

# Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае

Сергей Александрович Наумов<sup>1</sup>, Наталья Сергеевна Карпунина<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Пермский клинический кардиологический диспансер  
Россия, 614002, г. Пермь, ул. Сибирская, 84

<sup>2</sup> Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера  
Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

**Цель.** Изучить данные по догоспитальному системному тромболитическому (ТЛТ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на территории Пермского края, его эффективность и безопасность.

**Материал и методы.** Выполнен ретроспективный анализ с использованием данных официальной статистики и медицинской документации службы Скорой медицинской помощи, первичного сосудистого отделения и регионального сосудистого центра за 2014-2017 гг. Изучена медицинская документация 65 человек с ИМпST с разделением на две группы: I (n=27) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой; II группа (n=38) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ тенектеплазой. В исследование включены пациенты, перенесшие ИМ в период с 2015 по 1-й квартал 2017 г. Анализировали косвенные признаки эффективности ТЛТ, степень восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии по данным коронароангиографии, а также развитие осложнений. Получены данные по общеклиническим и эхокардиографическому исследованию. Для оценки отдаленных результатов на втором этапе проводили телефонный опрос.

**Результаты.** Согласно медицинским отчетам отмечен рост числа догоспитальных тромболитических при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на ЭКГ за 2014-2017 гг., изменение соотношения долей догоспитальной ТЛТ и чрескожного коронарного вмешательства. Препарат рекомбинантной стафилокиназы оказался сопоставимым по эффективности и безопасности с тенектеплазой у больных ИМпST в первые 12 ч. Большие кровотечения наблюдались в 1 (3,7%) случае применения рекомбинантной стафилокиназы и в 2 (5,3%) случаях применения тенектеплазы. Количество жизнеугрожающих реперфузионных аритмий было также сопоставимо: по 1 больному в обеих группах. Телефонный контакт удалось установить с 21 (77,8%) и 30 (78,9%) пациентами в группах. Среди опрошенных пациентов отмечен рецидив стенокардии в 3 и 5 случаях, декомпенсация сердечной недостаточности была у 2 пациентов из 1 группы, коронарное шунтирование перенес 1 пациент из каждой группы.

**Заключение.** Клинически оправданным является накопление и обработка данных об эффективности и безопасности ТЛТ при использовании препаратов рекомбинантной стафилокиназы и тенектеплазы.

**Ключевые слова:** догоспитальный тромболитизис, Пермский край, рекомбинантная стафилокиназа, тенектеплаза, эффективность.

**Для цитирования:** Наумов С.А., Карпунина Н.С. Некоторые аспекты догоспитальной тромболитической терапии, проводимой в Пермском крае. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):494-500. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-494-500

## Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region

Sergei A. Naumov<sup>1</sup>, Natalia S. Karpunina<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Perm Clinical Cardiological Health Centre. Sibirskaya ul. 84, Perm, 614002 Russia

<sup>2</sup> Perm State Medical University named after E.A. Wagner. Petropavlovskaya ul. 26, Perm, 614990 Russia

**Aim.** To study data on prehospital thrombolytic therapy in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in the Perm Krai, its efficacy and safety.

**Material and methods.** The retrospective analysis using the official statistics and medical records of the emergency medical service, primary vascular department and regional vascular center for 2014-2017 was performed. Patients with a history of myocardial infarction in the period from 2015 to the 1st quarter of 2017 were included into the study. Medical records of 65 people with STEMI were studied. Patients were divided into two groups: Group I (n=27) – STEMI with thrombolytic therapy with recombinant staphylokinase; Group II (n=38) – STEMI with thrombolytic therapy with tenecteplase. Indirect signs of the efficacy of thrombolytic therapy, the degree of restoration of blood flow in the infarct-related artery according to coronary angiography, and the development of complications were analyzed. Data on general clinical and echocardiographic studies were collected. A telephone survey of patients was conducted to assess the long-term outcomes at the second stage.

**Results.** Increase in the number of prehospital thrombolytic therapy for acute coronary syndrome with ST elevation for 2014-2017 was found according to medical reports. A change in the proportion of the shares of prehospital thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention was also found. Recombinant staphylokinase was comparable to tenecteplase in efficacy and safety in STEMI patients in the first 12 hours. Large bleeding occurred in 1 (3.7%) case with recombinant staphylokinase and in 2 (5.3%) cases with tenecteplase. The number of life-threatening reperfusion arrhythmias was also comparable: 1 patient per each Group. Telephone contact was established with 21 (77.8%) and 30 (78.9%) patients in Groups, respectively. Relapse of angina was found among the interviewed patients in 3 and 5 cases in Groups, and decompensation of heart failure in 2 patients from Group I, 1 patient in each Group underwent coronary bypass surgery.

**Conclusion.** The accumulation and processing of data on the efficacy and safety of thrombolytic therapy with recombinant staphylokinase and tenecteplase is clinically justified.

**Keywords:** prehospital thrombolysis, Perm region, recombinant staphylokinase, tenecteplase, efficacy.

**For citation:** Naumov S.A., Karpunina N.S. Some Aspects of Prehospital Thrombolytic Therapy in the Perm Region. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):494-500. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-494-500

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): karpuninapsma@mail.ru

Received / Поступила: 18.06.2018

Accepted / Принята в печать: 09.07.2018

Наиболее важной стратегией в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) является максимально быстрое восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии. Своевременное решение этой задачи позволяет уменьшить объем поражаемого миокарда, а, следовательно, ведет к улучшению прогноза и повышению выживаемости больных. В настоящее время наиболее эффективными, патогенетически обоснованными методами лечения ИМ являются тромболитическая терапия (ТЛТ) и коронарная ангиопластика [1, 2]. Преимущество первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) над консервативной и тромболитической терапией в качестве метода восстановления коронарной перфузии убедительно доказано в последние годы. пЧКВ действительно становится оптимальным при условии его быстрого выполнения в центрах, обладающих достаточным опытом. К сожалению, круглосуточная экстренная ангиопластика в России проводится только в нескольких клиниках крупных городов, поэтому этот метод лечения практически не влияет на статистику исходов заболевания в целом по стране. В этой связи ТЛТ является второй основной реперфузионной стратегией в лечении ИМпST. Казалось бы, данный вид лечения требует значительно меньших финансовых и организационных затрат, должен проводиться повсеместно, однако выполняется далеко не во всех медицинских учреждениях, когда это необходимо. Решение о выборе первоначального метода восстановления кровотока в инфарктзависимой артерии принимается на догоспитальном этапе в условиях дефицита времени, а зачастую, и дефицита информации. Для облегчения задачи фельдшера или врача скорой медицинской помощи существует ряд документов – от Европейских и Национальных рекомендаций по ведению пациентов с ИМпST до ведомственных и региональных нормативных актов, касающихся алгоритма обследования, маршрутизации больного, определения показаний и противопоказаний к проведению догоспитальной ТЛТ.

Существующая в Пермском крае система специализированной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом предполагает ее оказание в первичных сосудистых отделениях (ПСО) и в региональных сосудистых центрах (РСЦ) с использованием высокотехнологичных методов. Большие финансовые вложения дают право государству и обществу ожидать результатов этого финансирования в виде снижения летальности от ИМпST, поэтому обсуждение организационных и медицинских проблем с предложением оптимальных решений приобретает дополнительную актуальность. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка статистических данных о реперфузионной терапии методом до-

госпитального системного тромболитизиса при ИМпST на территории Пермского края, а также ее эффективности и безопасности в зависимости от выбора лекарственного препарата.

## Материал и методы

Данное исследование осуществлено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен Этическим комитетом Пермского Государственного медицинского университета. Выполняли ретроспективный анализ по медицинской документации службы скорой медицинской помощи г. Перми и г. Чайковского, первичного сосудистого отделения ГБУЗ Пермского края «Чайковская ЦГБ» и регионального сосудистого центра (РСЦ) на базе ГБУЗ Пермского края «Клинический кардиологический диспансер» (ПК «ККД») г. Пермь за период с 2014 по 2017 гг. Кроме этого, использовали данные официальной медицинской статистики, касающейся оценки качества и частоты проведения догоспитальной ТЛТ (ДГТЛТ) на территории Пермского края за аналогичный период [3].

«Пилотной» территорией для использования рекомбинантной стафилокиназы в Пермском крае был выбран г. Чайковский, служба СМП предоставила информацию о пациентах, перенесших ИМпST и получивших ДГТЛТ данным препаратом в период с 2015 г. по 1-й квартал 2017 г. с последующим переводом в РСЦ ГБУЗ ПК «ККД», где углубленному анализу подверглись истории болезни и выписные эпикризы из ПСО. Для сравнения за аналогичный период были выбраны истории болезни пациентов из г. Перми, перенесших ИМпST и ДГТЛТ теноктеплазой, доставленных СМП в РСЦ ГБУЗ ПК «ККД». Изучена медицинская документация 65 человек. Критерии невключения не вводили. Критерии включения: впервые возникший ИМпST давностью менее 12 ч с проведением ДГТЛТ в качестве реперфузии; использование тромболитика теноктеплазы или рекомбинантной стафилокиназы; обязательное выполнение ЧКВ после ТЛТ; наличие добровольного информированного согласия на выполнение диагностических манипуляций и введение лекарственных препаратов, а также на обработку персональных данных.

Таким образом, в зависимости от выбранного препарата для выполнения ТЛТ ретроспективно были сформированы две группы: I (n=27) – пациенты с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой (Фортелизин); II группа (n=38) – с ИМпST на ЭКГ с ТЛТ теноктеплазой (Метализе). Основанием для диагностики данного заболевания на догоспитальном этапе служил характерный длительный ( $\geq 30$  мин) ангинозный приступ в сочетании с подъемом

сегмента ST на ЭКГ  $\geq 1$  мм в 2-х последовательных отведениях от конечностей и  $\geq 2$  мм в грудных отведениях. Решение о проведении ТЛТ принималось с учетом давности болевого синдрома, отсутствия противопоказаний и невозможности проведения чрескожного коронарного вмешательства в течение 2 ч от момента первичного контакта с пациентом. ТЛТ выполняли согласно инструкции к препаратам. В дальнейшем при переводе пациентов в РСЦ анализировали косвенные признаки эффективности ТЛТ, степень восстановления кровотока в инфарктсвязанной артерии по данным коронароангиографии (КАГ) с интерпретацией по шкале TIMI, а также развитие осложнений, в том числе, геморрагических с выделением больших и малых кровотечений в соответствии со шкалой TIMI [4]. Помимо КАГ всем пациентам выполняли общеклинические и эхокардиографическое исследования. Для оценки отдаленных результатов на втором этапе проводили телефонный опрос пациентов из обеих групп. Конечными точками считали смерть, повторный ИМ, повторную реваскуляризацию коронарных артерий, рецидив стенокардии, под которым понимали описание пациентами типичных ангинозных приступов, возникающих при стереотипной нагрузке в течение более 1 мес к моменту опроса.

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. с использованием непараметрических методик. Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми во всех расчетах считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Ретроспективный анализ данных официальной статистики позволил выявить следующие закономерности. Во-первых, следует отметить рост числа догоспитальных тромболитизисов при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST на ЭКГ за 2014-2016 гг. в Пермском крае. Доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которым выполнен тромбо-

лизис на догоспитальном и госпитальном этапах, в 2016 г. составила 23,3%, лишь немного уступив целевому уровню в 25% и аналогичному показателю по Российской Федерации в целом – 26% [5]. Во-вторых, на протяжении последних 3 лет в зависимости от территории Пермского края меняется соотношение долей догоспитальной ТЛТ и ЧКВ (табл. 1). Как следует из представленных данных, в г. Перми с четким зонированием всех территорий и выстроенной маршрутизацией пациентов в РСЦ, использование догоспитальной ТЛТ снижается в пользу первичного выполнения чрескожных коронарных вмешательств. Обращает на себя внимание увеличение в 2,1 раза числа ЧКВ при ОКС во всех РСЦ Пермского края только за последние 3 года. Существенным достижением с учетом логистических сложностей и высокой ответственности, связанной с принятием решения врачебными и, преимущественно, фельдшерскими бригадами, стало создание 4-х круглосуточных телеконсультационных центров, дополнительно обслуживающих 13 районов края. Если в 2009 г. всего было оказано 8683 телеконсультации, в 2015 г. – 19698, то к концу 2016 г. – уже 24982. Благодаря широкому внедрению системы телеконсультирования улучшилось качество оказания помощи в отдаленных территориях, в ПСО, а также произошло увеличение числа переводов в РСЦ, в том числе, для ангиографической оценки эффективности лечения больных с ОКС. Тем не менее, в ряде территорий готовность бригад к проведению ТЛТ остается низкой, что связано и с недостаточным умением интерпретировать ЭКГ, и с неготовностью купировать осложнения, отсутствием препаратов для проведения ТЛТ, также оставляет желать лучшего работоспособность оборудования.

Вторая часть работы была посвящена оценке эффективности и безопасности ТЛТ в зависимости от выбора лекарственного препарата.

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 2. Анализируемые группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам. Половой состав характеризовался преобладанием мужчин. Более 20% больных в каждой группе имели сахарный диабет. Сле-

**Table 1. Performing prehospital thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention**

**Таблица 1. Проведение догоспитальной тромболитической терапии и ЧКВ**

Параметр	2014 г.	2015 г.	2016 г.	Январь-июнь 2017 г.
Догоспитальная ТЛТ по Пермскому краю, n (%) <sup>a</sup>	496 (19,3)	439 (8,0)	416 (17,1)	245 (22,3)
г. Пермь (прикрепление к РСЦ), n (%) <sup>b</sup>	151 (30,4)	118 (26,9)	81 (19,5)	61 (24,9)
Остальные территории края, n (%) <sup>b</sup>	345 (69,6)	321 (73,1)	335 (80,5)	184 (75,1)
ЧКВ при ОКС в РСЦ края, n (%)	1263 (27,8)	2062 (32,0)	2836 (43,6)	1597 (47,6)

<sup>a</sup>процент от всех ИМнST; <sup>b</sup>процент от всей ТЛТ  
ТЛТ – тромболитическая терапия, РСЦ – региональный сосудистый центр, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОКС – острый коронарный синдром

**Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients**  
**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов**

Параметр	Группа I (n=27)	Группа II (n=38)	p <sup>1</sup>
Возраст, лет	59 [53; 65]	56 [48; 62]	0,15
Мужчины, n (%)	21 (77,8)	31 (81,6%)	0,8
Женщины, n (%)	6 (22,2)	7 (18,4)	0,8
Сахарный диабет, n (%)	6 (22,2%)	8 (21,1%)	0,92
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 [22,6; 29,4]	26,0 [24,1; 29,2]	0,52
Курение, n (%)	12 (44,4)	25 (65,8)	0,15
Койко-день в РСЦ	12 [9; 14]	12 [10; 14]	0,55
ОЛЖН (ФК Killip), n (%)			
I	18 (66,7)	33 (86,8)	0,19
II	6 (22,2)	2 (5,3)	
III	0	1 (2,6)	
IV	3 (11,1)	2 (5,3)	
Длительность боли до ТЛТ, ч	1,5 [0,76; 3,0]	2 [1,34; 3,0]	0,48
Фракция выброса, %	53 [48; 59]	52,5 [48; 58]	0,68
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,0; 5,7]	4,2 [3,4; 5,7]	0,34
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [1,8; 4,3]	2,8 [2,0; 3,9]	0,50
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,1]	1,4 [1,3; 1,9]	0,94
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,0 [0,9; 1,3]	0,61
Индекс атерогенности	3,2 [2,2; 4,8]	3,5 [2,2; 4,4]	0,97

<sup>1</sup>Критерий Mann-Whitney  
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]  
ИМТ – индекс массы тела, РСЦ – региональный сосудистый центр, ИМ – инфаркт миокарда, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, ФК – функциональный класс, ТЛТ – тромболитическая терапия, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

дует отметить, что ОСН I функционального класса (ФК) по классификации Killip во второй группе встречалась чаще, чем в первой, где несколько больше было пациентов со II и IV ФК ( $p > 0,05$ ). По частоте встречаемости различных локализаций ИМ пациенты достоверно не отличались, преобладал нижний и ниже-боковой ИМ. Учитывая, что ТЛТ проводили на догоспитальном этапе, все пациенты получали сопоставимую стандартную сопроводительную терапию, включавшую внутривенное введение морфина, болюсной дозы гепарина, пероральный прием 250 мг ацетилсалициловой кислоты и 300 мг клопидогрела, 25 мг метопролола, 2 дозы изосорбида-динитрата-спрея сублингвально. В случае развития ОСН III-IV ФК по Killip бета-адреноблокаторы не использовали.

Время с момента возникновения симптомов до начала ТЛТ в группах также было сопоставимым. При этом в первой группе время длительности симптомов не превышало 60 мин в 29,6% случаев, во второй – в 13,2%. У 22,2% пациентов с ТЛТ рекомбинантной стафилокиназой давность ангинозного приступа к моменту прибытия бригады Скорой медицинской помощи составила более 3 ч, а при использовании тенектеплазы таких больных оказалось 26,3%. Установлено, что прекращение болевого синдрома наблюдалось у 70,4% больных в первой группе и у 84,2% – во второй. Через 90 мин после проведения

ТЛТ у 11 пациентов (40,7 %) первой группы и у 12 пациентов (31,6%) второй группы было отмечено снижение сегмента ST на 50% от исходного. Реперфузионная аритмия зарегистрирована в 51,9% и 18,4% случаев в 1 и 2 группе, соответственно. Структура реперфузионных нарушений ритма и проводимости представлена в первой группе желудочковой экстрасистолией (ЖЭС; всего в 33,3%), в том числе, неустойчивой желудочковой тахикардией (ЖТ), фибрилляцией предсердий (ФП; 11,1%), единичным синдромом Фредерика, одним эпизодом фибрилляции желудочков (ФЖ) с однократной дефибрилляцией 360 Дж. В последнем присутствовали все косвенные критерии эффективности ТЛТ, однако во время ЧКВ сохранялась 100%-ная окклюзия инфарктзависимой артерии. У одного пациента описаны ЖЭС по типу «R на T». Пароксизмы мономорфной неустойчивой ЖТ зарегистрированы у 4 человек, все – со спонтанным восстановлением ритма, в одном случае – со снижением артериального давления до 80/40 мм рт.ст. Во второй группе отмечены ЖЭС (всего в 10,5%), в том числе – пароксизм неустойчивой мономорфной ЖТ из 12 комплексов у 1 человека, в одном случае ритм из атриовентрикулярного узла, 1 случай полной атриовентрикулярной блокады (оба с восстановлением проводимости после ЧКВ). Один эпизод рецидивирующей ФЖ, потребовавшей электроимпульсной

**Table 3. Results of coronary angiography after thrombolytic therapy and complications of combined treatment**  
**Таблица 3. Результаты КАГ после выполнения ТЛТ и осложнения комбинированного лечения**

Параметр	Группа I (n=27)	Группа II (n=38)	p <sup>b</sup>
Сохраняющееся стенозирование инфарктзависимой артерии после ТЛТ, n (%)			
>99%	13 (48,1)	19 (50,0)	0,88
90-99%	6 (22,2)	11 (28,9)	0,08
<90%	8 (29,7)	7 (21,1)	0,05
Величина кровотока по шкале TIMI после ТЛТ, n (%)			
0	1 (3,7)	3 (7,9)	0,08
I	3 (11,1)	2 (5,3)	0,15
II	4 (14,8)	5 (13,2)	0,69
III	19 (70,4)	28 (73,6)	0,89
Величина кровотока по шкале TIMI после ТЛТ+ЧКВ, n (%) <sup>a</sup>			
0	0 (0)	0 (0)	
I	1 (3,8)	0 (0)	0,68
II	0 (0)	2 (5,6)	
III	25 (96,2)	34 (94,4)	
Реперфузионные аритмии, n (%)	14 (51,9)	7 (18,4)	0,03
Микрогематурия, n (%)	5 (18,5)	7 (18,4)	0,61
Большие кровотечения, n (%)	1 (3,7)	2 (5,3)	0,92

<sup>a</sup>расчет производили на 26 и 36 человек, соответственно, у 3 по техническим причинам ЧКВ не выполняли; <sup>b</sup>Критерий Mann-Whitney  
ТЛТ – тромболитическая терапия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

терапии, зафиксирован в начале ЧКВ, через 6 ч после ТЛТ, что не позволяет ассоциировать ее с тромболизисом. Обращает на себя внимание факт, что у 24% и 8,6% пациентов в группах при неэффективной по всем критериям ТЛТ по данным КАГ выявлено восстановление проходимости артерии. Однако более важным является то, что у 18,5% пациентов в первой группе и у 16,2% пациентов во второй группе при наличии всех критериев эффективной ТЛТ явления тромбоза инфарктзависимой артерии с закрытием просвета на 99% и более сохранялись. Результаты коронароангиографии, выполненной после ТЛТ, ТЛТ+ЧКВ, а также зафиксированные осложнения, представлены в табл. 3.

Соотношение вариантов сохраняющегося стенозирования инфарктсвязанной артерии после проведения ТЛТ до начала ЧКВ на контрольной ангиографии были сопоставимы в группах (табл. 3). Степени восстановления кровотока по шкале TIMI, в том числе, по окончании процедуры в результате комбинированного лечения (ТЛТ+ЧКВ) также были сопоставимы в группах. В первой группе «спасительное» ЧКВ выполнено у 10 (38,5%), плановое – у 16 (61,5%) человек. Следует отметить, что в 6 случаях ЧКВ проводили без стентирования.

Во второй группе пациенты были отнесены только ко II и III градации по TIMI (табл. 3). У большинства – 20 человек (55,6%) – процедура ЧКВ носила плановый характер, а «спасительное» вмешательство выполнено у 16 пациентов (44,4%). Стентирование не выполняли в 3 случаях. В первой группе на этапе наблюдения в РСЦ после проведенной ДГТЛТ развилось 1 желудоч-

но-кишечное кровотечение, в 5 случаях выявлена микрогематурия. Во второй группе микрогематурия зафиксирована у 7 пациентов, у 1 – желудочно-кишечное кровотечение, у 1 – гемомедиастинум с консервативным ведением.

Интервал от развития ИМ до проведения телефонного опроса в первой группе составил 506,0 [316; 611] дней, во второй – 398 [303; 448] дней (p=0,04). Контакт удалось установить с 21 (77,8%) и 30 (78,9%) пациентами, соответственно. Согласно проведенному опросу в обеих группах все больные, с которыми удалось установить контакт, были живы. В первой группе рецидив стенокардии на уровне I-II ФК отмечен у 3 человек (2 женщины и 1 мужчина), все с нижним ИМ. Одна из пациенток страдала ожирением 2 степени, гипергликемией натощак и персистирующей формой ФП, отсутствовали косвенные критерии эффективности ТЛТ, при коронароангиографии выявлена 100%-ная окклюзия левожелудочковой ветви. Гемодинамически значимых стенозов в других коронарных артериях не было. У второй пациентки тромболизис был эффективен, при коронароангиографии выявлена субокклюзия правой коронарной артерии (ПКА) с кровотоком TIMI II, после имплантации стента в проксимальную часть ПКА ее просвет был восстановлен, кровоток – на уровне TIMI III. Выявлено многососудистое поражение со стенозированием в обеих диагональных ветвях (95 и 80%), огибающей артерии – 85% в проксимальной части, задней межжелудочковой артерии – 70%. В анамнезе у пациентки сахарный диабет более 8 лет. У мужчины имелись косвенные и прямые признаки эффективности ТЛТ, в проксимальной части ПКА выявлено

стенозирование до 90%, имплантирован стент с восстановлением кровотока до TIMI III с сохранением остаточного стеноза в стенке 10%. В средней части передней межжелудочковой артерии отмечены признаки стенозирования до 90%. Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации, произошла у 2 человек, оба с сахарным диабетом и многососудистым поражением коронарных артерий. У 1 женщины с СД, многососудистым поражением, отсутствием косвенных критериев эффективности ТЛТ, стентированием правой коронарной артерии в среднем сегменте с восстановлением кровотока TIMI III и исходно зарегистрированным удлинением интервала QT описана клиника прогрессирующей стенокардии спустя 581 день от ИМ. Коронарное шунтирование перенес 1 пациент с большим кровотечением на фоне ИМ и 100%-ной окклюзией проксимального отдела передней межжелудочковой артерии после ТЛТ в анамнезе, а также 1 пациент из второй группы с многососудистым поражением, субокклюзией правой коронарной артерии в среднем сегменте после ТЛТ (50-99%, TIMI II) и ее полной реваскуляризации 5 стентами. Рецидив стенокардии II-III ФК отмечен у 5 человек (2 женщины и 3 мужчины) из второй группы. По данным коронароангиографии у 1 пациентки после ТЛТ сохранялась 100%-ная окклюзия средней трети ПКА, после установки стента дистальнее возникла диссекция типа В, произведена имплантация «стент в стент» с полным восстановлением кровотока. Кроме этого, выявлено стенозирование передней межжелудочковой артерии на всем протяжении от 80 до 90%. У второй пациентки с сахарным диабетом и перенесенным в 2012 г. ишемическим инсультом в правой гемисфере при наличии косвенных и ангиографических критериев эффективности ТЛТ произведено стентирование задней межжелудочковой ветви ПКА с восстановлением кровотока до TIMI III без гемодинамически значимых стенозов других артерий. У всех мужчин ангиографически были выявлены признаки эффективности ТЛТ с восстановлением кровотока до TIMI II, у двоих – при отсутствии косвенных критериев, а также многососудистое поражение коронарного русла.

## Обсуждение

При оценке динамики показателя смертности от болезней системы кровообращения в Пермском крае следует отметить его быстрое снижение (с 794,6 в 2012 г. до 692,1 на 100 тыс населения к концу 2016 г.). С другой стороны, по данным Федеральной службы государственной статистики [6] приходится констатировать существенное отставание по данному показателю от Российской Федерации (614,1 на 100 тыс населения к концу 2016 г.). Смертность от ИМ за последние 2 года уменьшилась на 10,3% (41,6 на

100 тыс населения), а его доля в структуре смертности от болезней системы кровообращения составила 6,0% (в России – 6,9%) [6]. Летальность от ИМ в 2012-2016 гг. в РСЦ снизилась с 11% до 8,5%, в ПСО – с 20,7% до 11,9%. Создание многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с острой сосудистой патологией в Пермском крае оказалось весьма своевременным.

Несмотря на существующие клинические рекомендации по выбору метода коронарной реперфузии у больных ИМnST, в реальной клинической практике наиболее эффективный подход представляет значительные трудности. Первичное ЧКВ реализует свое преимущество перед ДГТЛТ только при соблюдении установленного временного интервала в 120 мин от первого медицинского контакта [7,8]. Пермский край с населением более 2,6 млн человек и плотностью 16,43 чел/км<sup>2</sup> имеет свою географическую особенность – протяженность территории с севера на юг – 645 км, с запада на восток – 417,5 км. Тем не менее, к настоящему времени свыше 1850 тыс населения ПК (70%) прикреплено к РСЦ с возможностью круглосуточного ЧКВ, 96% пациентов с ОКС поступают в ПСО и РСЦ. Однако, несмотря на быстрое увеличение числа первичных ЧКВ за последние 4 года, представляется, что в ближайшее время фармакоинвазивная стратегия сохранит свои позиции основного метода реперфузии, учитывая отечественные особенности логистики. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал оригинальный тромболитический препарат Фортелизин® (ЛП-001941 от 18.12.2012). В части территорий ПК он используется для проведения ДГТЛТ, его эффективность и безопасность была продемонстрирована в ряде немногочисленных доклинических и клинических исследований [9,10]. Набор клинического материала по эффективности и безопасности его использования необходим для его дальнейшего внедрения в широкую клиническую практику, в том числе, и в связи с решением важной государственной задачи по импортозамещению тромболитиков. К тому же, после опубликования результатов завершившегося исследования ФРИДОМ1 по однократному болюсному введению, его использование на догоспитальном этапе может стать максимально простым и удобным, при этом не менее эффективным и безопасным, чем применение препарата тенектеплазы [11]. По нашим данным частота реперфузии в виде кровотока TIMI 2-3 в инфарктсвязанной артерии после ТЛТ в сочетании с ЧКВ в группах не различалась, общая частота геморрагических осложнений также была сопоставимой. В обеих группах (у 1 и 2 пациентов, соответственно) наблюдались большие кровотечения (3,7% и 5,3%). Обращает на себя внимание более высокая частота реперфузионных аритмий в первой группе по сравне-

нию со второй (51,9% против 18,4%). Столь существенная разница достигнута в основном, за счет желудочковой экстрасистолии, не угрожающей жизни, а число аритмий, потребовавших реанимации, было сопоставимым. Поскольку публикаций с описанием частоты и структуры реперфузионных аритмий при использовании Фортелизина® и тенекеплазы на догоспитальном этапе мы не встретили, представляется необходимым дальнейшая систематизация и накопление данных по этому вопросу.

## Заключение

Таким образом, благодаря масштабной реорганизации кардиологической службы в России и, в частности, в Пермском крае, частота реперфузионного лечения больных ИМпST выросла. В то же время значительным остается число пациентов, лишенных этого лечения. Значение догоспитального тромболитизиса с учетом территориальных особенностей ПК не утрачено, требуется дальнейшая систематическая работа для его внедрения в отдаленных районах, преодоления организационных и психологических барьеров.

По результатам ретроспективного когортного исследования препарат Фортелизин® оказался сопоста-

вимым по эффективности и безопасности с тенекеплазой у больных ИМпST в первые 12 ч от начала заболевания. Полученные данные позволяют считать его приемлемым для ДГТЛТ благодаря апробации однократного болюсного введения, и в том числе, за счет существенно более низкой цены в условиях импортозамещения. Сочетание раннего тромболитизиса с современной антитромботической терапией и последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ позволяет добиваться эффективной реперфузии миокарда. При этом косвенные критерии эффективности ТЛТ зачастую дают ошибочное представление о восстановлении кровотока в инфарктзависимой артерии, что требует дальнейшего поиска ранних, информативных и неинвазивных маркеров, а также обязательного выполнения КАГ с определением последующей стратегии.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана ООО Супраген, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Disclosures.** The publication of the article was supported by Supragen Ltd., but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Boden W.E., Eagle K., Granger C.B. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. A comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:917-29. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.084
2. 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). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Order SED 34-01-06-139 dated February 27, 2014 "On monthly monitoring of JI and RRC of Perm Krai". [cited by August 23, 2018]. Available from: <http://docs.cntd.ru/document/432981174>. (In Russ.) [Приказ СЭД 34-01-06-139 от 27.02.2014 г. «О ежемесячном мониторинге ПСО и РЦД Пермского края». [цитировано 23.08.2018]. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/432981174>].
4. Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Kochergin N.A., et al. Bleeding during invasive management of patients with acute coronary syndrome: prevalence, modern approaches to risk assessment and prevention (literature review). *Russkij Meditsinskiy Zhurnal.* 2016;12:739-43. (In Russ.) [Кашталп В.В., Кочергина А.М., Кочергин Н.А. и др. Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике (обзор литературы). *Русский Медицинский Журнал.* 2016;12:739-43].
5. Oschepkova E.V., Konosova I.D., Efremova Yu.E. About the meeting of the profile commission on cardiology from June 3, 2016 *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;3:4-11. (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Коносова И.Д., Ефремова Ю.Е. О заседании профильной комиссии по кардиологии от 3 июня 2016 г. *Кардиологический Вестник.* 2016;3:4-11].
6. Morbidity of the population by main classes of diseases [cited by August 23, 2015]. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/) (In Russ.) [Заболееваемость населения по основным классам болезней [цитировано 23.08.2015]. Доступно на: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/)].
7. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K. et al. Hospital delays in reperfusion for ST elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019-25. doi: 10.1161/circulationaha.106.638353.
8. Sulimov V.A. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(6):640-9. (In Russ.) [Сулимов В.А. Тромболитизис или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(6):640-9]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-640-649.
9. Markin S.S., Semenov A.M., Markov V.A. The study of a new domestic thrombolytic drug Fortelyzin® in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2012;1:27-32. (In Russ.) [Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда. *Сибирский Медицинский Журнал (Томск).* 2012;1:27-32].
10. Markin S.S., Belousov Yu.V., Semenov A.M. Pharmacoeconomic study of the original thrombolytic drug Fortelyzin. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal.* 2013;13(1):23-9. (In Russ.) [Маркин С.С., Белоусов Ю.В., Семенов А.М. Фармакоэкономическое исследование оригинального тромболитического препарата Фортелизин. *Медицинский Академический Журнал.* 2013;13(1):23-9].
11. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® in myocardial infarction with ST-segment elevation: results of a multicenter, randomized, FRIDOM1 study. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2017;3:52-9. (In Russ.) [Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Кардиологический Вестник.* 2017;3:52-9].

### About the Authors:

**Sergei A. Naumov** – Head Physician, Perm Clinical Cardiological Health Centre

**Natalia S. Karpunina** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Perm State Medical University named after E.A. Wagner

### Сведения об авторах:

**Наумов Сергей Александрович** – главный врач, Пермский клинический кардиологический диспансер

**Карпунина Наталья Сергеевна** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера