



## Гендлин Геннадий Ефимович

- 1971 – лаборант проблемной научно-исследовательской лаборатории ЦНИЛ при кафедре госпитальной терапии под руководством академика РАМН П.Е.Лукомского
- 1972-1979 – студент 2 МОЛГМИ
- 1979-1981 – ординатор
- 1985 – к.м.н.
- 1998 – д.м.н.
- В настоящее время – профессор кафедры госпитальной терапии №2 л/ф РГМУ (зав. кафедрой профессор Сторожаков Г.И.)

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Гендлин Г.Е., Новикова Н.А., Васильева Т.А., Сторожаков Г.И.*

Российский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии №2 (зав. – проф. Сторожаков Г.И.), клиническая больница МСЧ №1 АМОЗИЛ

Проблема ревазуляризации у больных острым инфарктом миокарда остаётся в России актуальной, несмотря на стремительное развитие хирургических методов быстрого восстановления инфарктзависимой артерии (ИЗВА). Для многих учреждений России и СНГ основным методом быстрой ревазуляризации в острой фазе инфаркта миокарда остаётся тромболизис. К сожалению, во многих случаях в дальнейшем пациенты не подвергаются хирургическому лечению, поэтому большой интерес вызывает отдалённый эффект тромболизиса. Подобных исследований в России и СНГ немного. Значительно больше изучена эффективность тромболитической тера-

пии (ТЛТ) в сроки непосредственно после острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Так, в девяти рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших 58 600 больных с ОИМ, показано, что проведение тромболитической терапии позволяет снизить раннюю смертность до 9,6% в сравнении с 11,5% в группе плацебо [1]. Влияние ТЛТ на показатели систолической и диастолической функции изучено на 83 больных с ОИМ с зубцом Q (Q-ОИМ) (79 мужчин и 4 женщины в возрасте от 42 до 76 лет, средний возраст —  $58,7 \pm 3,9$  года), поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии в первые сутки от начала заболевания. Авторами

выделены 2 группы пациентов. Кроме того, первая группа была разбита на 2 подгруппы: 1-я А, в которой ТЛТ проводилась в донекротическую фазу ОИМ; 1-я Б, в которой тромболизис проводился в некротическую фазу; пациентам 2-й группы ТЛТ не проводилась. У пациентов, которым тромболизис не проводили, наблюдалось увеличение объемов левого желудочка (ЛЖ): индекс конечного диастолического объема (иКДО) возрастал на 17,9% к концу госпитального периода и на 22,6% через 1 год после перенесенного ОИМ и индекс конечного систолического объема (иКСО) — на 19,9% и 28,0% соответственно в сравнении с исходными данными. Имелись также различия через 12 мес наблюдения между показателями пациентов 1-й А и 1-й Б подгрупп — отмечено большее увеличение иКДО (на 17,1%) и иКСО (на 29,3%) в подгруппе Б, что сопровождалось снижением систолической функции ЛЖ: ФВ (фракция выброса) на 12,6% была меньше таковой у пациентов подгруппы А. Выявлена корреляционная связь между функциональным классом сердечной недостаточности и иКСО ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), а также между ФК СН и миокардиальным стрессом (МС) ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ); отрицательная корреляционная связь между ФК СН и толщиной межжелудочковой перегородки ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,05$ ) и задней стенки левого желудочка ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ); увеличение МС на 22,7% ( $p > 0,05$ ), а также тенденция к ремоделированию ЛЖ с соответствующим увеличением индексов сферичности [2]. Увеличение объема левого желудочка в систолу и диастолу, величины МС могут рассматриваться как неблагоприятный прогностический критерий и достоверно чаще ассоциируется с прогрессированием сердечной недостаточности в отдаленные сроки заболевания [1,2].

При проведении мета-анализа результатов трех рандомизированных клинических исследований, где были использованы различные комбинации тромболитиков, антикоагулянтов и/или антиагрегантов, не было выявлено статистически значимых различий в комбинированном показателе отдаленной смертности и частоты развития инсультов. Эти данные указывают на то, что быстрое начало тромболизиса имеет значительно большее значение, чем выбор тромболитического препарата [1,3,4,5].

В исследовании, проведенном в Институте кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, участвовали 228 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в среднем через  $3,5 \pm 0,1$  часа от момента развития ОИМ. Путем ретроспективного анализа результатов лечения больных с использованием различных схем фибринолитической терапии, после осуществления первичной чрескожной коронарной ангиопластики (ПЧКА) и стентирования ИЗВА получены данные об улучшении результатов тромболизиса при

дополнительном введении прямых антикоагулянтов — нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина (НМГ) до начала введения фибринолитика по сравнению с таковыми после ТЛТ без применения гепаринов [6, 7]. Различия были обнаружены также при сравнении частоты развития ранней постинфарктной дилатации полости ЛЖ [8,9,10,11,12,13]. В этих работах показано отсутствие различий между ТЛТ и ПЧКА по влиянию на процессы раннего ремоделирования ЛЖ.

Отдаленные результаты тромболизиса изучены в нескольких крупных исследованиях. Так, в исследовании TIMI I показано, что при проведении эффективного тромболизиса отмечалось снижение смертности через 6 мес по сравнению с группой контроля — 5,6% против 12,5% ( $p=0,07$ ), через 12 мес — 8,1% против 14,8% ( $p=0,05$ ) [14]. Исследование TIMI II показало, что кумулятивная смертность пациентов через 3 года после ОИМ после тромболизиса составила 7,9% против 14,1% в группе контроля, в которой тромболизис не проводился ( $p < 0,01$ ) [15]. Еще больший срок наблюдения представлен в GUSTO I, в котором показано, что и через 5 лет после ОИМ смертность среди больных, которым вводились тромболитики, в 3-4 раза ниже, чем среди тех, кому их не назначали ( $p < 0,002$ ) [16]. GISSI I выявило, что различия выживаемости пациентов с ОИМ при проведении тромболизиса и без ТЛТ, выявленные через год, были значимы и через 10 лет ( $p=0,02$ ): было спасено 19 жизней из каждой 1000 [17].

В исследовании GUSTO II показано, что кривые выживаемости Каплана—Мейера зависели от изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении в стационар. Наибольшая частота осложнений отмечена у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST. Вместе с тем через 6 мес смертность больных, госпитализированных с депрессией сегмента ST на ЭКГ, превышала смертность тех, у которых при поступлении в клинику отмечалась элевация сегмента ST. Установлено, что чем раньше относительно развития симптомов ОИМ начата ТЛТ, тем больше его эффективность. За каждый час отсрочки тромболизиса снижение абсолютного риска (САР) смертности уменьшается на 0,16% (при начале ТЛТ в первые 6 ч от начала заболевания САР = 3%; в первые 7—12 ч САР = 2%) [18].

Нами поставлена задача: на собственном контингенте больных с ОИМ исследовать отдаленные результаты тромболизиса, определить предикторы благоприятного прогноза в группе пациентов, получавших лечение стрептокиназой.

#### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 217 больных с ОИМ (170 мужчин и 47 женщин), получавших ТЛТ стрептокиназой, поступивших в стационар

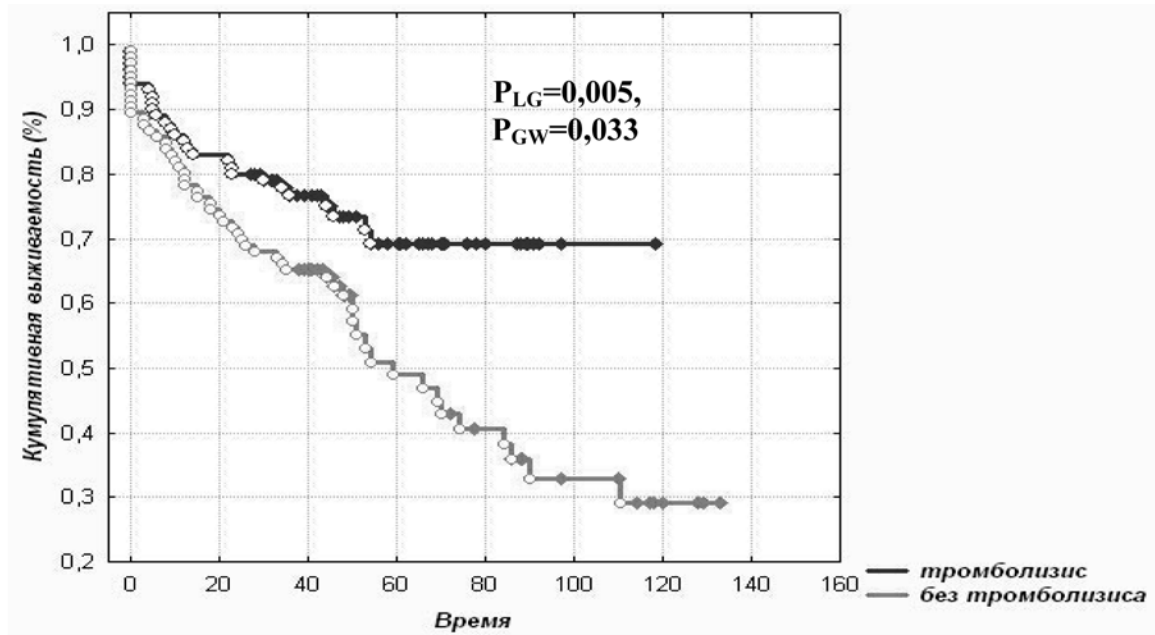


Рис 1. Кумулятивная выживаемость пациентов с тромболитической терапией и без тромболитической терапии.

с 1992 по 2002 гг. Средний возраст мужчин составил  $56,5 \pm 26,5$  лет, женщин —  $66,3 \pm 22,7$  лет ( $p < 0,001$ ); более половины больных были старше 60 лет. Передний ОИМ был диагностирован у 134 пациентов, нижний — у 83. Тромболитическая терапия стрептокиназой была проведена 105 пациентам (88 мужчинам и 17 женщинам). После анализа данных историй болезни и ЭКГ с помощью телефонного опроса была выяснена судьба всех пациентов — полностью известна судьба 213 больных, еще 4 человек — до последних 2-х лет исследуемого срока. К концу наблюдения от сердечно-сосудистых причин умерло 75 человек, из них 18 — в стационаре; 6 пациентов умерли от злокачественных заболеваний, они были включены в статистический анализ как дожившие до даты своей смерти. При опросе выяснялось также, переносил ли пациент повторный ОИМ.

Кроме изучения выживаемости, нас интересовали предикторы положительного прогноза. В качестве последних изучены двухчасовая динамика сегмента ST в отведениях с элевацией, предотвращение развития Q-инфаркта, значение ФВ.

При статистическом анализе учитывалось распределение данных — при правильном распределении в сравнительном анализе использовались параметрические критерии Стьюдента, а сами данные представлялись в виде средних величин  $\pm$  квадратичное отклонение, при неправильном — непараметрические — Манна-Уитни ( $P_{Mw}$ ), а данные представлялись в виде медианы и минимальной и максимальной величины. Для оценки выживаемости в монофакторном анализе использовалось построение Каплана-Мейера, при оценке статистической значимости применялись лог-ранговый критерий ( $P_{LG}$ ) и критерий Геха-

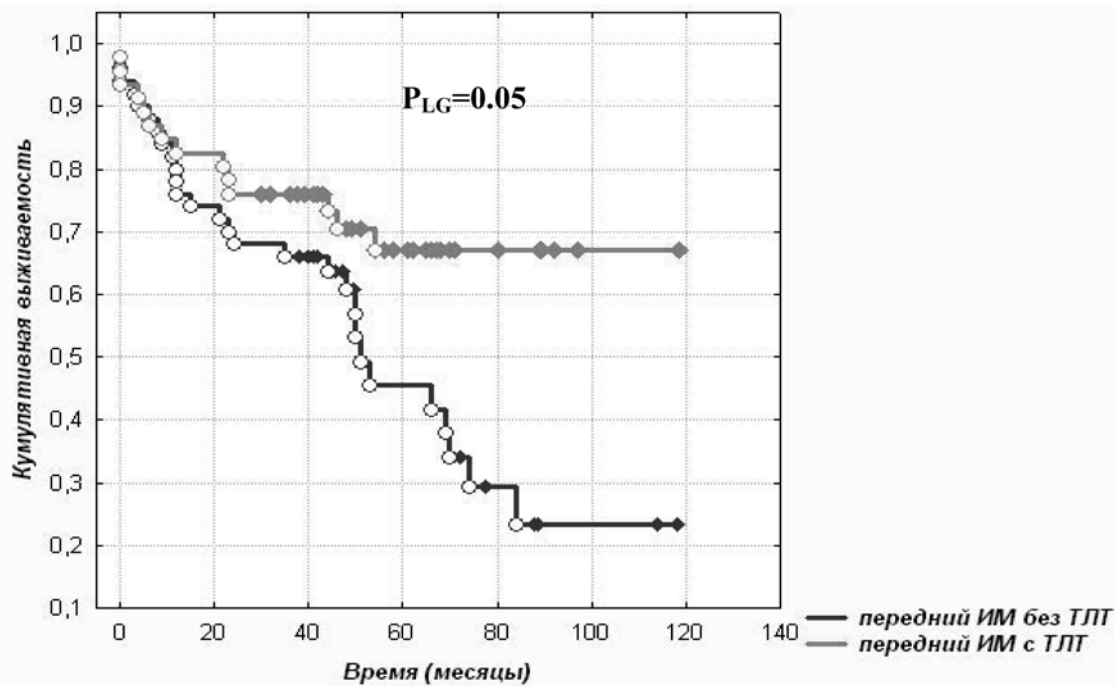
на-Вилкоксона ( $P_{GW}$ ). Статистический анализ проводился с помощью статистических таблиц программы «Статистика 6».

### Результаты и обсуждение

При разделении всех обследованных больных на две группы — с проведенным тромболитическим лечением и без ТЛТ (рис. 1) оказалось, что кумулятивная выживаемость пациентов, которым в остром периоде ОИМ была проведена ТЛТ, была достоверно выше. Обращает на себя внимание, что высокую статистическую значимость показал лишь лог-ранговый, более чувствительный критерий, в то время как критерий Гехана-Вилкоксона показал более низкую достоверность. Интересно, что кривые кумулятивной выживаемости начинают расходиться в сроки около 1 года. Последнее, по-видимому, связано с поздним восстановлением жизнеспособного миокарда.

При изучении выживаемости отдельных групп больных из обследованного нами контингента оказалось, что кумулятивная выживаемость женщин, перенесших ОИМ достоверно ниже, чем мужчин ( $P_{LG}=0,022$ ,  $P_{GW}=0,014$ ). Однако, при сравнении пациентов мужского и женского пола оказалось, что возраст 47 женщин был значимо выше 68 лет (42 — 87) против 57 лет (30 — 86) в группе 170 мужчин ( $P_{Mw}=0,01$ ). После выведения из группы мужчин больных моложе 42 лет возраст сравнялся, а статистическая значимость различий в выживаемости мужчин и женщин, перенесших ОИМ, осталась той же. Это говорит о том, что выживаемость женщин ниже, независимо от возраста.

Кроме того, нас интересовала выживаемость в



**Рис 2.** Кумулятивная выживаемость пациентов мужского пола, перенесших передний ОИМ, с ТЛТ и без ТЛТ.

группах больных с различной локализацией инфаркта. Кумулятивная выживаемость больных с ОИМ передней локализации была хуже, что соответствует общепринятым взглядам ( $P_{LG}=0,004$ ;  $P_{Gw}=0,004$ ). Эти данные показали, что долгосрочный эффект ТЛТ должен изучаться отдельно в различных группах пациентов: в группах мужчин и женщин с ОИМ передней и задней локализации.

Оказалось, что наиболее явное и статистически значимое расхождение кривых Каплана-Мейера наблюдалось именно в группе мужчин с передней локализацией ОИМ (рис. 2). Интересно, что при задней (нижней) локализации у мужчин имелась только тенденция к расхождению кривых кумулятивной выживаемости, тогда как у женщин при ОИМ нижней локализации они не расходились вовсе. В то же время в группе женщин с инфарктом передней локализации ТЛТ приводила к повышению выживаемости с различием, близким к статистически значимому ( $P_{LG} < 0,07$ ). Таким образом, основной эффект ТЛТ стрептокиназой оказывала при передней локализации инфаркта миокарда. Поэтому объединении данных мужчин и женщин, перенесших передний ОИМ, кривые выживаемости были аналогичны таковым на рис. 2 с более высоким уровнем статистической значимости ( $P_{LG}=0,019$ ).

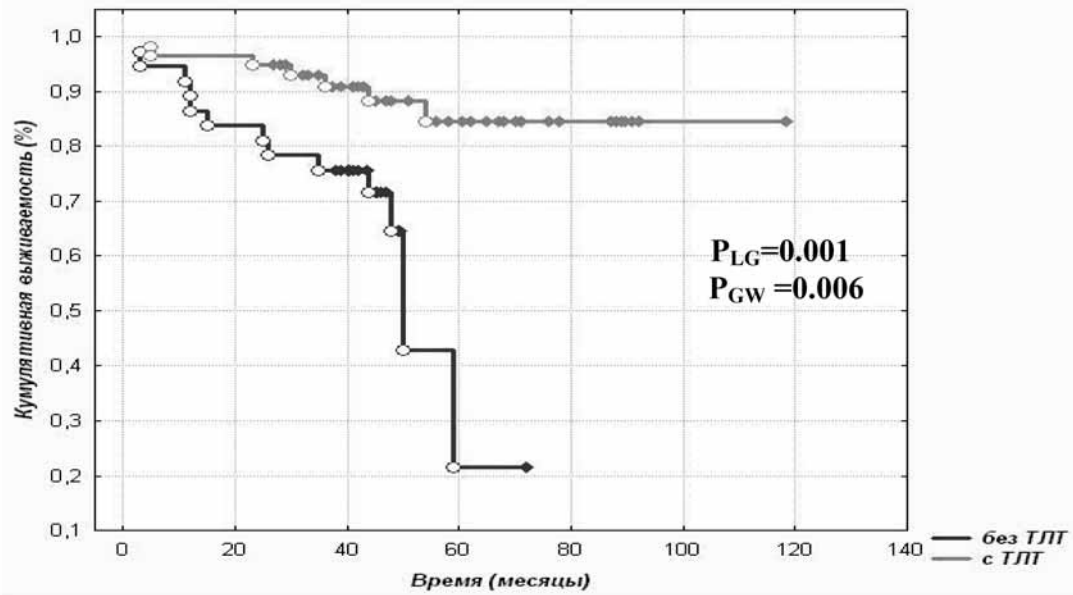
Попытка выявить предикторы положительного и отрицательного прогноза показала, что скорость возврата сегмента ST к изолинии не оказывает влияния на отдаленную постинфарктную выживаемость. Также слабо на нее влияло и предотвращение развития Q-ОИМ – имелось только небольшое недостоверное расхождение кривых выживаемости. Возможно, что при введении в исследование большего числа больных эта разница стала бы достоверной.

При изучении эхокардиографических показателей у умерших и выживших за 10 лет пациентов, перенесших ОИМ, выявлены высокодостоверные различия в величине ФВ. Оказалось, что фракция выброса погибших после инфаркта миокарда пациентов была более, чем на 10% ниже ( $P_{Mw} < 0,002$ ). При проведении монофакторного многогруппового анализа было показано, что десятилетняя выживаемость пациентов после ОИМ, получивших ТЛТ, достоверно зависит от величины ФВЛЖ, при этом границей этого показателя явилась фракция изгнания, равная 45%; выживаемость больных после тромболизиса с ФВ выше этого уровня была статистически значимо выше, чем у пациентов с ФВ меньше 45% ( $P_{LG} < 0,0004$ ,  $P_{Gw} < 0,0003$ ). Оказалось, что именно сохраненная ФВ левого желудоч-

**Таблица 1**

**Фракция выброса (в %) у выживших и умерших после ОИМ больных**

	n	Медиана	Минимум	Максимум
Выжившие	102	54,0	25,2	81,7
Умершие	46	43,4	20,0	71,8
$P_{Mw} <$		0,002		



**Рис 3.** Кумулятивная выживаемость больных с и без ТЛТ с ФВ больше 45%.

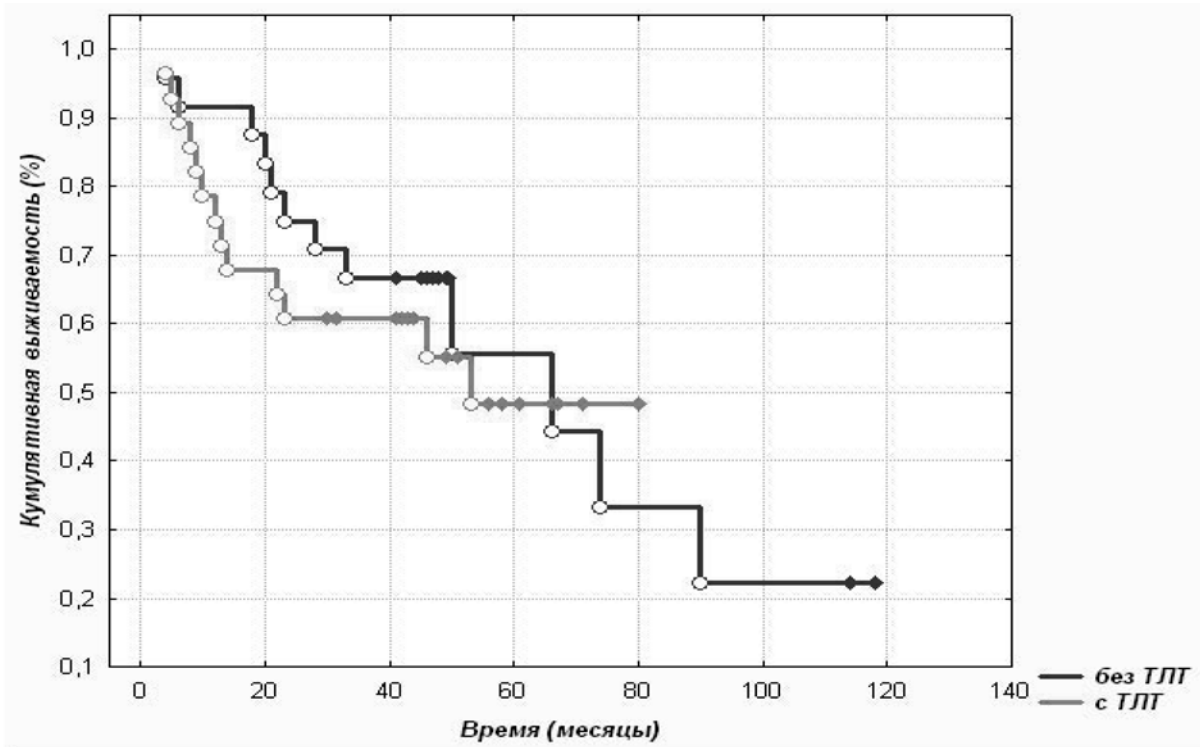
ка сердца является наиболее сильным предиктором отдаленной выживаемости после проведенной ТЛТ.

Еще более показательным были результаты сравнения отдаленного эффекта тромболиза в группах пациентов с ФВЛЖ выше и ниже 45%. Оказалось, что у больных с фракцией изгнания ЛЖ более 45%, проведение ТЛТ статистически значительно повышает десяти-

летнюю выживаемость в сравнении с пациентами с такой же ФВ (рис. 3).

Интересно, что кривые Каплана-Мейера больных, у которых после ТЛТ фракция изгнания осталась меньше 45% и пациентов с такой же ФВ после инфаркта миокарда, которым тромболизис не проводился, практически не расходились (рис. 4).

Нами также изучался суммарный показатель, наз-



**Рис 4.** Кумулятивная выживаемость больных с и без ТЛТ с ФВ меньше 45%.

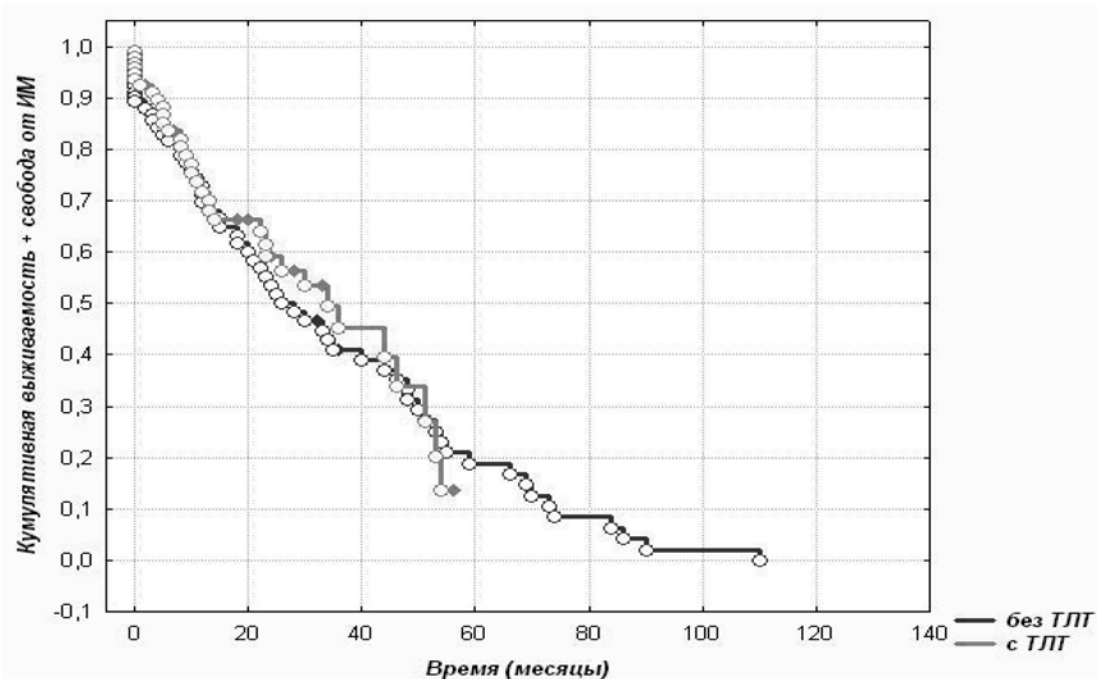


Рис 5. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ.

ванный «кумулятивная выживаемость + свобода от повторного инфаркта миокарда», с помощью которого сравнивалась возможность пациентов дожить до определенного срока без смертельных сердечно-сосудистых событий или без нефатального инфаркта миокарда. Из рис. 5 становится понятно, что лечение стрептокиназой больных ОИМ не улучшает этот показатель во всей популяции обследованных нами па-

циентов. Это, к сожалению, также говорит о том, что число повторных инфарктов за десять лет было больше в группе пациентов, получивших лечение ТЛТ.

В то же время проведение многогруппового монофакторного анализа показало, что фактором хорошего прогноза остается высокая ФВ. У пациентов (и мужского, и женского пола), у которых фракция изгнания ЛЖ была больше 60%, кривые Каплана-Мейе-

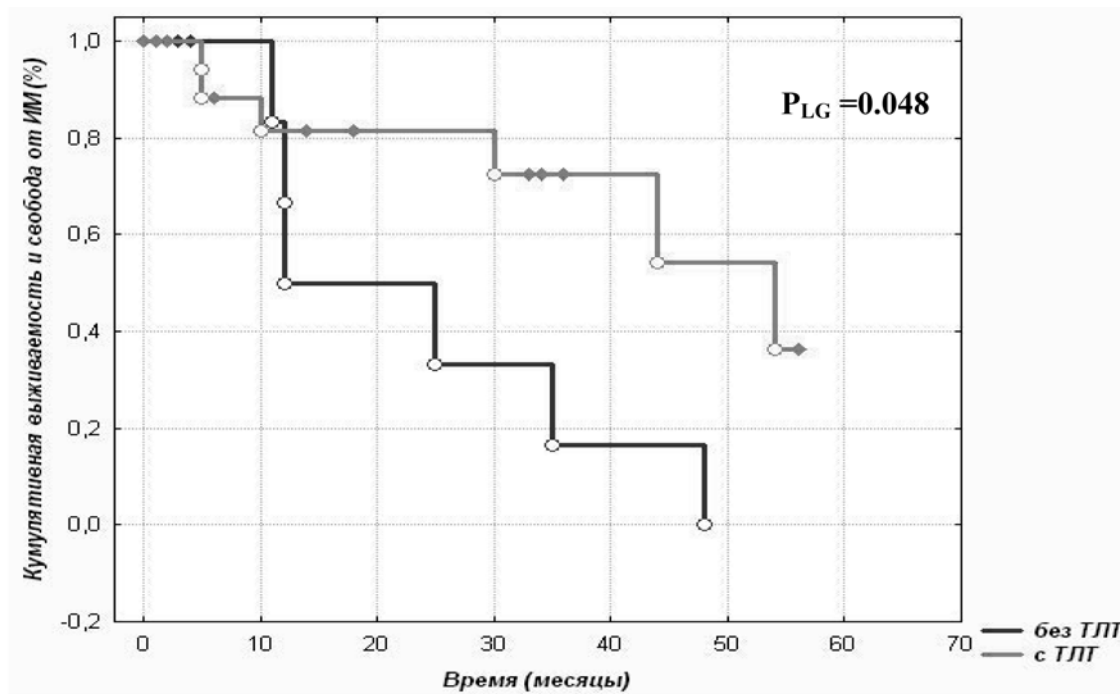


Рис 6. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ и ФВ больше 60%.

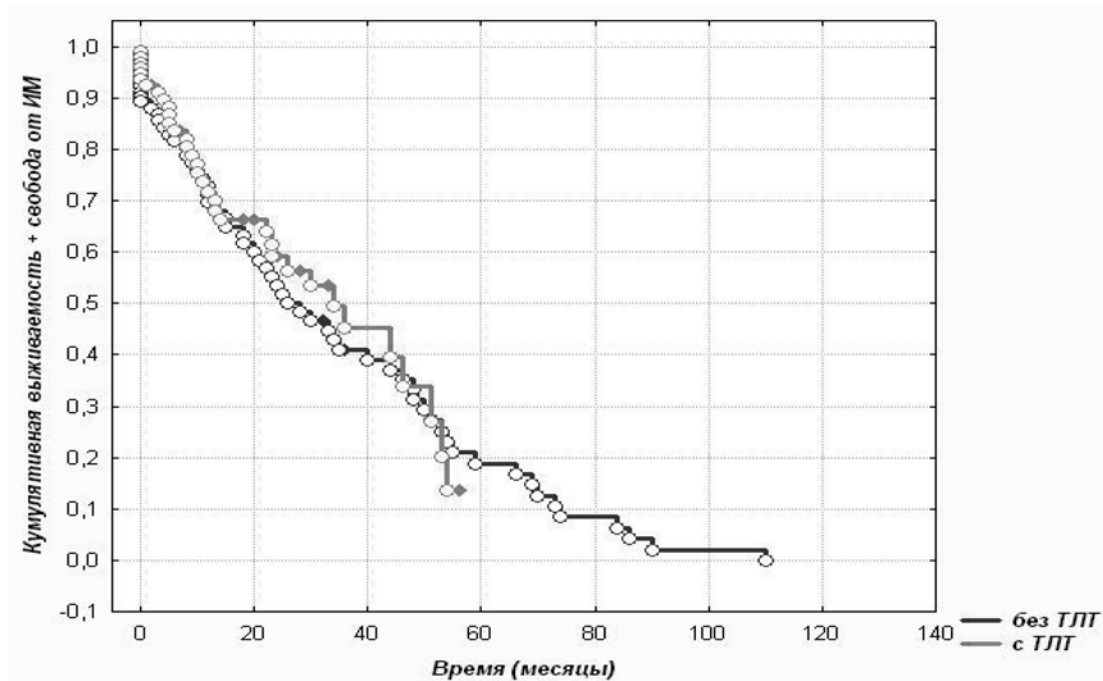


Рис 7. Кумулятивная выживаемость и свобода от повторного ОИМ больных с и без ТЛТ и ФВ меньше 45%.

ра, характеризующие кумулятивную выживаемость и отсутствие нефатального ОИМ, статистически значительно расходились, хотя бы по одному критерию (рис. 6).

Показательно, что у пациентов, у которых, несмотря на проведенную ТЛТ, осталась низкая фракция изгнания, описываемый показатель был даже статистически значительно хуже, чем у больных, у которых ФВ была ниже 45% и которым не проводился тромболизис (рис. 7).

Таким образом, нами показано, что тромболизис, проведенный с помощью стрептазы, оказывает определенное положительное действие и в отдаленном постинфарктном периоде. Этот эффект, в основном, проявляется в увеличении продолжительности жизни, но не предотвращает повторный ОИМ. Тем не менее, за 10 лет после ОИМ умерло 25% пациентов, получавших лечение стрептазой, в то время как без ТЛТ в отдаленном периоде погибло 47,2%, т.е. почти в два раза больше. Это говорит о том, что без хирургической реваскуляризации тромболизис спасает от смерти значительную часть пациентов. В то же время, наличие большого количества инфарктов после тромболизиса, плохой прогноз больных с низкой

фракцией выброса ЛЖ делает необходимым проведение хирургической реваскуляризации таким пациентам. Мы полагаем, что, несмотря на относительно небольшой обследованный контингент, длительность исследования делает наши выводы достаточно достоверными.

### Выводы

1. Проведение тромболизиса достоверно увеличивает отдаленную (десятилетнюю) выживаемость пациентов с ОИМ.
2. Эффект тромболизиса наиболее выражен в популяции мужчин с передним ОИМ.
3. Наиболее благоприятным фактором повышения десятилетней выживаемости после проведения тромболизиса при ОИМ является ФВЛЖ > 45%, а выживаемости и свободы от повторного инфаркта — ФВЛЖ > 60%.
4. Прогноз после проведенного тромболизиса наиболее плохой у пациентов с ФИ < 45%; и хуже прогноза пациентов с ФИ < 45%, которым тромболизис не проводился.

### Литература

1. Крыжановский В. А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология, 2001, Т. 41, № 6, С 67 – 79.
2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность, 2003, Т. 7, № 2, С 107 - 110.
3. Brener S.J., Vrobel T.R., Lopez J.F. et al. INTRO AMI: marked enhancement of arterial patency with eptifibatid and low dose TPA in acute myocardial infarction (Abstr.) // Circulation. – 1999 – Vol. 100 (Suppl. I) – P. 649.
4. Gilon D., Leitersdorf I., Gotsman M.S. et al. Reduction of congestive heart failure symptoms by very early fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: a long term follow up // Am. Heart J. - 2000. - Vol. 139. - P. 1096 - 1100.
5. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда // Сердце, 2002, № 1, С 9 – 12.
6. Пархоменко А.Н., Соколов Ю.Н., Иркин О.И и др. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: новые возможности восстановления коронарной и тканевой перфузии / Сб.

- Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев, 2003, 15 - 19.
7. Collins R., Peto R., Baigent V.M. et al. Aspirin, heparin and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* - 1997. - Vol. 336 - P. 847 - 860.
  8. Рябова Т.Р., Рябов В.В., Соколов А.А. и др. Роль раннего ремоделирования левого желудочка в формировании хронической сердечной недостаточности у больных с острым передним инфарктом миокарда // *Сердечная недостаточность*, 2003, № 3, С, 130 -133.
  9. Cerisano G., Bolognese L., Carrabba N. et al. Doppler Derived Mitral Deceleration Time an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99.—P. 230—236.
  10. Gabsboll N., Torp Pedersen C., Hoiland Carlsen P.F. Inhospital heart failure, first year ventricular dilatation and 10 year survival after acute myocardial infarction // *Eur. J. Heart Fail.*— 2001.— Vol. 3.— P. 91—96.
  11. Sanchis J., Bodf V., Insa L.D. et al. Predictor of early and late left ventricular remodeling after acute myocardial infarction // *Clin. Cardiol.*— 1999.— Vol. 22.— P. 581—586.
  12. Sakai Y., Tsunoda K., Ishibashi I. et al. Time course of left ventricular remodeling after myocardial infarction. A two dimensional echocardiographic study // *Jpn. Circ. J.*—2000.— Vol. 64.— P.421—429.
  13. Князькова И.И. Влияние системного тромболиза на постинфарктное ремоделирование левого желудочка // Харьковский государственный медицинский университет, 2001, С 15 - 19.
  14. Rao AK, Pratt C, Berke A. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial—phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase // *Am. Heart. J.* 1998 Jan.;135(1):29-37.
  15. Tracy RP, Kleiman NS, Thompson B. et al. Relation of coagulation parameters to patency and recurrent ischemia in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase II Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988 Jan.;11(1):1-11.
  16. Montgomery H., Speechley-Dick M.E. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:673 - 82.
  17. GISSI-I (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction) // *Lancet* 1986: 397—402.
  18. Topol E.J., Schmaier A.H. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:775 - 82.