

С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Тромболітична терапія при гострому інфаркті міокарда: економія часу = збереження міокарда

Поки є хвороба, буде не тільки страх, а й надія.
Семюел Батлер



С.М. Стаднік

Незважаючи на певні успіхи в лікуванні гострого інфаркту міокарда (ІМ) у більшості індустриальних країн, ця патологія залишається в списку провідних причин захворюваності та смертності. Згідно із статистичними даними, частота гострого ІМ серед чоловіків віком понад 40 років коливається в різних регіонах світу від 2 до 6 на 1000 населення. Захворюваність гострим ІМ у США становить 1,5 млн осіб на рік, дестабілізація ішемічної хвороби серця (ІХС) є причиною щорічної смерті приблизно 500 тис. людей. Показник смертності внаслідок дестабілізації ІХС в Україні становить 707 на 100 тис. населення [7].

Найбільш ефективними та патогенетично обґрунтованими методами лікування гострого ІМ є тромболітична терапія (ТЛТ) та коронарна ангіопластика. Цілодобова екстрена ангіопластика в Україні проводиться тільки в декількох медичних центрах великих міст, тому цей метод лікування практично не впливає на статистику результатів захворювання в цілому по країні. Здавалося б, ТЛТ, що вимагає значно менших фінансових та організаційних витрат, необхідно проводити всюди, але навіть вона виконується далеко не в усіх медичних установах через низку обставин. До основних з них слід віднести недостатню забезпеченість лікарськими засобами з даною спрямованістю дії, присутністю низки іноді фатальних ускладнень, що виникають на тлі її проведення, та, звичайно ж, методичним супроводом оптимального підбору власне фібринолітиків вкупі з іншими антитромботичними засобами. Саме тому досі актуальні вирішення завдань подальшого удосконалення методик та впровадження тромболітизму в практичну охорону здоров'я [1, 3].

Розвиток гострого коронарного синдрому, у тому числі ІМ, відбувається у переважній більшості випадків у результаті розриву атеросклеротичної бляшки або ерозії ендотелію на ній. Атеросклероз коронарних артерій можна розглядати як доброякісне захворювання, оскільки його повільне прогресування супроводжується розвитком колатералей та за відсутності коронарного тромбозу не створює великої небезпеки для життя людини [14]. Абсолютна більшість випадків (до 75%) зумовлена розривом бляшки з розпадом [13]. Внутрішньосудинний тромбоз на місці ушкодження ендотелію визначає клінічний варіант більшості ускладнень ІХС (нестабільна стенокардія, ІМ, раптова смерть) [11, 22]. Первинний тромб утворює «тромбоцитарна пробка», яка є основою для формування фібринового згустка, що викликає оклюзію коронарної артерії.

При оклюзуючому тромбі зазвичай розвивається гостре ушкодження міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ. У випадках неповної оклюзії коронарної артерії, а також швидкого самовільного, медикаментозного або механічного відновлення прохідності артерії інфаркту вдається запобігти або розвивається дрібновогнищевий ІМ. При цьому формується гострий коронарний синдром без підйому ST [8, 25].

Доведена роль активації симпатичної нервової системи у патогенезі гострого ІМ (ІМ відбувається найчастіше

вранці, особливо у першу годину після пробудження [17], при емоційному стресі [15], фізичному навантаженні [23], при похолоданні [19]) сприяла розробці технології успішного застосування β-блокаторів для вторинної профілактики ІМ, препаратів, які не мають вираженої протитромботичної дії.

Тромботичний процес при ІМ, як правило, зазнає зміни, що призводять до коронарної оклюзії з епізодами міокардіальної ішемії та вірогідним спонтанним коронарним відкриттям, за рахунок виділення вазоактивних продуктів анаеробного гліколізу [4]. При цьому частота рецидивів ІМ упродовж госпітального періоду у хворих після спонтанної реперфузії коронарної артерії вища, завдяки, можливо, високому тромбогенному потенціалу крові, що реалізується у дисеміновані з основного тромбу тромботичні вогнища мікроциркуляторного русла міокарда, або виснаженням плазмінової активності. Таким чином, у хворих із спонтанною реперфузією більш гостро стає проблема профілактики реоклюзії коронарної артерії [9, 24].

Основою ефективного лікування хворих з гострим ІМ з елевацією зубця ST є найбільш швидке відновлення кровотоку та кардіоваскулярна стабілізація. Відновлення антеградного кровотоку є не самоцілью, а засобом для того, щоб зупинити процес некрозу й відновити життєздатний міокард, який до реперфузії знаходиться у стані ішемії і ушкодження, і тим самим обмежити остаточний розмір ІМ. Якщо реканалізація коронарної артерії і реперфузія міокарда завершуються до початку незворотного ушкодження, некроз не відбувається, але триває депресія міокардіальної функції на рівні енергетичного обміну клітин. Для опису постішемічної дисфункції міокарда без некрозу, яка є тимчасовою та минає після стабілізації енергетичного клітинного потенціалу, був запропонований термін «оглушений міокард» [2, 20].

Максимальна ефективність лікування обмежується «терапевтичним вікном» у 2-3 години від початку появи клінічних симптомів, потім вірогідність позитивного результату рівномірно знижується з часом. За даними Е.І. Чазова (2010), середній час від моменту розвитку симптомів до госпіталізації становить 4 год 28 хв, з них 53 хв – це час від приїзду швидкої допомоги до доставки пацієнта у стаціонар. Статистика часу виклику швидкої допомоги при виникненні серцевого нападу по регіонах України коливається від 50 хв до 10,5 год.

Відомо, що ефективність ТЛТ знижується з часом у параболічній залежності: чим раніше вдається провести лікування, тим більше шансів на рятування життя пацієнта. Нижче представлені критичні тимчасові параметри успішності інтенсивної терапії гострого ІМ (рис. 1) [16].

Відновлення коронарного кровотоку упродовж перших 2 год захворювання здатне навіть запобігти розвитку великовогнищевому некрозу міокарда, що отримало назву «абортований інфаркт». Зменшення часу від початку ангінозного нападу до введення тромболітика є реальною можливістю поліпшення прогнозу захворювання та зменшення летальності. Тому найбільш ефективний шлях – проведення ТЛТ на догоспітальному етапі.

Відомо, що спонтанний тромболізис в інфарктзалежній коронарній артерії трапляється приблизно у 25% хворих, тому тільки у цих пацієнтів можна розраховувати на успіх проведення комбінованої терапії без застосування тромболітичних препаратів або первинного

черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). У хворих гострим ІМ невідкладні реперфузійні заходи (медикаментозний тромболізис або ЧКВ) є фундаментальними складовими лікувальної стратегії [5, 6, 18].

Прихильники первинного ЧКВ стверджують, що за ефективністю відновлення адекватного кровотоку в оклюзуючій артерії цей метод забезпечує кращі показники зі зниження летальності та частоти реінфарктів без ризику внутрішньочерепного крововилив. Проте застосування ЧКВ як золотого стандарту лікування хворих з гострим ІМ нині неможливо через досить тривалу затримку в часі до початку операції. Саме цей факт і визначає переважну прихильність до стратегії медикаментозного тромболітизму. Існує велика різниця у наданні медичної допомоги в різних регіонах України. Очевидно, що у віддалених і великих за територією регіонах з відносно невеликим населенням та малим числом великих населених пунктів, широко впровадити у практику ЧКВ як спосіб вибору лікування гострого ІМ надзвичайно важко. Виходить, що є дуже значущі резерви з поліпшення показників якості лікування хворих з гострим ІМ. У великих містах необхідно збільшувати кількість спеціалізованих ангіохірургічних відділень, а в невеликих містах і сільській місцевості активно впроваджувати ТЛТ як єдиний можливий на сьогодні високоефективний метод лікування гострого ІМ [12].

ТЛТ має практично глобальний доступ і зазвичай виконується з невеликою затримкою часу. ТЛТ можна провести у будь-якій лікувальній установі, навіть не терапевтичного профілю, де діагностований гострий ІМ. Важливою перевагою ТЛТ є можливість штучно розширити терапевтичне вікно гострого ІМ за рахунок догоспітального тромболітизму. Головною перевагою догоспітального тромболітизму порівняно з початком терапії у стаціонарі є вигравш у часі [21].

Багаточисельними клінічними дослідженнями встановлено, що результати раннього початку ТЛТ на догоспітальному етапі зрівняні за ефективністю з ЧКВ. Переваги перенесення початку ТЛТ на догоспітальний етап були показані у багатоцентричних рандомізованих клінічних дослідженнях ще 1993 (EMIP) і 1994 року (GREAT). Згідно з даними, отриманими в ході дослідження CAPTIM (2003), результати раннього початку ТЛТ на догоспітальному етапі зрівняні за ефективністю з результатами прямої ангіопластики та перевершують результати терапії, розпочатої у стаціонарі. У дослідженні CAPTIM та інших дослідженнях було показано, що відносно смертності ранній (ідеально – невідкладний догоспітальний) тромболізис у межах перших 2 год після виникнення симптомів гострого ІМ за ефективністю перевершує ЧКВ. Проведення догоспітального тромболітизму дозволяє досягти істотного зниження летальності, а також частоти розвитку постінфарктної стенокардії без істотного впливу на частоту розвитку рецидивів ІМ і появи ознак серцевої недостатності [10].

Клінічний випадок 1. Хворий С., 67 років, раптово відчув стискуючий біль за грудиною, пітливість, відчуття оніміння рук, загальну слабкість, що виникли під час фізичного навантаження. За медичною допомогою не звертався, приймав самостійно диклофенак, молсидомін – без суттєвого ефекту. Викликав швидку допомогу, лікарем якої діагностовано гострий коронарний синдром з елевацією сегмента S-T. На ЕКГ (рис. 2) встановлено хвилю Парді у відведеннях II, III, aVF на 6 мм, депресію сегмента S-T у відведеннях I, aVL, V1-6 (реципрокні зміни).

Прийнято рішення про проведення догоспітального тромболітизму теноктеплазою. Препарат уведено через 30 хв від початку ангінозного нападу. Після ТЛТ

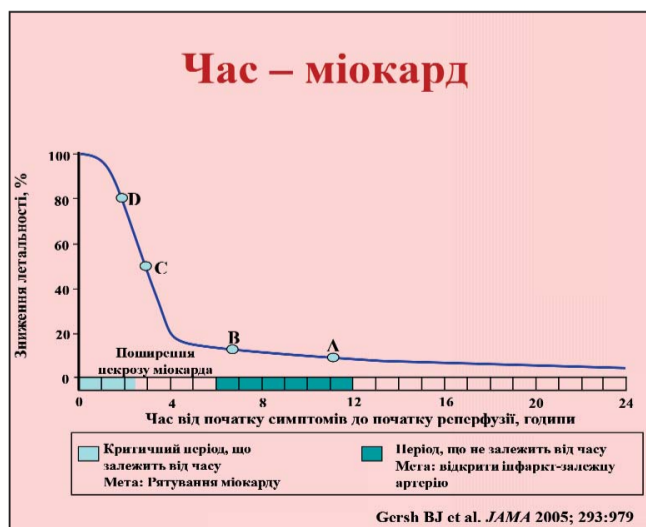


Рис. 1. Критичні тимчасові параметри успішності інтенсивної терапії гострого ІМ

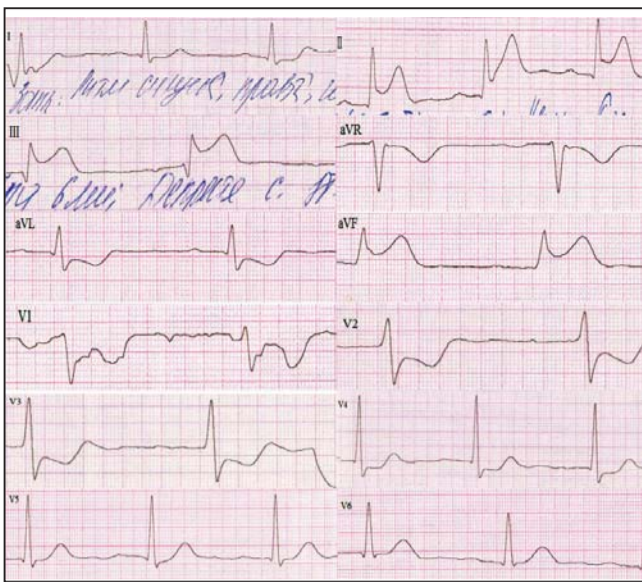


Рис. 2. ЕКГ хворого С. до проведення ТЛТ

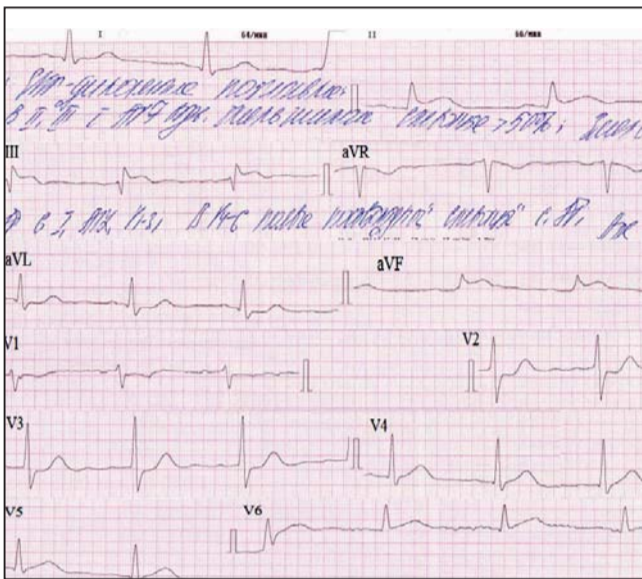


Рис. 3. ЕКГ хворого С. після проведення ТЛТ

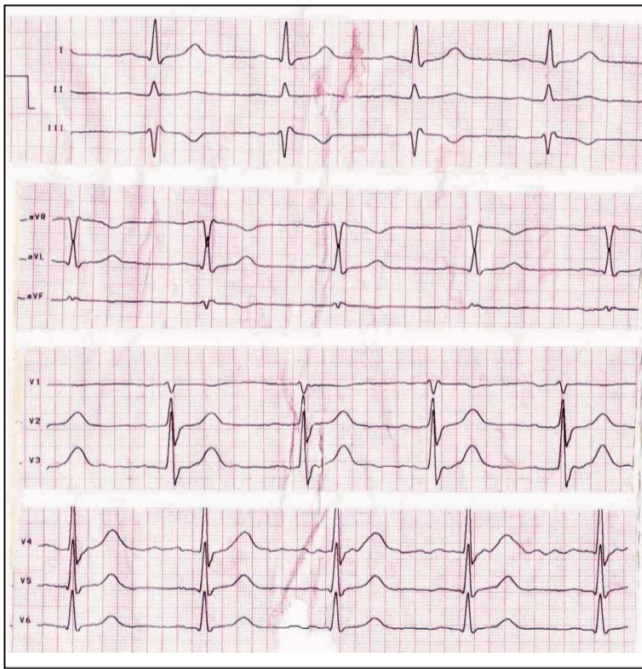


Рис. 4. ЕКГ хворого С. на другу добу після ТЛТ

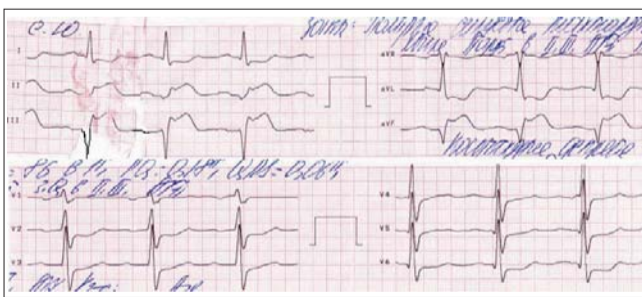


Рис. 5. ЕКГ хворого Д. при поступленні у клініку

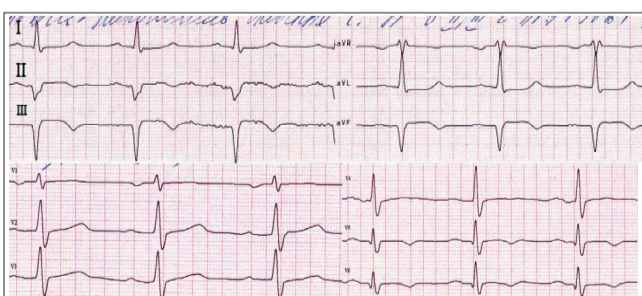


Рис. 6. ЕКГ хворого Д. після проведення ТЛТ

регресував ангінозний біль, відзначено позитивну динаміку на ЕКГ (рис. 3): у відведеннях II, III, aVF зменшилась елевация сегмента S-T (>50%), зменшилась депресія сегмента S-T у відведеннях I, aVL, V1-3.

Доставлений у кардіологічну клініку Військово-медичного клінічного центру Західного регіону через 2 год після появи скарг. При поступленні у стаціонар ангінозний біль не турбував, зберігалась загальна слабкість. АТ – 140/80 мм рт. ст., пульс – 68/хв, задовільних властивостей. Тони серця ослаблені, ритмічні. Над легенями дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання 18/хв. Печінка не збільшена. Периферичних набряків немає.

За лабораторними даними – лейкоцитоз $13,1 \times 10^9/\text{л}$, незначне підвищення рівня кардіомаркерів (КФК – 329,9, КФК-МВ – 32,8).

Хворому встановлено діагноз: ІХС – гострий задньодіафрагмальний ІМ без патологічного зубця Q.

Призначена терапія згідно із сучасними рекомендаціями з лікування гострого ІМ: нітрати пролонгованої дії, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, статини, антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати.

На ЕКГ в першу добу після проведення ТЛТ відзначено позитивну динаміку у вигляді наближення сегмента S-T у відведеннях II, III, aVF, V₄₋₆ до ізоїнії, формування від'ємних коронарних зубців T у відведеннях II, III, aVF, формування комплексу rSg у відведеннях III і aVF (рис. 4).

Інфаркт задньої стінки лівого шлуночка верифікований ехокардіографією: виявлені зони гіпокінезії задньодіафрагмальної ділянки лівого шлуночка при збереженій систолічній функції лівого шлуночка (фракція викиду – 47%).

Упродовж усього часу перебування у клініці загальний стан залишався стабільним, ангінозний біль не рецидивував, показники гемодинаміки були в межах індивідуальної норми. Розширення рухового режиму переносив добре. На 21-й день хворий виписаний у задовільному стані.

Клінічний випадок 2. Хворий Д., 66 років, самостійно звернувся у клініку через 4 год після появи інтенсивного пекучого болю за грудиною. Біль такого характеру з'явився вперше, без видимої причини, супроводжувався відчуттям оніміння лівої руки та ірадіацією під ліву лопатку, загальною слабкістю, пітливістю. В анамнезі – ІХС та гіпертонічна хвороба близько 10 років.

Об'єктивно: стан пацієнта розцінювався як тяжкий. Аускультативно дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Частота дихання 18/хв. Тони серця ослаблені, ритмічні. Пульс 90/хв. АТ 170/100 мм рт. ст. Живіт звичайних розмірів, м'який, не боліючий. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичні набряки відсутні.

На ЕКГ (при поступленні): ритм синусовий, правильний, патологічний зубець Q та елевация сегмента S-T у відведеннях II-III, aVF до 5 мм, реципрокна депресія у відведеннях I, aVL, V₂₋₆ (рис. 5).

На підставі клініко-електрокардіографічних даних вставлено діагноз: ІХС – гострий трансмуральний задній ІМ.

Через 4 год 20 хв від моменту появи ангінозного болю, пацієнту проведений тромболізіс стрептокіназою 1,5 млн ОД у вигляді внутрішньовенної інфузії упродовж 60 хв. Під час ТЛТ мав місце епізод артеріальної гіпотензії, що вимагало переведення хворого на інфузію допаміну в мікродозах. Після завершення ТЛТ хворого переведено на добу інфузію гепарину.

У результаті проведеної терапії вдалося усунути больовий синдром. Динаміка ЕКГ підтвердила ефективність проведеного тромболізісу. На ЕКГ встановлено зменшення елевации сегмента S-T у відведеннях II, III, aVF >50%, формування негативного коронарного зубця T у відведеннях II, III, aVF, V₃₋₆ (рис. 6).

У цей період за лабораторними даними спостерігалась гіперферментемія (КФК – 2768,4, КФК-МВ – 330,5, ЛДГ – 896 з поступовим зниженням у динаміці); лейкоцитоз $12,8 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофіліоз із зрушенням формули вліво. Інфаркт задньої стінки лівого шлуночка верифікований ехокардіографією: виявлені зони гіпокінезії задньобоквої та задньодіафрагмальної ділянок лівого шлуночка при зниженій систолічній функції лівого шлуночка (фракція викиду – 40%).

Хворий отримувал нітрати пролонгованої дії, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антитромбоцитарні препарати, статини. Незважаючи на терапію, що проводилась, у хворого мали місце епізоди ангінозного болю, які розцінювались як рання постінфарктна стенокардія. Пацієнту неодноразово пропонувалась

коронароангіографія для вирішення необхідності подальшої тактики лікування, проте хворий категорично від даних обстежень відмовлявся.

У подальшому скарг не було, стан розцінювався як задовільний, розширення рухового режиму переносив добре. Виписаний у задовільному стані.

Представлені клінічні випадки підтвердили важливість проведення ТЛТ у найкоротші терміни після дебюту серцевої катастрофи. Догоспітальний тромболізіс дозволяє не лише врятувати життя хворого, а й покращити найближчий та віддалений прогноз захворювання.

ТЛТ слід розглядати тільки як перший догоспітальний етап допомоги хворому з гострим ІМ. При цьому проведення ТЛТ здійснюють у максимално короткі терміни від початку захворювання бригадами ШМД вже на догоспітальному етапі надання допомоги, а в умовах спеціалізованого стаціонару доповнюються іншими сучасними методиками відновлення порушеного коронарного кровотоку.

Отже, у реальній клінічній практиці має місце протиріччя між потенційними і фактичними можливостями ефективного лікування гострого ІМ. При цьому найбільш перспективною є можливість початку реалізації реперфузійної стратегії на догоспітальному етапі і поза спеціалізованими відділеннями. Максимально ранній тромболізіс на догоспітальному етапі з подальшим повноцінним відновленням кровотоку в коронарній артерії в умовах стаціонару – найоптимальніша сучасна стратегія в лікуванні хворих з гострим ІМ.

Література

1. Алперт Д., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Пер. с англ. – М.: Практика, 1994. – 255 с.
2. Джавадов К.Ю., Даниленко А.М., Родионов В.М. Применение тромболитика и профилактика реперфузионных осложнений при остром инфаркте миокарда в условиях скорой помощи // Современные аспекты организации и подачи экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе: Тез. док. конф. – Екатеринбург, 1998. – С. 147-149.
3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Российские рекомендации. – Москва, 2007. – 123 с.
4. Зингерман Л.С., Голиков А.П., Топчий Г.С. О возможности спонтанного лизиса тромба коронарной артерии острым инфарктом миокарда // Кардиология. – 1988. – С. 24-28.
5. Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда: Дис. ...докт. мед. наук. – Томск, 2000. – 448 с.
6. Репин А.Н., Сыркина А.Г., Марков В.А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 39-43.
7. Руководство по кардиологии. Под ред. акад. НАМН Украины В.Н. Коваленко. – Киев, 2008. – С. 525-527.
8. Терещенко С.Н., Павлюкова Е.П. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз // Сердечная недостаточность: Медицинское издание фармацевтической группы Сервье. Инф. выпуск. – 2002. – № 14. – С. 5-7.
9. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: методика, эффективность, защита миокарда: Методическое руководство МЗ РФ. Под ред. акад. РАМН Р.С. Карпова. – Томск, 2001. – 38 с.
10. Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда вне специализированного отделения: Методическое руководство МЗ РФ. Под ред. акад. чл.-кор. РАМН В.В. Удута. – Томск, 2013. – С. 5-10, 26-27.
11. Chyu K.Y., Shah P.K. The Role of Inflammation in Plaque Disruption and Thrombosis // Rev. Cardiovasc. Med. – 2001. – Vol. 2 (2). – P. 82-91.
12. Diwedi S.K., Hiremath J.S., Kerkar P.G. et al. Indigenous recombinant streptokinase vs natural streptokinase in acute myocardial infarction patients: Phase III multicentre randomized double blind trial // Indian J Med Sci. – 2005. – Vol. 59. – P. 200-207.
13. Falk E., Shah P., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 657-671.
14. Fuster V., Badimon L., Badimon J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes // N Eng J Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 242-250.
15. Gelertn M.D., Hocham J.S. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress // Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1512-1513.
16. Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R. Pharmacological Facilitation of Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: Is the Slope of the Curve the Shape of the Future? // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 979-986.
17. Goldberg R.J., Brady P., Muller J.E. et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction // Am J Cardiol. – 1990. – Vol. 66. – P. 140-144.
18. Ohman E. M., Harrington R.A., Cannon C.P. Agnelli G., Cairns J.A., Kennedy J.W. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction // CHEST. – 2001. – Vol. 119. – P. 253-277.
19. Ornato J.P., Siegel L., Craren E.J., Nelson N. Increased incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter // Coron Artery Dis. – 1990. – Vol. 1. – P. 199-203.
20. Sikri N., Bardia A. A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction // Tex Heart Inst J. – 2007. – Vol. 34 (3). – P. 318-327.
21. Thieman D.R., Coresh J., Shulman S. et al. Thrombolytic therapy does not benefit elderly myocardial infarction patients // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2239-2246.
22. Vorchheimer D.A., Fuster V. Inflammatory markers in coronary artery disease. Let prevention douse the flames // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 2154-2156.
23. Willich S.N., Lewis M., Lowel H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1684-1690.
24. Woosup M., Park M.D., Cliff P. et al. Successful repair of myocardial free wall rupture after thrombolytic therapy for acute infarction // Ann Thorac Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 1345-1349.
25. Zeumer U., Schroder R., Tebbe U., Molhoek G.P., Wegscheider K., Neuhans K.L. Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22 (9). – P. 769-775.