

# ПРОБЛЕМА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ В 2009 ГОДУ: НОВОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЧРЕЗКОЖНОЙ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST

*Rajesh M. Dave, MD, Chairman,  
Endovascular Medicine  
Pinnacle Heart and Vascular  
Institute at Harrisburg Hospital  
Harrisburg, Pennsylvania*



Тромботические поражения в настоящее время по-прежнему представляют опасность при проведении хирургом успешной чрезкожной коронарной ангиопластики (PCI). Сьянос и соавт.<sup>1</sup> показали, что при наличии крупного тромба у пациента, перенесшего инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), в лечении которого использовали стент с элюирующим лекарственным покрытием (DES), чаще (на 8,2%) отмечается острая сердечная недостаточность и развиваются тяжелые побочные явления со стороны сердца (MACE) в течение двух лет, чем при наличии мелких. Также было показано, что при PCI венозного трансплантата при наличии крупного тромба увеличивается вероятность MACE, связанного с выполнением процедуры, а смертность увеличивается на 10%<sup>2</sup>. Разработано множество клинических сценариев на случай обнаружения поражений, в которых имеются тромбы, в том числе при STEMI, в большинстве случаев – при NSTEMI, возрастном изменении венозного трансплантата и тромбозе стента. Безусловно, повышенное количество осложнений, связанных с выполнением процедуры, обусловлено возникновением дистальной тромбоэмболии, замедленным кровотоком или отсутствием обратного кровотока и большей вероятностью тромбоза стента, особенно DES, в отдаленный период.

Одна из самых серьезных проблем, с которой сталкиваются при наличии тромбов, заключается в том, что имеющаяся в нашем распоряжении в настоящее время система их выявления – ангиография – недостаточно эффективна. Окамацу и соавт. обследовали 57 пациентов, перенесших NSTEMI, и установили, что тромботическая бляшка визуализировалась лишь в 18% случаев, тогда как ангиоскопия позволяла обнаружить тромб в 86% случаев<sup>4</sup>. Но если тромб не визуализируется, это не означает, что его нет – чаще всего тромб имеется, и этот факт необходимо учитывать, чтобы обеспечить благоприятный исход. Более трех десятилетий тому назад Де Вуд и соавт. показали, что у 90% пациентов, перенесших ИМ (инфаркт миокарда), при ангиографии обнаруживается тотальная окклюзия сосудов, ассоциируемая с острым тромбозом<sup>5</sup>. Таким образом, если быть готовым к тому, что возможно обнаружение наличия тромботической

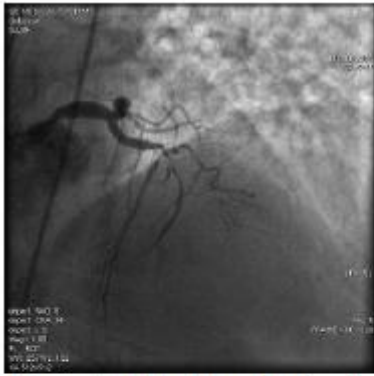
бляшки, это может способствовать значительному уменьшению снижения кровотока и обратного кровотока или степени помутнения миокарда (MBG) при выполнении PCI у таких пациентов.

Ито и соавт.<sup>6</sup> показали, что у пациентов после выполнения PCI кровотоков 2-й степени по классификации TIMI характеризуется отсутствием обратного кровотока после ангиопластики. Даже при кровотоке 3-й степени по классификации TIMI у 16% пациентов отсутствует обратный кровоток. Несмотря на все предпринимаемые усилия максимально правильно выполнять данные сложные процедуры, отрицательные результаты иногда по-прежнему неизбежны при современных стандартах медицинских процедур. В настоящее время в США стандартом лечения обычно предусматривается применение экстракционного катетера, реолитической тромбэктомии или инструментов с наружной защитой в сочетании с внутривенным (IV) введением ингибиторов гликопротеина (GP) IIb/IIIa. Данная стратегия зачастую не оправдывает себя, так как экстракционный катетер не удается извлечь, при реолитической тромбэктомии происходит эмболизация, а при введении IV ингибиторов GP IIb/IIIa они не могут проникнуть в центр крупного тромба. Кроме того, такие механические средства как дистальные фильтры, не достигают тромба, который мог сформироваться в миокардиальном русле или который ранее подвергся эмболизации при разрыве бляшки.

Кроме того, сегодня фокусирование внимания на времени «от двери до установки баллонного катетера» поставило нас перед огромной дилеммой в отношении тромботических поражений. В стремлении сократить максимально время «от двери до установки баллонного катетера» мы стали уделять основное внимание не сохранению сердечной мышцы путем реперфузии миокарда, фокусируясь преимущественно на эпикардиальном кровотоке. Руководствуясь действующими в настоящее время инструкциями по восстановлению кровотока в течение 90 минут, мы можем фактически способствовать дальнейшему снижению из-за эмболизации инородных веществ в миокардиальном русле. Эпикардиальная реперфузия – это не то же самое, что миокардиальная реперфузия, и повреждение миокарда не прекращается сразу даже после удачно выполненной процедуры PCI. Мы решили лишь одну проблему, создав при этом еще худшую, поскольку показатель смертности после острого ИМ приближается к 10%, а частота сердечной недостаточности после острого ИМ – почти 25%<sup>3</sup>.

Что же должна делать ответственная команда, осуществляющая эндоваскулярные процедуры? Принимая во внимание проблемы, создаваемые наличием тромботических поражений, чтобы обеспечить наилучший исход, мы предлагаем для оценки успеха применять различные показатели, используя самый передовой опыт, включая применение механического и фармакологического подходов. В инструкции по оценке прогресса следует включать не только наличие кровотока 3-й степени по классификации TIMI, но и показатели помутнения миокарда, уменьшения времени до полного исчезновения подъема сегмента ST и сохранения функции левого желудочка (LV).

Как уже было описано в предыдущих публикациях в данном журнале, представляем историю болезни пациента с ИМ с подъемом сегмента ST при наличии крупного тромба.



**Figure 1. Subtotal occlusion of the left anterior descending coronary artery (LAD) with dye stain suggestive of significant thrombus.**



**Figure 2. Total occlusion of the left circumflex (LCX).**



**Figure 3. Placement of the ClearWay Rx catheter in the proximal LAD and abciximab delivery intra-coronary (IC).**



**Figure 4. Normalization of flow in the LAD and reduction in thrombus burden post IC abciximab.**



**Figure 5. Post LAD stent, reinsertion of the ClearWay catheter to deliver IC adenosine.**



**Figure 6. Final LAD stent result.**

## Описание клинического случая

Пациентка в возрасте 58 лет поступила из отделения экстренной медицинской помощи с острым инфарктом переднелатеральной стенки миокарда. Пациентке назначили 325 мг аспирина, гепарин внутривенно и 600 мг клопидогреля и срочно доставили в лабораторию сердечной катетеризации. На проводимой с диагностической целью ангиографии были выявлены субтотальная окклюзия левой передней нисходящей артерии (LAD), окрашивание которой позволяло заподозрить наличие довольно крупного тромба, и тотальная окклюзия огибающей ветви левой коронарной артерии (LCX) (рис. 1 – 2). Правая коронарная артерия была стенозирована на 75% в проксимальном сегменте, фракция выброса LV (LVEF) составляла, по визуальной оценке венгерулограммы левого желудочка, 45%. Поскольку пациентка страдала многосудистым поражением коронарных сосудов и тяжелой стенокардией при высоком риске в случаях выполнения процедуры PCI, с профилактической целью было решено установить внутри аорты баллонный насос (IABP) 8Fr (компания Datascope Inc.), г. Махва, Нью-Джерси). Для подключения главной левой коронарной артерии был выбран проводниковый катетер 8Fr VL3.5 (компания «Abbot Vascular», г. Редвуд Сити, Калифорния). Нам удалось легко проникнуть через тотальную окклюзию LAD с помощью

проводника BMW Universal диаметром 0,014 дюйма (компания «Abbot Vascular»). Затем проксимальнее поражения был введен катетер ClearWay RX размером 2,0 мм x 20 мм (компания «Atrium Medical Corp.», г. Гудзон, Нью-Хемпшир) и доставлен болюс с 10,2 куб. см абциксимаба (рис. 3). Это привело к уменьшению тромба и нормализации в LAD кровотока (рис. 4). Затем мы провели баллонную ангиопластику и стентирование LAD, использовав три стента Taxus, выделяющих лекарственный препарат (компания «Boston Scientific», г. Натик, Массачусетс). Такой же катетер ClearWay был вновь введен в LAD, и было введено внутрь коронарной артерии (IC) 80 мкг аденозина (рис. 5). На последней ангиографии LAD была установлена 3-я степень кровотока по классификации TIMI и 3-я степень MBG (рис. 6). В этой точке при реканализации LCX выявлена 1-я степень кровотока по классификации TIMI (рис. 7). Высказано предположение, что окклюзия LCX также была острой, поэтому мы продолжили реканализацию этого сосуда. В процедуре использовали два стента Taxus и один чистометаллический стент Vision (компания «Abbot Vascular»), в результате чего обеспечен кровоток 3-й степени по классификации TIMI и MBG 3-й степени (рис. 8, 9). На следующий день у пациентки удалили IABP, и она была выписана



Figure 7. Spontaneous recanalization of the LCX.



Figures 8-9. Final angiographic result post LCX stents, as well as LAD stents with TIMI-3 flow and myocardial blush grade (MBG) 3 in both vessels.

без осложнений через трое суток. Пациентка поступила вновь через 6 недель для проведения процедуры PCI на RCA, которая была успешно выполнена с использованием единственного стента, элюирующего лекарственный препарат. Все стенты, установленные в левую коронарную артерию, оставались широко раскрытыми. Пациентка была обследована вновь спустя шесть месяцев. Симптомов заболевания не наблюдалось, LVEF на эхокардиографии оценивалась в 50%.

## Обсуждение

Вышеописанная стратегия, примененная в клиническом случае, основана на многочисленных исследованиях, при проведении которых в IC вводили абциксимаб, кроме того, в исследованиях *in vitro* было показано, что абциксимаб обладает способностью растворять тромб при его введении в более высокой концентрации. Применяя новую технологию, предусматривающую введение инфузионного катетера ClearWay RX, мы можем обеспечить высокую местную концентрацию абциксимаба в IC. Использование терапевтического инфузионного катетера ClearWay RX позволяет достичь в 500 раз большей местной концентрации абциксимаба, обладающего уникальной способностью проникать в область окклюзии, оказывать местное избирательное действие. В результате гораздо большее число наших пациентов, страдавших от тромбоза, покидает лабораторию с 3-й степенью помутнения миокарда и кровотока по классификации TIMI. Благодаря улучшению циркуляции в микрососудах можно уменьшить область инфаркта и увеличить выживаемость. Местная доставка лекарственных препаратов была популярна примерно десять лет тому назад, а местная литическая терапия считалась ведущим и многообещающим методом лечения. К сожалению, риск возникновения кровотечения оказался слишком велик, перевесив клиническую пользу данного метода. Наши лекарственные препараты эволюционировали в последнее десятилетие и проявили себя как обладающие хорошими кардиозащитными свойствами при меньшем риске кровотечения, и было бы непростительно не

попытаться усилить эти положительные эффекты, используя новый метод доставки данных препаратов, который бы обеспечил наилучшие результаты.

Имеются возражения со стороны критиков, утверждающих, что они могут достичь аналогичных результатов, используя для доставки лекарства в IC проводниковые катетеры или катетеры с отверстием на конце. В прошлом использование катетеров с отверстием на конце для введения лекарственного препарата в IC было у нас обычной практикой. Но при этом проводник мог потеряться, в результате чего возникала проблема с предотвращением аэроэмболии. Доставка лекарственного средства с помощью проводникового катетера по-прежнему нежелательно, особенно в левую часть системы, поскольку бифуркация LAD и LCX приведет к значительному снижению пользы лекарства, поскольку его часть попадет и в артерию, не пораженную инфарктом. Катетер ClearWay RX является однопроводниковым, легко отслеживаемым устройством с низким профилем, которое легко использовать без опасения потерять проводник. Кроме того, при правильной подготовке инструмента почти гарантировано отсутствие риска аэроэмболии.



В некоторых случаях можно обеспечить довольно высокое связывание с рецепторами (для полного растворения тромба требуется 80% или даже больше<sup>7</sup>), если использовать современные инструменты для доставки лекарственного средства, растворяющие образовавшийся критический сгусток крови. Но что же делать с венозным трансплантатом или с пациентом, поступившим позднее четырехчасового окна, у которых сгусток окажется более организованным? Если артерия закупорена, доставка с помощью проводникового катетера будет невозможна из-за наличия сгустка, а лекарственное средство пойдет по пути наименьшего сопротивления (обычно в аорту), в результате чего не вся порция лекарства сможет достичь отдаленной части русла миокарда. Конечно, при наличии более организованного сгустка данные средства доставки скорее всего окажутся бесполезными, поскольку лекарственное средство не сможет проникнуть в центр тромба. При введении катетера ClearWay RX в закупоренном тромбом сосуде внутри тромба увеличивается поверхность тромба, с которой абциксимаб вступает в контакт, остатки тромба сдвигаются влево и кзади после механического извлечения и, следовательно, значительно увеличивается время нахождения абциксимаба в дистальной части микроциркулярного русла. Эти два свойства значимы, если разрушающее действие абциксимаба предстоит использовать в качестве доказательства в исследованиях *ex-vivo*.

Высказываются также опасения в связи со сроками доставки лекарственного препарата и возможной доставкой в ИС в более поздние сроки по сравнению с доставкой в ИС в самом начале развития патологии. В проведенном недавно перспективном исследовании<sup>8</sup> в ИС 17% пациентов не вводили болюс до завершения процедуры, и отрицательных последствий не зарегистрировано. Важно понимать, что присутствие молекул абциксимаба имеет существенное значение не только в области наличия тромба, но также в дистальном отделе перфузионного русла миокарда, чтобы воздействовать на компоненты тромба, оставшиеся после механической аспирации, а также тромба, который мог переместиться или образоваться в процессе процедуры PCI. В исследовании, выполненном Клонером и соавт.<sup>9</sup>, показано, что любое вещество, способствующее уменьшению размеров инфаркта, должно также уменьшать частоту отсутствия обратного кровотока. Тъеле и соавт.<sup>8</sup> показали, что размер области поражения инфарктом значительно уменьшается после доставки в ИС абциксимаба, о чем свидетельствуют результаты контрастной магниторезонансной томографии (MRI). Кстати, в этом исследовании ни у одного из пациентов, получавших абциксимаб в ИС, не наблюдалось отсутствия обратного кровотока, низкая частота данного нарушения также наблюдалась и в некоторых других исследованиях, посвященных проблемам с ИС<sup>8-11</sup>. На нашем собственном опыте также доказано, что данная стратегия состоятельна.

И наконец, выражается озабоченность и в отношении возможности развития кровотечения при внутривенном введении ингибиторов IIb/IIIa. Недавно были представлены результаты исследования HORIZON-AMI, которые свидетельствуют об улучшении показателей смертности среди пациентов, получавших только бивалирудин во время первичных процедур PCI, преимущественно благодаря уменьшению количества кровотечений<sup>12</sup>. Все эти факторы позволяют предположить, что новая стратегия эффективна для предварительного уменьшения тромба, улучшающего успех процедуры, и гарантирует, что большее число пациентов покинут лабораторию с высоким показателем MBG, при этом риск кровотечения будет сведен к минимальному. В нашей клинической практике показано, что доставка в ИС абциксимаба через инфузионный катетер ClearWay RX способствует существенному уменьшению тромба, не повышая при этом риска кровотечения. Мы считаем, что снижение риска кровотечения, наблюдаемое в случае следования данной стратегии, обусловлено прежде всего инфузией, обеспечивающей элиминацию ингибиторов IIb/IIIa. В опубликованном недавно перспективном анализе, выполненном Кини и соавт.<sup>13</sup>, показано, что между клиническими исходами при использовании внутривенного болюса с ингибитором IIb/IIIa и болюса в сочетании с инфузионной терапией нет различий. Более того, представленные в последнее время данные исследования СОСТАIL (катетер ClearWay с использованием оптической когерентной томографии для оценки

влияния внутрикоронарного введения абциксимаба на разрушение тромба), выполненного в ТСТ в 2008 году д-ром Франческо Прати, позволяют предположить, что центральная часть тромба после доставки в ИС абциксимаба через инфузионный катетер ClearWay RX претерпевает значительное уменьшение. (Центральную часть тромба оценивали, применяя оптическую когерентную томографию, которая является высокочувствительным и специфичным инструментом, позволяющим оценить размер тромба в ИС).

Таким образом, крайне важно, чтобы интервенционный хирург понимал, насколько важно для улучшения ближайших и отдаленных результатов воздействовать на тромб во время процедуры PCI. У пациентов с нормальным уровнем перфузии тканей и нормальным показателем MBG гораздо меньше риск смерти. Что касается сокращения времени «от двери до установки баллонного катетера», то, возможно, следует изменить наше отношение, включив наличие реперфузии миокарда в качестве критерия восстановления кровотока. Что касается полной реперфузии, то о достижении успеха нельзя говорить до подтверждения факта значительного уменьшения тромба более высокой степенью кровотока по классификации TIMI и, по возможности, мутности миокарда. Сочетание механической реперфузии с введением катетера ClearWay и доставкой абциксимаба может приводить к более значимому улучшению исходов путем улучшения реперфузии миокарда.

## References

1. Sianos G, Papafakis MI, Dacmen J, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):573-583.
2. van Gaal WJ, Choudhury RP, Porto I, et al. Prediction of distal embolization during percutaneous coronary intervention in saphenous vein grafts. *Am J Cardiol* 2007;99:603-606.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
4. Okamoto K, Takano M, Sakai S, et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation. *Circulation* 2004;109: 465-470.
5. De Wood MA, Spores JN, Mouser LT, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med* 1980; 303: 897-902.
6. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:1993-1999.
7. Moser M, Bertram U, Peter K, et al. Abciximab, eptifibatid and tirofiban exhibit dose-dependent potencies to dissolve platelet aggregates. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003 Apr;41(4):586-592.
8. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, et al. Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation* 2008 Jul 1;118(1):49-57.
9. Kloner RA, Dai W. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and no-reflow. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:284-286.
10. Barsness GW, Buller C, Ohman E, et al; for the Evaluation of the Dispatch Catheter for Vein Graft Revascularization (EDGE) study. *Am Heart J* 2007 Nov;154(5):824-829.
11. Patel SS, Rana H, Mascarenhas DA. Intracoronary abciximab use in patients undergoing PCI at a community hospital: a single operator experience. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008 Jun;13(2):89-93.
12. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008 May 22;358(21):2218-2230.
13. Kini AS, Chen VHT, Krishnan P, et al. Bolus-only versus bolus + infusion of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2008; 1-7.
14. Prati F. The COCTAIL Study. Data presented at TCT 2008.