

*На правах рукописи*

**МИЛЕНЬКИНА СОФЬЯ ГРИГОРЬЕВНА**

**ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПУРОЛАЗА  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

3.1.20 - Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2024

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

**Староверов Игорь Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Новикова Нина Александровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

**Якушин Сергей Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Защита диссертации состоится** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г.Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России и на сайте <https://cardioweb.ru/disunion/21.1.029.02>

**Автореферат разослан** «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинский наук, профессор

**Ускач Татьяна Марковна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, инфаркт миокарда находятся на первом месте в структуре смертности в развитых странах, а перенесённый инфаркт миокарда является частой причиной инвалидизации у значительного количества пациентов. В основе патогенеза ишемического повреждения миокарда лежит нарушение кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии. Максимально быстрое восстановление кровотока во многом может определять течение заболевания (размер зоны некроза, степень нарушения сократительной функции миокарда) и влиять на снижение частоты летальных исходов.

В настоящее время в клинические рекомендации по лечению больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) вошли два основных реперфузионных подхода: тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Успешно проведённая ТЛТ приводит к восстановлению проходимости сосуда. Подтверждением этому являются результаты ряда многоцентровых клинических исследований по оценке тромболитической терапии отдельными препаратами при инфаркте миокарда (ISIS-2, GUSTO, GISSI-1, ASSET), и в них показано, что ТЛТ приводит к достоверному снижению госпитальной летальности, а также улучшает прогноз у данной категории кардиологических больных. Однако в большинстве случаев после эффективной ТЛТ в артерии остаётся резидуальный стеноз и, следовательно, существует вероятность развития повторных коронарных событий (Otaal P.S. et al, 2020). Сохраняющиеся в просвете инфарктсвязанной артерии изменения определяют в неотложной кардиологической практике приоритет для применения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), при которых механическим путём удастся устранять гемодинамически значимые препятствия. Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям целесообразно начать лечебные реперфузионные мероприятия в максимально короткие сроки, однако не всегда возможной является быстрая транспортировка больного в специализированный

стационар, где доступно проведение рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в круглосуточном режиме (Бойцов С.А. с соавт., 2022). Именно поэтому проведение ТЛТ в существующих условиях остаётся актуальным этапом реперфузионного лечения в структуре фармакоинвазивной стратегии, направленной на восстановление коронарного кровотока, и на расширение возможностей и эффективности неотложной помощи при ИМпСТ (Иоселиани Д.Г. с соавт., 2005; Сыркин А.Л., 2019; Терещенко А.С. с соавт., 2021; Шальнев В.И., 2020).

В 2000 году в Российской Федерации зарегистрирован и одобрен для медицинского применения тромболитический препарат третьего поколения пууролаза, представляющий собой рекомбинантную проурокиназу. Данный препарат был создан в лаборатории генной инженерии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Использование рекомбинантной проурокиназы в клинической практике осуществляется как на догоспитальном этапе, так и в стационарах. (Труханова И.Г., 2010; Gao J. et al, 2023).

Накопленный опыт практического применения, его обобщение и детализация сведений о клинической эффективности пууролазы являются основанием для изучения различных аспектов тромболитической терапии острого инфаркта миокарда рекомбинантной проурокиназой, в том числе в сравнении с известными тромболитиками зарубежного производства. (Бочаров А.В. с соавт., 2020; Мозгунов Е.В. с соавт., 2013; Староверов И.И., Коткин К.Л., 2004). Актуальность исследований в данном направлении определяется как необходимостью совершенствования патогенетических методов лечения инфаркта миокарда (Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., 2008), так и потребностями неотложной кардиологической практики в разработке, изучении и внедрении достоверно высокоэффективных лечебных мероприятий.

**Цель исследования.** Определить клиническую эффективность и отдалённые результаты лечения больных инфарктом миокарда тромболитическим препаратом третьего поколения пууролазой.

### **Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ десятилетнего опыта применения ТЛТ пулолазой и стрептокиназой на догоспитальном этапе и в стационаре с оценкой эффективности реперфузионного эффекта по данным ЭКГ и коронароангиографии.
2. Провести сравнительный анализ безопасности пулолазы и стрептокиназы по частоте развития осложнений в госпитальном периоде.
3. Оценить клиническую эффективность фармакоинвазивной стратегии у больных с инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением пулолазы и стрептокиназы.
4. Определить отдалённые результаты лечения пациентов, перенесших ТЛТ пулолазой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством в пятилетний период после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

### **Научная новизна.**

На основании десятилетнего опыта специализированного кардиологического центра впервые проведено сравнение эффективности тромболитической терапии, которое показало преимущества пулолазы в сравнении со стрептокиназой при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Результаты фармакоинвазивной стратегии в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с использованием пулолазы сопоставимы в отдалённом периоде с результатами первичного чрескожного коронарного вмешательства.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Исследована методика лечения больных острым инфарктом миокарда с помощью отечественного тромболитического препарата 3-го поколения рекомбинантной проурокиназы (пулолазы), имеющая широкие практические аспекты применения.

Использование пулолазы является обоснованным, рациональным и клинически значимым как на догоспитальном этапе, так и в стационарных условиях, особенно при фармакоинвазивной стратегии (ТЛТ с последующим ЧКВ) в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Препарат пулолаза при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST является эффективным тромболитическим средством, превышающим по эффективности стрептокиназу.
2. Относительная безопасность тромболитической терапии пулолазой подтверждается ближайшими и отдаленными результатами ее применения.
3. Результаты использования фармакоинвазивной стратегии с пулолазой при ИМпST сопоставимы в отдалённом периоде с результатами первичного ЧКВ.

### **Внедрение результатов исследования.**

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Внедрение осуществлялось в форме разработки алгоритма обследования и рекомендаций по ведению больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Результаты используются в процессе обучения клинических ординаторов по специальности «кардиология» на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

### **Степень достоверности результатов и апробация работы.**

Достоверность результатов исследования достигнута за счёт использования современных диагностических методик функциональной диагностики и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, результаты которых подвергнуты методам компьютерной обработки в статистической среде при большом объеме наблюдений в каждой клинической группе.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции отделений НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 21 декабря 2023 года (протокол № 107).

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных научных работ, в том числе: 3 - в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и

высшего образования РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Материалы диссертационной работы были представлены в виде устных докладов на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2020 г.), на IX международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2020 г.), а также представлены в виде постерных докладов на Euro PCR (Париж, 2020 г., 2021 г.).

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 118 страницах, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 источник (119 из них – иностранных авторов). Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 22 рисунком и одним клиническим примером.

### **Личный вклад автора в получение результатов исследования.**

Автором разработан план исследования, проведён сбор и анализ литературы по теме исследования, осуществлён анализ архивных данных за 10-летний период и формирование базы данных, проведены анкетирование пациентов, анализ полученных данных с применением современных методов статистической обработки. Автор лично подготовила все разделы диссертации, приняла участие в написании печатных работ в соавторстве, а также выступала с докладами по теме диссертации.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы.**

Исследование выполнено на базе отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

В работу включены пациенты, поступившие в отделение неотложной кардиологии в период с 2003 года по 2013 год по поводу острого инфаркта

миокарда с подъёмом сегмента ST, которым была начата ТЛТ пуrolазой в течение первых 6 часов от начала развития основного заболевания. Группой сравнения явились больные с аналогичным диагнозом, которым проводился тромболизис стрептокиназой в аналогичные сроки. С целью изучения десятилетнего периода наблюдения с 2003 по 2013 годы анализу подвергнуты 2478 случаев применения ТЛТ. В 1449 наблюдениях использована пуrolаза, в 1029 случаях – стрептокиназа.

Кроме того, для оценки отдалённых результатов была сформирована группа из 601 пациента, которым проводилась ТЛТ пуrolазой в составе фармакоинвазивной стратегии лечения ИМпСТ. Группой сравнения для неё явились 556 пациентов, перенесших первичное ЧКВ (пЧКВ).

Критерии включения в исследование соответствовали клиническим рекомендациям к проведению ТЛТ и КАГ, возрастным ограничениям и клинико-инструментальным критериям подтверждения диагноза ИМпСТ.

В настоящее исследование включались пациенты:

- в первые 6 часов от начала заболевания для ТЛТ;
- в первые 12 часов от начала заболевания для ЧКВ;
- в возрасте от 18 до 75 лет;
- с типичным ангинозным приступом длительностью более 30 минут;
- с типичными ЭКГ признаками:

а) подъёмом сегмента ST > 1 мВ в любых двух отведениях от конечностей;

б) с подъёмом сегмента ST > 2 мВ в двух смежных грудных отведениях

-давшие информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования (соответствуют общепринятым противопоказаниям к ТЛТ и ЧКВ):

1. больные с активным кровотечением;
2. недавнее (в течение 4-х недель) желудочно-кишечное или маточное кровотечение;
3. перенесённое обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4-х недель;



4. пациенты с внутрочерепными или внутриспинальными вмешательствами давностью до 8-ми недель;
5. травмы головы давностью до 4-х недель;
6. больные после реанимационных мероприятий, потребовавших интенсивного непрямого массажа сердца, включая СЛР более 10 мин, связанную с данным случаем;
7. пациенты с пункцией некомпрессируемых сосудов давностью до 2-х недель;
8. диабетическая геморрагическая ретинопатия;
9. нарушение мозгового кровообращения (в течение предшествующих 2-х лет) или с сохраняющимися остаточными явлениями ОНМК;
10. пациенты, у которых систолическое АД > 190 мм.рт.ст. или диастолическое АД >100 мм. рт. ст., которое было зарегистрировано при поступлении;
11. кардиогенный шок (IV класс недостаточности кровообращения по Killip).

#### **Методы статистической обработки результатов исследования.**

Анализ полученных данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот, для количественных – в виде медиан (1-ый и 3-ий квартили) и среднего (стандартное отклонение).

Для изучения зависимости двух категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$ . В случае, если ожидаемое число наблюдений хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше 5 – точный тест Фишера. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Для сравнения двух количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, а различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера. Для выявления факторов риска смерти использовались однофакторные модели Кокса с оценкой отношения рисков (hazard ratio) в качестве меры размера ассоциации предиктора с исходом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлены достоверные различия в достижении реперфузии инфарктсвязанной артерии между группой пациентов с тромболитической терапией стрептокиназой и тромболитической терапией пууролазой в сопоставимые сроки после начала острого инфаркта миокарда (рисунок 1). Так, частота реперфузии в группе ТЛТ стрептокиназой составила 54,4%, а в группе ТЛТ пууролазой 72,1% ( $\chi^2 = 62,11$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, объективные данные коронароангиографии подтвердили более высокую эффективность ТЛТ пууролазой, превосходящую эффективность стрептокиназы (ОШ = 2,16, 95% ДИ: 1,78–2,61).

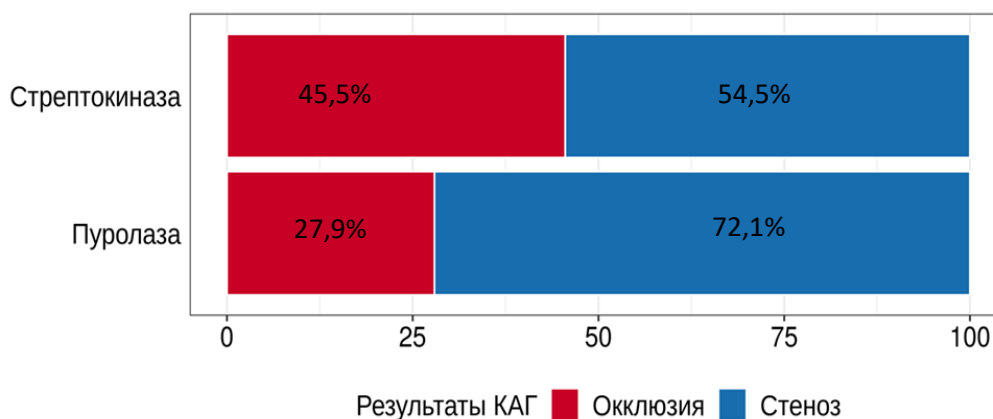


Рисунок 1. Частота выявления признаков реперфузии по данным КАГ в исследуемых группах

Сравнение препаратов (таблица 1) подтвердило более высокий профиль безопасности пууролазы по частоте развития кровотечений. В группе стрептокиназы клинически незначимые кровотечения развивались чаще (3,4% в группе пууролазы и 11,5% в группе стрептокиназы),  $\chi^2 = 54,62$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ . Клинически значимые кровотечения также развивались чаще в группе стрептокиназы - 2,72% и 0,35% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Группы не различались по частоте развития геморрагического инсульта, которая составила 0,2% в группе пууролазы и 0,19% в группе стрептокиназы (рисунок 2).

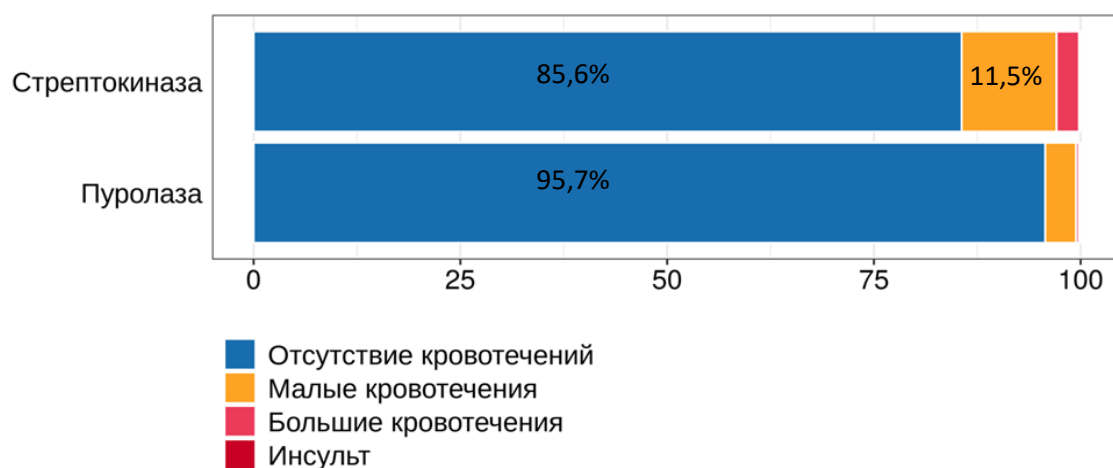


Рисунок 2. Частота развития кровотечений и инсульта в исследуемых группах

Аллергическая реакция (крапивница) была отмечена только в 1 случае (0,07%) в группе пулолазы. В группе стрептокиназы аллергические реакции (крапивница) зарегистрированы в 4 случаях (0,3%), что превышает частоту аллергических осложнений в группе пулолазы почти в 5 раз ( $p = 0,0167$ ).

Рецидив ИМ наблюдался в 0,6% наблюдений в группе пулолазы и в 0,4% из в группе стрептокиназы ( $p = 0,771$ , различия статистически недостоверны).

Таблица 1. Частота развития нежелательных явлений в исследуемых группах

Нежелательное явление	Группа ТЛТ пулолазой (n)	Группа ТЛТ стрептокиназой (n)	p
Клинически незначимые кровотечения	54 (3,7%)	118 (11,5%)	<0,0001
Клинически значимые кровотечения	5 (0,3%)	28 (2,7%)	<0,0001
Инсульт (геморрагический)	3 (0,2%)	2 (0,2%)	$\approx 1$
Аллергические реакции	1 (0,07%)	4 (0,3%)	0,167
Рецидив ИМ	8 (0,6%)	4 (0,4%)	0,771
Всего	72 (4,96%)	156 (15,16%)	<0,0001

Повторное введение тромболитического препарата с учетом противопоказаний в группе стрептокиназы было невозможным. В группе пулолазы повторное введение тромболитика реализовано в 8 случаях, из них 6 введений производились после исходного выполнения ТЛТ пулолазой, 2 – после исходного ТЛТ стрептокиназой. Все случаи повторного введения пулолазы не вызвали побочных эффектов.

Летальность на стационарном этапе составила 1,9% (27 случаев из 1449) в группе пулолазы и 1,8% (19 случаев) в группе стрептокиназы ( $p \approx 1$ ). Причины смерти пациентов не были связаны с введением тромболитического препарата. При анализе отдаленных результатов лечения с использованием пулолазы изучена частота достижения конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточности, повторное ЧКВ) в отдаленном периоде от 1 года до 5 лет.

В клинических рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (2017 г.) указано, что, согласно ангиографическим регистрам, в течение первого года после ИМпСТ летальность достигает 10%.

В наших наблюдениях, где ЧКВ выполнено в 85,5% случаев, летальность в течение ближайшего года меньше, и отмечена в 6,2% случаев. Положительным фактором для благоприятных исходов следует считать то, что введение пулолазы в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда сопровождалось коронарной реперфузией в 72,1% случаев, что и подтверждено результатами КАГ.

Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (коронарной патологии) (таблица 2) через 1 год после ИМпСТ при всех вариантах реперфузионного лечения с применением пулолазы (ТЛТ; ЧКВ+ТЛТ) составила 6,2% [4.6-7.9], через 3 года – 12,7% [10.3-15.1], через 5 лет – 18,8% [14.7-22.8]. Общая летальность (от любых причин в совокупности) после ИМпСТ при всех вариантах реперфузионного лечения с пулолазой составила 8,9% [6.9-10.8], через 3 года – 17,7% [15.0-20.4], а через 5 лет – 27,6% [22.7-32.3].

Таблица 2. Статистический анализ выживаемости и летальности в отдаленном периоде после лечения ИМпСТ с разными вариантами реперфузионных подходов с применением пулолазы

Период	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Выживаемость	91,1 [89.2-93.1]	84,8 [82.4-87.3]	82,3 [79.6-85.0]	75,8 [72.0-79.8]	72,4 [67.7-77.3]
Общая летальность, %	8,9 [6.9-10.8]	15,2 [12.7-17.6]	17,7 [15.0-20.4]	24,2 [20.2-28.0]	27,6 [22.7-32.3]
Летальность от коронарных причин, %	6,2 [4.6-7.9]	10,7 [8.5-12.9]	12,7 [10.3-15.1]	16,8 [13.3-20.1]	18,8 [14.7-22.8]

При оценке факторов, влияющих на отдаленный прогноз, установлено, что характер поражения коронарных артерий (однососудистое, двухсосудистое или многососудистое поражение), наличие стенокардии, развитие ИМ, прогрессирование хронической сердечной недостаточности ассоциированы с последующим повышенным риском летального исхода у пациентов, перенесших ИМпСТ с применением тромболитического лечения (таблица 3).

Статистически достоверно установлено, что повторные госпитализации по кардиологическому профилю также ассоциированы с возрастанием риска летального исхода.

Таблица 3. Изучение отдаленных результатов лечения ИМпСТ после ТЛТ пуролазой

Исход	Предиктор		HR [95% ДИ]	P	
Общая летальность	Поражение КА	однососудистое	2,71 [1,55-4,72]	0,0001	
		трёхсосудистое	23,49 [12,60-43,80]	<0,0001	
		двухсосудистое	8,68 [4,53-16,61]	<0,0001	
	Стенокардия		8,19 [5,39-12,46]	<0,0001	
	Повторный ИМ		10,40 [7,03-15,38]	<0,0001	
	ХСН		11,15 [7,68-16,20]	<0,0001	
	Повторная госпитализация		6,55 [4,33-9,90]	<0,0001	
	Приверженность к терапии		0,09 [0,06-0,15]	<0,0001	
Летальность от ССЗ	Поражение	однососудистое	3,40 [1,87-6,20]	<0,0001	
		трёхсосудистое	56,40 [23,68-134,4]	<0,0001	
		двухсосудистое	16,57 [6,66-41,23]	<0,0001	
		Стенокардия		21,42 [10,71-42,82]	<0,0001
		Развитие ИМ		26,37 [14,29-48,67]	<0,0001
		ХСН		20,43 [12,33-33,87]	<0,0001
		Госпитализация по поводу коронарных событий		14,28 [7,57-26,95]	<0,0001
		Приверженность к рекомендованной терапии		0,04 [0,02-0,09]	<0,0001

Отмечено, что среди выживших в течение 5 лет после ИМпСТ однососудистый характер поражения зарегистрирован у 84,7% (n=467), двухсосудистое – у 11,4% (n=63), многососудистое поражение коронарного русла – у 3,9% (n=21). При анализе 95 случаев летальных исходов, наступивших в течение 5 лет после выписки, установлено, что однососудистое поражение коронарных артерий было зарегистрировано у 23,2% (n=22), двух- и многососудистое поражение – у 33,7% (n=32) и 43,1% (n=41) соответственно (таблица 4).

Таблица 4. Пациенты с ИМпСТ. Характеристика поражения коронарного русла и выживаемость пациентов в отдаленном периоде после фармакоинвазивной стратегии с использованием пууролазы.

	Однососудистое поражение	Двухсосудистое поражение	Многососудистое поражение
Живы на момент анкетирования (n=551)	84,7% (n=467)	11,4% (n=63)	3,9% (n=21)
Умерли на момент анкетирования (n=95)	23,2% (n=22)	33,7% (n=32)	43,1% (n=41)

В динамике у профильных пациентов регистрируется тенденция к возрастанию частоты развития ХСН с 8,7% в первый год и до 22,1% в течение последующих 5 лет. Повторно развитие инфаркта миокарда отмечено в 10% за первый год наблюдения, в а течение 5 лет - уже у 30,8% пациентов. У пациентов был зарегистрирован рост частоты проявления симптоматики стенокардии напряжения с 12,5% в течение первого года до 51,9% на пятом году наблюдения.

В анализируемых наблюдениях среди пациентов с течением времени имелась тенденция к игнорированию врачебных назначений по приёму таргетных лекарственных средств. Если в первый год после ИМ 80% пациентов строго соблюдают все рекомендации, то через 5 лет лишь половина от них продолжают прием жизненно необходимых препаратов. Этот факт следует учитывать при активном наблюдении и патронаже данной категории пациентов.

После применения ТЛТ пуролазой у пациентов с ИМпСТ в периоде наблюдения от 1 года до 5 лет летальность от кардиологических причин составляет 6,2% в течение первого года после госпитализации и достигает 18,8% к пятому году наблюдения.

При сравнении отдаленных результатов лечения в группе с фармакоинвазивной стратегией с использованием пуролазы (группа 1) и в группе первичного ЧКВ (группа 2) не было выявлено достоверных различий по частоте достижения «конечных точек» (повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточности, повторное ЧКВ) в отдаленном периоде до 5 лет. Результаты анализа показали, что течение ИБС после применения фармакоинвазивной стратегии с пуролазой и после пЧКВ не имели статистически значимых различий.

Так, в течение ближайших 5 лет после коронарных событий не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении частоты развития стенокардии, повторного инфаркта миокарда и развития ХСН (таблица 5). Стенокардия напряжения отмечена у 28,1% в 1 группе и 29,9% пациентов во 2 группе (ОШ 0,92; 95% ДИ 0.71 - 1.19,  $p = 0,51$ ). Повторные ИМ зарегистрированы у 18,5% ( $n=111$ ) и 18,2% ( $n=101$ ) пациентов (ОШ 0,89; 95% ДИ 0.76 - 1.38,  $p = 1,02$ ), соответственно. Декомпенсация ХСН отмечалась у 13% и 13,8% в обеих группах сравнения (ОШ 0,93; 95% ДИ 0.66 - 1.30,  $p=0,66$ ).



Таблица 5. Отдаленные исходы в группах пациентов

Исход	пЧКВ n=556	Фармакоинвазивная стратегия n=601	ОШ [95% ДИ]	p
Повторная госпитализация	174 (31.3%)	203 (33.8%)	1,12 [0.88; 1.43]	0,3682
Повторный ИМ	101 (18.2%)	111 (18.5%)	1,02 [0.76; 1.38]	0,8938
Стенокардия	166 (29.9%)	169 (28.1%)	0,92 [0.71; 1.19]	0,5154
ХСН	77 (13.8%)	78 (13.0%)	0,93 [0.66; 1.30]	0,6641

Конечными критериями эффективности лечения ИМпСТ в двух группах явились показатели летальности от всех причин и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в сроке от 1 до 5 лет после коронарного события. Статистически значимых различий между группами в отношении общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 6) выявлено не было (HR = 0,93 [0,56; 1,53], p = 0,8436 и HR = 0,93 [0,56; 1,53], p = 0,7753).

Таблица 6. Результаты анализа выживаемости пациентов групп сравнения за 5-летний период

Группа/Период	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Общая выживаемость					
пЧКВ	94,9 [92.9-97.0]	90,9 [87.9-93.9]	89,0 [85.4-92.7]	88,2 [84.3-92.2]	88,2 [84.3-92.2]
Фармакоинвазивная стратегия	95,8 [94.2-97.5]	91,5 [89.2-93.9]	89,3 [86.6-92.1]	88,4 [85.3-91.5]	88,4 [85.3-91.5]
Летальность от всех причин					
пЧКВ	5,1 [3.0-7.1]	9,1 [6.1-12.1]	11,0 [7.3-14.6]	11,8 [7.8-15.7]	11,8 [7.8-15.7]
Фармакоинвазивная стратегия	4,2 [2.5-5.8]	8,5 [6.1-10.8]	10,7 [7.9-13.4]	11,6 [8.5-14.7]	11,7 [8.6-14.8]
Летальность от ССЗ					
пЧКВ	3,6 [1.8-5.3]	6,3 [3.7-8.8]	7,5 [4.5-10.5]	8,3 [4.9-11.7]	8,3 [4.9-11.7]
Фармакоинвазивная стратегия	2,6 [1.3-4.0]	5,8 [3.7-7.8]	7,3 [4.8-9.6]	8,3 [5.5-11.0]	8,3 [5.5-11,0]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационного исследования установлено, что тромболитический препарат третьего поколения отечественного производства рекомбинантная проурокиназа (пууролаза) в арсенале средств для фармакологической реперфузии является клинически эффективным препаратом, который может применяться при фармакоинвазивной стратегии лечения инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST, когда первичное чрескожное коронарное вмешательство не может быть выполнено в установленные клиническими рекомендациями сроки.

В течение изучаемого периода времени с 2003 по 2013 годы в условиях специализированного кардиологического центра в лечении поступающих больных с острым инфарктом миокарда пууролаза и стрептокиназа применялись у 2478 пациентов в статистически сопоставимых по количественным, клиническим и анамнестическим критериям группах.

На догоспитальном этапе ТЛТ пууролазой в первые 6 часов от начала заболевания выполнена при оказании скорой медицинской помощи 1118 больным. Ошибки при определении показаний к тромболизису на догоспитальном этапе отмечены в 1,5% случаев (17 пациентов). В стационарных условиях специализированного кардиологического центра при проведении ТЛТ пууролазой 331 пациенту ошибок в назначении ТЛТ не выявлено.

Установлено, что эффективность применения пууролазы достоверно превышает эффективность применения стрептокиназы ( $p < 0,0001$ ) как при проведении фармакологической реперфузионной терапии, так и при фармакоинвазивной стратегии. По косвенным признакам реперфузии в виде ЭКГ-данных применение пууролазы на догоспитальном и госпитальном этапах лечения острого инфаркта миокарда приводит к признакам восстановления коронарного кровотока в 74,4 % случаев, а стрептокиназы – в 54,4% случаев ( $p < 0,0001$ ); по прямым признакам реперфузии (КАГ) применение пууролазы эффективно в 72,1 % наблюдений, а при использовании стрептокиназы – в 54,5% ( $p < 0,0001$ ).

Безопасность ТЛТ определялась по регистрации основных осложнений, возникающих при применении тромболитических средств: большие (клинически значимые кровотечения), инсульт, аллергические реакции. При использовании стрептокиназы достоверно чаще развиваются клинически значимые кровотечения ( $p < 0,0001$ ), аллергические реакции ( $p < 0,0167$ ). Различия по частоте развития геморрагических инсультов статистически незначимы ( $p = 1$ ). На основании полученных данных отмечено, что пууролаза обладает более высоким профилем безопасности в сравнении со стрептокиназой.

Ближайшие результаты лечения после ТЛТ пууролазой показали, что частота развития повторных инфарктов миокарда в период госпитализации составила 0,6%, через 1 год – 10%, 3 года – 19,8% и через 5 лет – 30,8%. При этом летальность в данной группе на стационарном этапе составила 1,86%. Летальность непосредственно от сердечно-сосудистых событий через 1 год, 3 и 5 лет составила 6,2%, 12,7% и 18,8% соответственно. Факторами, повышающими риск летального исхода, являются не только многососудистое поражение коронарного русла, но и неадекватная фармакотерапия ИБС вследствие несоблюдения пациентом схем приёма назначенных препаратов.

В отдалённом периоде изучено течение ИБС у пациентов после ТЛТ пууролазой в структуре фармакоинвазивной стратегии у 601 больного в сравнении с первичным ЧКВ у 556 больных. Сроки наблюдения составляли до 5 лет после перенесённого ИМпСТ. Проводилась сравнительная оценка частоты госпитализаций в связи со стенокардией, хронической сердечной недостаточностью, инфарктами миокарда, а также общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых причин. Полученные данные показали достоверно сопоставимое течение ИБС в отдалённом периоде после ИМпСТ в сравниваемых группах. Общая выживаемость в обеих группах не имеет статистически значимых различий (94,9% и 95,8% к концу 1 года наблюдения; 89,0% и 89,3% к окончанию 3 года; и по 88,2% в сравниваемых группах по истечению 5 лет наблюдения), что показывает клиническую значимость

реализации принципов реперфузионного лечения и необходимость дальнейшего совершенствования лечебных мероприятий при ИМпСТ.

## **ВЫВОДЫ**

1. В течение 10-летнего изучаемого периода сравнительный анализ результатов ТЛТ пулолазой и стрептокиназой на догоспитальном этапе и в стационаре при ИМпСТ показал более высокую эффективность использования пулолазы. Применение пулолазы по ЭКГ-признакам приводит к восстановлению коронарного кровотока в 74,4%, а ТЛТ стрептокиназой эффективна по ЭКГ-признакам в 54,5% случаев ( $p < 0,0001$ ).
2. Пулолаза является относительно безопасным препаратом для терапии ИМпСТ. Большие, клинически значимые кровотечения, отмечены в 0,35% случаев, инсульт - в 0,2% и аллергические реакции - в 0,07% наблюдений. При использовании стрептокиназы достоверно чаще развиваются как клинически значимые кровотечения - 2,72% ( $p < 0,0001$ ), так и аллергические реакции - 0,3% наблюдений ( $p < 0,0167$ ). Различия по частоте развития геморрагических инсультов статистически незначимы ( $p = 1$ ).
3. Применение пулолазы в составе фармакоинвазивной стратегии эффективно по прямым признакам реперфузии по данным коронароангиографии в 72,1 % случаев, а при использовании стрептокиназы - в 54,5% случаев ( $p < 0,0001$ ).
4. Течение ИБС в отдалённом периоде до 5 лет после лечения ИМпСТ с применением фармакоинвазивной стратегии с пулолазой в сравнении с течением ИБС после первичного ЧКВ не имеет статистически значимых различий как по частоте госпитализаций в связи со стенокардией, хронической сердечной недостаточностью, инфарктами миокарда, так и по показателям летальности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Тромболитический препарат пулолаза может эффективно и относительно безопасно применяться как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе при

отсутствии противопоказаний в первые 6 часов от клинической манифестации ИМпСТ.

2. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в рекомендованные сроки у пациентов с ИМпСТ следует применять фармакоинвазивную стратегию лечения с пулолазой (проведение ТЛТ с последующим ЧКВ).

3. Необходимыми являются мероприятия, повышающие ответственность врача и пациента в отношении как назначения, так и соблюдения схем специфической кардиотерапии после инфаркта миокарда.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Миленькина, С.Г. Современные представления об остром коронарном синдроме: диагностические и лечебные возможности / С.Г. Миленькина., Р.Р. Баранова, Б.И. Миленькин // Юбилейный сборник ФГБУ «Поликлиника №5» УДП РФ. – 2014. – С. 5–11.

2. Староверов, И.И. Коронарная реперфузия у больных острым инфарктом миокарда сегодня: роль фармакоинвазивной стратегии / И.И. Староверов, С.Г. Миленькина // Сборник тезисов XI Всероссийский форум "Вопросы неотложной кардиологии-2018". – 2018. – С. 23

3. Миленькина, С.Г. Опыт применения рекомбинантной проурокиназы (пулолазы) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом / С.Г. Миленькина., И.И. Староверов // Сборник тезисов VIII Международный форум кардиологов и терапевтов. – 2019. – С. 106.

4. Миленькина, С.Г. Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пулолаза) / С.Г. Миленькина, Е.П. Дельвер, А.А. Белогуров с соавт. // Кардиологический вестник. – 2019. – № 14(4). – С. 12–21.

5. Миленкина, С.Г. Опыт применения рекомбинантной проурокиназы (пуролазы) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С.Г. Миленкина, И.И. Староверов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18(1). – С. 105–106.
6. Миленкина, С.Г. Фармакоинвазивный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / С.Г. Миленкина, А.А. Белогуров, Е.П. Дельвер с соавт. // Кардиология. – 2020. – № 60(1). – С. 62–69.
7. Milenkina, S. 15-year experience of pharmacoinvasive strategy in patients with STEMI / S. Milenkina, I. Staroverov // Eurointeventional Abstracts Book PCR. - 2020. – Vol 16. – P. 359.
8. Milenkina, S. Long-term outcomes of pharmacoinvasive strategy in STEMI patients / S. Milenkina, I. Staroverov // Eurointeventional Abstracts Book PCR. – 2021. – P. 183
9. Миленкин, Б.И. КардиоАтлас. Клинические случаи острого коронарного синдрома / Миленкин Б.И., Миленкина С.Г., Гаврилко А.Д. с соавт. // Медпресс-Информ. – 2022. – С. 1–152.
10. Миленкина, С.Г. Отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством / С.Г. Миленкина, И.И. Староверов // Кардиологический вестник. – 2023. – №18(4). – С. 27–32.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИСА – инфарктсвязанная артерия

КА – коронарная артерия

КАГ - коронарография

ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТЛТ – тромболитическая терапия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

HR – hazard ratio (отношение рисков)