

Н. Н. Ярошно, З. Г. Бондарева, И. М. Митрофанов, О. В. Морозова, Г. Б. Терентьева,
А. В. Патрикеев, С. Н. Бескровный, А. А. Бураков

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОЦЕНКА И ПРОГНОЗЫ

Новосибирская государственная медицинская академия МЗ РФ
ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
Муниципальная клиническая больница № 34, Новосибирск

У 221 больного с острым инфарктом миокарда (ОИМ), получивших лечение стрептазой, проанализированы основные осложнения как острейшего, так и всего госпитального периода заболевания, изменение активности кардиоспецифических ферментов (КСФ) в зависимости от качественной динамики сегмента ST через 1 час после введения стрептазы. Методом корреляционного анализа в группах больных с различной динамикой сегмента ST выявлены многочисленные достоверные связи между показателями центральной гемодинамики, определёнными методом доплерографии на 2, 15 и 30 сутки ИМ, летальностью, активностью КСФ и классом тяжести сердечной недостаточности. С помощью многомерного дискриминантного анализа сформированы качественная модель состоявшейся реперфузии и прогностическая модель выраженности сердечной недостаточности к 30-м суткам ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, электрокардиография, эхокардиография, лечение, тромбозис, модель, кардиоспецифические ферменты

Известно, что тромболитическая терапия (ТЛТ) является единственным нехирургическим методом открытия инфарктсвязанной артерии (ИСА), что позволяет считать введение тромболитика главным патогенетическим средством лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) [4, 8, 11]. В этой связи представляло интерес комплексно изучить клинико-функциональные особенности течения острого периода инфаркта после проведения ТЛТ, определить их прогностическую значимость и оценить эффективность состоявшейся реперфузии с помощью методов математического моделирования.

Методика. В исследование был включён 221 пациент с давностью ОИМ не более 6 часов на момент поступления в стационар. В качестве тромболитического агента была использована стрептокиназа в разовой дозе 1 500 000 ЕД фирмы "Хёхст" (Германия); в качестве антитромбина использовался гепарин. При проведении тромболитиза учитывались общепринятые показания и противопоказания, изложенные в рекомендациях АСА/АНА (1997 г.). Введение тромболитика производилось с помощью инфузomата в течение 40 минут, после чего продолжалась 48-часовая инфузия гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) через каждые 6–12 часов и поддержанием его значений в интервале 60–90 секунд.

У наблюдаемых больных были оценены все клинические проявления раннего и позднего реперфузионных периодов, изучены осложнения ОИМ на протяжении всего госпитального периода. Динамика ЭКГ оценивалась в 12 стандартных

и отведениях по Слапаку, которые записывались больным при поступлении и непосредственно перед введением тромболитика, через 1 час после введения стрептокиназы и ежедневно в течение первой недели заболевания.

Для оценки эффективности проведенного тромболитиза изучалась динамика ферментемии (КФК, МВ-КФК) через 8, 16, 24 часа ОИМ, в том числе и по времени регистрации ее пиков.

С целью изучения состояния центральной гемодинамики у 67 больных были проанализированы параметры, характеризующие систолическую функцию (СФ) и диастолическую функцию (ДФ) левого желудочка, полученные в трёх обследованиях методом эхокардиографии, в том числе конечнодиастолические размер и объём левого желудочка, его ударный объём, время изоволюметрического расслабления левого желудочка, время ускорения кровотока через лёгочную артерию и аорту [5, 6].

Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета программ "Statistica 5.5". Применялись методы дисперсионного, корреляционного, регрессионного, дискриминантного анализа и анализа сопряженности с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для анализа сопряженности применялся критерий χ^2 Пирсона, для оценки достоверности различий между двумя группами – t-критерий, а для множественного сравнения использовались F-критерий и критерий Ньюмена–Кейлса.

На основании полученных данных были разработаны прогностические квалификационные мо-

дели, характеризующие качество и эффективность проведенной ТЛТ.

В группу сравнения были включены 80 больных с острым Q-позитивным ИМ передней и нижней локализации, пролеченных в отделении кардиореанимации в этот же период времени, но не получавших ТЛТ.

Все пациенты получали стандартную терапию острого периода ОИМ, включающую аспирин, БАБ, и АПФ и нитраты по показаниям.

Группы обследованных больных были сопоставимы по половозрастной структуре, локализации ИМ, осложнениям при поступлении в стационар, а также по проводимой терапии.

Результаты. В целях оценки эффективности проведенной ТЛТ были изучены все осложнения раннего реперфузионного периода в группах сравнения.

Установлено, что такие аритмические осложнения ОИМ, как фибрилляция желудочков (ФЖ), желудочковая тахикардия (ЖТ), частая желудочковая экстрасистолия, встречается в 1,5–3,2 раза чаще в группе ТЛТ, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В период реперфузии зарегистрированы также частая суправентрикулярная экстрасистолия (7,7%), АВ-блокады I ст. (3,17%), ускоренный идиовентрикулярный ритм (УИВР) – 3,17 %, ритм АВ-соединения (1,8 %), а также эпизоды ареста синусового узла, которые в группе сравнения не наблюдались совсем. Появление грозных реперфузионных осложнений, несомненно, отягощают течение острейшего периода ОИМ, но именно эти клинические симптомы могут быть маркером восстановления кровотока в ИСА, подтверждением чему явилась сравнительная оценка осложнений госпитального периода ИМ в обеих группах.

Было показано, что в группе лечения отмечено достоверное снижение по сравнению с группой сравнения количества кардиогенных коллапсов в 2,1 раза ($p < 0,05$), кардиогенного шока II–III – в 1,96 раза ($p = 0,04$), острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) в 3,9 раза ($p = 0,01$), что существенно повлияло как на раннюю (24–48 часов), так и на 30-дневную летальность в остром периоде ИМ.

Установлено, что частота жизнеопасных аритмий и нарушений проводимости у этих больных в 3–7 раз меньше ($p = 0,007$), чем в группе сравнения, а ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС) – в 5 раз и, что особенно важно, рецидивы ОИМ осложняют его течение вдвое реже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Анализ осложнений ОИМ в обеих группах выявил факт уменьшения в динамике явлений сердечной недостаточности (СН) после ТЛТ: в группе сравнения NYHA I отмечена только у 35,62 % при выписке, в то время как в группе лечения она составляет уже 64,25 %; а NYHA III – 12,32 % в группе сравнения и 1,36 % – в группе ТЛТ. Разница в

полученных результатах высокодостоверна: $p = 0,02$ и $p = 0,004$ соответственно. Подобная клиническая динамика, очевидно, отражает увеличение сократительной способности миокарда к моменту выписки больных из стационара и также может косвенно свидетельствовать об улучшении кровотока в ИСА.

В качестве показателя не только эффективного, но и стойкого открытия ИСА нами были использованы показатели 30-дневной летальности, которые составили 12,2 % в группе тромболизиса при 24,1 % в контрольной группе.

Дальнейший анализ летальности с применением дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA) позволил установить, что группу риска с высокой достоверностью летального исхода составили больные старше 68 лет, малого роста (ниже 164 см), имеющие высокие суточные значения КФК ($2343,29 \pm 75,85$) и МВ-КФК ($180,31 \pm 45,58$) и тахикардия в течение первых суток заболевания ($86,89 \pm 3,45$).

При корреляционном анализе с использованием коэффициента ранговой корреляции R Спирмена также получены высокодостоверные связи средней силы между летальностью и тяжестью сердечной недостаточности при поступлении и в динамике ($R = 0,4$; $p = 0,0001$ и $R = 0,3$; $p = 0,0001$), наличием ангинозных болей в реперфузионный период ($R = 0,4$; $p = 0,01$), высокодостоверные связи с возрастом ($R = 0,3$; $p = 0,0001$), глубиной ИМ ($R = -0,35$; $p = 0,0001$), наличием рецидивов инфаркта ($R = 0,16$; $p = 0,01$). Выявлена слабая отрицательная связь между летальностью и гипертрофией левого желудочка в анамнезе ($R = -0,2$; $p = 0,00227$), позволяющая предполагать меньший риск наступления летального исхода у этих больных.

В целях оценки влияния ТЛТ на ЭКГ-динамику ОИМ все пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от вариантов динамики сегмента ST через 1 час после введения стрептазы.

Подгруппу 1 составили пациенты, у которых была отмечена 100 % динамика сегмента ST (полное возвращение его к изолинии в течение 1 часа после введения стрептокиназы). У пациентов этой подгруппы не отмечено ни одного случая летального исхода, рецидива ОИМ, ранней постинфарктной стенокардии и фатальных тахиаритмий.

Подгруппу 2 составили пациенты, у которых динамика сегмента ST через 1 час после введения тромболитика составила 99 % – 50 % от исходной. В этой подгруппе летальность составила 7,8 %, частота рецидивов – 5,5 %, а больных с Killip I было 74,5 %.

В подгруппу вошли пациенты, у которых динамика сегмента ST составила < 50 %, чему в остром периоде ОИМ соответствовала летальность 14 %, количество рецидивов – 5,9 %; пациентов с Killip I было 64,8 %.

Наиболее драматичной в плане осложнений острого периода заболевания оказалась подгруппа № 4 с продолжающейся после введения стрептокиназы парадоксальной элевацией сегмента ST. Летальность у этих больных составила 17,9 %, количество рецидивов – 10,7 %, а пациентов с Killip I было только 60,7 %.

Проведение множественного дисперсионного анализа позволило выявить достоверные различия между изучаемыми подгруппами, представленные в табл.

Таблица 1

Достоверные отличия между подгруппами с различной динамикой сегмента ST через 1 час после введения стрептазы по клиническим и параклиническим параметрам

Параметры	Подгруппы пациентов		
	1–2	1– (3)	1–4
Класс Killip после тромболиза	–	–	P=0,047
КФК через 8 ч	–	–	P<0,01
КФК через 16 ч	–	p<0,01	P<0,01
КФК через 24 ч	–	p<0,01	p=0,01
МВ-КФК через 8 ч	–	–	p=0,01
МВ-КФК через 16 ч	–	p<0,01	–
КДР левого желудочка (2-е сут.)	–	–	p=0,01
КДР левого желудочка (12–14 сут.)	–	–	p=0,01
КДО левого желудочка (12–14 сут.)	–	–	p=0,01
УО левого желудочка (2-е сут.)	p<0,01	–	p=0,01
Время ускорения кровотока через лёгочную артерию (28–30-е сут.)	–	–	p=0,01
Время ускорения кровотока через аорту (12–14-е сут.)	–	–	p=0,01
Время ускорения кровотока через аорту (28–30-е сут.)	–	–	p=0,01
Время изоволюметрического расслабления левого желудочка (2-е сут.)	p<0,01	–	p=0,01

Примечание. КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объём, УО – ударный объём.

Первоначально в группах больных с состоявшейся реперфузией и с ее отсутствием было выявлено 22 показателя, достоверно отличающихся по первичной информативной значимости. Затем с помощью аппарата многомерного дискриминантного анализа была рассчитана математическая модель состоявшейся реперфузии у пациентов с тромболитической терапией, включавшая в себя пять наиболее значимых параметров. В результате моделирования получены следующие классификационные функции:

$$\text{реперфузии нет} = 35.472 \times N1 + 5.589 \times N2 + 3.023 \times N3 + 10.513 \times N4 - 13.078 \times N5 - 236.412$$

$$\text{реперфузия есть} = 20.113 \times N1 + 3.632 \times N2 + 2.264 \times N3 + 7.889 \times N4 - 6.689 \times N5 - 154.589,$$

где $N1$ – динамика сегмента ST через 1 час после введения стрептазы (mV);

$N2$ – размер нижней полой вены (НПВ) на вдохе на вторые сутки ОИМ (мм);

$N3$ – частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое на вторые сутки заболевания (уд/мин);

$N4$ – индекс массы тела (ИМТ);

$N5$ – уровень общего холестерина крови в первые сутки заболевания (ммоль/л).

Таким образом, основными клиническими показателями, которые могут прогнозировать возникновение успешной реперфузии, оказались значения общего холестерина и ИМТ, определенные на момент поступления больного в стационар. Электрокардиографическими маркерами эффективности реперфузии явились динамика сегмента ST в течение первого часа после проведения ТЛТ и значение ЧСС, рассчитанное по интервалу RR этой же электрокардиограммы. Размер НПВ на вдохе, определяемый методом эхокардиографии на вторые сутки ОИМ, также может быть маркером эффективной реперфузии уже через сутки после проведения ТЛТ как показатель улучшения работы не только левых, но и правых отделов сердца, что стало возможным благодаря успешному открытию ИСА после проведения ТЛТ [1, 2].

Информативность модели составила 100%, что является хорошим результатом.

Аналогичным образом была получена прогностическая модель степени СН в функциональных классах (ФК) по NYHA, ожидаемой при выписке. По формулам определяют прогностические коэффициенты $K1$, $K2$ и $K3$, соответствующие I, II и III функциональным классам сердечной недостаточности по классификации NYHA. Выбирают коэффициент с наибольшим абсолютным значением и по нему прогнозируют состояние больного на 30-й день заболевания в соответствии с ФК сердечной недостаточности по классификации NYHA, к которому относится этот коэффициент:

$$K1 = 1.985 \times N + 0.728 \times N2 + 25.159 \times N3 + 59.796 \times N4 + 2.247 \times N5 + 1.073 \times N6 + 0.955 \times N7 - 123.07;$$

$$K2 = 2.75 \times N1 + 0.735 \times N2 + 12.663 \times N3 + 71.31 \times N4 + 2.579 \times N5 + 1.274 \times N6 + N7 - 155.262;$$

$$K3 = 1.34 \times N1 + 1.402 \times N2 + 61.321 \times N3 + 80.225 \times N4 + 2.419 \times N5 + 1.071 \times N6 + 1.303 \times N7 - 199.553,$$

где $N1$ – время от начала боли, связанной с ОИМ, до начала проведения тромболитической терапии (ч);

$N2$ – среднее давление в легочной артерии на вторые сутки ОИМ (мм рт. ст.);

$N3$ – максимальная скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка на вторые сутки ОИМ (м/с);

$N4$ – максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка на вторые сутки ОИМ (м/с);

N5 – поперечник левого предсердия на вторые сутки ОИМ (мм);

N6 – частота сердечных сокращений в покое на 12-е сутки ОИМ (уд/мин);

N7 – возраст (лет).

Клиническими факторами, определяющими возможный ФК СН по данной модели, явились возраст пациента и время (в ч), прошедшее от начала болевого синдрома до начала ТЛТ. Электрокардиографическим маркером, участвующим в прогнозе СН явилась ЧСС, рассчитанная по интервалу RR электрокардиограммы, записанной на 12-е сутки ИМ. Эхокардиографическими показателями, способными прогнозировать класс СН по NYHA, явились среднее давление в легочной артерии, коррелирующее с поперечником левого предсердия, а также максимальная скорость позднего диастолического наполнения левого и правого желудочков, определенные при первом УЗ-осмотре пациента (на вторые сутки ОИМ), как маркеры улучшения активного расслабления левого желудочка и снижения жесткости его миокарда, а следовательно, оптимизации диастолической функции левого и правого желудочков [7, 9, 10].

Информативность модели составила 86,7% (94,7% – для I ФК; 66,6% – для II ФК; 83,33% – для III ФК).

Следовательно, с помощью метода дискриминантного анализа были разработаны математические модели, которые позволяют объективно оценить эффективность восстановления кровотока в ИСА и прогнозировать степень сердечной недостаточности у больного с ОИМ к 30-му дню заболевания.

Выводы. Различные варианты динамики сегмента ST через 1 час после введения стрептазы позволяют максимально рано прогнозировать развитие соответствующих осложнений острого периода ИМ и профилировать их.

Продолжающаяся после введения стрептокиназы элевация сегмента ST свидетельствует не только о неэффективности проведенной ТЛТ, но и ассоциируется с наибольшим количеством осложнений острого периода ОИМ.

Использование математических моделей в повседневной практической деятельности врачей-кардиологов позволяет точно оценить качество состоявшейся реперфузии на вторые сутки заболевания, не прибегая к проведению коронароангиографии.

Клинико-функциональные особенности течения ОИМ в первые 48 часов определяют развитие соответствующего класса сердечной недостаточности по NYHA к 30-му дню заболевания.

THROMBOLYTIC THERAPY IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, AN ASSESSMENTS AND FORECASTS

N.N. Yarokhno, Z.G. Bondareva, I.M. Mitrofanov, O.V. Morozova, G.B. Terentjeva, A.V. Patrikeev, S.N. Beskrovny, A.A. Burakov

In 221 patients with acute myocardial infarction, treated with streptase, the main complications of peracute and in-patient period of disease and changes of activity of cardiac enzymes were analyzed in dependence on qualitative dynamic of ST-segment in one hour after streptase infusion. There are numerous of authentic relations between parameters of the central hemodynamics, detected with Doppler echocardiography in 2, 15 and 30 days of myocardial infarction, lethality, activity of cardiac enzymes and a class of gravity of a heart failure. By method of multivariate discriminant analysis, the qualitative mode of completed reperfusion and prognostic model of an expressiveness of a heart failure by 30 days were generated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р.Я., Соболев Ю.С., Шиллер Н.Б. Современная эхокардиография. Харьков, 1998. 239 с.
2. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. 2000. № 2. Т. 1.
3. Арутюнов Г.П., Розанов А.В., Степанова Л.В. и др. Влияние тромболитической терапии на динамику недостаточности кровообращения и процессы ремоделирования миокарда левого желудочка // Кардиология, 2001. № 3. С. 13–16.
4. Крыжановский В.А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология 2001. № 6. С. 67–79.
5. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность 2000. № 2. Т. 1.
6. Тарасов Н.И., Сизова И.Н., Малахович Е.В., Барбараш О.Л. Значение показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики в различные периоды инфаркта миокарда для ранней диагностики постинфарктного ремоделирования сердца // Российский кардиологический журнал 2001. № 1. С. 27.
7. Lepper W., Sieswerda G.T., Vanoverschelde J.L., Franke A. et al. Predictive value of markers of myocardial reperfusion in acute myocardial infarction for follow-up left ventricular function // Am J Cardiol (United States), Dec 15 2001. Vol. 88(12). P. 1358–1363.
8. Mauri F., Franzosi M.G., Maggioni A.P., Santoro E. et al. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients // J Am Coll Cardiol (United States), May 15 2002. Vol. 39(10). P. 1594–600.
9. Nagano R., Masuyama T., Lee J.M. et al. Transthoracic Doppler assessment of pattern of left ventricular dysfunction in hypertensive heart disease: Combined analysis of mitral and pulmonary venous flow velocity patterns // J Am Soc Echocardiogr 1994. Vol. 7. P. 493–505.
10. Poulsen S.H., Jensen S.E., Tei C., Seward J.B. et al. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction // J Am Soc Echo cardiogr (United States). 2000. Vol. 13(8). P. 723–30.
11. Topol E. J. et al. Randomized Trial of Late Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction // Circulation 1992. Vol. 85. P. 2090–2099.