

Варианты динамики ST при проведении тромболитической терапии у больных с острым коронарным синдромом.

М.М. Демидова^{1*}, В.М. Тихоненко **, Н.Н. Бурова *

*ФГУ ФЦ Сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова;

** Санкт-Петербургская Медицинская академия им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Реперфузионная терапия является основной стратегией лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (1,2,3). Выбор метода реперфузионной терапии определяется временем от начала болевого синдрома, прогнозом больного, риском тромболитической терапии, доступностью квалифицированной лаборатории для проведения транслюминальной баллонной ангиопластики (1,2,3). На настоящий момент наиболее широко применяемым методом реперфузионной терапии является тромболитическая терапия. Согласно данным ВНОК, применение тромболитической терапии позволяет спасти дополнительно 30 жизней на каждую 1000 леченых больных в первые 6 часов заболевания и 20 на каждую 1000 в интервале 7-12 часов (3).

«Золотым стандартом» оценки эффективности тромболитической терапии является коронарография с определением кровотока в инфаркт-связанной артерии по шкале TIMI (4). В клинической практике чаще опираются на косвенные критерии, к которым относят исчезновение болевого синдрома, восстановление гемодинамической и/или электрической стабильности миокарда, динамику биомаркеров повреждения и динамику сегмента ST по электрокардиограмме (ЭКГ) (2). Наиболее доступным и информативным для определения эффективности тромболитической терапии косвенным методом является оценка динамики ЭКГ. Рутинно в клинической практике применяется сопоставление дискретно зарегистрированных ЭКГ до и после проведения тромболитической терапии. Общепринятым критерием при оценке динамики ЭКГ является снижение уровня элевации ST на 50% и более по сравнению с исходным (2,3). В то же время в литературе активно обсуждаются методические аспекты оценки эффективности тромболитической терапии по ЭКГ критериям – количество используемых для анализа отведений, сроки регистрации контрольной ЭКГ, степень должного снижения ST, преимущества непрерывного ЭКГ-мониторирования (5,6,7). Настоящее исследование посвящено изучению возможностей оцен-

ки эффективности тромболитической терапии у больных ОКС при применении непрерывного 12-канального мониторинга ЭКГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с ОКС с элевацией ST, доставленные в стационар в срок до 6 часов от развития симптомов и не имеющие противопоказаний к проведению тромболитической терапии. Пациенты с блокадами ножек пучка Гиса, исходно измененной за счет рубцовых изменений ЭКГ в исследование не включались. Группу обследования составили 36 человек (25-мужчины) в возрасте от 36 до 71 года (средний возраст 55 ± 11 лет). Пациенты были госпитализированы в отделение реанимации в срок от 25 до 360 (в среднем 195 ± 72) минут от развития болевого синдрома. Нижняя локализация ОИМ имела место у 44% обследованных, передняя – у 51%, у 4% был выявлен циркулярный ОИМ. Фракция выброса, оцененная при эхокардиографии по методике Simpson находилась в пределах от 33 до 64% (в среднем $50 \pm 9\%$). Признаки сердечной недостаточности (СН) II ф.к. по Killip имели 41% обследованных, III ф.кл – 2,7% больных.

Всем пациентам проводилась тромболитическая терапия проурокиназой 6 млн ЕД по стандартной методике (8). Эффективность тромболитической терапии оценивалась по косвенным критериям, контрольные ЭКГ регистрировались через 90 и 180 минут от начала терапии. Непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях осуществлялось с использованием кардиомониторов «Кардиотехника-04» (Инкарт, Санкт-Петербург). Мониторирование ЭКГ начинали с момента поступления пациента в отделение реанимации и продолжали в течение всего периода нахождения больного в отделении. Подсчет ST в регистрируемых при мониторингировании отведениях осуществлялся автоматически с обязательным визуальным врачебным контролем для исключения вторичных изменений реполяризации. Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных статистических пакетов Excel и Statsoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение непрерывного мониторирования позволило выявить некоторые варианты динамики сегмента ST в ходе проведения системного тромболиза. Оказалось, что более

¹Адрес для переписки.

Демидова Марина Михайловна.

194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

ФГУ ФЦ Сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

тел/факс. (812) 550-49-37, e-mail: marina.demidova@rambler.ru

Статья получена 10 сентября 2008 г.

Принята в печать 1 октября 2008 г.

чем в половине случаев снижение ST носило не монотонный характер. У 53% обследуемых через 37 ± 30 минут от начала введения проурокиназы наблюдалось резкое увеличение степени элевации ST, имевшее на графике вид остроконечного пика. Элевация нарастала на 140-500 (в среднем 203 ± 83)% от исходных значений. При этом увеличение степени элевации происходило быстро - за 1-10 (в среднем $5,1 \pm 3,6$) минут, затем ST сразу же снижалось, за 1-15 (в среднем $10,1 \pm 4,5$) минут достигало исходных значений и продолжало снижаться далее.

Типичный характер динамики ST с наличием пика увеличения степени элевации приведен на рисунке 1. Исходно имеет место элевация ST в отведениях V3-V6, максимальная степень в отведении V3. Через 15 минут после начала тромболитической терапии регистрируется острый пик увеличения элевации ST - в течение 9 минут элевация ST возрастает до 160% от исходного. Далее начинается снижение ST, и через 9 минут уровень ST достигает допиковых значений, а через 95 минут отмечено снижение ST до уровня, на котором ST остается в течение последующих суток. Развитие острого пика увеличения элевации сегмента ST через 15 минут от начала введения тромболитика сопровождалось эпизодами идиовентрикулярного ритма с ЧСС от 58 до 78 ударов в минуту продолжительностью до 1 минуты, которые были расценены как реперфузионные аритмии.

Пример аналогичной динамики сегмента ST при нижнем ОИМ иллюстрируют рисунки 2,3. Пациент 59 лет госпитализирован в клинику через

5 часов 20 минут от начала приступа ангинозных болей, возникшего впервые в жизни, с диагнозом задне-диафрагмальный ОИМ, острейшая стадия. Максимальная степень элевации ST определялась в отведении III и составляла 180 мкВ. Начато проведение тромболитической терапии. Через 20 минут зарегистрирован резкий пик увеличения элевации ST до 280 мкВ, что составило 155% от исходного. Элевация ST возросла до максимальных значений за 3 минуты, а далее ST быстро снизилось - до исходного уровня за 7 минут, и через 36 минут ST стабилизировалось на уровне 50 мкВ, каким и оставалось в течение последующих суток. На зарегистрированной через 90 минут от начала ведения препарата контрольной ЭКГ уровень ST_{III} составил 50 мкВ - ST снизилось на 72% по отношению к исходному, что позволило сделать заключение об эффективности тромболитической терапии. Во временном интервале вблизи пика ST зарегистрированы реперфузионные аритмии, представленные у данного пациента эпизодом выраженной синусовой брадикардии до 41 уд. в минуту, частой желудочковой экстрасистолей, эпизодами неустойчивой желудочковой тахикардии.

Необходимо отметить, что ни в одном случае в момент регистрации остроконечного пика ST пациенты не отмечали рецидивирования ангинозных болей.

Резкий скачкообразный характер увеличения степени элевации ST позволил предположить непосредственную связь пика с моментом реперфузии. Основанием для такой гипотезы послужили данные экспериментальных иссле-

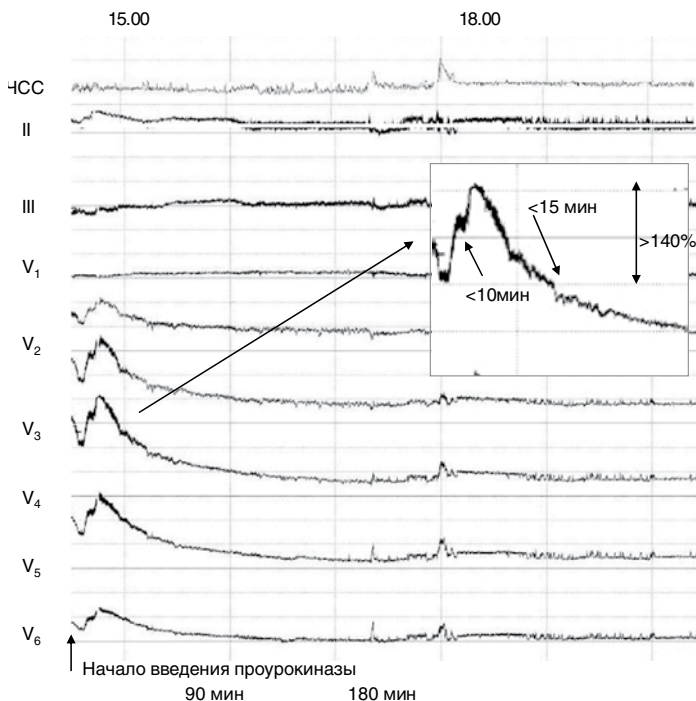


Рис. 1. Типичный характер динамики ST с наличием пика увеличения степени элевации ST в ходе тромболитической терапии. Стрелкой показан момент введения проурокиназы. На укрупненном фрагменте графика приведены характеристики типичного паттерна ST.

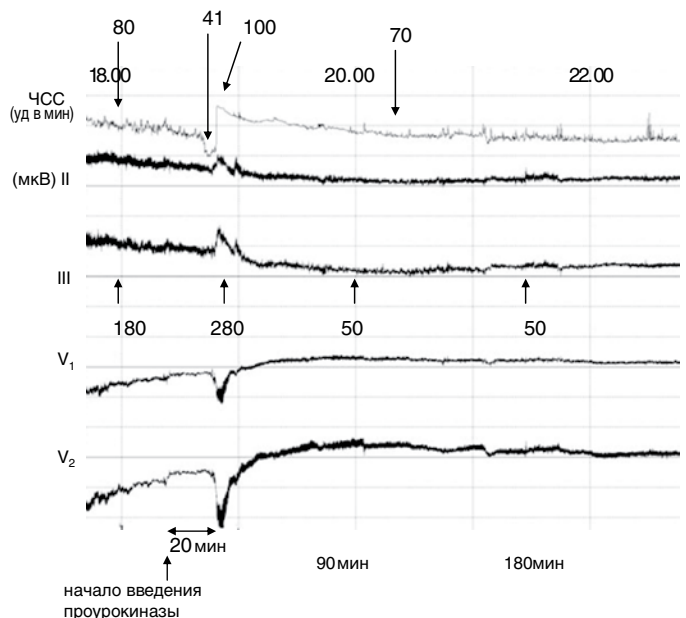


Рис. 2. Пример динамики ST с характерным пиком увеличения степени элевации ST при нижнем ОИМ. Стрелкой показан момент введения проурокиназы. Объяснения в тексте.



Рис. 3. Примеры ЭКГ на фоне эффективной тромболитической терапии при нижнем ОИМ. Больной А., 59 лет. ЭКГ исходно, в момент достижения максимальной степени элевации, через 90 и 180 минут. Стрелками показана степень смещения ST.

дований. Так, в работах с использованием внутримиекардиальных электродов описано, что в момент реперфузии происходит быстрая гиперполяризация клеток, еще большее по сравнению с периодом ишемии кратковременное укорочение длительности потенциала действия, что сопровождается изменениями на поверхностной ЭКГ в виде сдвига в положительном направлении уровней TQ, ST и пика T-волны (9).

Если зарегистрированный остроконечный пик обусловлен восстановлением кровотока в инфаркт-связанной артерии, то после него следовало ожидать быстрого снижения уровня ST. Действительно, оказалось, что когда в ходе тромболитической терапии регистрировался острый «реперфузионный» пик ST, то в 79% случаев у этих пациентов уровень ST нормализовался быстрее, чем в группе без специфического пика (табл. 1).

В группе имевших пик ST полностью снижалось и стабилизировалось на уровне близком к изолинии – через 100 ± 51 минуты от начала тромболизиса. Напротив, в группе, где «реперфузионный» пик отсутствовал, время снижения ST составило 220 ± 149 минут, а у 5 человек снижения ST вообще не отмечалось в течение 36 часов. В группе, где типичный остроконечный

пик не регистрировался время снижения ST до изолинии оказалось больше 140 минут у 76% больных, в то время как в группе имевших пик – лишь у 26% (различия между группами по методу Фишера $p=0.00095$).

Пример отсутствия динамики ST при неэффективной тромболитической терапии показан на рисунках 4,5. Пациент С., 60 лет, госпитализирован в отделение реанимации через 4 часа 40 минут от начала затяжного приступа ангинозных болей. На рис. 4 приведен график смещения ST с момента поступления, пунктирной линией показана изолиния в отведениях V1-V3. Хорошо видна элевация ST в отведениях V1-V3, максимальная – в отведении V2 – 600 мкВ (см. также ЭКГ на рис 5). В ходе проведения тромболитической терапии пика увеличения элевации ST не регистрируется, снижения степени элевации ST не отмечается. Через 90 и 180 минут от начала терапии уровень ST сохраняется на прежнем уровне – V2 – 600 мкВ. От проведения коронароангиографии пациент отказался, элевация ST сохранялась на прежнем уровне в течение первых суток наблюдения, в дальнейшем ЭКГ-динамика замедленная, а впоследствии сформировалась постинфарктная аневризма.

Таблица 1. Исходные характеристики, динамика ST и реперфузионные аритмии у больных ОКС в зависимости от наличия «реперфузионного» пика увеличения элевации ST

	воз-раст (лет)	локали-зация (% нижних ОИМ)	величина исходного смещения ST (мкВ)	интервал от появл. болей до начала СТЛ (мин)	Реперф. арит-мии (%)	время до снижения ST (мин)
группа 1 («реперф.пик»)	54±8	63	343±222	220±81	68***	100±52**
группа 2 (отсутствие пика)	56±10	47	327±200	226±69	12	220±149

Примечание: **- $p<0,005$ ***- $p<0,001$

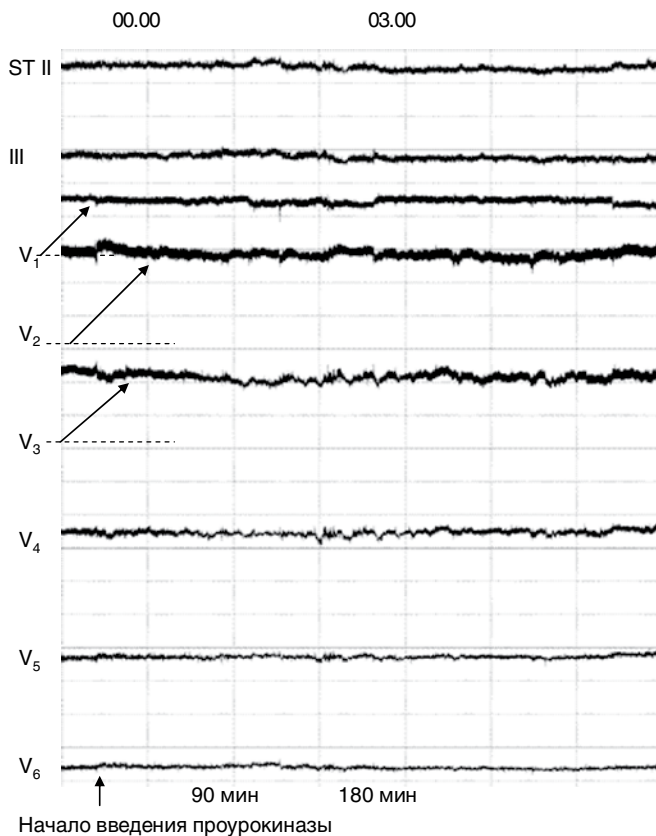


Рис. 4. Отсутствие динамики ST при неэффективной тромболитической терапии. Пациент С., 60 лет. График смещения сегмента ST в ходе проведения тромболитической терапии. Пунктирной линией показана изолиния в отведениях V₁, V₂, V₃.

В 13% случаев на этапе завершения тромболитической терапии были зарегистрированы множественные динамические безболевы эпизоды смещения ST (рис. 6). Возможно, эти серийные эпизоды, напоминающие смещения ST вазоспастического генеза, могут быть объяснены колебаниями сосудистого тонуса открытой инфаркт-связанной артерии или являться следствием вазоспастической реакции в ответ на эмболизацию дистального русла при фрагментации тромба в ходе тромболитической терапии.

У 10% больных повторные эпизоды элевации ST наблюдались уже после окончания тромболитической терапии. От «реперфузионного» пика увеличения элевации ST эти эпизоды отличало следующее: отсутствовала определенная временная привязка эпизодов повторной элевации к моменту начала тромболитизиса, не происходило быстрого обратного снижения ST, подобные эпизоды часто сопровождалась рецидивом ангинозных болей у пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ степени снижения ST является общепринятым способом косвенной оценки тромболитической терапии. Наиболее часто используется сравнение двух дискретно зарегистрированных электрокардиограмм. Считается, что снижение ST в отведении с исходной максимальной степенью элевации через 180 минут от начала терапии на 50% и более свидетельствует об успешной реперфузии (3). Предложены также подходы, использующие оценку динамики не по одному

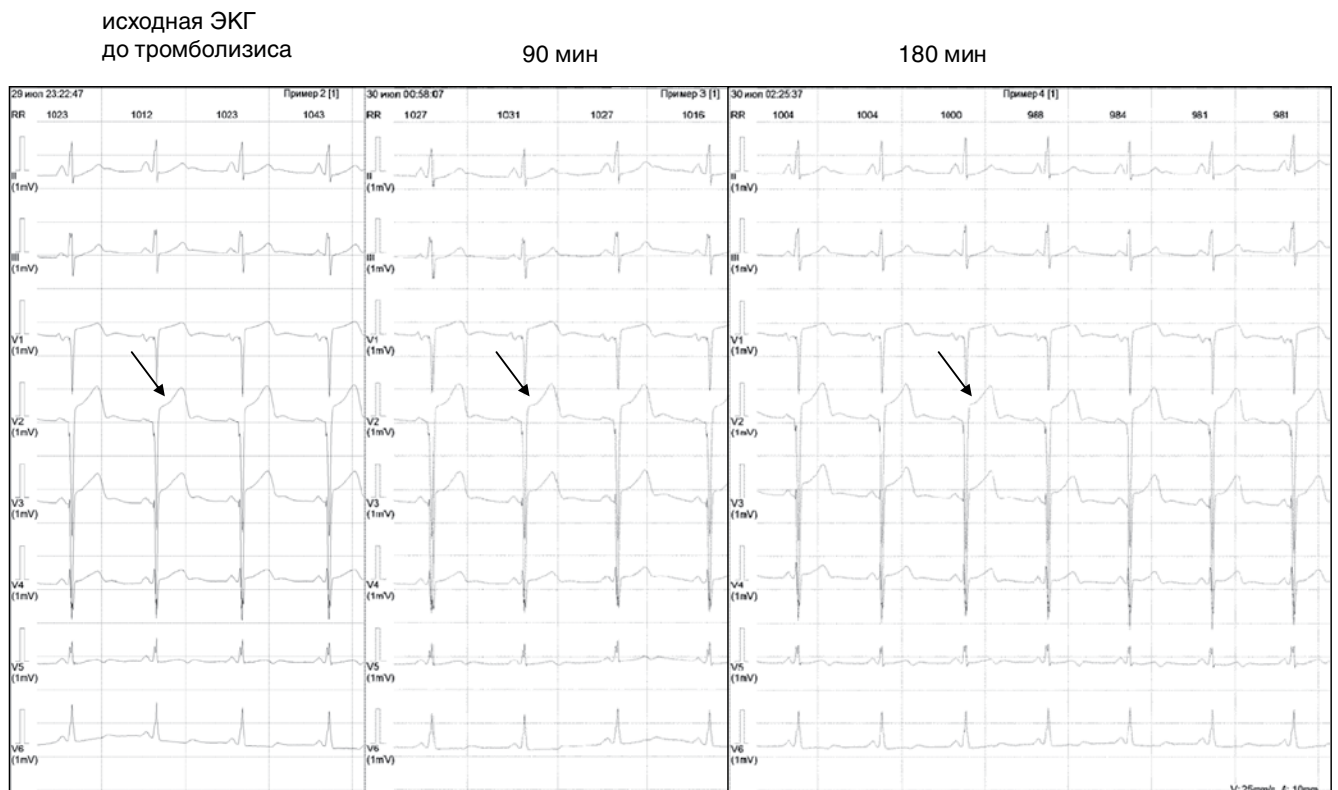


Рис. 4. Примеры ЭКГ больного С. до начала тромболитической терапии, через 90 и 180 минут. Стрелками показана степень смещения ST в отведении с максимально выраженной элевацией, динамика отсутствует.

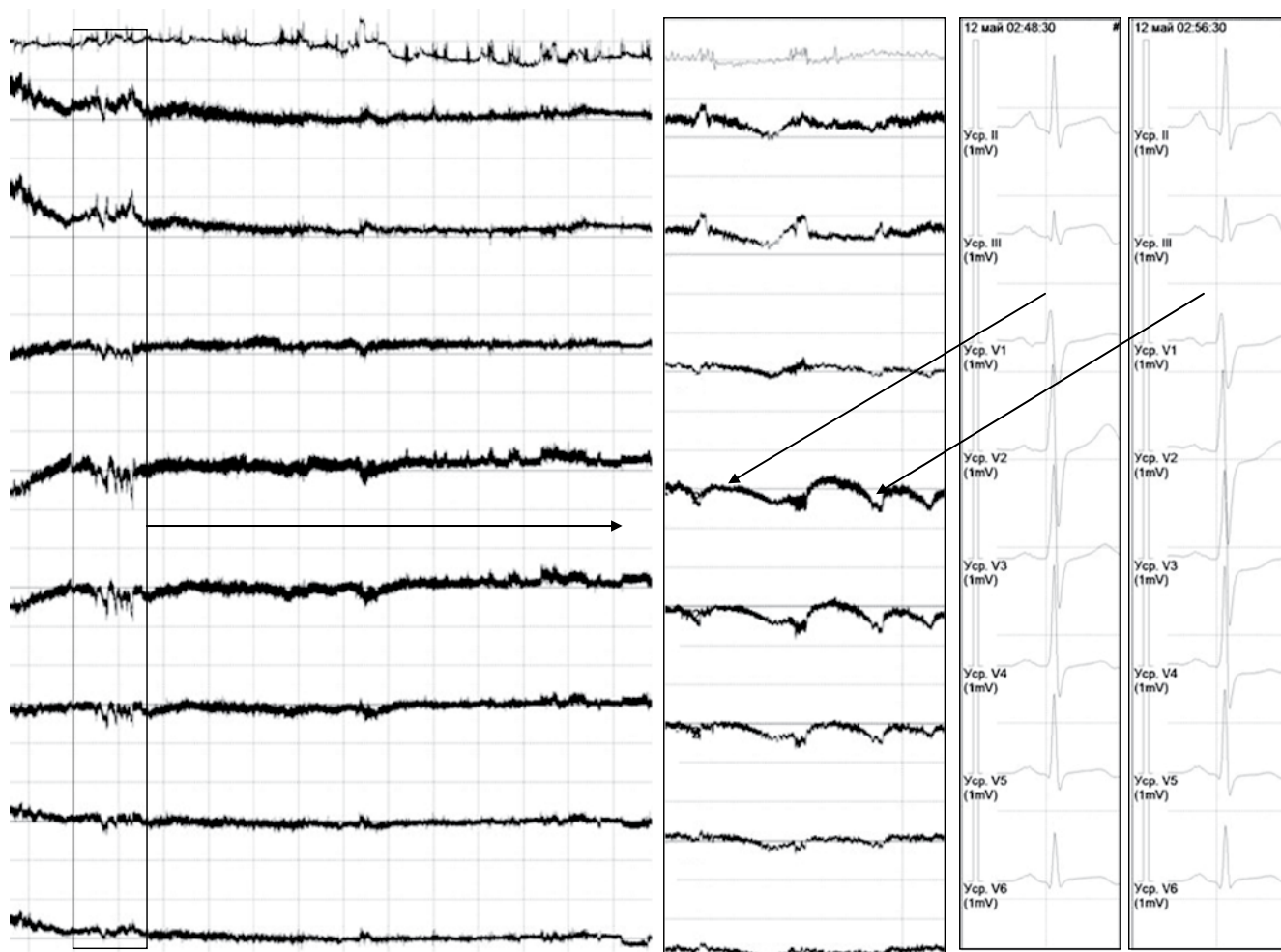


Рис. 6. Динамические эпизоды смещения ST на этапе завершения тромболитической терапии. Отчетливо видно уменьшение элевации ST II, III, снижение реципрокной депрессии ST V₂V₃, далее регистрируется серия безболевых эпизодов смещения ST (приведен укрупненный фрагмент графика и примеры ЭКГ во время эпизода смещения и вне него).

отведению, а расчет суммарного отклонения ST по всем отведениям с исходной элевацией, либо суммарного отклонения ST по всем отведениям, где регистрируется элевация и всем, где регистрируется реципрокная депрессия ST (5).

В литературе активно дискутируется и должная степень снижения ST в ходе тромболитической терапии. Так, высказывается мнение, что для инфарктов преимущественно передней локализации достаточно снижения ST на 50%, для нижних инфарктов оптимальной величиной следует считать 70% (5). G. Schroder предложена градация степени резолюции ST на полную - если она составила $\geq 70\%$, частичную - в интервале $30\% - < 70\%$, и отсутствие снижения - при динамике ST менее чем на 30% (7). Хорошо известно, что степень снижения ST в ходе реперфузионной терапии тесно связана с прогнозом пациентов (6,10).

Еще одним актуальным вопросом является время регистрации ЭКГ для оценки динамики. В исследовании HIT-4 показано, что в группе, где в качестве фибринолитика вводилась стрептокиназа, при оценке через 90 минут критерии эффективности тромболитической терапии были достигнуты лишь у 25% пациентов, в то время как в группе тканевого активатора плазминогена - у

35%. При оценке через 180 минут доля пациентов с успешным тромболизисом в обеих группах составила 50% (7). Таким образом, время снижения ST и, соответственно временной интервал для оценки динамики зависит в том числе и от используемого фибринолитического препарата. Оценка эффективности тромболитической терапии через 180 минут дает более надежные результаты, чем через 90, а тем более 60 минут.

В то же время, если тромболитическая терапия оказывается unsuccessful, повторное введение тромболитических препаратов малоэффективно, и больному показана транслюминальная балонная ангиопластика (3,11). Поскольку объем спасенного миокарда находится в тесной зависимости от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до момента восстановления коронарного кровотока, решение о проведении «спасительной ЧКВ» должно быть принято в короткие сроки. В современных рекомендациях этот временной интервал очерчивается как 60 минут от начала тромболитической терапии (3). Надежные электрокардиографические критерии, позволяющие оценить эффективность тромболитической терапии в этом временном интервале отсутствуют.

Проведенное нами исследование показало, что применение непрерывного мониторинга ЭКГ позволяет существенно сократить время оценки эффективности тромболитической терапии. В обследованной нами группе при оценке эффективности тромболитической терапии по снижению ST на 50% и более на основании дискретно зарегистрированных ЭКГ через 90 минут терапия была признана успешной у 33% больных, и только через 180 минут – у 63%. Осуществляя непрерывное мониторирование ЭКГ, прогнозировать эффективность тромболитической терапии оказалось возможным после регистрации остроконечного пика, за которым начинается снижение ST. При использовании анализа паттерна динамики ST, у этих же больных заключение об эффективности тромболитической терапии могло быть сделано в срок до 90 минут, а у 43% - до 60 минут.

Непрерывное 12-канальное мониторирование ЭКГ с on-line анализом степени смещения ST при проведении тромболитической терапии в рутинной практике применяется достаточно редко. Однако в литературе имеются описания усиления степени элевации ST в процессе реперфузионной терапии (12,13). В цитируемых работах для оценки динамики ST использовался метод векторкардиографии, суммарное отклонение ST вычислялось из ортогональных отведений X,Y,Z. Эпизоды увеличения степени элевации ST расценивали как проявление реперфузионного синдрома, предполагающее формирование большей площади очага некроза (14). По нашим данным пациенты, имевшие «реперфузионный пик» усиления элевации ST, демонстрировали более короткое время нормализации ST, которое, как доказано, ассоциируется с лучшей перфузией миокарда, лучшим сохранением сократительной функции, и более низкими показателями смертности и частотой повторных инфарктов (15,16). Нам представляется, что специфический пик чаще выявляется при вовлечении в процесс ишемии/реперфузии исходно большей массы миокарда, что и может обуславливать итоговую зону инфаркта, однако это положение требует дальнейших исследований.

Помимо использования для оценки эффективности тромболитической терапии, непрерывное мониторирование ЭКГ позволяет выявить повторные эпизоды смещения ST. Хорошо известны данные о встречаемости и прогностическом значении транзиторных ишемических эпизодов при ОКС без элевации ST (17,18,19). Роль динамических эпизодов смещения ST, особенно безболевых, при ОКС с элевацией ST изучена в меньшей степени. Требуется дополнительное исследование в отношении патогенеза и прогностического значения серийных динамических эпизодов смещения ST на этапе завершения системного тромболитического лечения. Регистрация при мониторинговании ЭКГ рецидивов элевации ST после окончания реперфузионной терапии влияет на определение дальнейшей лечебной тактики.

ВЫВОДЫ

1. Выявление остроконечного пика увеличения степени элевации ST с быстрым последующим снижением ST с высокой вероятностью свидетельствует об эффективности проводимой тромболитической терапии. Типичный паттерн характеризуется следующими параметрами: увеличение амплитуды сегмента ST до 140% и более от исходного значения за время, не превышающее 10 минут и восстановление до исходного уровня не более, чем за 15 минут.
2. Регистрация типичного паттерна ST при непрерывном мониторинговании ЭКГ позволяет существенно сократить время оценки эффективности реперфузионной терапии – менее 90 минут у всех пациентов, менее часа – почти у половины больных.

Список литературы:

1. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation/ ESC guidelines. Eur. Heart J., 2003, 24,28-66
2. ACC/AHA guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation, 2004,110, e82-e293
3. Диагностика и лечение больных ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации ВНОК. Москва, 2007, 152 с.
4. Chesebro J.H., Katterud G., Roberts R., Borer J., Cohen L.S., Dalen J. et. al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation, 1987,76,142-154.
5. de Lemos J.A., Antman E.M., McCabe C.H. et.al. ST-segment resolution and infarct related artery patency and flow after thrombolytic therapy. Am.J.Cardiol., 2000, 85, 299-304.
6. de Lemos J.A., Braunwald E. ST segment resolution as a tool for assessing the efficacy of reperfusion therapy. J.Am. Coll.Cardiol., 2001,38,5,1283-1294
7. Schroder R., Zeymer U., Wegscheider K., Neuhaus K.L. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction: a substudy of the Hirudin for improvement of Thrombolysis (HIT)-4 study/ Eur. Heart J., 1999, 20, 1563-1571
8. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пулолаза-отечественный тромболитический препарат 3-его поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. Русский медицинский журнал (Кардиология), 2004, т.1 2, №9, 3-7.
9. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias Physiol. Rev. 1999, 79 (3), 917-1017
10. Wilcox R.G. ST-segment elevation resolution – a surrogate for infarct vessel patency or myocardial perfusion, but a call for rescue? Eur.Heart J., 2001, 22, 722-724
11. ESC Guidelines for percutaneous coronary interventions Eur.Heart J., 2005, 26, 804-847

12. Johanson P., Fu Y., Goodman S.G., Dellborg M. et al. A dynamic model forecasting myocardial infarct size before, during, and after reperfusion therapy: an ASSENT-2 ECG/VCG substudy. *Eur.Heart.J.*, 2005, 26, 1726-1733.
13. Naslund U., Haggmark S., Johansson G., Reiz S. Quantification model of myocardium at risk and detection of reperfusion by dynamic vectorcardiographic ST segment monitoring in a pig occlusion-reperfusion. *Cardiovasc.Res.*, 1993, 27,12, 2170-2178
14. Feldman L.J., Himbert D., Juliard J.M. et. al. Reperfusion syndrome: relationship of coronary blood flow reserve to left ventricular function and infarct size. *J.Am.Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 1162-1169
15. Andrews A., Straznicky I.T., French J.K. et al. ST-segment recovery adds to the assessment of TIMI 2 and 3 flow in predicting infarct wall motion after thrombolytic therapy. *Circulation*, 2000,101,2138-2143.
16. Dong J., Ndrepepa G, Schmitt C. et al. Early resolution of ST-segment elevation correlates with myocardial salvage assessed by Tc-99m sestamibi scintigraphy in patients with acute myocardial infarction after mechanical or thrombolytic reperfusion therapy. *Circulation*, 2002, 105, 2946-2949.
17. Aguiar C., Ferreira J., Seabra-Gomes R. Prognostic value of continuous ST-segment monitoring in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2002, 7, 1, 29-39
18. Akkerhuis K.M., Maas A.C., Klotwijk P.A. et al. Recurrent ischemia during continuous 12-lead ECG-ischemia monitoring in patients with acute coronary syndromes treated with eptifibatide: relation with death and myocardial infarction. PURSUIT ECG-Ischemia Monitoring Substudy Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *J. Electrocardiol.*, 2000, 33, 2, 127-36
19. Jernberg T., Lindahl B., Wallentin L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1999, 34, 5, 1413-1419.