

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭПТИФИБАТИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Суковатых Б.С.*¹, Боломатов Н.В.^{2,4}, Середицкий А.В.³,
Сидоров Д.В.³, Суковатых М.Б.¹, Пашков В.М.¹, Гвоздева Е.Г.³

DOI: 10.25881/20728255_2023_18_1_40

¹ ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», Курск

² ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск

³ БУЗ «Орловская областная клиническая больница», Орел

⁴ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова», Москва

Резюме. Цель: изучить эффективность эптифибатида в профилактике тромботических осложнений при эндоваскулярном лечении острого инфаркта миокарда на фоне коронавирусной инфекции.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ результатов экстренного интервенционного вмешательства 60 пациентам с острой окклюзией инфаркт-зависимой артерии на фоне сопутствующей новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Пациенты были разделены на 2 статистически однородные группы по 30 человек в каждой. В первой (основной) группе перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства пациентам вводился препарат «Эптифибатид», во второй (контрольной) группе препарат не применялся. Эффективность восстановления коронарного кровотока определяли согласно методике оценки количества кадров коронарографии, за которое контрастным веществом заполнялась реваскуляризованная артерия: до 20 кадров — полное восстановления коронарного кровотока, от 20 до 40 — частичное, свыше 40 кадров — невозстановленное. Фиксировали количество тромботических осложнений и неблагоприятных событий (летальный исход, повторный инфаркт миокарда, повторное экстренное вмешательство) после проведенного вмешательства.

Результаты: в первой группе полное восстановление коронарного кровотока удалось достичь у 60%, частичное — у 30%, кровотока не восстановлен у — 10%, а во второй группе, соответственно, у 30%, у 50% и у 20% больных. В первой группе тромботические осложнения развились у 6,7%, а во второй группе у 26,7%, неблагоприятные события возникли, соответственно, у 10% и у 23,3% больных.

Заключение: применение препарата «Эптифибатид» при эндоваскулярном лечении инфаркта миокарда на фоне коронавирусной инфекции ускоряет коронарный кровоток, снижает количества тромботических осложнений и неблагоприятных событий.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, коронавирусная инфекция, тромбоз коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, блокаторы II B — III A рецепторов тромбоцитов, эптифибатид.

Заболевания сердца и сосудов являются наиболее частым диагнозом и причиной смерти у лиц пожилого и старческого возраста. В США более 80% смертей происходит у пациентов старше 65 лет, а в возрасте 85 лет летальность возрастает в 3 раза [1]. В России самый высокий показатель заболеваемости ИБС населения, а в среднем по стране — около 4 тыс., при этом среди забо-

THE EFFECTIVENESS OF EPTIFIBATIDE IN THE PREVENTION OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN THE ENDOVASCULAR TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST A BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION

Sukovatykh B.S.*¹, Bolomatov N.V.^{2,4}, Sereditsky A.V.³, Sidorov D.V.³,
Sukovatykh M.B.¹, Pashkov V.M.¹, Gvozdeva E.G.³

¹ Kursk State Medical University, Kursk

² Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kursk

³ Oryol Regional Clinical Hospital, Oryol

⁴ Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Abstract. Objective: to study the effectiveness of eptifibatide in the prevention of thrombotic complications in the endovascular treatment of acute myocardial infarction against the background of coronavirus infection.

Materials and methods: a retrospective analysis of the results of emergency intervention was performed in 60 patients with acute occlusion of the infarct-dependent artery against the background of concomitant new coronary infection COVID-19. The patients were divided into 2 statistically homogeneous groups of 30 people each. In the first (main) group, the drug «Eptifibatide» was administered to patients before performing percutaneous coronary intervention, in the second (control) group, the drug was not used. The efficiency of restoring coronary blood flow was determined according to the evaluation method by the number of coronary angiography frames for which the revascularized artery was filled with contrast agent: up to 20 frames — complete restoration of coronary blood flow, from 20 to 40 — partial, over 40 frames — unrecoverable. The number of thrombotic complications and adverse events (fatal outcome, repeated myocardial infarction, repeated emergency intervention) was recorded after the intervention.

Results: In the first group, complete restoration of coronary blood flow was achieved in 60%, partial — in 30%, blood flow was not restored — 10%, and in the second group, respectively, in 30%, 50% and 20% of patients. In the first group, thrombotic complications developed in 6.7%, and in the second group in 26.7%, adverse events occurred respectively in 10% and 23.3% of patients.

Conclusion: the use of the drug «Eptifibatide» in endovascular treatment of myocardial infarction against the background of coronavirus infection accelerates coronary blood flow, reduces the number of thrombotic complications and adverse events.

Keywords: acute myocardial infarction, coronavirus infection, coronary artery thrombosis, percutaneous coronary intervention, platelet receptor II B — III A blockers, eptifibatide.

лвших преобладают пациенты старше 60 лет (более 70%). У этой категории пациентов довольно часто выявляется многососудистое поражение венечных артерий в сочетании с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости сердца, почечной и цереброваскулярной недостаточностью, что значительно отягощает прогноз пациента [2].

* e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), по сравнению с тромболитической терапией, является наиболее быстрым и результативным способом восстановления проходимости коронарных артерий при развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Однако у ряда больных развиваются тромботические осложнения, частота которых может колебаться от 5 до 20% [3].

Наиболее грозным осложнением является феномен не восстановленного кровотока. В литературе это носит название феномен «no-reflow». В его основе лежит эмболия терминальных отделов венечных артерий атероматозными и тромботическими массами. В результате этого развивается снижение кровоснабжения миокарда и повреждение кардиомиоцитов, что ухудшает общий прогноз [4]. По данным G. De Luca et al. дистальная эмболия отмечается у 16% пациентов, которые подвергаются первичному чрескожному коронарному вмешательству. Не восстановление кровотока в венечных артериях может приводить к расширению области ишемии и некроза миокарда, возникновению жизнеугрожающих аритмий и разрыву стенки левого желудочка [5].

Основным способом предупреждения тромботических осложнений во время ЧКВ является применение гликопротеиновых блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Процесс действия этой группы препаратов выглядит следующим образом. Разрыв атеросклеротической бляшки, травма эндотелия баллонным катетером или стентом приводит к выбросу в кровоток тромбогенных соединений (тромбоксана A₂, АДФ, серотонина, адреналина, коллагена, тромбина), вследствие этого развивается активация рецепторов на мембране тромбоцита, в том числе и GP IIb / IIIa. Благодаря этим рецепторам происходит сведение тромбоцитов между собой через фибриногеновые мостики с последующим формированием тромбоцитарного тромба. Блокаторы GP IIb / IIIa не позволяют активированным рецепторам соединиться с фибриногеном, тем самым предотвращая формирование тромбоцитарного тромба [6].

В настоящее время из этой группы в России широкое применения получил препарат «Эптифибатид». В 2011 г. M. Mahmoudi et. al. [7] оценили эффективность и безопасность препарата, проанализировав результаты первичного ЧКВ 857 пациентам в Вашингтонском больничном центре. Из них 380 пациентам применялся эптифибатид. Всесторонний анализ позволил сделать вывод, что в группе применения препарата уровень летальности от всех причин (ОР 0,55; 95%ДИ 0,34–0,89; $p = 0,01$) и комбинированной точки (смерть от всех причин или повторный ИМ (ОР 0,59, 95%ДИ 0,37–0,95; $p = 0,03$) через 6 месяцев был значительно ниже, чем в группе пациентов, где Эптифибатид не применялся. Частота крупных кровотечений была одинаковой в обеих группах (ОР 0,54; 95% ДИ 0,25–1,17; $p = 0,12$). Таким образом, было сделано заключение, что использование эптифибатиды значительно улучшало долгосрочный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда, не увеличивая риск геморрагических осложнений.

Коронавирусная инфекция значительно осложняет течение острого инфаркта миокарда атеротромботического генеза вследствие ряда факторов. Во-первых, для вирусной инфекции мишенью является не только эндотелий сосудов лёгких, но и всего организма в целом, в том числе коронарных артерий. Дисфункция эндотелия приводит к потере его антитромботической активности, снижению выброса оксида азота, выделению большого количества провоспалительных цитокинов и нарушению атеросклеротических бляшек в венечных артериях с последующим их тромбозом. Во вторых, повреждение легких вызывает недостаточное насыщение крови кислородом, что увеличивает объём некротических изменений миокарда [8].

Результаты применения эптифибатиды для предупреждения тромботических осложнений при эндовазальном лечении острого инфаркта миокарда на фоне коронавирусной инфекции до настоящего времени не опубликованы.

Цель исследования: изучить эффективность эптифибатиды в профилактике тромботических осложнений при эндовазальном лечении острого инфаркта миокарда на фоне коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения 60 пациентов с ОКС и сопутствующей инфекцией COVID-19, которым было выполнено первичное ЧКВ в период с 2020 по 2022 гг. в условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Орловской областной клинической больницы. У всех пациентов на коронароангиографии была выявлена острая окклюзия симптом-зависимой артерии (СЗА). Пациенты рандомизированы на 2 статистические однородные группы по 30 человек в каждой.

В 1 (основную) группу вошли пациенты, которым интраоперационно во время ЧКВ вводился препарат «Эптифибатид». Введение препарата осуществлялось согласно инструкции: вначале выполнялось внутривенное болюсное введение из расчета 180 мкг/кг массы тела, с последующей внутривенной инфузией в дозе 2,0 мкг/ кг/ минуту в течение последующих 18–24 часов. Инфузию препарата выполняли незамедлительно после выполнения коронарной ангиографии (КАГ), но перед выполнением реваскуляризации коронарных артерий. При этом объемы поражения легких, по данным КТ, выглядят следующим образом: КТ0 (без поражения легких) — 14 пациентов, КТ1 (до 25% поражения) — 8 больных, КТ2 (от 25 до 50% поражения) — 6 пациента, КТ3 (от 50 до 75% поражения) — 2 больных.

Во 2 (контрольную) группу были распределены больные, которым введение препарата не проводилось. При этом объемы поражения легких, по данным КТ, выглядят следующим образом: КТ0 — 13 пациентов, КТ1 — 9 больных, КТ2 — 5 пациента, КТ3 — 3 больных.

Необходимо отметить, что при наличии в просвете артерии крупных фрагментов тромботических масс введение препарата являлось обязательным.

Основные характеристики и наличие сопутствующих заболеваний в обеих группах пациентов представлены в таблице 1.

В исследовании преобладали мужчины пожилого возраста, злоупотреблявшие курением и алкоголем. Большинство пациентов перенесли инфаркт миокарда и страдали сахарным диабетом. Ни одному пациенту на догоспитальном этапе лечения не вводились антикоагулянты и фибринолитики. Больные направлялись в операционную при стабильных показателях гемодинамики без развития критического состояния. Около половины больных перенесли ранее вмешательство на коронарных артериях, в виде аорто – коронарного шунтирования или ЧКВ. Количество имплантируемых стентов в коронарной артерии колебалось от 1 до 5, а длина стента — от 30 до 40 мм.

Первичные результаты эффективности препарата оценивались во время контрольной КАГ, исходя из скорости кровотока в реваскуляризированной артерии. Использовалась методика оценки количества кадров TFC (TIMI frame count или «количество временных кадров»), во время которых коронарная артерия заполнялась рентгеноконтрастным веществом после введения стента [9]. Полное восстановление просвета коронарной артерии происходит менее, чем за 20 кадров, частичное за 20–40 кадров, что свидетельствует о замедленном кровотоке. При минимальном восстановлении кровотока артерия заполняется контрастным веществом более чем за 40 ангиографических кадров (медленный, невосстановленный кровоток или феномен «No-reflow»).

Табл. 1. Клиническая характеристика больных

Параметры	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)
Средний возраст, лет	65,9±7,4	64,7±8,2
Возраст более 60 лет	21 (70%)	19 (63%)
Мужчины	19(63%)	21 (70%)
Курение	23 (76%)	21 (70%)
Злоупотребление алкоголем	19 (63%)	18 (60%)
Предшествующий инфаркт миокарда	17 (57%)	15 (50%)
Сахарный диабет	21 (70%)	23 (76%)
Прием антикоагулянтных препаратов	0	0
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе	0	0
Средние показатели фракции выброса левого желудочка %	54,3±4,1	57,2±2,8
Средние показатели систолического артериального давления, мм рт. ст.	122,7±5,1	120,9±4,7
Коронарное вмешательство в анамнезе	12 (40%)	14 (47%)
Среднее количество имплантируемых стентов 1 пациенту, штук	1,8±0,2	1,7±0,2
Средняя длина стентируемого сегмента артерии, мм	33,7±2,2	35,4±2,4
Бифуркационное поражение инфаркт-зависимой артерии	13 (43%)	16 (53%)

Наблюдение за пациентами проводилось в течение всего периода госпитализации и составило в среднем около 10 суток. За время наблюдения оценивались такие события как летальный исход, повторный инфаркт миокарда, тромбоз стентированного сегмента, повторные экстренные вмешательства.

Статистическую обработку материала проводили с использованием методов однофакторного дисперсного и корреляционного анализа. Вычисляли средние величины количественных показателей, стандартные ошибки и критерий согласия Пирсона (χ^2). Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Существенность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Интенсивность коронарного кровотока представлена в таблице 2.

В обеих группах полностью или частично удалось восстановить кровоток у 51 (85%) больных. При введении эптифибатида пациентам 1 группы коронарный кровоток был восстановлен у 27 (90%) . В единичных случаях кровотока не был восстановлен из-за эмболии дистальных отделов венечных артерий тромботическими массами . Во второй группе кровотока был восстановлен у 24 (80%) пациентов, на 10 % меньше , чем в первой. Количество пациентов с невосстановленным кровотоком увеличилось в 2 раза по сравнению с первой группой.

Частота тромботических осложнений представлена в таблице 3.

Тромботические осложнения ЧКВ на фоне коронавирусной инфекции развились в обеих группах у 10 (16,7%) больных: в 1-й группе у 2 (6,7%), во 2-й группе — у 8 (26,7%) пациентов. У трех пациентов (у одного в 1 и у двух во 2 группах) развился тромбоз стентированного сегмента венечной артерии. У данных пациентов имело место поражение терминального отдела инфаркт-зависимой артерии диаметр которого был менее 2-х мм, что привело к тромбозу стентированного участ-

Табл. 2. Интенсивность коронарного кровотока

Темп кровотока	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	Всего (n = 60)
Быстрый	18 (60%)*	9 (30%)	27 (45%)
Замедленный	9 (30%)	15 (50%)	24(40%)
Медленный, невосстановленный	3 (10%)	6 (20%)	9 (15%)

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями второй группы.

Табл. 3. Частота тромботических осложнений

Локализация тромбоза	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	Всего (n = 60)
Окклюзия ранее реваскуляризированной артерии	1 (3,3%)	2 (6,7%)	3 (5%)
Окклюзия смежной артерии	0	1 (3,3%)	1 (1,7%)
Окклюзия артерии-доступа	1(3,3%)	5 (16,7%)	6 (10%)

Табл. 4. Частота неблагоприятных событий в остром периоде инфаркта миокарда

События	1 группа (n = 30)	2 группа (n = 30)	Всего (n = 60)
Летальный исход	1 (3,3%)	2 (6,7%)	3 (5%)
Повторный ИМ	1 (3,3%)	2 (6,7%)	3 (5%)
Повторное экстренное вмешательство	1 (3,3%)	3 (10%)	4 (6,7%)

ка артерии. У одного пациента во 2-й группе развился тромбоз коронарной артерии в смежном бассейне, ранее равааскуляризованная артерия оставалась интактной. Оклюзия лучевой артерии, через которую проводилось ЧКВ, развилось у 6 (10%) пациентов в обеих группах, на 13,3% чаще во 2-й группе, чем в первой. Ни у одного больного не возникла острая артериальная ишемия кисти вследствие хорошего коллатерального кровотока в дистальных отделах предплечья. Какого-либо лечения в этих случаях не требовалось. Применение эптифибатида у пациентов 1-й группы позволило снизить количество тромботических осложнений на 20% по сравнению с больными второй группы ($P < 0,05$).

Частота неблагоприятных событий в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов на фоне коронавирусной инфекции представлена в таблице 4.

Неблагоприятные события развились в обеих группах у 10 (16,7 %): в 1-й группе у 3-х (10%), а во 2-й у 7 (23,3%) больных. Летальность в обеих группах была практически идентичной: в первой группе умер 1 (3,3%) пациент; во второй группе — 2 (6,7%) больных. В 1-й группе летальность была обусловлена наличием у пациента кардиогенного шока. Во 2-й группе причиной летального исхода у 2-х пациентов была выраженная дыхательная недостаточность на фоне коронавирусной пневмонии. Повторный инфаркт миокарда зафиксирован в 3-х случаях: у одного пациента в 1-й группе и у двух больных — во 2-й. Повторное экстренное вмешательство с благоприятным исходом выполнено у 4 пациентов: у 1 больного в 1-й группе и у 3 пациентов во 2-й. Количество неблагоприятных событий после введения эптифибатида уменьшилось на 13,3%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение эптифибатида во время ЧКВ на фоне коронавирусной инфекции позволяет в большинстве случаев восстановить полную или частичную проходимость коронарных артерий, снизить количество тромботических осложнений и развития неблагоприятных событий в остром периоде инфаркта миокарда. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными литературы и позволяют утверждать, что интраоперационное использование препарата «Эптифибатид» в большинстве случаев предотвращает феномен невосстановленного кровотока и, как следствие, улучшает эффективность хирургического лечения.

Вывод

Применение эптифибатида во время и после проведения ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда

на фоне коронавирусной инфекции позволяет снизить на 10% частоту невосстановленного кровотока в коронарных артериях, на 20% — количество тромботических осложнений и на 13,3% — неблагоприятных событий по сравнению с контрольной группой больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2019. — №15(6). — С.918-927. [Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. The use of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention. Rational Pharmacotherapy in Cardiology/ 2019; 15(6): 918-927. (In Russ.)] doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927.
2. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Шахнович Р.М., Самко А.Н. Мануальная тромбозэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Атеротромбоз. — 2016. — №1. — С.39-50. [Tereshchenko AS, Merkulov EV, Shakhnovich RM, Samko AN. Manual thromboextraction in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. Atherothrombosis. 2016; 1: 39-50. (In Russ.)] doi: 10.21518/2307-1109-2016-1-39-49.
3. Фролов А.А., Починка И.Г., Шахов Б.Е., Шарабрин Е.Г., Кузьмичев К.В. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2020. — №24(1). — С.18-27. [Frolov AA, Pochinka IG, Shakhov BE, Sharabrin EG, Kuzmichev KV. The phenomenon of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2020; 24(1): 18-27 (In Russ.)]
4. Исхаков М.М., Сайфуллин Р.Р., Ягафаров И.Р. и др. Первичные чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненные феноменом «no-reflow» // Казанский медицинский журнал. — 2015. — №96(3). — С.326. [Iskhakov MM, Sayfullin RR, Yagafarov IR, et al. Primary percutaneous coronary interventions in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by the “no-reflow” phenomenon. Kazan Medical Journal. 2015; 96(3): 326. (In Russ.)]
5. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy using primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST-elevation myocardial infarction. Heart. 2006; 92: 951-957.
6. Тепляков Д.В., Назаров Е.М., Тхагапов А.З., Волков А.В. Опыт применения блокатора рецепторов 2b/3a эптифибатида у больных старческого возраста с острым коронарным синдромом при выполнении чрескожно-коронарного вмешательства // Успехи геронтологии. — 2016. — Т.29. — №1. — С.164-167. [Teplyakov DV, Nazarov EM, Tkhapapov AZ, Volkov AV. Experience of using the 2b/3a receptor blocker eptifibatide in elderly patients with acute coronary syndrome during percutaneous coronary intervention. The successes of gerontology. 2016; 29(1): 164-167. (In Russ.)]
7. Mahmoudi M, Delhay C, Wakabayashi K, et al. Integrilin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. J Interv Cardiol. 2011; 24(4): 351-6. doi: 10.1111/j.1540-8183.2011.00632.x.
8. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Эндотелий как мишень патологического воздействия вирусной инфекции // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. — 2022. — Т.17. — №2. — С.11-16. [Shevchenko YuL, Stoiko YuM, Gudymovich V.G. Endothelium as a target of pathological effects of viral infection. Bulletin of the NMHC named after N.I. Pirogov. 2022; 17(2): 11-16. (In Russ.)] doi: 10.25881/20728255_2022_17_2_11.
9. Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (NO-REFLOW) в практике эндоваскулярного хирурга // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2014. — №1. — С.51-55. [Gerasimov AM, Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. The phenomenon of non-restored coronary blood flow (NO-REFLOW) in the practice of endo-vascular surgeon. Bulletin of Radiology and Radiology. 2014; 1: 51-55. (In Russ.)]