

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПЕРЕД ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Полонецкий Л.З., Денисевич Т.Л., Савенко С.А., Колядко М.Г., Коренева Е.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,

г. Минск, Республика Беларусь

Терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ) направлена на скорейшее восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии, а также на борьбу с реокклюзией коронарной артерии. В настоящее время для лечения ОИМ перспективным является применение фармако-инвазивной технологии (ФИТ), включающей комбинацию максимально ранней тромболитической терапии (ТЛТ) и последующего (в пределах 24 часов после тромболитической терапии) чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Однако, открытым остается вопрос об оптимальном временном интервале применения инвазивных вмешательств с целью избежать назначения ЧКВ в опасный протромботический период после ТЛТ. В связи с этим следует принимать во внимание множественность проявлений тромболитических препаратов. Имеется достаточно подтверждений того, что фибринолитические препараты обладают собственной прокоагулянтной активностью [1, 2, 3, 4]. В свою очередь, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем крови, ведущий к сдвигу протекающих одновременно динамических процессов тромбообразования и фибринолиза в сторону тромбоза, может повлиять на результат реперфузионной терапии ОИМ [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Снижению риска тромботических осложнений и предотвращению повторного тромбообразования при выполнении реперфузионной терапии ОИМ способствует активное и прагматичное применение антитромботических и метаболически активных средств. Перспективной тактикой реперфузионной терапии является повышение ее эффективности и безопасности путем сочетанного введения тромболитического препарата и простагландина E₁ (ПГЕ₁). Как показали результаты ранее проведенных нами исследований, при добавлении ПГЕ₁ значимое торможение агрегации и усиление процесса дезагрегации тромбоцитов происходило уже на 1 сутки после введения тромболитического препарата [11-12]. Даже при редуцированной (половинной) дозе стрептокиназы сохранялась стабильность плазминовой системы крови. Вопрос о возможности использования низких доз тромболитического препарата является важной проблемой в современной клинической практике. Этот подход может не только уменьшить риск возникновения геморрагических осложнений и снизить его стоимость, но и позволит провести ЧКВ в более ранние сроки после ТЛТ: выполнение этой процедуры после введения полной дозы тромболитического препарата может привести к худшим клиническим результатам [13 14].

Цель данного исследования

Изучить состояние клеточного и плазменного гемостаза при выполнении ЧКВ пациентам с ОИМ в различные временные интервалы после стандартной тромболитической терапии и с однократным введением ПГЕ₁.

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись 44 пациента с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, продолжительностью болевого синдрома более 20 минут возникшего ≤ 6 часов от начала заболевания. После ТЛТ всем пациентам было выполнено

ЧКВ в течение первых суток заболевания. 19 пациентам выполнена ТЛТ с однократным введением 40 мкг ПГЕ₁. Эффективность ТЛТ оценивали по степени снижения сегмента ST к 90 минуте от начала тромболитического лечения и восстановлению кровотока на последующей коронароангиографии.

Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию, коронароангиографию, эхокардиографию. Лабораторные методы: параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (ASPI-тест); тесты коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена); активность антитромбина III (АТIII). Оценивались следующие параметры агрегационной кривой: площадь под кривой (area under curve – AUC, представлена в условных единицах (U)), степень агрегации (выражена в условных агрегационных единицах (AU)), скорость агрегации (представлена в виде условных агрегационных единиц, соотношенных ко времени в минутах (AU/min)).

Лабораторные тесты выполнены непосредственно перед ЧКВ. Для анализа лабораторных показателей использовали следующие временные интервалы: 1 интервал – 2-3 часа после ТЛТ ($1 \leq t \leq 3$ часов); 2 интервал – 3-12 часов после ТЛТ ($3 < t \leq 12$ часов).

Анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов математико-статистической обработки с использованием программного обеспечения для ПЭВМ. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде Me (LQ-UQ): медианы и квартильного диапазона (LQ - нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Две независимые выборки сравнивали с применением критерия Манна–Уитни. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты

Результаты сравнительной оценки показателей ASPI-теста в различные сроки после стандартной ТЛТ представлены в таблице 1. Медиана степени агрегации тромбоцитов в первые 3 часа от введения фибринолитического препарата была выше, чем в более позднем временном периоде после ТЛТ (>3 часов) (50,9 (42,4-64,1) AU и 30,6 (32,3-41,8) AU соответственно, $p=0,038$). Перед ЧКВ, выполненным в раннем сроке после фармакологической реперфузии ($1 \leq t \leq 3$ часов), у 25% пациентов сохранялись признаки гиперагрегационного ответа тромбоцитов на внесение *in vitro* арахидоновой кислоты.

Таблица 1 – Сравнительная оценка показателей клеточного гемостаза (ASPI test) в различные сроки после стандартной ТЛТ (Me (LQ-UQ))

Показатель	Время выполнения ЧКВ после ТЛТ (t)	
	$1 \leq t \leq 3$ часов	$3 < t \leq 12$ часов
ASPItest (AUC), U	45,5 (32,0-68,0)	32,0 (21,0-39,0)
ASPItest (степень), AU	50,9 (42,4-64,1)	30,6 (22,3-41,8) *
ASPItest (скорость), AU/min	8,2 (5,2-14,3)	6,1 (4,4-10,2)

Примечание - * - достоверны различия по сравнению с $1 \leq t \leq 3$ часов ($p < 0,050$)

После ТЛТ с однократным введением ПГЕ₁, как и после стандартной ТЛТ, степень агрегации тромбоцитов, исследованная после 3 часов от введения тромболитического препарата, была ниже, чем в первом временном интервале (в 1,44 раза, $p=0,038$) (таблица 2). Достоверно различались также медианные значения площади под кривой и

скорости агрегации тромбоцитов (соответственно в 1,73 раза ($p=0,049$) и в 1,68 раза ($p=0,050$)).

Таблица 2 – Сравнительная оценка показателей клеточного гемостаза (ASPI test) перед интервенционным вмешательством в различные сроки выполнения ЧКВ после ТЛТ с однократным введением ПГЕ₁ (Me (LQ-UQ))

Показатель	Время выполнения ЧКВ после ТЛТ (t)	
	1 ≤ t ≤ 3 часов	3 < t ≤ 24 часов
ASPItest (AUC), U	34,5 (22,0-71,0)	20,0 (13,0-23,0) *
ASPItest (степень), AU	35,5 (27,5-57,6)	24,6 (22,3-41,6) *
ASPItest (скорость), AU/min	6,9 (5,8-8,0)	4,1 (2,4-6,3) *

Примечание - * - достоверны различия по сравнению 1 ≤ t < 3 часов ($p < 0,05$)

Статистически значимые результаты сравнительного анализа групп ФИТ, сформированных по вариантам ТЛТ, представлены на рисунке 1. Самые высокие значения степени агрегации тромбоцитов отмечены перед ЧКВ, выполненным в первом временном интервале после стандартной ТЛТ. Введение ПГЕ₁ способствовало снижению функциональной активности тромбоцитов в ранние сроки после фармакологической реперфузии (от 1 до 3 часов): медиана степени агрегации в группе с ПГЕ₁ была достоверно меньше, чем при стандартной ТЛТ (в 1,43 раза, $p=0,042$). В более позднем периоде после введения тромболитического препарата (начиная с 3 часов) группы не различались по параметрам ASPI-теста перед ЧКВ: как после стандартной ТЛТ, так и после ТЛТ с введением ПГЕ₁ наблюдался гипоагрегационный ответ тромбоцитов на индукцию арахидоновой кислотой.

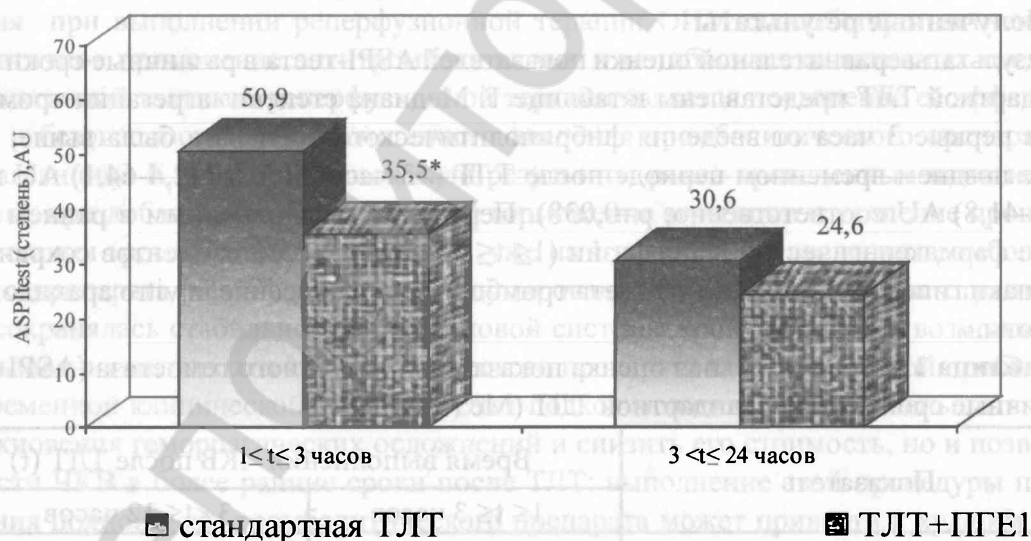


Рисунок 1 - Сравнение значений показателя ASPItest (степень) перед интервенционным вмешательством после выполнения стандартной ТЛТ и ТЛТ с однократным введением ПГЕ₁ (* - достоверны различия с группой стандартной ТЛТ)

Повышенная агрегационная активность тромбоцитов при ОИМ в первые часы после ТЛТ может ассоциироваться с регионарными и системными изменениями коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции. В свою очередь, напряжение системы свертывания ведет к истощению активности антикоагулянтных компонентов крови и угнетению фибринолиза.

В группе со стандартной ТЛТ, как и в группе с введением ПГЕ₁, не выявлено различий результатов тестов плазменного гемостаза, выполненных в различные сроки непосредственно перед ЧКВ. В обеих группах в течение первых 3 часов после ТЛТ наблюдались случаи удлинения АЧТВ и ТВ, что связано с фармакологической коррекцией состояния тромботической готовности при ОИМ. Известно, что повышение тромбинового времени в 2-4 раза, а частичного тромбопластинового времени в 1,5-2,5 раза являются критериями антитромботического эффекта, позволяющего избежать тромботических осложнений, в частности, реокклюзии сосудов [15]. Значения АЧТВ >35 сек и ТВ >20 сек выявлены у 68% пациентов после стандартной ТЛТ и у 70% - после ТЛТ с введением ПГЕ₁. Максимальные значения АЧТВ и ТВ в исследуемой выборке составили соответственно 70 сек и 43 сек.

Сравнение групп с различными вариантами ТЛТ показало отсутствие межгрупповых различий показателей свертывающей системы крови и активности АТ III перед интервенционным вмешательством в различные сроки его проведения.

Заключение

После стандартной ТЛТ, гипоагрегационный ответ тромбоцитов на индукцию *in vitro* арахидоновой кислотой (ASPI-тест) наблюдался не ранее чем через 3 часа после фармакологической реперфузии. Перед ЧКВ, выполненным в первые 3 часа после ТЛТ, у 25% пациентов сохранялись признаки гиперагрегации тромбоцитов.

Однократное введение ПГЕ₁ во время тромболитической терапии способствовало снижению агрегации тромбоцитов в раннем сроке после ТЛТ (от 1 до 3 часов): 35,5 (35,5-57,6) AU по сравнению с 50,9 (42,4-64,1) AU при стандартной ТЛТ ($p=0,038$). После 3 часов от введения фибринолитического препарата гипоагрегация тромбоцитов наблюдалась при всех вариантах ТЛТ.

В изучаемой выборке пациентов с ОИМ не выявлено признаков гиперкоагуляции перед интервенционным вмешательством. Результаты сравнения коагулограмм групп ФИТ (лекарственный тромболитизис с ПГЕ₁ и без ПГЕ₁) продемонстрировали отсутствие межгрупповых различий показателей свертывающей системы крови перед ЧКВ в различные сроки его проведения после ТЛТ.

С учетом широкого терапевтического диапазона и мощного антитромботического действия ПГЕ₁ включение данного препарата в процедуру тромболитической терапии ОИМ повысит эффективность фармакологической реперфузии, позволит редуцировать дозу тромболитического препарата и провести ЧКВ в более ранние сроки после ТЛТ, что будет способствовать снижению риска геморрагических и тромботических осложнений.

Литература:

1. Gulba, D.C. Increased thrombin levels during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction / D.C. Gulba, M. Barthels, M. Westhoff-Bleck // *Circulation*. – 1994. – Vol. 83. – P. 937-944.
2. Szczeklik, A. Persistent generation of thrombin after acute myocardial infarction / A. Szczeklik, J. Dropinski, J. Radwan // *Atheroscler. Thromb.* – 1992. – Vol. 12. – P. 548-553.
3. Ферстрате, М. Новейшие тромболитические препараты / М. Ферстрате // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2001. – № 5. – С. 4-13.
4. Burlova-Vasilieva, N. The influence of streptokinase on platelet link of haemostatic system / N. Burlova-Vasilieva, O. Savchuk, I. Krasnobrizha // *XXII Congress: The International Society on Thrombosis and Haemostasis (Boston, 11-16 of July 2009)*. – Boston: 2009. – P. 1064.

5. Chesebro, J. Dynamic thrombosis and thrombolysis. Role of antithrombins / J. Chesebro, V. Fuster // *Circulation*. – 1991. – Vol. 83. – P. 1815-1817.
6. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. – Казань, 2000. – 367 с.
7. Зубаиров, Д.М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме / Д.М. Зубаиров // *Тромбоз гемостаз и реология*. – 2010. – № 1. – С.17–21.
8. Anderson, H.V. Thrombolysis in acute myocardial infarction / H.V. Anderson, J.T. Willerson // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 703–709.
9. Lincoff, M.A. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? / M.A. Lincoff, E.J. Topol // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 1361–1374.
10. Collier, B.S. Platelet and thrombolytic therapy / B.S. Collier // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 33–42.
11. Полонецкий, Л.З. Повышение эффективности и безопасности реперфузионной терапии острого инфаркта миокарда комбинацией стрептокиназы и аллпростацила / Л.З. Полонецкий, В.В. Мирончик, Т.Л. Денисевич // *Кардиология в Беларуси*. – 2010. – № 4. – С. 177-178.
12. Полонецкий, Л.З. Изменение показателей первичного гемостаза при различных вариантах тромболитической терапии острого инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Л.З. Полонецкий, Т.Л. Денисевич, В.В. Мирончик // *Кардиология в Беларуси: тезисы II Евразийского конгресса кардиологов*. – Минск, 2011. – С. 141.
13. Mario, C. 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 / C. Mario, D. Dudek, F. Piscione // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 559–568.
14. Collet, J.P. Percutaneous Coronary Intervention After Fibrinolysis. A Multiple Meta-Analyses Approach According to the Type of Strategy / J.P. Collet, G. Montalescot, M. Le May // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P.1326–1335.
15. Момот, А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Момот – СПб. : Формат Т, 2006. – 208 с.