

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Мазур В.В.¹, Мазур Е.С.¹, Рабинович Р.М.², Кузнецова Н.С.¹, Кудряшова Е.А.²,
Мясников К.С.², Сидоренкова А.Е.¹, Игнатенко К.В.¹

¹ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, e-mail: vera.v.mazur@gmail.com;

²ФГУЗ Тверская областная клиническая больница, Тверь, e-mail: r_r_m@mail.ru

Цель – изучить влияние стадии ишемии миокарда на первой ЭКГ у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на эффективность тромболитической терапии и частоту развития аневризмы левого желудочка. В исследование включено 114 пациентов, которым для оценки эффективности тромболитического проводилась коронарная ангиография. У 49 больных была выявлена 2-я, у 65 – 3-я стадия ишемии по Скларовскому – Бирнбауму. При 2-й стадии тромболитическое оказалось эффективным в 100 %, при 3-й – в 35,4 % случаев ($p < 0,001$). Объем поражения миокарда при 2-й и 3-й стадиях ишемии не различался (5,4 и 6,0 сегмента, $p > 0,05$), однако аневризма развилась у 28,6 % больных с 2-й стадией и у 58,5 % больных с 3-й стадией ($p < 0,005$). Таким образом, 3-я стадия ишемии на первой ЭКГ ассоциируется с низкой эффективностью тромболитической терапии и высокой вероятностью развития аневризмы левого желудочка.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, аневризма левого желудочка.

EFFICIENCY OF THROMBOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ANTERIOR ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME AND DIFFERENT GRADES OF MYOCARDIAL ISHEMIA

Mazur V.V.¹, Mazur E.S.¹, Rabinovich R.M.², Kuznetsova N.S.¹, Kudryashova E.A.²,
Myasnikov K.S.², Sidorenkova A.E.¹, Ignatenko K.V.¹

¹Tver State Medical University, Tver, e-mail: vera.v.mazur@gmail.com;

²Tver Regional Clinical Hospital, Tver, e-mail: r_r_m@mail.ru

The aim was to study the effect of the myocardial ischemia stage on the first ECG on the efficacy of thrombolytic therapy in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome and the incidence of left ventricular aneurysm. The study included 114 patients who underwent coronary angiography to assess the effectiveness of thrombolysis. In 49 patients, the 2nd stage was identified, and in 65 – the 3rd stage of ischemia according to Sklarovsky – Birnbaum. At the second stage, thrombolysis proved to be effective in 100 %, at the third stage - in 35.4 % of cases ($p < 0.001$). The extent of myocardial damage in the 2nd and 3rd stages of ischemia did not differ (5.4 and 6.0 of the segment, $p > 0.05$), but aneurysm developed in 28.6 % of patients with stage 2 and in 58.5 % of patients with stage 3 ($p < 0.005$). Thus, the third stage of ischemia at the first ECG is associated with a low efficiency of thrombolytic therapy and a high probability of developing an aneurysm of the left ventricle.

Keywords: acute coronary syndrome, thrombolytic therapy, left ventricular aneurysm.

В основе острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ОКСпST) лежит тромбоз коронарной артерии, спровоцированный разрывом нестабильной атеросклеротической бляшки, ведущий к некрозу ишемизированного участка миокарда [1, 2]. Поэтому главной задачей лечения ОКСпST является максимально раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии с помощью тромболитической терапии (ТЛТ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1-3]. ТЛТ более доступна, но менее эффективна, так как далеко не всегда приводит к лизису тромба и восстановлению коронарного кровотока. В связи с этим представляется актуальным поиск предикторов неэффективности ТЛТ, поскольку у таких пациентов

ограничить зону некроза может только ЧКВ. Возможно, к числу таких предикторов относится и стадия ишемии миокарда, оцененная по классификации Скларовского – Бирнбаума [4], на первой электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной после появления клинических симптомов заболевания.

Цель работы: сравнить эффективность ТЛТ при ОКСпСТ у больных с различными стадиями ишемии миокарда на первой ЭКГ.

Материал и методы

В исследование включено 114 больных ОКСпСТ передней локализации, которым проводилась ТЛТ с последующей оценкой ее эффективности по данным коронарной ангиографии (КАГ). Обязательным критерием включения было наличие первой ЭКГ, зарегистрированной после появления клинических симптомов заболевания. Возраст больных варьировал от 30 до 81 года (медиана – 58,5 года, 1-й и 3-й квартиль – 52,0 и 65,0 года). Среди включенных в исследование пациентов было 94 (82,5 %) мужчины и 20 (17,5 %) женщин.

По первой ЭКГ, зарегистрированной после появления клинической симптоматики, определялась стадия ишемии по Скларовскому – Бирнбауму [4, 5]. 1-я стадия характеризуется появлением высоких, остроконечных (коронарных) зубцов Т, 2-я – элевацией сегмента ST без изменения конечной части желудочкового комплекса, 3-я – элевацией сегмента ST и изменением конечной части желудочкового комплекса (рис. 1).



Рис. 1. Отведение с терминальным зубцом S (V_3) при разных стадиях ишемии миокарда

1-я стадия ишемии непродолжительна и потому даже на первой ЭКГ встречается редко. В нашем исследовании таких больных не было. 2-я стадия ишемии зарегистрирована у 49 (43,0 %) включенных в настоящее исследование пациентов, 3-я – у 65 (57,0 %).

Эффективность ТЛТ оценивалась по данным КАГ. Критерием эффективности считалось отсутствие окклюзии коронарной артерии с кровотоком ТИМІ 2–3 [6]. Объем

поражения миокарда левого желудочка и наличие его острой аневризмы оценивалось по данным эхокардиографии, которая проводилась после проведения КАГ и ЧКВ [7].

Для количественных признаков рассчитывалось среднее значение и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Межгрупповые различия в случае нормального распределения оценивались по t-критерию Стьюдента для несвязанных переменных, в случае отклонения распределения от нормального использовался критерий Манна – Уитни. Для качественных признаков рассчитывалась выборочная доля и ее 95 % ДИ. Различия выборочных долей оценивались по методу угловой трансформации Фишера.

Результаты

По данным КАГ, у 72 (63,2 %) из 114 включенных в настоящее исследование пациентов ТЛТ была эффективной, а у 42 (36,8 %) – неэффективной. Как следует из данных, представленных в таблице 1, больные с эффективной и неэффективной ТЛТ были сопоставимы по возрасту, половому составу, распространенности сопутствующей гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета (СД) и стенокардии напряжения, предшествовавшей развитию ОКСпСТ.

Таблица 1

Характеристики больных ОКСпСТ, у которых ТЛТ оказалась эффективной и неэффективной

Признак	Тромболитическая терапия	
	эффективна (n = 72)	неэффективна (n = 42)
Возраст, лет	58,6 (56,2–61,0)	56,4 (53,3–59,5)
Мужчин, n (%)	59 (81,9)	35 (83,3)
Сопутствующая ГБ, n (%)	52 (72,2)	33 (78,6)
Сопутствующий СД, n (%)	5 (6,9)	4 (9,5)
Стенокардия, n (%)	31 (43,1)	15 (35,7)
Стенокардия, дней	21,5 (13,5–29,5)	23,0 (12,5–33,5)
Задержка ТЛТ, часы	2,95 (2,63–3,27)	3,12 (2,54–3,70)
Число пораженных сегментов	5,4 (5,0–5,8)	6,0 (5,5–6,5)
Аневризма, n (%)	29 (40,3)	23 (54,8)
3-я стадия ишемии, n (%)	23 (31,9)	42 (100)*

Примечание: * – $p < 0,001$.

Продолжительность периода предынфарктной стенокардии в обеих группах была одинаковой. Одинаковым было и среднее время, прошедшее от появления первых симптомов ОКСпСТ до начала ТЛТ (задержка ТЛТ). Не выявлено статистически значимых различий по средней величине поражения миокарда и частоте формирования острой аневризмы левого желудочка. Однако 3-я стадия ишемии на первой ЭКГ была выявлена у

всех больных с неэффективным тромболизисом и менее чем у трети больных, у которых ТЛТ была эффективна. Это делает актуальным сравнение больных со 2-й и 3-й стадиями ишемии миокарда на первой ЭКГ (табл. 2).

Таблица 2

Характеристики больных ОКСпST с разными стадиями ишемии миокарда

Признак	Стадия ишемии	
	2-я (n = 49)	3-я (n = 65)
Возраст, лет	57,2 (54,5–59,9)	58,1 (55,4–60,8)
Мужчин, n (%)	39 (79,6)	55 (84,6)
Сопутствующая ГБ, n (%)	35 (71,4)	50 (76,9)
Сопутствующий СД, n (%)	3 (6,1)	6 (9,2)
Стенокардия, n (%)	23 (46,9)	23 (35,4)
Стенокардия, дни	24,3 (13,9–34,7)	19,8 (12,5–27,1)
Задержка ТЛТ, часы	3,07 (2,68–3,46)	2,97 (2,55–3,39)
Число пораженных сегментов	5,3 (4,8–5,8)	5,9 (5,5–6,3)
Аневризма, n (%)	14 (28,6)	38 (58,5)**
Эффективность ТЛТ, n (%)	49 (100)	23 (35,4)*

Примечания: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,005$.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, больные со 2-й и 3-й стадиями ишемии были сопоставимы по большинству учитываемых в настоящем исследовании признаков. Однако эффективность ТЛТ кардинально различалась: при 2-й стадии ишемии ТЛТ оказалась эффективной у всех включенных в исследование больных, при 3-й – чуть более, чем в трети случаев.

Кроме того, следует отметить, что несмотря на практически одинаковый объем поражения миокарда, острая аневризма левого желудочка при 3-й стадии ишемии на первой ЭКГ развивалась в 2 раза чаще, чем у больных со 2-й стадией ишемии. Можно предположить, что более частое развитие аневризмы левого желудочка у больных с 3-й стадией ишемии обусловлено более низкой эффективностью ТЛТ. Однако это не так. Аневризма левого желудочка развилась у 15 (65,2 %) из 23 больных с 3-й стадией ишемии, у которых ТЛТ, по данным КАГ, была эффективна. Это в 2,3 раза превышает частоту развития аневризмы у больных с ишемией 2-стадии с эффективным тромболизисом.

Таким образом, выявление 3-й стадии ишемии миокарда на первой ЭКГ имеет прогностическое значение как в отношении вероятности успешного тромболизиса, так и в отношении риска развития острой аневризмы левого желудочка. Так, отношение шансов (ОШ) развития острой аневризмы левого желудочка у больных ОКСпST с 3-й и 2-й стадией

ишемии равно 3,52 (1,59–7,77). Сложнее рассчитать отношение шансов неэффективности тромболизиса, поскольку одно из полей четырехпольной таблицы содержит нулевое значение (неэффективная ТЛТ у больных со 2-й стадией ишемии). Однако, если экстраполировать это значение на генеральную совокупность, то 95 % доверительный интервал составит 0,0–7,3 %. Исходя из верхней границы доверительного интервала, можно допустить, что из 49 больных с 2-й стадией ишемии тромболизис мог бы оказаться неэффективным максимум у 4 пациентов. В этом случае ОШ неэффективности ТЛТ при ишемии 3-й и 2-й стадии составит 20,5 (6,56–64,3).

Обсуждение

По данным настоящего исследования, объем поражения миокарда у больных ОКСпСТ с эффективным и неэффективным тромболизисом оказался практически одинаковым (табл. 1), что может привести к абсолютно ложному выводу о бессмысленности проведения ТЛТ при данной патологии. Эффективность ТЛТ при ОКСпСТ, как в отношении уменьшения зоны некроза, так и в отношении ближайшего и отдаленного прогнозов, доказана в многочисленных исследованиях [8-11], результаты которых в настоящее время не подвергаются сомнению.

«Парадоксальные» результаты настоящего исследования связаны с тем, что в него включались только те больные, лечение которых проводилось в соответствии с фармакоинвазивной стратегией, предусматривающей проведение КАГ в максимально короткие сроки после завершения ТЛТ, независимо от оценки ее эффективности по ЭКГ-критериям [2, 3]. При неэффективности ТЛТ по данным КАГ больным проводилась реваскуляризация с помощью ЧКВ, что и нивелировало различия в размерах поражения миокарда у больных с эффективным и неэффективным тромболизисом.

Обратимся теперь к результатам настоящего исследования, непосредственно связанным с его основной целью – сравнением эффективности ТЛТ при ОКСпСТ у больных с различными стадиями ишемии миокарда на первой ЭКГ. На очень высоком уровне статистической значимости ($p < 0,001$) было показано, что эффективность ТЛТ при 3-й стадии ишемии почти в 3 раза ниже, чем при 2-й стадии (табл. 2). Как можно объяснить выявленную взаимосвязь? Что общего между тяжестью ишемического повреждения миокарда и эффективностью тромболизиса?

Понятно, что тяжесть ишемического повреждения миокарда, то есть стадия ишемии по Скларовскому – Бирнбауму, зависит от выраженности и длительности ограничения кровоснабжения миокарда. У включенных в настоящее исследование пациентов среднее время от момента появления клинической симптоматики до регистрации первой ЭКГ при 2-й и 3-й стадии ишемии практически не отличалось (табл. 2). Это означает, что различия в

тяжести ишемического повреждения миокарда были связаны с выраженностью ограничения кровоснабжения миокарда. Что может уменьшить тяжесть ишемии миокарда при полной окклюзии коронарной артерии? Возможно, поступление крови к зоне ишемии по коллатералям.

При наличии коллатерального кровотока ишемическое повреждение миокарда развивается медленнее, чем при его отсутствии [1212]. Отсюда и разные степени ишемии по Скларовскому – Бирнбауму в одинаковые сроки после появления первых симптомов заболевания. При отсутствии коллатерального кровотока тромболитик поступает с кровью к тромбу только из проксимального отдела тромбированной коронарной артерии. При наличии коллатералей тромболитик, пусть и в минимальных количествах, поступает к тромбу не только из проксимальных, но и из дистальных отделов тромбированной артерии. В этом случае осуществляется «двусторонний» лизис тромба, что и предопределяет высокую эффективность ТЛТ при 2-й стадии ишемии. Таким образом, наличие коллатерального кровоснабжения, с одной стороны, уменьшает выраженность ишемического повреждения миокарда, а с другой стороны, создает благоприятные условия для растворения тромба. Этим, возможно, и объясняется связь между стадией ишемии миокарда и эффективностью ТЛТ.

Состоянием коллатерального кровотока можно объяснить и тот факт, что при одинаковой площади поражения миокарда аневризма левого желудочка у больных с 3-й стадией ишемии миокарда развивалась в 2 раза чаще, чем у больных с 2-й стадией (табл. 2). Можно полагать, что при наличии коллатерального кровотока в зоне некроза сохраняется определенное число жизнеспособных кардиомиоцитов, препятствующих развитию аневризмы.

Разумеется, высказанные соображения представляют собой не более чем гипотезы, для подтверждения которых требуются более «рафинированные» исследования, в частности, сопоставление стадии коллатерального кровотока по шкале Rentrop [1313] с эффективностью ТЛТ и частотой развития аневризмы левого желудочка.

Заключение

У больных ОКСпСТ передней локализации с 3-й стадией ишемии миокарда по классификации Скларовского – Бирнбаума, по сравнению с больными с 2-й стадией ишемии, в 3 раза ниже эффективность ТЛТ и в 2 раза чаще можно ожидать развития аневризмы левого желудочка.

Список литературы

1. Steg G. ESC guidelines for the management of myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.2569–2619.
2. O’Gara P.T. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction // *J. Am Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, no. 4. – P. e78–140.
3. Patel M.R. ACC/AATS/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndromes // *J. Am Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, no. 5. – P. 570–591.
4. Sclarovsky S. Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia // *Isr. J. Med. Sci.* – 1990. – Vol. 26. – P. 525.
5. Демидова М.М., Платонов П.Г. Электрокардиограмма в остром периоде инфаркта миокарда: от выраженности ишемии и размера повреждения к прогнозу /М.М. Демидова, П.Г. Платонов // *Кардиология.* – 2014. – №1. – С. 80–86.
6. Chesebro J.H. 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. – Vol. 76, no. 1. – P. 142 – 154.
7. Lang R.M. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adult: an update from American Society of Echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // *J. Am Soc. Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.
8. Westerhout C.M. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST // *Am Heart J.* – 2011. – Vol. 161. – P. 283–290.
9. Armstrong P. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1379–1387.
10. Bonnefoy E. Comparison of primary angioplasty and prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1598–1606.
11. Carrillo X. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centers: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, no. 13. – P. 1034–1040.

12. Huang H.D. Comparison of angiographic finding in patients with acute anteroseptal versus anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction // Am J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107. – P. 827.
13. Rentrop K.P. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty ball on in human subject // J. Am Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5, no. 3. – P. 587–592.