ишемизированного миокарда над ферментативными у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В то же время, доступность высокотехнологичных методов лечения в нашей стране не превышает 10 % от потребности, что повышает значимость ТЛТ (Беленков Ю.Н., 2006). В мировой практике считается, что при правильной организации помощи больным ИМ введение тромболитических агентов должно быть проведено в первые 90 минут от момента обращения больного за помощью (GUSTO-I, ISIS-II, ISIS-III). Применение тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе (ДГЭ) позволяет сократить время ожидания патогенетической терапии, в среднем, на $45,7 \pm 6,8$ мин [1, 2]. Тем не менее, при существующих стратегиях ТЛТ удается

достигнуть реперфузии лишь в 50-60 % случаев, при этом более чем в 20 % случаев после успешного тромболитизиса происходит реокклюзия коронарной артерии [3, 4, 5, 6].

Малая эффективность реперфузии и высокий риск реокклюзии при использовании ТЛТ, по мнению ряда авторов [7], обусловлены активацией тромбоцитов в ответ на введение фибринолитических препаратов. По результатам исследований ISIS-2, CLARITY достоверно доказано, что добавление к ТЛТ, проведенной в условиях стационара, аспирина и клопидогреля позволило снизить возможный риск реокклюзии коронарной артерии и, соответственно, летальность от ИМ за счет влияния на тромбоцитарное звено [8, 9].

Усовершенствование принципов организации помощи больным ИМ привело к снижению летальности, особенно от нарушений ритма. Несмотря на это, внебольничная летальность от острой коронарной недостаточности и ИМ остается высокой. Дальнейшее совершенствование догоспитального этапа специализированной кардиологической службы приведет к снижению смертности от этого заболевания.

Углубленный анализ заболеваемости и смертности свидетельствует о значительных изменениях не только в нозологической структуре, но и в характере развития заболеваний, обращаемости за медицин-

ской помощью и госпитализации. В первую очередь, речь идет о резко возросшей роли неотложных состояний. Еще 10-15 лет назад вклад ургентных состояний в госпитализацию оценивался в 20-25 %. В соответствии с этим и были разработаны рекомендации по организации скорой и неотложной помощи, нормативы структуры и штатного расписания в госпитальном звене.

В течение последних 5 лет потребность в экстренной медицинской помощи (ЭМП) возросла практически в 2 раза [10]. Особенности условий оказания помощи и эволюции патологического состояния требуют выделения различных этапов оказания ЭМП, включая медицинскую помощь на месте и в процессе транспортировки (догоспитальный этап), интенсивное лечение в стационаре до стабилизации состояния и определения исхода (этап интенсивного стационарного лечения) и раннюю реабилитацию (в больничных и внебольничных условиях). Для достижения конечной цели на каждом этапе должны формулироваться свои специфические задачи и использоваться различные методы их решения.

Учитывая доказанную зависимость эффективности лечения от сроков начала специализированной терапии для большинства ургентных состояний в кардиологии, целесообразным представляется переориентация и акцентирование патогенетически обоснованных методов лечения на догоспитальный этап. В настоящее время доступным, но не изученным, является использование на догоспитальном этапе комбинированной антитромботической терапии, включающей системную ТЛТ, аспирин, клопидогрель в сочетании с индивидуальным, с учетом противопоказаний, назначением бета-блокаторов и И-АПФ. Данная стратегия представляется перспективной в улучшении ближайшего и отдаленного прогноза и качества жизни больных ИМ.

Цель исследования — изучить безопасность и эффективность догоспитального использования ТЛТ стрептокиназой в комбинации с аспирином и клопидогрелем бригадами скорой медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 46 пациентов с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST и давностью начала болевого синдрома менее 6 часов. Всем пациентам, с учетом показаний и противопоказаний, проводили ТЛТ стрептокиназой в дозе 750000 МЕ болюсно, в комбинации с 250 мг аспирина. Группа А из 24 пациентов на догоспитальном этапе вместе с аспирином получала клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, с последующей поддерживающей дозой 75 мг в сутки в

стационаре. Контрольная группа В состояла из 22 пациентов с догоспитальной ТЛТ приемом аспирина, но без назначения клопидогреля.

По демографическим, клиническим и анамнестическим данным пациенты исследуемых групп статистически не различались (табл. 1).

Среднее время от начала ангинозного приступа до начала тромболитической терапии в исследуемых группах составило $198,4 \pm 89,1$ минут. В стационаре оценивали клиническое течение ИМ, развившиеся осложнения, госпитальную летальность, площадь некроза миокарда по Sylvester & Wagner, показатели внутрисердечной гемодинамики методом ЭХО-КГ. Изучали состояние тромбоцитарного звена на примере определения степени и скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов после ТЛТ. По всем количественным признакам были проведены проверки нормальности распределения и однородности выборок (тест Левена).

При условии нормального распределения и равенства дисперсий изучаемых признаков применялся параметрический дисперсионный анализ. При распределении, отличающемся от нормального, и/или неоднородности выборок применялся непараметрический дисперсионный анализ (тест Краскела-Уоллиса).

Различие или отсутствие различия качественных признаков было проанализировано при помощи одностороннего и двустороннего критерия статистической значимости. Для описания относительных частот бинарных признаков использован доверительный 95 % интервал, в границах которого находится истинное популяционное значение. При значении $p > 0,05$ установлено, что исследуемые группы статистически не различались.

Таблица 1
Характеристика больных по группам
(демографические, клинические и анамнестические данные)

	ТЛТ без клопидогреля (группа В) n = 22 (100%)			ТЛТ с клопидогрелем (группа А) n = 24 (100%)			P
	М	m	ДИ	М	m	ДИ	
Возраст, годы	58,2	2,0	54-62,4	58,8	2,1	54,5-63,0	0,47
Мужчины, n (%)		13 (59)			14 (58)		0,92
Уровень А/Д (верхняя граница), мм рт. ст	137,7	5,8	120,7-144,7	125,4	5,7	113,5-137,4	0,89
ЧСС, уд/мин.	75,5	3,4	68,3-82,6	69,6	2,8	63,7-75,4	0,64
Локализация ИМ, n (%)							
Передний		8 (36)			12 (50)		0,65
Анамнез по основному заболеванию, сопутствующие заболевания и факторы риска, n (%)							
Первичный ИМ		20 (90)			14 (58)		0,59
НК по Killip II кл. и выше		4 (18)			2 (8)		0,69
Стенокардия в анамнезе		10 (45)			12 (50)		0,82
ГБ		17 (77)			17 (70)		1,0
СД		12 (50)			10 (41)		0,82
Остат. явления ОНМК		2 (9)			0 (0)		0,49
Курение		12 (50)			10 (41)		0,82

До проведения ТЛТ статистически значимых различий между группами по осложнениям ИМ (табл. 2) не регистрировали ($p > 0,05$).

Таблица 2
Распределение пациентов исследуемых групп по осложнениям ИМ до проведения ТЛТ

Осложнения ИМ	ТЛТ без клопидогреля (группа В) n = 22 (100%)		ТЛТ с клопидогрелем (группа А) n = 24 (100%)		Р
	n	ДИ для %*	n	ДИ для %*	
ИМ неосложненный	2	9,1 ± 3,5	3	12,5 ± 4,8	0,82
Рефлекторный коллапс	3	12,5 ± 4,8	7	31,8 ± 13,1	0,53
Желудочковая Э/С выше 1 градации (Lown)	9	37,5 ± 14,8	14	63,6 ± 26,3	0,59
AV блокада выше I степени	4	18,2 ± 7,4	1	4,2 ± 1,4	0,51
ЖТ	1	4,5 ± 1,6	1	4,2 ± 1,4	1
ФЖ	4	18,2 ± 7,4	3	12,5 ± 4,8	0,85
ПФП	0	0,0	1	4,2 ± 1,4	0,64
Другие нарушения ритма и проводимости	8	36,4 ± 15,0	7	29,2 ± 11,5	0,89
НК по Killip выше II класса	4	18,2 ± 7,4	2	8,3 ± 3,1	0,69
Разрыв миокарда	1	4,5 ± 1,6	0	0,0	0,62

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем, время эффективной ТЛТ по ЭКГ (смещение сегмента ST к изолинии на 50 % и более) и максимальной активности креатинфосфокиназы (КФК) для пациентов из группы В (без клопидогреля) наступило через $105,8 \pm 51,1$ минут от начала ее проведения, в группе А (с клопидогрелем) — через $66,5 \pm 34,8$ минут ($p = 0,0004$). Доля неэффективных случаев ТЛТ в группе В составила $18,2 \pm 7,4$ %, в группе А неэффективных случаев ТЛТ не было ($p = 0,03$). Таким образом, сочетание системного тромболизиса с двухкомпонентной антитромбоцитарной терапией (аспирин + клопидогрель) приводило к более быстрой ($p = 0,0004$) и полной реперфузии ишемизированного миокарда по клиническим, лабораторным и электрокардиографическим признакам.

Достоверных различий по частоте развития в стационаре нарушений сердечного ритма и проводимости, прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности, аневризматической деформации ЛЖ, госпитальной летальности между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 3). Вместе с тем, следует отметить, что общая частота неблагоприятных событий была достоверно выше в группе без использования клопидогреля (28 против 9, $p < 0,05$). Это подтверждает перспективность изучаемой темы и позволяет предположить, что при включении большего числа больных будут получены достоверные различия по частоте отдельных видов осложнений в пользу комбинированной антитромботической

терапии. Развитие кардиальных осложнений в обеих группах свидетельствует о сохраняющемся остаточном стенозе коронарных артерий после догоспитальной ТЛТ и предполагает возможность проведения эндоваскулярной реваскуляризации ИЗА по индивидуальным показаниям.

В исследуемых группах не было случаев желудочно-кишечных, геморроидальных, носовых кровотечений; у одного пациента группы В и у двух группы А отмечены незначительные гематомы в местах катетеризации локтевых вен.

При оценке размера инфаркта миокарда в исследуемых группах по Sylvester & Wagner, проведенной в госпитальный период, установлено, что средний размер очага некроза в группе В (ТЛТ без клопидогреля) составил 11,5 %; $m = 3,2$; ДИ — 9-15 %. В группе А (ТЛТ с клопидогрелем) $M = 9,2$ %; $m = 2,0$; ДИ — 8-11 % ($p < 0,05$). Меньший размер некротизированного миокарда в группе А (ТЛТ + клопидогрель), вероятно, определил лучшие показатели ЭХОКГ (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЛП), чем в группе В (табл. 4).

В результате изучения состояния тромбоцитарного звена установлено, что скорость и степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, как с АДФ 1,25, так и с АДФ 2,5 в группе А (ТЛТ с клопидогрелем) достоверно ниже, чем в группе В (ТЛТ без клопидогреля) (табл. 5).

Можно предположить, что более выраженное угнетение агрегации в группе с догоспитальной комбинированной антитромбоцитарной терапией способствует ускоренной реперфузии и предупреждению ретромбозов у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание системного тромболизиса с двухкомпонентной антитромбоцитарной тера-

Таблица 3
Распределение пациентов исследуемых групп по течению ИМ в госпитальный период

Течение ИМ	ТЛТ без клопидогреля (группа В) n = 22 (100%)		ТЛТ с клопидогрелем (группа А) n = 24 (100%)		Р
	n	ДИ для %*	n	ДИ для %*	
Желудочковая Э/С выше I градации (Lown)	5	22,7 ± 9,3	4	16,7 ± 6,5	0,8
AV блокада выше I ст.	3	13,6 ± 5,4	0	0,0	0,4
ПФП	1	4,5 ± 1,6	1	4,2 ± 1,5	1
Блокада ножек	4	18,2 ± 7,4	2	8,3 ± 3,1	0,7
РП стенокардия	4	18,2 ± 7,4	1	4,2 ± 1,5	0,5
Аневризма	1	4,5 ± 1,6	0	0	0,6
Рецидив	6	27,3 ± 11,2	1	4,2 ± 1,5	0,3
Сердечная недостаточность выше I степени	2	9,1 ± 3,6	0	0	0,5
Смерть	2	9,1 ± 3,6	0	0	0,49

Таблица 4
Сравнительная характеристика основных показателей ЭхоКГ в исследуемых группах

Показатели	ТЛТ ДГЭ без клопидогреля n = 21 (100 %)			ТЛТ ДГЭ с клопидогрелем n = 23 (100 %)			Р
	М	м	ДИ	М	м	ДИ	
ФВ, %	51,4	1,3	48,31-54,77	54	1,43	51,02-56,97	< 0,05
КДО, мл	158,52	3,26	151,7-165,33	153,95	2,85	148,04-159,84	< 0,05
КСО, мл	71,85	22,2	67,3-76,6	67,6	2,29	62,84-72,37	< 0,05
ЛП, см	4,01	0,04	3,91-4,11	3,94	0,03	3,89-4,01	< 0,05

Таблица 5
Сравнительная характеристика скорости и степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в исследуемых группах

	Группа В без клопидогреля n = 22 (100 %)			Группа А с клопидогрелем n = 24 (100 %)			Р
	М	м	ДИ	М	м	ДИ	
Скорость с АДФ 1,25, %/мин	56,4	2,3	53,0-58,0	38,2	1,6	37,0-39,5	< 0,05
Степень с АДФ 1,25, %	46,6	3,02	43,0-46,0	34,0	0,8	33,0-35,	< 0,05
Скорость с АДФ 2,5, %/мин	57,5	1,6	56,0-59,0	46,6	1,6	45,0-48,0	< 0,05
Степень с АДФ 2,5, %	52,8	5,54	52,0-57,0	50,2	5,5	47,0-55,0	< 0,05

пией (аспирин + клопидогрель) на ДГЭ способствует повышению эффективности ТЛТ, вероятно, за счет более быстрого и полного восстановления кровотока в ИЗА, сокращения частоты ретромбозов. Ранняя реперфузия миокарда способствует ограничению зоны некроза, сохранению большей массы жизнеспособного миокарда, улучшению сократительной функции левого желудочка, предупреждению прогрессирования патологического постинфарктного ремоделирования и сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ:

1. Назначение комбинированной антитромботической терапии, включающей болюсное введение стрепто-

киназы 750000 МЕ, аспирина 250 мг, нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг и гепарин 5000 МЕ внутривенно, на догоспитальном этапе безопасно, не увеличивает частоту осложнений, связанных с терапией.

2. Добавление нагрузочной дозы клопидогреля к стандартной терапии ОКС с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе способствует снижению агрегантной активности тромбоцитов, наиболее быстрой и эффективной реперфузии миокарда.
3. Комбинированная антитромботическая терапия на догоспитальном этапе способствует повышению эффективности лечения ОКС с подъемом сегмента ST, оптимизации течения догоспитального и госпитального этапов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Инфаркт миокарда. Диагностика и лечение на догоспитальном этапе. /Верткин А.Л., Тополянский А.В., Городецкий В.В., Талибов О.Б. //Доктор РУ. – 2003. – № 1(11).
2. Юркин, Е.П. Пилотное исследование клинической эффективности применения тромболитической терапии для лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи /Юркин Е.П., Тарасов Н.И., Землянухин Э.П. //Медицина в Кузбассе: Спецвыпуск № 1-2005. – С. 124-125.
3. Califf, R.M. The rationale for thrombolytic therapy /Califf R.M. //Europ. Heart J. – 1996. – N 17. – P. 2-8.
4. Cohen, M. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction /Cohen M., Arjomand H., Pollack C.V. //Am. J. Emerg. Med. – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 14-23.
5. Hennekens, C.H. Thrombolytic therapy: pre-and post-GISSI-2, ISIS-2 and GUSTO-1 /Hennekens C.H. //Clin. Cardiol. – 1994. – Vol. 17, N 1(Suppl 1). – P. 115-117.
6. The GUSTO angiographic investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction //New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1615-1622.
7. A pilot study of streptokinase-induced endothelial injury and platelet activation following myocardial infarction /Lip G.I.N., Lydakis C., Nuttall S.L. et al. //J. Int. Med. – 2000. – Vol. 248. – P. 316-318.

8. Clarity-Timi 28 Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation /Sabatini M.S., Cannon Ch.P., Gibson C.M. et al. //N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1179-1189.
9. The task force on the use of antiplatelets agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Expert consensus document of the European Society of Cardiology on the use of antiplatelets agents of antiplatelets agents //Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 166-181.
10. Багненко, С.Ф. Совершенствование экстренной медицинской помощи – основа реформирования здравоохранения России /Багненко С.Ф., Мирошниченко А.Г., Архипов В.В. //Скорая медицинская помощь. – 2001. – № 4. – С. 11-16.



ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

У лиц с высоким уровнем эмоциональной жизнеспособности вероятность развития ишемической болезни ниже, по сравнению с лицами с низким уровнем эмоциональной стойкости.

Эмоциональная жизнеспособность, под которой понимается ощущение себя полным энергии, благополучным, а также эффективное эмоциональное регулирование, считается индикатором хорошего психического здоровья.

Laura Kubzansky (Harvard School of Public Health, Бостон, Массачусетс, США) с коллегами решили изучить, способствует ли эмоциональная жизнеспособность снижению риска ИБС.

Авторы проанализировали данные исследования NHANES I в котором 6265 лиц в возрасте от 25 до 74 лет без ИБС исходно заполняли специальный опросник GWS. Средний показатель эмоциональной жизнеспособности составил 24,79. В зависимости от этого показателя, пациенты были разделены на три группы: с низким, средним и высоким уровнем жизнеспособности. В течение периода наблюдения средней продолжительностью 15 лет у 1141 пациента развилась ИБС.

После коррекции данных в зависимости от возраста, пола, других факторов риска и др. оказалось, что у лиц с высоким уровнем жизнеспособности риск развития ИБС был меньше, чем у лиц с низкими уровнями (относительный риск 0,81, $p = 0,006$).

Каждый из трех компонентов эмоциональной жизнеспособности – энергичность, благополучие и эмоциональный самоконтроль, но только обобщенный показатель эмоциональной жизнеспособности оказывал достоверный эффект на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Источник: Cardiosite.ru