

# Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата

Алексей Валерьевич Хрипун<sup>1</sup>, Александр Алексианосович Кастанаян<sup>2</sup>,  
Михаил Владимирович Малеванный<sup>1</sup>, Ярослав Владимирович Куликовских<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Ростовская областная клиническая больница  
Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет  
Россия, 344022, Ростов-на-Дону, ул. Суворова, 119

Имеется лишь ограниченная информация о сравнительных результатах применения различных тромболитических препаратов во время проведения фармако-инвазивной реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Особый интерес представляет сравнение эффективности фибрин-селективных и фибрин-неселективных тромболитиков.

**Цель.** Изучить частоту одногодичных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и состояния пациентов, перенесших год назад ИМпST и фармако-инвазивную реперфузию, в зависимости от выбора тромболитического препарата.

**Материал и методы.** 240 пациентов, перенесших ИМпST и фармако-инвазивную реперфузию (референсное событие), были разделены на 4 группы в зависимости от выбора тромболитического препарата (алтеплаза [группа 1], тенектеплаза [группа 2], фортелизин [группа 3], стрептокиназа [группа 4]), а также на 2 группы в зависимости от их фибрин-специфичности. Через 1 год после референсного события определяли частоту больших сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда и их сочетание). Также анализировали результаты эхокардиографии, суточного мониторинга ЭКГ, показатели шкалы оценки клинического состояния больных при хронической сердечной недостаточности (ХСН, ШОКС, Мареев В.Ю., 2000), результаты исследования N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме и теста шестиминутной ходьбы (ТШХ).

**Результаты.** Через год после референсного события у пациентов, получавших фибрин-селективные тромболитики (группы 1,2,3), по сравнению с больными, леченными фибрин-неспецифичным препаратом (группа 4), отмечены: более высокая фракция выброса левого желудочка ( $49,8 \pm 7,4\%$  против  $47,4 \pm 6,8\%$ ;  $p=0,048$ ), меньшие индекс нарушения локальной сократимости ( $1,19 [1,06;1,38]$  против  $1,25 [1,175;1,5]$ ;  $p=0,029$ ), конечный диастолический объем ( $139,1 \pm 28,6$  мл против  $148,7 \pm 23,9$  мл;  $p=0,027$ ), размер левого предсердия ( $39,0 \pm 4,6$  мм против  $41,1 \pm 3,1$  мм;  $p=0,007$ ) и статистически незначимо более редкие случаи фибрилляции предсердий ( $1,5\%$  против  $6,7\%$ ;  $p=0,068$ ). У них также отмечены более редкие эпизоды суправентрикулярной тахикардии ( $4,5\%$  против  $13,3\%$ ;  $p=0,049$ ), более низкая частота развития желудочковых экстрасистол ( $54,5\%$  против  $76,7\%$ ,  $p=0,022$ ) и их количество в течение сут ( $4,5 [0;32,0]$  против  $34,0 [2,25;80,25]$ ,  $p=0,001$ ) при более благоприятном их распределении по градациям и более благоприятными показателями вариабельности сердечного ритма. В группах фибрин-специфичных препаратов отмечены статистически значимо меньший уровень NT-proBNP ( $148 [120;208,5]$  пг/мл против  $241 [189;287]$  пг/мл,  $p=0,000$ ) и меньшие проявления ХСН по ШОКС ( $p=0,033$ ) при большей дистанции в ТШХ ( $p=0,000$ ). Статистически значимых отличий между группами 1, 2, 3 за исследуемый период выявлено не было. По частоте жестких клинических конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевой артерии) все группы были сопоставимы.

**Заключение.** Через год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов отмечены более благоприятные клинические и лабораторно-инструментальные показатели по сравнению с фибрин-неспецифичным тромболитиком при сопоставимом влиянии на жесткие конечные точки в течение всего срока наблюдения.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, фармако-инвазивная стратегия, тромболитизис.

**Для цитирования:** Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Отдаленные результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):180-190. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190

## Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Alexey V. Khripun<sup>1</sup>, Alexander A. Kastanayan<sup>2</sup>, Mikhail V. Malevannyi<sup>1</sup>, Yaroslav V. Kulikovskikh<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Rostov Regional Clinical Hospital. Blagodatnaya ul. 170, Rostov-on-Don, 444015, Russia

<sup>2</sup> Rostov-on-Don State Medical University. Suworova ul. 19, Rostov-on-Don, 444022, Russia

There is limited information on the comparative results of using different thrombolytic drugs for pharmacoinvasive reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). There is special interest in comparing the efficacy of fibrin-selective and fibrin-non-selective thrombolytics.

**Aim.** To study the prevalence of major adverse cardiovascular events and the status of patients who had STEMI and pharmacoinvasive reperfusion a year ago, depending on the choice of thrombolytic drug.

**Material and methods.** 240 STEMI-patients undergoing pharmacoinvasive reperfusion (reference event) were divided into 4 groups depending on the choice of the thrombolytic drug (alteplase [group 1], tenecteplase [group 2], fortetelizin [group 3], streptokinase [group 4]) as well as into 2 groups depending on the fibrin-specificity of thrombolytics. One year after the reference event the prevalence of major cardiovascular events (death, repeated myocardial infarction, stroke, repeated revascularization of the target vessel, and their combination) was assessed. Data of echocardiography and 24-hour ECG monitoring, indicis of rating scale of clinical state in patients with heart failure (RSCS, Mareev V.Y., 2000), results of determination of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and of six-minute walk test were also analyzed.

**Results.** One year after the reference event, patients who received fibrin-selective thrombolytics (groups 1, 2, 3) compared with patients treated with fibrin-non-selective drug (group 4) had a higher left ventricular ejection fraction ( $49.8 \pm 7.4\%$  vs  $47.4 \pm 6.8\%$ ;  $p=0.048$ ), lower index of impaired local contractility ( $1.19 [1.06; 1.38]$  vs  $1.25 [1.175; 1.5]$ ,  $p=0.029$ ), an end-diastolic volume ( $139.1 \pm 28.6$  ml vs  $148.7 \pm 23.9$  ml;  $p=0.027$ ), the size of the left atrium ( $39.0 \pm 4.6$  mm vs  $41.1 \pm 3.1$  mm,  $p=0.007$ ), and insignificantly lower prevalence of atrial fibrillation ( $1.5\%$  vs  $6.7\%$ ,  $p=0.068$ ). They also showed a lower prevalence of supraventricular tachycardia ( $4.5\%$  vs  $13.3\%$ ,  $p=0.049$ ) and ventricular extrasystoles ( $54.5\%$  vs  $76.7\%$ ,  $p=0.022$ ) as well as the daily number of ventricular extrasystoles ( $4.5 [0; 32.0]$  vs  $34, 0 [2.25; 80.25]$ ,  $p=0.001$ ) with more favorable gradations and indicators of heart rate variability. Statistically significantly lower NT-proBNP level ( $148 [120; 208.5]$  pg/ml vs  $241 [189; 287]$  pg/ml;  $p=0.000$ ) and chronic heart failure manifestation according to RSCS ( $p=0.033$ ), as well as a longer distance in the six-minute walk test ( $p=0.000$ ) were found in patients treated with fibrin-selective drugs. Statistically significant differences between groups 1, 2, 3 for the study period were not found. Significant differences in the prevalence of hard clinical endpoints (death, repeated myocardial infarction, stroke, repeated revascularization of the target artery) were not found in all groups.

**Conclusion.** More favorable clinical, laboratory and instrumental parameters were found one year after STEMI and pharmacoinvasive reperfusion with fibrin-specific thrombolytic agents as compared with fibrin-non-specific thrombolytic. All groups had no statistically significant differences in the effect on hard clinical endpoints during the entire observation period.

**Keywords:** acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive strategy, thrombolysis.

**For citation:** Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevannyi M.V., Kulikovskikh Y.V. Long-Term Outcomes of Pharmacoinvasive Reperfusion Strategy Depending on the Choice of Thrombolytic Agent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):180-190. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-180-190

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

Received / Поступила: 05.04.2019

Accepted / Принята в печать: 08.04.2019

Сегодня первичные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) являются стратегией выбора в реперфузионной терапии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) при условии выполнения в максимально короткие сроки опытной бригадой интервенционных радиологов [1]. Однако подавляющее большинство клиник, в которые госпитализируются пациенты с ОИМпST, не имеют возможности проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств, а в те стационары, где данная возможность существует, пациенты зачастую поступают позже рекомендуемых 60-90 мин от момента первой ЭКГ [2,3]. В последние годы активно изучается фармако-инвазивная стратегия лечения ОИМпST, представляющая комбинированное применение тромболитика и ЧКВ, и позволяющая ускорить начало реперфузионной терапии, повысить ее эффективность, расширить доступность для населения, и, таким образом, оптимизировать оказание помощи при ОИМпST [4,5].

В настоящее время в нашей стране представлен целый ряд препаратов для проведения тромболитической терапии (ТЛТ), которые широко используются в лечении ОИМпST. При этом публикации об отдаленных результатах их применения в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST представлены в ограниченном виде [6, 7].

Целью настоящего исследования стало изучение частоты одногодичных больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и состояния пациентов, перенесших год назад ИМпST и фармако-инвазивную реперфузию, в зависимости от выбора тромболитического препарата.

## Материал и методы

В открытое проспективное когортное исследование было включено 240 пациентов с ОИМпST, поступавших в Областной сосудистый центр (ОСЦ) Ростовской областной клинической больницы (г. Ростов-на-Дону) в период с января 2013 г. по декабрь 2016 г. после проведения ТЛТ в различных стационарах города и области для выполнения ЧКВ в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии. Пациенты включались в исследование на этапе госпитализации в ОСЦ по следующим критериям: доказанный ОИМпST, проведенная тромболитическая терапия в течение 6 ч, и поступление в ЧКВ-стационар не позднее 48 ч от момента развития симптомов. В зависимости от применяемого тромболитического препарата все пациенты были разделены на 4 группы: в 1-й группе ( $n=73$ ) для проведения ТЛТ использовался препарат алтеплазы (Актилизе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и КоКГ, Германия); во 2-й группе ( $n=40$ ) – тенектеплаза (Метализе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и КоКГ, Германия); в 3-й группе ( $n=95$ ) – фортеплазе (Фортелизин, ООО «СупраГен», Россия); в 4-й группе ( $n=32$ ) – стрептокиназа (Стрептокиназа, Белмедпрепараты, Республика Беларусь). Для оценки влияния на результаты фармако-инвазивного лечения фибрин-специфичности используемых тромболитических препаратов результаты исследования в группах 1, 2 и 3 (фибрин-специфичные тромболитики; объединенная группа<sub>1,2,3</sub>;  $n=208$ ) суммировали и сравнивали с результатами 4-й группы (фибрин-неспецифичная стрептокиназа).

Характеристика пациентов и тяжести течения ОИМпST представлена в табл. 1.

**Table 1. Baseline patient characteristics and severity of acute myocardial infarction**

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и тяжесть течения острого инфаркта миокарда**

Параметр	1 группа (n=73)	2 группа (n=40)	3 группа (n=95)	4 группа (n=32)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=208)	p**
Возраст, лет	55,2±8,0	55,4±8,4	56,5±8,7	57,8±7,2	0,428	55,9±8,4	0,174
Мужчины, n (%)	64 (87,7)	26 (65,0)	78 (82,1)	27 (84,4)	p <sub>1-2</sub> =0,004	168 (80,8)	0,627
Женщины, n (%)	9 (12,3)	14 (35,0)	17 (17,9)	5 (15,6)	p <sub>1-3</sub> =0,322 p <sub>1-4</sub> =0,647 p <sub>2-3</sub> =0,031 p <sub>2-4</sub> =0,064 p <sub>3-4</sub> =0,769	40 (19,2)	
Курильщики, n (%)	56 (76,7)	26 (65,0)	71 (74,7)	24 (75,0)	0,575	153 (73,6)	0,863
Дислипидемия, n (%)	65 (89,0)	36 (90,0)	77 (81,1)	29 (90,6)	0,304	178 (85,6)	0,440
Артериальная гипертензия, n (%)	73 (100)	40 (100)	95 (100)	32 (100)	1,0	208 (100)	1,0
Операции реvascularизации в анамнезе, n (%):	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	0		4 (1,9)	
коронарное шунтирование, n (%)	0	0	0	0	0,834	0	1,0
коронарное стентирование, n (%)	1 (1,4)	1 (2,5)	2 (2,1)	0		4 (1,9)	
ИМ в анамнезе, n (%)	9 (12,3)	4 (10,0)	9 (9,5)	3 (9,4)	0,936	22 (10,6)	0,836
СД 2 типа, n (%)	7 (9,6)	6 (15,0)	10 (10,5)	3 (9,4)	0,822	23 (11,1)	0,776
ОСН I по Killip, n (%)	64 (87,7)	30 (75,0)	78 (82,1)	28 (87,5)	0,322	172 (82,7)	0,497
ОСН II-IV по Killip, n (%)	9 (12,3)	10 (25,0)	17 (17,9)	4 (12,5)		36 (17,3)	
Локализация ИМ:							
передний, n (%)	36 (49,3)	23 (57,5)	37 (38,9)	14 (43,7)		96 (46,2)	
нижний, n (%)	35 (47,9)	17 (42,5)	57 (60,0)	18 (56,3)	0,345	109 (52,4)	0,750
другая, n (%)	2 (2,7)	0	1 (1,1)	0		3 (1,4)	
Риск по TIMI:							
низкий	57 (78,1)	27 (67,5)	74 (77,9)	26 (81,2)		158 (76,0)	
средний	16 (21,9)	11 (27,5)	20 (21,0)	6 (18,8)	0,308	47 (22,6)	0,688
высокий	0	2 (5,0)	1 (1,1)	0		3 (1,4)	

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между группой фибрин-специфичных тромболитических препаратов и фибрин-неспецифичной стрептокиназы

ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ОСН – острая сердечная недостаточность

Группы были сопоставимы по таким показателям ТЛТ, как время «боль-игла» ( $p=0,324$  для групп 1-4), медианное значение которого с межквартильным диапазоном составило 160 [110; 230] мин, и частота догоспитальной ТЛТ ( $p=0,190$  для групп 1-4), доля которой варьировала от 12,3-13,7% у фибрин-селективных препаратов и отсутствовала в группе стрептокиназы ( $p=0,031$  для фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной групп). Важно отметить, что, несмотря на статистически значимо большее число догоспитальной ТЛТ в группе фибрин-специфичных препаратов по сравнению с группой стрептокиназы, время «боль-игла» между ними не отличалось ( $p=0,168$ ).

ЧКВ после ТЛТ проводилось в обязательном порядке всем пациентам в день поступления в стационар РОКБ. По характеру поражения коронарных артерий и основным параметрам ЧКВ все группы пациентов были сопоставимы. Более чем в 90% случаев в каждой из четырех групп вмешательство выполнялось через лучевой доступ. Медианное количество имплантируемых в инфаркт-зависимую артерию стентов значительно не отличалось между группами, и составило 1 стент на одного больного в 1-й и 4-й группах, и

2 стента на одного пациента во 2-й и 3-й группах. В подавляющем большинстве во время ЧКВ имплантировались голометаллические стенты (79,4%, 77,5%, 78,9% и 81,3% больных в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й группах, соответственно). Госпитальные результаты фармакоинвазивной реперфузии при ОИМnST в зависимости от выбора тромболитического препарата были представлены ранее [8].

Через 1 год от начала ИМnST и фармакоинвазивной стратегии реперфузии изучались состояние пациентов в группах, частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от любой причины, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реvascularизация целевого сосуда, и их сочетание). Для выявления и оценки тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали шкалу оценки клинического состояния больных при ХСН (ШОКС, Мареев В.Ю., 2000), определяли уровень плазменной концентрации N-концевого пропептида мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). С целью объективизации физической работоспособности использовали тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ).

**Table 2. Echocardiography indicators 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**  
**Таблица 2. Показатели эхокардиографии через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатели ЭхоКГ	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=202)	p**
ФВ, %	49,8±7,6	49,7±8,2	49,9±6,9	47,4±6,8	0,420	49,8±7,4	0,048
КДО, мл	138,4±26,6	139,7±32,8	139,3±28,8	148,7±23,9	0,378	139,1±28,6	0,027
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	74,9±14,8	76,7±17,0	75,9±15,4	80,7±13,3	0,369	75,7±15,4	0,048
КСО, мл	70,6±22,3	72,3±28,9	70,9±22,6	79,2±23,5	0,356	71,0±23,7	0,018
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	38,2±12,3	39,6±15,5	38,6±12,2	43,0±11,9	0,354	38,6±12,2	0,022
КДР, мм	53,1±4,3	53,3±5,6	52,3±6,7	54,5±4,3	0,262	52,8±5,7	0,053
иКДР, мм/м <sup>2</sup>	28,7±2,6	29,3±2,9	28,5±3,8	29,6±2,7	0,301	28,5±3,8	0,135
КСР, мм	34,1±5,3	33,4±5,3	33,3±5,3	36,1±3,3	0,068	33,6±5,3	0,002
иКСР, мм/м <sup>2</sup>	18,5±2,9	18,3±2,8	18,2±3,0	19,6±1,9	0,123	18,3±2,9	0,005
МЖП, мм	13,4±1,5	13,3±1,8	13,9±2,9	13,7±1,0	0,374	13,6±2,3	0,158
ЗСЛЖ, мм	12,1±1,2	12,1±1,6	12,1±1,4	12,3±1,0	0,756	12,1±1,4	0,142
ПЖ, мм	27,5±2,9	27,3±4,2	27,8±3,9	27,8±2,1	0,906	27,6±3,6	0,548
ЛП, мм	39,2±3,6	39,6±2,7	38,7±5,9	41,1±3,1	0,079	39,0±4,6	0,007
ИНЛС, медиана [Q1;Q3]	1,19 [1,06;1,44]	1,19 [1,06;1,38]	1,19 [1,13;1,31]	1,25 [1,175;1,5]	0,161	1,19 [1,06;1,38]	0,029
ММЛЖ, г	217,4±19,8	209,7±27,1	212,1±20,8	218,9±22,1	0,634	213,9±25,4	0,238
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	118,1±10,4	115,8±13,3	114,1±11,9	117,6±10,1	0,712	115,1±12,3	0,641
Индекс относительной толщины	0,46±0,07	0,47±0,07	0,45±0,08	0,47±0,05	0,817	0,46±0,07	0,802
Е, м/с	0,56±0,23	0,61±0,24	0,63±0,19	0,59±0,17	0,219	0,60±0,20	0,601
А, м/с	0,77±0,06	0,75±0,07	0,71±0,05	0,76±0,09	0,182	0,74±0,07	0,740
Е/А	0,73±0,26	0,78±0,29	0,86±0,31	0,79±0,25	0,329	0,80±0,27	0,648
Наличие ДДЛЖ, %	67 (93,1)	36 (94,7)	79 (85,9)	28 (93,3)	0,270	182 (90,1)	0,748
Наличие НМК, %	47 (65,3)	21 (55,3)	62 (67,4)	21 (70,0)	0,542	130 (64,4)	0,545

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между группой фибрин-специфичных тромболитических препаратов и фибрин-неспецифичной стрептокиназы

ФВ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, иКСО – индекс КСО, КДР – конечный диастолический размер, иКДР – индекс КДР, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, иММЛЖ – индекс ММЛЖ, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – пиковая скорость позднего наполнения левого желудочка, Е/А – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, НМК – недостаточность митрального клапана

Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивали структурно-геометрические изменения (конечный систолический [КСО] и диастолический объемы [КДО] и размеры [КСР и КДР], их индексы [иКСО и иКДО]) и нарушения глобальной и локальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). По результатам суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ) определяли количество эпизодов и общую продолжительность ишемии и аритмий, а также вариабельность ритма сердца (ВРС).

Всем пациентам во время нахождения в стационаре, а также после выписки проводилась стандартная медикаментозная терапия, включавшая двойную дезагрегантную терапию, бета-адреноблокаторы, статины и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Использованы стандартные методы описательной статистики. Сравнительный анализ между группами

для качественных признаков выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, для количественных данных с нормальным распределением – с помощью однофакторного дисперсионного анализа и Т-критерия Стьюдента, для количественных данных с асимметричным распределением – с помощью Н-теста Краскела-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости «р» при сравнении всех четырех групп был определен как равный 0,05. В ситуации множественных попарных сравнений использовали меньший критический уровень значимости «р», рассчитываемый по формуле:  $p=1-0,95^{1/n}$ , где n – количество производимых сравнений. Таким образом, при попарном сравнении четырех групп критический уровень значимости «р» был определен как равный 0,0085. Статистический анализ материала проведен с помощью программного пакета SPSS (версия 21.0).

**Table 3. Plasma NT-proBNP levels in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**

**Таблица 3. Концентрация в плазме крови NT-proBNP в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=15)	4 группа (n=15)	p*	Фибрин-специфические тромболитики (n=45)	p**
NT-proBNP, пг/мл	182 [124;229]	132 [114;190]	162 [123;216]	241 [189;287]	p <sub>1-2</sub> =0,191 p <sub>1-3</sub> =0,590 p <sub>1-4</sub> =0,011 p <sub>2-3</sub> =0,340 p <sub>2-4</sub> =0,002 p <sub>3-4</sub> =0,002	148 [120;208,5]	0,000
NT-proBNP < 125 пг/мл, n (%)	4 (26,7)	6 (40,0)	4 (26,7)	1 (6,7)	0,209	14 (31,1)	0,058
NT-proBNP ≥ 125 пг/мл, n (%)	11 (73,3)	9 (60,0)	11 (73,3)	14 (93,3)	0,209	31 (68,9)	0,058

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

NT-proBNP – N-концевой пролептитид мозгового натрийуретического гормона

**Table 4. Indicators of the assessment scale of the clinical condition of patients with heart failure and the six-minute walk test in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**

**Таблица 4. Показатели шкалы оценки клинического состояния больных при ХСН и теста шестиминутной ходьбы в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфические тромболитики (n=202)	p**
ШОКС, баллы	2 [1;2]	2 [1,75;3]	2 [1;2]	2 [1,75;5]	0,115	2 [1;3]	0,033
Тест 6-минутной ходьбы ≥ 551 м, n (%)	10 (13,9)	5 (13,2)	11 (12,0)	1 (3,3)	p <sub>1-2</sub> =0,900	95 (47,0)	0,001
Тест 6-минутной ходьбы 426-550 м, n (%)	34 (47,2)	18 (47,4)	43 (46,7)	6 (20,0)	p <sub>1-3</sub> =0,776	26 (12,9)	
Тест 6-минутной ходьбы 301-425 м, n (%)	25 (34,7)	13 (34,2)	36 (39,1)	19 (63,3)	p <sub>1-4</sub> =0,000	74 (36,6)	
Тест 6-минутной ходьбы 150-300 м, n (%)	3 (4,2)	2 (5,3)	2 (2,2)	4 (13,3)	p <sub>2-3</sub> =0,922	7 (3,5)	
Тест 6-минутной ходьбы < 150 м, n (%)	0	0	0	0	p <sub>2-4</sub> =0,003	0	
Средняя дистанция теста 6-минутной ходьбы, м	446,2±88,3	437,7±91,8	445,3±77,0	388,3±75,1	p <sub>1-2</sub> =0,538 p <sub>1-3</sub> =0,921 p <sub>1-4</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,464 p <sub>2-4</sub> =0,007 p <sub>3-4</sub> =0,000	444,2±83,7	0,000

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

## Результаты

Через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии (референсное событие) ЭхоКГ и СМЭКГ были выполнены у 72 из 73 пациентов (98,6%) в 1-й группе, у 38 из 40 пациентов (95%) во 2-й группе, у 92 из 95 больных (96,8%) в 3-й группе и у 30 из 32 пациентов (93,8%) в 4-й группе.

Результаты ЭхоКГ через 1 год после референсного события представлены в табл. 2. В целом значительного снижения глобальной систолической функции ЛЖ выявлено не было, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) между группами статистически значимо не различалась, с тенденцией к численно меньшим значениям данного показателя в группе 4 (p=0,420). Однако при сравнительной оценке между

группами в зависимости от фибрин-специфичности препаратов, применявшихся при реперфузии, ФВ ЛЖ через год после референсного события была статистически значимо выше у пациентов объединенной группы<sub>1,2,3</sub> по сравнению группой 4 (49,8±7,4 против 47,4±6,8; p=0,048).

Аналогично изменялись показатели локальной сократимости ЛЖ. Значения индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ также статистически значимо не различались между группами (p=0,161) с тенденцией к более выраженным нарушениям локальной сократимости ЛЖ в 4-й группе. При этом у пациентов объединенной группы<sub>1,2,3</sub> регистрировались статистически значимо менее выраженные нарушения локальной сократимости ЛЖ по сравнению с группой 4 (p=0,029).

В целом существенных признаков ремоделирования ЛЖ через 1 год после референсного события не было выявлено ни в одной группе. Было установлено, что у пациентов объединенной группы<sub>1,2,3</sub> КДО, КСО, КСР, их индексированные значения, а также размеры левого предсердия оставались статистически значимо меньшими по сравнению с группой 4 (табл. 2).

Результаты анализа уровня NT-proBNP через 1 год представлены в табл. 3. Концентрация NT-proBNP в крови через 1 год после референсного события была статистически значимо меньше в группах 2 и 3 по сравнению с группой 4 ( $p_{2-4}=0,002$ ;  $p_{3-4}=0,002$ ). Отличия между группами 1 и 4 имели характер отчетливой тенденции к меньшим показателям NT-proBNP в 1-й группе ( $p_{1-4}=0,011$ ). Важно отметить, что у пациентов объединенной группы<sub>1,2,3</sub> через год после референсного события отмечен статистически значимо более низкий уровень NT-proBNP по сравнению с группой 4 (148 [120; 208] пг/мл против 241 [189; 287] пг/мл,  $p=0,000$ ), при этом концентрации NT-proBNP в группах 1, 2, 3 были сопоставимы ( $p=0,377$ ).

Результаты оценки ХСН у больных ИМпST спустя 1 год после референсного события представлены в

табл. 4. Анализ результатов оценки по ШОКС спустя 1 год показал сопоставимые значения во всех четырех группах ( $p=0,115$ ), при этом медианные значения по ШОКС во всех четырех группах были численно равны и составляли 2 балла, что соответствует I ФК ХСН.

Представляют интерес результаты ТШХ через 1 год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии. Так, пациенты в 4-й группе в ходе теста преодолевали статистически значимо меньшее расстояние по сравнению с пациентами других групп, что говорит о меньшей их толерантности к физической нагрузке через 1 год после референсного события ( $p_{1-4}=0,002$ ;  $p_{2-4}=0,007$ ;  $p_{3-4}=0,000$ ). При этом в 1-й, 2-й и 3-й группах средняя дистанция ТШХ была сопоставима ( $p_{1-2}=0,538$ ;  $p_{1-3}=0,921$ ;  $p_{2-3}=0,464$ ).

В соответствии с пройденной дистанцией при ТШХ пациенты были распределены по функциональным классам (ФК) ХСН. Так, среди пациентов 4-й группы по сравнению с группами 1, 2, 3 частота 1 ФК ХСН была статистически значимо ниже (20,0% против 47,2, 47,4 и 46,7%, соответственно), а 2 ФК (63,3% против 34,7, 34,2 и 39,1%, соответственно) и 3 ФК (13,3% против 4,2, 5,3 и 2,2%, соответственно) ХСН,

**Table 5. Indicators of daily ECG monitoring in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**

**Таблица 5. Показатели суточного мониторингирования ЭКГ в группах через 1 год после ИМпST и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромбоциты (n=202)	p**
Наличие эпизодов депрессии ST, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
СВЭС, n	0 [0;17]	1 [0;31,3]	12 [0;33,5]	17,5 [0;58,8]	$p_{1-2}=0,569$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=0,016$ $p_{2-3}=0,065$ $p_{2-4}=0,139$ $p_{3-4}=0,786$	5 [0;27,3]	0,150
Пароксизмальная СВТ, n (%)	4 (5,6)	2 (5,3)	3 (3,3)	4 (13,3)	0,226	9 (4,5)	0,049
Эпизоды ФП, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,2)	2 (6,7)	0,269	3 (1,5)	0,068
ЖЭС, n (%)	37 (51,4)	21 (55,3)	52 (56,5)	23 (76,7)	0,130	110 (54,5)	0,022
I класс по Lown, n (%)	16 (22,2)	15 (39,5)	27 (29,3)	14 (46,7)	0,272	57 (28,2)	0,000
II класс по Lown, n (%)	6 (8,3)	2 (5,3)	8 (8,7)	3 (10,0)		16 (7,9)	
III класс по Lown, n (%)	11 (15,3)	4 (10,5)	13 (14,2)	1 (3,3)		28 (13,9)	
IV A класс по Lown, n (%)	4 (5,6)	1 (2,6)	4 (4,3)	3 (10,0)		9 (4,5)	
IV B класс по Lown, n (%)	0	0	0	2 (6,7)		0	
V класс по Lown, n (%)	0	0	0	0		0	
ЖЭС, n/сут	3,0 [0;32,0]	5,5 [0;34,5]	6,5 [0;33,5]	34,0 [2,25;80,25]	$p_{1-2}=0,626$ $p_{1-3}=0,500$ $p_{1-4}=0,002$ $p_{2-3}=0,994$ $p_{2-4}=0,011$ $p_{3-4}=0,007$	4,5 [0;32,0]	0,001

Данные представлены в виде Me [25%;75%], если не указано иное

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

СВЭС – суправентрикулярные экстрасистолы, СВТ – суправентрикулярная тахикардия, ЖЭС – желудочковые экстрасистолы

наоборот, выше ( $p_{1-4}=0,000$ ;  $p_{2-4}=0,003$ ;  $p_{3-4}=0,000$ ). Важно отметить, что ни в одной из четырех групп не было пациентов с 4 ФК ХСН.

При оценке степени ХСН у пациентов спустя 1 год после референсного события в зависимости от фибрин-специфичности применявшегося тромболитика было установлено, что пациенты объединенной группы<sub>1,2,3</sub> имели статистически значимо меньшие проявления ХСН согласно ШОКС ( $p=0,033$ ), а также показали большую дистанцию по результатам ТШХ ( $p=0,000$ ) по сравнению с 4-й группой. Более того, в объединенной группе<sub>1,2,3</sub> статистически значимо больше пациентов имели 0-1 ФК и меньше 2-3 ФК ХСН по сравнению с 4-й группой ( $p=0,001$ ).

Результаты СМЭКГ через 1 год после референсного события представлены в табл. 5. При СМЭКГ во всех группах эпизодов ишемии выявлено не было. Частота возникновения суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии ( $p=0,226$ ) и фибрилляции предсердий ( $p=0,269$ ) была сопоставимой. Однако количество суправентрикулярных экстрасистол было

статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 3 ( $p_{1-3}=0,001$ ), но не отличалось от других групп. В объединенной группе<sub>1,2,3</sub> по сравнению группой 4 отмечена статистически значимо меньшая частота возникновения суправентрикулярной тахикардии ( $p=0,049$ ) и тенденция к более редким случаям развития фибрилляции предсердий ( $p=0,068$ ).

Частота возникновения желудочковых экстрасистол (ЖЭС) также статистически значимо не отличалась между группами ( $p=0,130$ ), с тенденцией к численно большей частоте развития ЖЭС в группе 4. При этом в группе 4 отмечалось статистически значимо большое число ЖЭС по сравнению с группами 1 ( $p_{1-4}=0,002$ ) и 3 ( $p_{3-4}=0,007$ ), а также имелась отчетливая тенденция к большему числу ЖЭС по сравнению с группой 2 ( $p_{2-4}=0,011$ ). По числу ЖЭС группы 1, 2, 3 были между собой сопоставимы. В объединенной группе<sub>1,2,3</sub> по сравнению с группой 4 отмечена статистически значимо меньшая частота ( $p=0,022$ ) и количество ( $p=0,001$ ) ЖЭС (табл. 5).

**Table 6. Heart rate variability in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**

**Таблица 6. Показатели вариабельности сердечного ритма в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатель	1 группа (n=72)	2 группа (n=38)	3 группа (n=92)	4 группа (n=30)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=202)	p**
Циркадный индекс	1,17±0,07	1,21±0,05	1,19±0,10	1,13±0,06	$p_{1-2}=0,013$ $p_{1-3}=0,263$ $p_{1-4}=0,008$ $p_{2-3}=0,333$ $p_{2-4}=0,000$ $p_{3-4}=0,006$	1,19±0,09	0,001
SDNN	127,2±32,3	129,8±32,9	139,9±31,0	111,7±25,0	$p_{1-2}=0,719$ $p_{1-3}=0,027$ $p_{1-4}=0,008$ $p_{2-3}=0,126$ $p_{2-4}=0,007$ $p_{3-4}=0,000$	133,9±32,0	0,001
SDNNi	44,0±18,0	50,2±14,9	44,3±13,8	38,1±14,8	0,083	45,2±15,6	0,039
rMSSD	34,1±15,4	33,2±12,0	37,1±11,4	29,8±12,4	$p_{1-2}=0,881$ $p_{1-3}=0,034$ $p_{1-4}=0,308$ $p_{2-3}=0,130$ $p_{2-4}=0,225$ $p_{3-4}=0,008$	35,4±13,0	0,041
pNN50	11,2±6,6	10,7±5,8	11,8±5,6	7,1±5,5	$p_{1-2}=0,914$ $p_{1-3}=0,332$ $p_{1-4}=0,004$ $p_{2-3}=0,401$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,000$	11,4±6,0	0,001

Данные представлены в виде M±SD

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами

SDNN – стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов N-N, SDNNi – среднее значение стандартных отклонений интервалов N-N, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение 24 ч, rMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разности между соседними интервалами N-N, pNN50 – количество пар соседних N-N интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение 24 ч, деленное на общее число интервалов N-N

**Table 7. Endpoints in groups 1 year after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion**  
**Таблица 7. Конечные точки в группах через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии**

Показатель	1 группа (n=73)	2 группа (n=40)	3 группа (n=95)	4 группа (n=32)	p*	Фибрин-специфичные тромболитики (n=208)	p**
Смерть, n (%)	1 (1,4)	2 (5,0)	3 (3,2)	2 (6,3)	0,558	6 (2,9)	0,290
Смерть после выписки из стационара, n (%)	1/73 (1,4)	0	1/93 (1,1)	2/32 (6,3)	0,179	2/204 (1,0)	0,090
Рецидив/повторный ИМ, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,1)	0	0,686	3 (1,4)	1,0
Рецидив/повторный ИМ после выписки из стационара, n (%)	1 (1,4)	0	2 (2,1)	0	0,686	3 (1,4)	1,0
Любой инсульт, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
Повторная реваскуляризация целевого сосуда, n (%)	2 (2,7)	0	0	1 (3,1)	0,269	2 (1,0)	0,350
Частота больших неблагоприятных кардиальных событий, n (%)	4 (5,5)	2 (5,0)	5 (5,3)	3 (9,4)	0,836	11 (5,3)	0,409
Тромбоз стента, n (%)	0	0	0	0	-	0	-
Рестеноз внутри стента более 50%, n (%)	2 (2,7)	0	1 (1,1)	1 (3,1)	0,610	3 (1,4)	-
Любое повторное ЧКВ, n (%)	10 (13,7)	4 (10,0)	6 (6,3)	4 (12,5)	0,429	20 (9,6)	0,751

\*Статистическая значимость различий между четырьмя группами; \*\*статистическая значимость различий между фибрин-специфичной и фибрин-неспецифичной группами  
ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Между всеми группами отсутствовала статистически значимая разница по грациям ЖЭС ( $p=0,272$ ). ЖЭС I-III класса по Lowp составили 89,2% всех ЖЭС в 1-й группе, 95,5% во 2-й, 92,3% в 3-й и 78,3% в 4-й группе, при этом ЖЭС высоких граций (IV-V класса по Lowp) численно меньше регистрировались в группах 1-3 по сравнению с группой 4 ( $p=0,078$ ).

Анализ показателей ВРС необходим для выявления предикторов угрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, поскольку позволяет оценить гуморально-метаболическое и двойное вегетативное регулирующее влияние на сердечный ритм, соотношение симпатических и парасимпатических влияний на функцию синусового узла. Показатели ВРС у больных через 1 год после проведения референсного события представлены в табл. 6.

Через 1 год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии среднее значение циркадного индекса (ЦИ) у пациентов в каждой из четырех групп составляло менее 1,24, что указывает на ригидность циркадного профиля ЧСС. Обращает на себя внимание тот факт, что статистически значимо самые низкие показатели ЦИ регистрировались у больных в группе 4, и составляли в среднем 1,13 ( $p_{1-4}=0,008$ ;  $p_{2-4}=0,000$ ;  $p_{3-4}=0,006$ ). ЦИ в группах 1, 2 и 3 через 1 год после референсного события был сопоставим со средними значениями в диапазоне 1,17-1,21 ( $p_{1-3}=0,263$ ;  $p_{1-2}=0,013$ ;  $p_{2-3}=0,333$ ). Снижение ЦИ указывает на вегетативную «денервацию» сердца и сопряжено с плохим прогнозом, а также с высоким риском внезапной смерти.

Анализ ВРС показал также, что в группах 1, 2 и 3 значения показателей SDNN и pNN50 были сопоста-

вимы между собой, но статистически значимо выше, чем в группе 4. Однако по показателю SDNNi все четыре группы пациентов не отличались ( $p=0,083$ ), а значение показателя rMSSD было статистически значимо больше в группе 3 по сравнению с группой 1 ( $p_{3-4}=0,008$ ) без существенных различий между другими группами.

В целом объединенная группа<sub>1,2,3</sub> характеризовалась статистически значимо более благоприятными показателями ВРС через 1 год после референсного события, что свидетельствует о лучшей сбалансированности вегетативной организации суточного ритма сердца и меньшем риске развития злокачественных аритмий (табл. 6). Необходимо отметить, что средние значения SDNN, SDNNi, rMSSD и pNN50 во всех группах через 1 год после референсного события соответствовали возрастной норме.

Клинические исходы у пациентов в течение года после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии в изучаемых группах отражены в табл. 7. В течение 1 года общая смертность в 1-й группе составила 1,4%, во 2-й группе – 5,0%, в 3-й группе – 3,2%, в 4-й группе – 6,3%, и статистически значимо не отличалась между группами ( $p=0,558$ ). У 1,4% и 2,1% пациентов в группах 1 и 3, соответственно, был зафиксирован повторный ИМ. Во всех случаях он относился к инфаркту миокарда 5 типа, и был обусловлен проведением коронарного шунтирования у больных. Рецидивы/повторные инфаркты миокарда в группах 2 и 4 за период наблюдения зарегистрированы не были.

Частота повторной реваскуляризации целевого сосуда в течение 1 года в нашем исследовании составила 2,7% в 1-й группе, 3,1% – в 4-й группе и 0% – в группах 2 и 3 ( $p=0,269$ ). Во всех случаях причиной

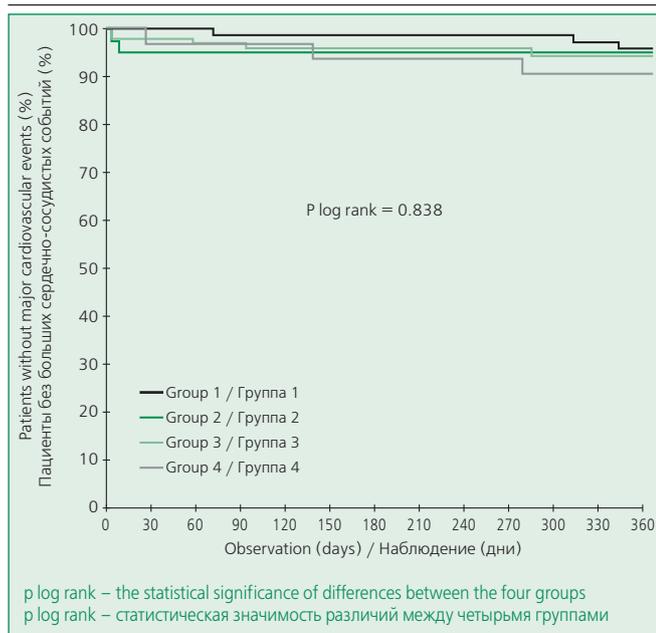


Figure 1. Kaplan-Meier curve of the proportion of patients without major cardiovascular events in groups within 1 year of follow-up after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера доли пациентов без больших сердечно-сосудистых событий в группах в течение 1 года наблюдения после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии

повторной реваскуляризации целевого сосуда являлся гемодинамически значимый рестеноз в ранее имплантированном стенте, сопровождавшийся клиникой стенокардии. У всех пациентов повторная реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии проводилась с помощью ЧКВ. В 1 (1,1%) случае рестеноза в группе 3 провести ЧКВ технически не удалось ввиду полной облитерации стента, и пациент лечился консервативно.

Таким образом, в течение 1 года наблюдения частота больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих смерть, рецидив/повторный инфаркт миокарда, любой инсульт и повторную реваскуляризацию целевой артерии, составила 5,5% в 1-й группе, 5,0% – во 2-й группе, 5,3% – в 3-й группе, 9,4% – в 4-й группе, и была сопоставима между всеми четырьмя группами ( $p=0,836$ ) (рис. 1).

Важно отметить, что за период наблюдения не было выявлено статистически значимых отличий по частоте больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в изучаемых группах, но отмечалась тенденция к меньшему количеству больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в объединенной группе<sub>1,2,3</sub> по сравнению с 4-й группой (5,3% против

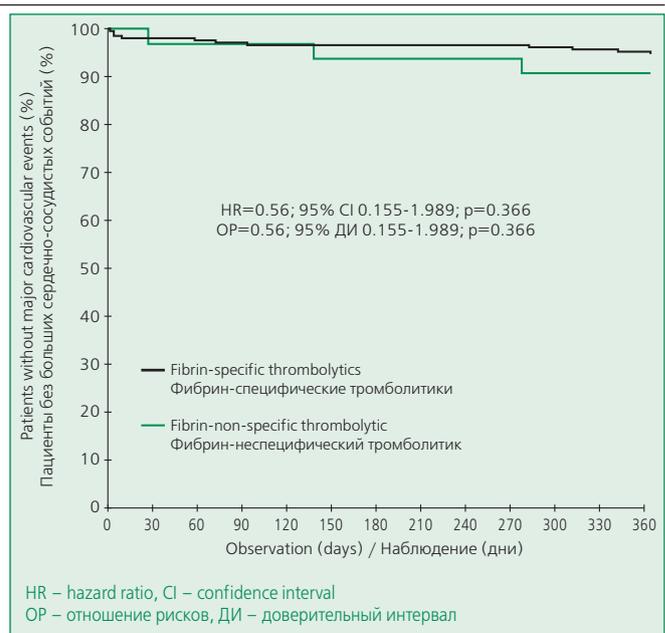


Figure 2. Kaplan-Meier curve of the proportion of patients without major cardiovascular events within 1 year of follow-up after myocardial infarction with ST-segment elevation and pharmacoinvasive reperfusion depending on the fibrin specificity of the thrombolytic drug

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера доли пациентов без больших сердечно-сосудистых событий в течение 1 года наблюдения после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии в зависимости от фибрин-специфичности тромболитического препарата

9,4%; относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал 0,155-1,989;  $p=0,366$ ) (рис. 2). Обращает на себя внимание отчетливая тенденция к меньшему числу летальных исходов среди пациентов после выписке из стационара при применении фибрин-специфичных препаратов ( $p=0,090$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании было продемонстрировано, что пациенты, перенесшие год назад ИМпСТ и фармако-инвазивную реваскуляризацию с применением фибрин-селективных тромболитических препаратов (алтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза) по сравнению с теми, у кого применялась фибрин-неспецифичная стрептокиназа, имели статистически значимо более высокую ФВ ЛЖ, меньшие значения индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, КДО, КСО, КСР, размеры левого предсердия с отчетливой тенденцией к меньшему КДР по результатам ЭхоКГ. Кроме того, у них выявлена значимо меньшая частота суправентрикулярной тахикардии с тенденцией к более редким случаям развития фибрилляции предсердий, а также меньшей частотой и количеством ЖЭС на фоне более

благоприятного распределения по грациям ЖЭС и более благоприятными показателями ВРС по результатам СМЭКГ. Данный факт можно объяснить более высокой частотой реканализации инфаркт-зависимой артерии и восстановления перфузии миокарда, зарегистрированных у исследуемой когорты пациентов в ходе интервенционного вмешательства в остром периоде ИМпСТ [8]. Полученные результаты указывают на большую эффективность современных тромболитических препаратов, обладающих фибрин-специфичностью, и согласуются с рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов о предпочтительном использовании фибрин-специфичных препаратов при проведении тромболитической терапии у пациентов с ОИМпСТ [1].

Важно подчеркнуть, что, несмотря на зафиксированные в исследовании статистически значимые различия и тенденции между препаратами и группами препаратов по ряду суррогатных конечных точек, по жестким клиническим конечным точкам (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация целевой артерии) все группы тромболитических препаратов были сопоставимы. Не исключено, что оценка результатов исследования в более отдаленные сроки позволит более четко прояснить эти зависимости. На это, например, может указывать отчетливая тенденция к меньшей частоте летальных исходов в течение 1 года после выписки из стационара при использовании в ходе фармако-инвазивной реперфузии фибрин-специфичных тромболитических препаратов ( $p=0,090$ ).

В целом регистрируемая в нашем исследовании годовая летальность была численно ниже таковой, наблюдаемой в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Так, однолетняя смертность от любой причины составила для тенектеплазы 5,0% против 6,5% и 6,7% в исследованиях ФРИДОМ1 и STREAM, соответственно, для фортеплазы – 3,2% против 5,9% в исследовании ФРИДОМ1 [6, 7]. Полученные отличия можно объяснить включением в указанные исследования пациентов с большими сроками ишемии миокарда (до 12 ч), при этом среднее время «боль-игла» составило в нашей работе 160 мин по сравнению с 203,7 и 205,8 мин в исследовании ФРИДОМ1 и 100 мин в исследовании STREAM, что было обусловлено догоспитальным проведением ТЛТ [6, 7]. Кроме того, в указанных исследованиях пациенты были старше (возраст  $60,01 \pm 11,25$  (ФРИДОМ1),  $59,7 \pm 12,4$  (STREAM) лет в группе тенектеплазы и  $58,99 \pm 9,96$  (ФРИДОМ1) лет в группе фортеплазы по сравнению с  $55,4 \pm 8,4$  и  $56,5 \pm 8,7$  годами для соответствующих препаратов в нашем исследовании). При этом не исключено, что данное различие может быть статистически значимым [6, 7].

ХСН представляет собой основное осложнение практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому наличие и степень выраженности ХСН в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда является важным критерием эффективности проведенной реперфузионной терапии. В нашем исследовании ХСН оценивалось в сравнительном аспекте между препаратами и группами препаратов с помощью ШОКС и ТШХ, а полученные результаты также демонстрировали преимущества фармако-инвазивной реперфузии с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов. Важно отметить, что только у 15 больных в каждой из четырех групп проводился анализ уровня NT-proBNP. При использовании критериев Европейского общества кардиологов (2016) частота ХСН у данных пациентов составляла 73,3% в 1-й и 3-й группах, 60% – во 2-й, 93,3% – в 4-й, чаще наблюдалась при использовании стрептокиназы ( $p=0,209$ ), и в подавляющем большинстве была представлена ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. При этом обращает на себя внимание отчетливая тенденция к большему числу пациентов с нормальным уровнем NT-proBNP при использовании фибрин-специфичных тромболитиков по сравнению с группой фибрин-неспецифичной стрептокиназы ( $p=0,058$ ).

При сравнительной оценке группы фибрин-селективных тромболитических препаратов статистически значимых отличий по лабораторно-инструментальным показателям между группами, где год назад применялись алтеплаза, тенектеплаза и фортеплаза, выявлено не было. Исключение составляет статистически значимо большее число СВЭС при использовании фортеплазы по сравнению с алтеплазой ( $p_{1-3}=0,001$ ). Отсутствие существенных отличий между алтеплазой, тенектеплазой и фортеплазой позволяет делать выбор в пользу того или иного препарата, основываясь на удобстве его применения (однократное и болюсное введение, отсутствие корректировки дозы по весу), а также курсовой стоимости лечения, что особенно актуально для догоспитального этапа.

## **Заключение**

Пациенты, перенесшие год назад ИМпСТ и фармако-инвазивную реперфузию с применением фибрин-специфичных тромболитических препаратов (алтеплаза, тенектеплаза, фортеплаза) по сравнению с использованием фибрин-неспецифичной стрептокиназы имели более благоприятные клинические и лабораторно-инструментальные показатели без существенных различий между тремя исследуемыми фибрин-специфичными препаратами. Однако по жестким клиническим конечным точкам, таким как смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, по-

вторная реваскуляризация целевой артерии все группы тромболитических препаратов были сопоставимы. Статистически значимых различий между исследуемыми фибрин-специфичными препаратами выявлено не было. Это позволяет делать выбор в пользу того или иного тромболитического препарата, основываясь на удобстве его применения с учетом фармакоэкономической целесообразности.

**Ограничения исследования.** При интерпретации результатов нашей работы необходимо учитывать, что данные, представленные в данной статье, не позволяют оценить динамику состояния пациентов за указанный срок наблюдения, а лишь позволяют сравнить их ха-

рактеристики на данный момент (через год после ИМпСТ и фармако-инвазивной реперфузии). Также в работе не учитывается фармакотерапия и другие немедикаментозные методы лечения, которые пациенты получали на протяжении года после референсного события, что могло оказать не меньшее влияние на текущее состояние пациентов, чем сама реваскуляризация.

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

**Disclosures.** The publication of the article is supported by SupraGen LLC, but it did not affect own opinion of the authors.

## References / Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S., 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). *Eur Heart J.* 2018; 39:119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
2. McNamara R.L., Herrin J., Bradley E.H., et al. Hospital improvement in time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 1999 to 2002. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:45-51. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.071.
3. Nallamothu B.K., Bates E.R., Herrin J., et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM)-3/4 analysis. *Circulation.* 2005;111:761-7. doi:10.1161/01.CIR.0000155258.44268.F8.
4. Yavelov I.S. Reperfusion treatment of acute coronary syndrome with persistent ST segment elevations on an ECG: what has changed since the STREAM study. *Difficult Patient.* 2013;11(7):40-4 (In Russ.) [Явелов И.С. Реперфузионное лечение острого коронарного синдрома со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ: что изменилось после исследования STREAM. *Трудный Пациент.* 2013;11(7):40-4].
5. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The role of pharmaco-invasive management of patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation in Russia. *Kardiologiia.* 2014;54(9):79-85 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармако-инвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология.* 2014;54(9):79-85].
6. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H., et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmacoinvasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention. Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1 Year Mortality FollowUp. *Circulation.* 2014;130:1139-45.
7. Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L., et al. Fortelis® compared with Metalysis® for myocardial infarction with ST elevation: one-year results and clinical outcomes of a multicenter, randomized study FRIDOM1. *Russian Cardiology Journal.* 2018;23(11):110-6 (In Russ.) [Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. с соавт. Фортелис® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский Кардиологический Журнал.* 2018;23(11):110-6].
8. Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevannyi M.V., Kulikovskikh Y.V. Immediate results of pharmacoinvasive reperfusion strategy in acute myocardial infarction with ST elevation depending on the choice of thrombolytic drug. *Emergency Cardiology.* 2018;3:12-22 (In Russ.) [Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. Ближайшие результаты фармако-инвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Неотложная Кардиология.* 2018;3:12-22]. doi:10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.94..3..002.

### About the Authors:

**Alexey V. Khripun** – MD, PhD, Director, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

**Alexander A. Kastanayan** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine №2, Rostov-on-Don State Medical University

**Mikhail V. Malevannyi** – MD, PhD, Head of Interventional Cardiology and Radiology Department №2, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

**Yaroslav V. Kulikovskikh** – MD, Endovascular Surgeon, Interventional Cardiology and Radiology Department №2, Regional Vascular Center, Rostov Regional Clinical Hospital

### Сведения об авторах:

**Хрипун Алексей Валерьевич** – к.м.н., директор Областного сосудистого центра, Ростовская областная клиническая больница  
**Кастанаян Александр Алексаносович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет

**Малеванный Михаил Владимирович** – к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Областной сосудистый центр, Ростовская областная клиническая больница

**Куликовских Ярослав Владимирович** – рентгенэндоваскулярный хирург, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2, Областной сосудистый центр, Ростовская областная клиническая больница