

Миленькина С. Г., Белогуров А. А., Дельвер Е. П., Староверов И. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

ФАРМАКОИНВАЗИВНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В статье представлены основные данные о фармакоинвазивном подходе при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Современные рекомендации отдают предпочтение первичному чрескожному коронарному вмешательству, однако как в Российской Федерации, так и за рубежом есть ряд особенностей (логистические проблемы, особенности оснащения медицинских учреждений), которые нередко препятствуют своевременному выполнению эндоваскулярного лечения. В таких случаях тромболитическая терапия, впоследствии дополненная чрескожным коронарным вмешательством, может оказаться наиболее эффективной стратегией, цель которой – максимально раннее восстановление коронарной перфузии. В статье рассмотрены результаты основных исследований такого подхода, а также данные о применении тромболитической терапии отечественным препаратом третьего поколения рекомбинантная проурокиназа.

Ключевые слова	острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, фармакоинвазивный подход, рекомбинантная проурокиназа
Для цитирования	Milenkina S.G., Belogurov A.A., Delver E.P., Staroverov I.I. Pharmacoinvasive Approach to the Treatment of Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Current State of the Problem. <i>Kardiologiya</i> . [Russian: Миленькина С.Г., Белогуров А.А., Дельвер Е.П., Староверов И.И. Фармакоинвазивный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Современное состояние проблемы. <i>Кардиология</i> .] 2020;60(1):62–69.
Автор для переписки	Миленькина Софья Григорьевна. E-mail: baranova.sg@gmail.com

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – наиболее тяжелый вариант развития острого коронарного синдрома (ОКС), патогенетическим субстратом которого является окклюзия просвета коронарной артерии тромботическими массами. Пациентам с ИМпST необходимо максимально быстро начать реперфузионную терапию, чтобы сократить время ишемии миокарда. В настоящее время доступны два варианта реперфузии инфарктсвязанной артерии (ИСА): чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и тромболитическая терапия (ТЛТ).

При этом кардиологи активно дискутируют, закончилась ли эпоха ТЛТ. Основным аргументом против медикаментозного способа реперфузии служит появление современных методов лечения больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), таких как транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) и стентирование коронарных артерий.

Единым представляется подход к лечению больных с ИМпST среди мировых кардиологических сообществ ACCF/АНА, ESC:

- первичное ЧКВ должно быть проведено пациенту с ИМпST в течение 120 мин после первого контакта с медицинским работником;
- если первичное ЧКВ невозможно провести в рекомендованный временной интервал, следует начать ТЛТ (как на догоспитальном этапе, так и в стационаре), с немедленной транспортировкой пациента для выполнения ЧКВ [1, 2].

Применение фармакологического метода лечения (ТЛТ) вместе с механическим (ЧКВ) известно как фармакоинвазивная стратегия.

По данным Росстата, ОИМ развивается у 168 человек на 100 тыс. населения, однако ЧКВ, согласно различным статистическим данным, выполняется далеко не каждому пациенту с ОИМ [3]. Регистр «РЕКОРД-3», в котором анализировались данные из 21 региона России, свидетельствует, что частота выполнения первичного ЧКВ составляет 39%, ТЛТ проводится в 32,1%, фармакоинвазивный подход применяется в 52% случаев у пациентов с ИМпST. Техническая возможность выполнить ЧКВ в 1-е сутки ОИМ среди центров, включенных в регистр, была доступна только в 51% случаев. В регистре почти 1/3 пациентов реперфузионное лечение не проводилось. Время от поступления в стационар до проведения первичного ЧКВ в 1/3 случаев составило более 90 мин, что превышает рекомендуемый временной интервал [4].

Очевидно, что именно время до начала восстановления кровотока в ИСА, а не собственно метод реперфузии, в первые часы определяет выживаемость пациентов с ИМпST. Своевременное проведение ТЛТ является приемлемым стандартом оказания помощи при ИМпST. Связь повышения задержки реперфузии коррелирует со статистически значимым ростом смертности [5].

Проблемы со своевременной транспортировкой пациента с ИМпST в стационар с лабораторией для выполнения эндоваскулярных вмешательств, работающей круглосуточно, существуют во многих регионах, как в Рос-

сийской Федерации, так и за ее пределами. Таким образом, с учетом логистических, территориальных, транспортных, финансовых и технических возможностей ТЛТ остается обоснованным методом реперфузионной терапии [6, 7].

Основные шаги в изучении фармакоинвазивной стратегии

Важным периодом в истории тромбозиса было внедрение ангиографического контроля эффективности ТЛТ в клинику, что впоследствии стало эталоном контроля в международных многоцентровых клинических исследованиях ТЛТ по протоколу TIMI. По результатам многочисленных исследований (AIMS, ASSET, ASSENT I–III, EMERAS, EMIP, GISSI–I, II, GREAT, ISAM, ISSIS-2, ISSIS-3, LATE, MITI, TEANAT, USIM), можно с уверенностью утверждать, что своевременное проведение ТЛТ в тех случаях, когда выполнение ЧКВ в рекомендованные сроки невозможно, статистически значимо снижает летальность от ИМпСТ, уменьшает риск развития осложнений данного заболевания [8].

Первые попытки исследовать фармакоинвазивную стратегию относятся к началу 80-х годов XX века, однако как использованные тромболитические препараты, так и схемы ТЛТ оказались несовершенными, а возможности ЧКВ ограничивались ТБКА. Первые исследования не дали достоверных результатов. Совершенствование технологий лечения больных с ИМпСТ позволило на новом уровне изучить фармакоинвазивный способ лечения.

В исследовании STREAM провели сравнение первичного ЧКВ с фармакоинвазивной стратегией у пациентов с ИМпСТ, которые поступили в течение 3 ч после появления первых симптомов и у которых не было возможности выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч [9]. В исследование были включены 1915 пациентов, 944 из них получили ТЛТ теноктеплазой с последующей коронарографией (КГ), остальным пациентам было проведено первичное ЧКВ.

STREAM стало первым клиническим исследованием, в котором удалось показать, что ТЛТ, проведенная на догоспитальном этапе, с последующим ЧКВ в интервале 3–24 ч может быть столь же эффективной, как и первичное ЧКВ. Частота первичной конечной точки – комбинации смерти от всех причин, кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ в течение 30 дней – была сопоставимой в группах первичного ЧКВ и теноктеплазы (14,3 и 12,4% соответственно; $p=0,21$). Снижение частоты первичной конечной точки в группе фармакоинвазивной стратегии было достигнуто в основном за счет снижения риска развития кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности. Следует отметить, что лучшие результаты были достигнуты у пациентов с нижним ИМ. Это может объясняться данными, полученными в более ранних исследованиях, согласно которым фибрино-

литическая терапия приводит к лучшему восстановлению проходимости правой коронарной артерии по сравнению с левой коронарной артерией. Авторы испытания отметили возрастание числа случаев геморрагических инсультов у пациентов старше 75 лет на фоне ТЛТ. После уменьшения дозы теноктеплазы в 2 раза частота развития геморрагических осложнений в обеих группах оказалась сопоставимой. Через год после проведения исследования сердечно-сосудистая смертность в обеих группах оказалась одинаковой и составила 5,9 и 6,3% соответственно. Таким образом, выполнение ТЛТ на догоспитальном этапе в сочетании со своевременно выполненным ЧКВ приводит к эффективной реперфузии миокарда у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития ИМ, но у которых выполнение первичного ЧКВ в рекомендованные сроки невозможно.

Эффективность как первичного ЧКВ, так и ТЛТ, уменьшается в зависимости от длительности промежутка времени с появления симптомов, тем не менее возможность восстановить проходимость сосуда выше у ЧКВ. В случае, если в течение 2 ч выполнение ЧКВ невозможно, необходимо проведение ТЛТ. Ряд клинических исследований показал, что исходы лечения пациентов с ранним началом ТЛТ не уступают ЧКВ.

В венском исследовании CAPTIM ($n=840$) сравнивали догоспитальную ТЛТ с последующей транспортировкой пациентов в специализированный центр для выполнения ЧКВ [10]. Оказалось, если рандомизация проведена в течение 2 ч после появления симптомов, то 30-дневная летальность в группе первичного ЧКВ была выше, чем в группе догоспитальной ТЛТ (5,7% против 2,2% соответственно; $p=0,058$). Динамика данного показателя была обратной, если пациенты были рандомизированы спустя более 2 ч от начала болезни (3,7% против 5,9% соответственно; $p=0,47$). Анализ данных за 5-летний период дал аналогичные результаты, т.е. 5-летняя летальность в группе пациентов с догоспитальной ТЛТ была более низкой по сравнению с первичным ЧКВ (5,8% против 11,1% соответственно; отношение рисков 0,50 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,25 до 0,97; $p=0,04$). Однако в группе пациентов, которых рандомизировали позднее 2 ч от начала болезни, подобной динамики не отмечено (14,5% против 14,4%, соответственно; отношение рисков 1,02 при 95% ДИ от 0,25 до 1,75; $p=0,92$) [10, 11].

В исследовании PRAGUE-2 ($n=850$) анализировали результаты лечения больных, поступивших в центры без возможности выполнения ЧКВ [12]. При сравнении группы пациентов, которым проводили ТЛТ при поступлении, с группой пациентов, которым было выполнено первичное ЧКВ после перевода в специализированный стационар, достоверных различий по смертности не выявлено, однако отмечался тренд в пользу первичного ЧКВ

(30-дневная летальность составила 6,8% против 10,0%; $p=0,12$). У пациентов, рандомизированных в течение 3 ч после появления симптомов, смертность была сопоставима в обеих группах (первичное ЧКВ – 7,2%, фибринолизис – 7,4%). После анализа полученных данных эксперты пришли к заключению, что, несмотря на проведение медикаментозного тромболизиса, необходимо выполнить ЧКВ, вне зависимости от результатов ТЛТ [13].

В протокол GRACIA-I были включены 500 пациентов, которым либо было выполнено отсроченное ЧКВ (через 6–24 ч после ТЛТ, в среднем через 17 ч), либо проведено консервативное лечение [14]. Оказалось, что обязательное выполнение ЧКВ приводит к снижению летальности, частоты повторных ИМ, а также случаев повторной реваскуляризации в течение 1 года (отношение рисков 0,44; 95% ДИ от 0,28 до 0,70) [15].

Сходные результаты были получены по данным исследований CAPITAL-AMI и SIAM-III [16, 17]. В исследовании GRACIA-II, в котором пациентам с ИМпСТ в первые 12 ч были проведены ТЛТ тенектеплазой, а затем ЧКВ через 3–12 ч, показано, что тромболизис с последующим ЧКВ так же эффективен, как и первичное ЧКВ [18].

Однако в исследовании FINESSE получены результаты, не поддерживающие фармакоинвазивный подход. В исследовании 2452 больных были рандомизированы в 3 группы: первичное ЧКВ, введение абциксимаба до ЧКВ и введение ретеплазы и абциксимаба до ЧКВ [19]. Выполнение обязательного ЧКВ после введения ретеплазы не уменьшило частоту развития ишемических осложнений, но повысило частоту развития геморрагических осложнений. Следует отметить, что доза ретеплазы была в 2 раза меньше официально рекомендованной, а применение блокатора рецепторов IIВ/IIА до КГ не является общепринятой тактикой и может быть причиной избыточного числа кровотечений. Эти факты существенно ограничивают выводы проведенного испытания.

В исследовании CARESS-in-AMI ($n=600$) показано, что немедленное выполнение ЧКВ предпочтительнее спасительного ЧКВ после ТЛТ. У 86% от общего числа пациентов было выполнено экстренное ЧКВ, тогда как в группе спасительного ЧКВ было проведено только 30% вмешательств [20]. Обращает внимание, что в группе ЧКВ, выполненного после ТЛТ, отмечено значительное снижение частоты достигнутых первичных конечных точек (смерть, повторный ИМ или рецидив ишемии миокарда в течение 30 дней) – 10,7% против 4,4% ($p=0,005$). Время от начала ТЛТ до начала ЧКВ составило 135 мин в группе, где ЧКВ выполняли в обязательном порядке. Ограничениями этого исследования являются доза ретеплазы (нестандартная для общепринятых протоколов проведения ТЛТ) и проведение тромболизиса в стационаре.

В настоящее время преимущественно используется догоспитальная ТЛТ [21].

В исследовании NORDISTEMI ($n=266$) провели сравнение эффективности различных стратегий [22]. Пациентам с ИМпСТ, в случае, если выполнение ЧКВ было невозможно, проводилась догоспитальная ТЛТ тенектеплазой. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенты после рандомизации немедленно переводились в специализированные центры, где выполнялось ЧКВ, во 2-й группе продолжалось консервативное лечение, а перевод в специализированный центр осуществлялся только в случае ухудшения состояния. Среднее время транспортировки пациента в специализированный стационар после проведения ТЛТ составило 130 мин. Результаты исследования показали, что частота смерти/повторного инфаркта/повторного инсульта при фармакоинвазивном подходе оказалась ниже: 6,0% против 15,9% ($p=0,01$) [22].

В исследовании TRANSFER-AMI ($n=1059$) в первые 12 ч от развития ИМпСТ проводилась ТЛТ. Ряд больных транспортировали в центр с возможностью проведения ЧКВ в течение 6 ч, оставшимся выполнена спасительное ЧКВ. Количество достигнутых первичных конечных точек (повторный ИМ, застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок) было статистически значимо меньше в группе фармакоинвазивной стратегии [23]. У больных было отмечено снижение частоты повторных эпизодов ишемии миокарда и/или развития инфарктов (11,0% против 17,2%; 95% ДИ от 0,47 до 0,87; $p=0,004$). Частота развития кровотечений не различалась. Неоправданные отсрочки могут быть пагубными для большинства пациентов с ИМпСТ, поэтому у них оправдано проведение ТЛТ+ЧКВ с использованием современных тромболитических препаратов. Тем не менее не надо забывать, что продолжительность симптомов является главным фактором в выборе реперфузионной стратегии для пациентов с ИМ [24].

Таким образом, упомянутые исследования показали, что быстрое выполнение ЧКВ после ТЛТ по сравнению с изолированной ТЛТ приводит к улучшению клинических результатов. Исследование REACT подтвердило, что существует польза от проведения спасительного ЧКВ в отсутствие косвенных признаков реперфузии по ЭКГ после ТЛТ. Исследования GRACIA-I, CAPITAL-AMI, SIAM-III, CARESS и TRANSFER-AMI показали, что результаты немедленного проведения ЧКВ превосходят спасительное ЧКВ, а исследование WEST – что ТЛТ в сочетании с ЧКВ приводила к лучшим клиническим результатам, аналогичным таковым после первичного ЧКВ [25].

Французский регистр USIC-2000 ($n=1922$) показал, что реперфузионная терапия не была проведена у 49% больных. Из числа пациентов, которым реперфузион-

ная терапия была проведена, у 18% выполнялся догоспитальный тромболизис, у 27% – госпитальный тромболизис, а у 44% – первичное ЧКВ. Госпитальная летальность в группе догоспитальной ТЛТ составила 3,3%, в группе госпитальной ТЛТ – 8,0%, в группе первичного ЧКВ – 6,7% и в группе пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия, – 12%. При скрининговом обследовании через 1 год выживаемость составила 94% в группе догоспитальной ТЛТ, 89% при госпитальной ТЛТ и первичном ЧКВ, 70% в группе без реперфузионной терапии. По итогам исследования, пациенты, которым проводилась догоспитальная ТЛТ, имели лучшие исходы, особенно в случае, если они были госпитализированы в течение первых 3,5 ч заболевания [26].

Следует упомянуть еще об одном французском регистре FAST-MI, в котором сравнивались эффекты первичного ЧКВ с фармакоинвазивным подходом (1714 пациентов с ИМпСТ) [27]. Более чем 60% больных проводилась реперфузионная терапия, 33% – первичное ЧКВ, 29% – ТЛТ (из них у 18% – на догоспитальном этапе). Период от появления симптомов до начала реперфузионной терапии был значительно короче в группе ТЛТ (среднее время 130 мин против 300 мин в группе первичного ЧКВ; 110 мин при догоспитальной ТЛТ, 195 мин при госпитальной ТЛТ). После ТЛТ у 96% больных проводилось ЧКВ, а у 84% – одномоментный переход на ТБКА со стентированием. Госпитальная летальность в группе пациентов, которым выполнялась ТЛТ, составила 4,3% (3,3% в группе догоспитальной ТЛТ, 6,1% при госпитальной ТЛТ), а в группе первичного ЧКВ – 5,0%. Госпитальная летальность пациентов без реперфузионной терапии составила 9,5%; 30-дневная летальность была сопоставима в группах первичного ЧКВ и ТЛТ (4,5% против 4,4%; $p=0,92$) в случае, если реперфузионная терапия начиналась не позднее 6 ч от начала симптомов. Если реперфузионная терапия начиналась позже, то в группе ТЛТ летальность возрастала в большей степени, чем в группе ЧКВ (7,7% против 5,7%; $p=0,58$). Годичная выживаемость составила 94% в группе ТЛТ (92% при госпитальной ТЛТ, 95% при догоспитальной ТЛТ), 92% в группе первичного ЧКВ ($p=0,31$); после применения непараметрического метода отбора, подобного по вероятности, годичная выживаемость составила 94% в группе ТЛТ и 93% в группе первичного ЧКВ [28, 29].

За последние 10 лет опубликован целый ряд исследований из разных стран, результаты которых единогласно свидетельствуют в пользу эффективности фармакоинвазивной стратегии в случаях, когда необходимо восстановить перфузию миокарда, но не удается выполнить ЧКВ в рекомендованные сроки после первого медицинского контакта [30–36].



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3²
Снижает количество госпитализаций³
Улучшает функцию миокарда⁴

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Эспиро

²Pitt Bet. Eur J Heart Fail/2006;8:295-301.

³Zannadetal., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

⁴Udelson.JP., Circ. Heart Fail. 2010;3:347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО Польша
 АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
 г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

В ряде работ доказано снижение госпитальной летальности при использовании фармакоинвазивного подхода в условиях работы сердечно-сосудистых центров Российской Федерации [37].

В 2017 г. Европейское общество кардиологов опубликовало очередные обновленные Рекомендации по ведению пациентов с ИМпСТ, и в 2018 г. – рекомендации по реперфузионной терапии, где по-прежнему ТЛТ остается приоритетным методом в случае невозможности своевременного проведения ЧКВ [2, 38].

Собственный опыт применения фармакоинвазивной стратегии с использованием тромболитического препарата III поколения рекомбинантная проурокиназа (пулолаза)

Мы оценили клиническую эффективность, безопасность и результаты лечения больных ИМ тромболитическим препаратом третьего поколения пулолазой на догоспитальном и госпитальном этапах при фармакоинвазивном подходе.

Всего в исследование включены 2478 пациентов с ИМпСТ в возрасте от 23 до 88 лет (средний возраст 60 лет), поступивших в отделение неотложной кардиологии в период с 2003 по 2013 г. Из них 1706 (68,8%) мужчин. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 1449 пациентов, которым проводилась ТЛТ пулолазой с последующим эндоваскулярным вмешательством, 2-я группа – 1029 пациентов, которым проводилась ТЛТ стрептокиназой (СК) с последующим эндоваскулярным вмешательством. В исследование были включены пациенты, у которых дозы и способ введения тромболитика строго соответствовали указанным в инструкции к препаратам. Сопутствующая антитромбоцитарная терапия проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям.

Оценку кровотока проводили по общепринятым критериям TIMI. Косвенные критерии реперфузии оценивали по динамике изменений на ЭКГ (снижение сегмента ST более 50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 60 мин от начала ТЛТ).

Анамнез и сопутствующие заболевания больных исследуемой группы и группы контроля были сопоставимы. Соотношение локализации ИМ (нижней и передней локализации) сопоставимо в обеих группах.

Всего из 2478 пациентов ТЛТ по показаниям была выполнена 2461 пациенту (99,31% от общего числа больных), у 17 пациентов ТЛТ была проведена ошибочно (диагноз ИМпСТ не подтвержден у 4 пациентов, наличие противопоказаний выявлено у 13 пациентов), все 17 случаев относятся к догоспитальному введению препарата. Все эти пациенты были исключены из анализа.

Биохимический и клинический анализы крови при поступлении у пациентов обеих групп не имели статистически значимых различий.

Время начала ТЛТ в обеих группах сопоставимо, так как в исследование включались только пациенты, которым проводилась реперфузионная терапия в течение первых 6 ч от начала основного заболевания. Среднее время от начала болей до начала ТЛТ составило 165 ± 15 мин, от начала болей до начала ЧКВ – 372 ± 22 мин. Время первый контакт с медицинским работником – начало ТЛТ, и дверь – баллон оказалось сопоставимым в обеих группах.

ЧКВ было выполнено в течение 90 мин от начала ТЛТ 34,4% больных, в течение 180 мин от начала ТЛТ – 80,6% от общего числа больных.

ТЛТ выполнялась преимущественно на догоспитальном этапе (77,1% в группе пулолазы и 59,5% в группе СК).

Косвенные критерии реперфузии по данным ЭКГ были достигнуты в 74,8% случаев в группе рекомбинантной проурокиназы (у 1073 пациентов из 1434).

Фармакоинвазивный подход был применен у 1239 (86,4%) пациентов в 1-й группе. В 13,6% случаев в рекомендованные сроки ЧКВ не выполнялось по причине отказа пациента или из-за отсутствия технических возможностей проведения вмешательства.

Реперфузия по данным КГ была достигнута в 72,1% случаев в группе рекомбинантной проурокиназы и в 54,5% случаев в группе СК. Выбор препарата для ТЛТ определял эффективность терапии.

Пациентам, у которых по результатам КГ была выявлена окклюзия ИСА, а также пациентам с гемодинамически значимыми стенозами в ИСА, было проведено эндоваскулярное лечение с оптимальным результатом (кровоток TIMI 2–3) в 99,4% случаев. ЧКВ в 0,6% случаев не было выполнено по ряду причин (выраженный кальциноз сосудов сердца, извитость коронарного русла, диаметр ИСА менее 2 мм и прочие технические сложности). В ходе госпитализации по показаниям пациентам проводились повторные ЧКВ.

Осложнения в виде малых кровотечений (преимущественно из мест пункции артерии, возникших в 1-е сутки основного заболевания, не вызвавших клинически значимого снижения уровня гемоглобина и не требующих гемотрансфузий) были выявлены в 3,7% случаев в группе пулолазы. Малые кровотечения в группе СК возникали в 11,46% случаев.

Большие кровотечения (со снижением концентрации гемоглобина более 5 г/дл или гематокрита более 15%/тампонада сердца/внутричерепные кровотечения) были отмечены у 0,03% пациентов в группе пулолазы и у 2,7% в группе СК.

Следует отметить, что язвенная болезнь желудка в анамнезе у пациентов с осложнением лечения в виде

больших кровотоков отмечалась в 100% случаев в группе пуролозы и в 66,7% в группе SK.

Повторная ТЛТ пуролозой в период пребывания больных в стационаре выполнялась в 0,6% случаев – в связи с реокклюзией ИСА в 0,04% случаев и тромбоза установленного в ИСА стента в 0,02% случаев пациентам обеих групп.

Выживаемость пациентов на момент выписки составила 98,1% в группе пуролозы и 98,0% в группе SK ($p > 0,1$).

Низкую госпитальную летальность можно связать с особенностью включения пациентов в исследование (включены только пациенты, ТЛТ которым была начата в первые 6 ч от начала основного заболевания), а также высоким уровнем оснащённости стационара (круглосуточная работа лаборатории эндоваскулярных методов лечения, ведение пациентов согласно клиническим рекомендациям).

Всем пациентам при выписке были назначены стандартная общепринятая терапия и рекомендации к наблюдению у кардиолога по месту жительства. В случае, если у пациентов в ходе госпитализации выявляли стенозы в других коронарных артериях, была рекомендована плановая реваскуляризация поражённого русла в адекватные сроки по показаниям.

Пациенты 1-й группы, госпитализированные в период с 2010 по 2013 г., включённые в исследование, проходили наблюдение через 1, 3 и 5 лет от момента развития ОИМ. Связь с пациентами или родственниками осуществляли по телефону с помощью анкетирования.

Телефонный контакт для оценки отдалённых результатов лечения через 1, 3 и 5 лет после выписки удалось установить в 96, 84 и 70% случаев соответственно.

Через год после выписки удалось получить информацию о 1197 больных из 1-й группы, 91,9% из них оказались живы, 8,1% пациентов умерли (см. табл. 1). В группе умерших сердечно-сосудистая причина смерти была подтверждена у 72% пациентов.

Через 3 года контакт удалось установить с 84% больных, общая летальность составила 14%, причём сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) как причина смерти установлены у 10,1% больных. Через 5 лет удалось полу-

чить информацию о 71% от общего количества пациентов, ССЗ как причина смерти были установлены в 14,2% случаев, а общая летальность составила 19,4% (табл. 1).

Тем не менее достоверно оценить отдалённые результаты не представляется возможным в связи с невозможностью проконтролировать частоту погрешности пациентов в регулярном приеме назначенной терапии, а также сомнительным контролем целевых показаний биохимических анализов (уровень липидов, глюкозы и пр.), особенностью течения сопутствующих заболеваний (распространённый атеросклероз, ожирение, нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т. д.) и другими состояниями, влияющими на выживаемость (пожилой возраст, травмы, новообразования, курение, злоупотребление алкоголем и т. д.).

Пуролоза проявила себя как эффективный и безопасный препарат при лечении больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, который может быть использован при фармакоинвазивном подходе к лечению ИМ в случае, если не представляется возможным доставить пациента в рентгеноперационную в адекватные сроки.

Заключение

Максимально раннее восстановление перфузии миокарда при остром инфаркте приводит к ограничению зоны повреждения миокарда, снижению риска осложнений заболевания, улучшению прогноза. Преимущества первичного чрескожного коронарного вмешательства при лечении больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST очевидны. Однако тромболитическая терапия не утратила своей актуальности, так как логистические проблемы, а также особенности организации работы медицинских учреждений, как в Российской Федерации, так и за рубежом, не позволяют повсеместно открыть доступные центры, оснащенные лабораториями для эндоваскулярных вмешательств с возможностью выполнения процедуры всем нуждающимся в рекомендованные сроки. В рекомендациях Канадской ассоциации кардиологов определено указывается, что фармакоинвазивная стратегия может быть альтернативой чрескожному коронарному вмешательству у пациентов с ранним началом заболевания (<3 ч) в отсутствие противопоказаний к тромболитической терапии.

Именно поэтому в наши дни актуальным остается применение тромболитических препаратов на догоспитальном этапе в качестве первого этапа фармакоинвазивной стратегии.

Результаты многочисленных исследований, проведенных в Европе, Азии и США, подтвердили эффективность и безопасность фармакоинвазивного подхода. Результаты применения фармакоинвазивной стратегии

Таблица 1. Летальность пациентов (группа пуролозы) через 1, 3 и 5 лет после ИМ и фармакоинвазивной стратегии лечения

Летальность, %	1 год	3 года	5 лет	p
Общая	8,1	14,6	19,4	нд
Летальность от ССЗ	5,9	10,1	14,2	нд
Летальность от иных причин	2,2	4,5	5,2	нд

ИМ – инфаркт миокарда; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; нд – недостаточно.

сопоставимы по ранней и годичной летальности с результатами лечения пациентов, которым выполнялось первичное чрескожное коронарное вмешательство. Исследования, затронувшие применение тромболитической терапии с последующим чрескожным коронарным вмешательством, помогли в формулировке показаний к фармакоинвазивному подходу, критериев выбора препарата для тромболитической терапии, определили оптимальные временные промежутки для каждого из этапов, а также адекватную терапию.

Фармакоинвазивная стратегия лечения больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST может быть рекомендована во всех регионах, где нет возможности

для выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства в адекватные сроки. Препарат для тромболитической терапии должен соответствовать современным требованиям. Рекомбинантная проурокиназа является не только одним из самых распространенных препаратов, выигрывающим по эффективности по сравнению с аналогами, но и соответствует требованиям, предъявляемым к тромболитическим препаратам не только в Российской Федерации, но и в Европе.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 24.06.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(4):e78–140. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.019
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2017. Statistical book. -M.: Rosstat;2017. - 170 p. [Russian: Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]. ISBN 978-5-89476-448-1
- Erlikh A.D., N. E. Bauman Municipal Clinical Hospital #29 at the Moscow Department of Health Care. How “Real Life” Treatment of Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Has Changed During Recent Several Years (Data From a Series of the Russian RECORD Registries). *Kardiologiya*. 2018;58(7):23–31. [Russian: Эрлих А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров “РЕКОРД”). *Кардиология*. 2018;58(7):23–31]. DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10140
- Poponina T.M., Poponina Yu.S., Vasilyev A.G. Risks and benefits of reperfusion strategies in acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;15(5):103–15. [Russian: Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Васильев А.Г. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2010;15(5):103–15]
- Armstrong PW, Van de Werf F. No STEMI left behind. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2014;62(6):469–70. PMID: 25856910
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction: A Meta-analysis. *JAMA*. 2000;283(20):2686–92. DOI: 10.1001/jama.283.20.2686
- Johanson P, Fu Y, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Wallentin L et al. ST Resolution 1 Hour After Fibrinolysis for Prediction of Myocardial Infarct Size: Insights from ASSENT 3. *The American Journal of Cardiology*. 2009;103(2):154–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.054
- Sinnavee PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmac-Invasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-Year Mortality Follow-Up. *Circulation*. 2014;130(14):1139–45. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570
- Bonnefoy E, Steg PG, Bouillon-B, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European Heart Journal*. 2009;30(13):1598–606. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp156
- Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Bouillon-B, Armstrong PW. 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. *American Heart Journal*. 2011;161(2):283–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.033
- Perez de Arenaza D, Taneja AK, Flather M. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction (PRAGUE-2 trial). *European Heart Journal*. 2003;24(19):1798. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.06.001
- Widimský P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *European Heart Journal*. 2003;24(1):94–104. DOI: 10.1016/S0195-668X(02)00468-2
- Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;364(9439):1045–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17059-1
- Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): A randomized controlled trial. *ACC Current Journal Review*. 2004;13(12):35. DOI: 10.1016/j.jaccreview.2004.11.044
- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):417–24. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.042
- Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):634–41. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00763-0
- Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation:

- the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *European Heart Journal*. 2007;28(8):949–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl461
19. Janssens L, Heart Centre, Department of Cardiology, Imeldahospital, 2820 Bonheiden, Belgium. E: luc.janssens.cardio@telenet.be. Early Treatment of ST-segment-elevation Myocardial Infarction Incorporating Results of the FINESSE Trial. *European Cardiology Review*. 2009;5(1):85–90. DOI: 10.15420/ECR.2009.5.1.85
20. Di Mario C, Bolognese L, Maillard L, Dudek D, Gambarati G, Manari A et al. Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI). *American Heart Journal*. 2004;148(3):378–85. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.038
21. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2008;371(9612):559–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60268-8
22. Böhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances results of the NORDIS-TEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(2):102–10. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.007
23. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA et al. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(26):2705–18. DOI: 10.1056/NEJMoa0808276
24. Arbel Y, Ko DT, Yan AT, Cantor WJ, Bagai A, Koh M et al. Long-term Follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(6):736–43. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.02.005
25. Shiomi H, Morimoto T, Kitaguchi S, Nakagawa Y, Ishii K, Haruna Y et al. The ReACT Trial: Randomized Evaluation of Routine Follow-up Coronary Angiography After Percutaneous Coronary Intervention Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(2):109–17. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.10.018
26. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, Sauval P, Hanania G, Goldstein P et al. Impact of Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction on 1-Year Outcome: Results From the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation*. 2004;110(14):1909–15. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143144.82338.36
27. Hanssen M, Cottin Y, Khalife K, Hammer L, Goldstein P, Puymirat E et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. FAST-MI 2010. *Heart*. 2012;98(9):699–705. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301700
28. Sinnaeve PR, Van de Werf F. Primary Percutaneous Coronary Intervention Not Always the Best Reperfusion Strategy? *Circulation*. 2014;129(16):1623–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009226
29. Rodriguez-Granillo GA, Rodriguez AE, Milei J. Letter by Rodriguez-Granillo et al Regarding Article, “Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015”. *Circulation*. 2018;137(21):2305–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033093
30. Helal AM, Shaheen SM, Elhammady WA, Ahmed MI, Abdel-Hakim AS, Allam LE. Primary PCI versus pharmacoinvasive strategy for ST elevation myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculture*. 2018;21:87–93. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.10.006
31. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L, RIKS-HIA Registry for the. Long-term Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention vs Prehospital and In-Hospital Thrombolysis for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA*. 2006;296(14):1749–56. DOI: 10.1001/jama.296.14.1749
32. French WJ, Reddy VS, Barron HV. Transforming Quality of Care and Improving Outcomes After Acute MI: Lessons From the National Registry of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2012;308(8):771. DOI: 10.1001/jama.2012.9500
33. Khan JN, Razvi N, Nazir SA, Singh A, Masca NG, Gershlick AH et al. Prevalence and extent of infarct and microvascular obstruction following different reperfusion therapies in ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16(1):38. DOI: 10.1186/1532-429X-16-38
34. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score–Matched Analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(9):e003508. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003508
35. Rashid MK, Guron N, Bernick J, Wells GA, Blondeau M, Chong A-Y et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2016;9(19):2014–20. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.004
36. Bodí V, Rumiz E, Merlos P, Nunez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV et al. One-Week and 6-Month Cardiovascular Magnetic Resonance Outcome of the Pharmacoinvasive Strategy and Primary Angioplasty for the Reperfusion of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(2):111–20. DOI: 10.1016/j.recresp.2010.10.008
37. Sadykov T.T., Samko A.N., Staroverov I.I. In-hospital outcomes of pharmacoinvasive approach in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2(15):23–32. [Russian: Садыков Т.Т., Самко А.Н., Староверов И.И. Госпитальные результаты фармакоинвазивного подхода у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;2(15):23–32]
38. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394