

М.Г. ПРОЖОГА

Самарский государственный медицинский университет
Кафедра кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Научный руководитель – профессор С.М. Хохлунов

Аннотация: представлен анализ результатов тромболитической терапии у 85 больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. По времени от начала болевого синдрома до проведения тромболитического лечения больные разделены на группы: 1 группа с ТЛТ до 1 часа, 2 группа с ТЛТ от 1 до 2 часов, 3 группа с ТЛТ после 2-х часов. Показано, что догоспитальный тромболитический с применением фибрин-специфического активатора плазминогена, проведенный в течение 1-го часа от возникновения симптомов заболевания является наиболее эффективным и безопасным. При увеличении времени до начала лечения эффективность снижается.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, догоспитальный тромболитический, тенектеплаза.

Summary: The article provides an analysis of the results of thrombolytic therapy in 85 patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. The patients were divided into groups according to the time from the onset of pain to the conduction of thrombolysis: group 1 CLT up to 1 hour, group 2 with CLT from 1 to 2 hours, group 3 with CLT more than 2 hours. It is shown that the pre-hospital thrombolysis with the use of fibrin-specific plasminogen activator conducted within 1 hour from the onset of the symptoms of the disease is the most effective and safe. When you increase the time before treatment, the effectiveness is reduced.

Key words: acute coronary syndrome, pre-hospital thrombolysis, tenecteplase.

В лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST необходима реперфузионная терапия, то есть восстановление проходимости инфарктсвязанной артерии (ИСА). Принципиально существует два способа реперфузии: тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Безусловное преимущество ЧКВ – прямое воздействие на ИСА с непосредственным контролем результата процедуры по данным коронарографии (КГ). В настоящее время ТЛТ представляется более доступным и легко выполнимым методом восстановления проходимости коронарных артерий. Основное преимущество ТЛТ – это возможность ее проведение в первый час от возникновения заболевания. Что особенно важно, этот метод доступен для применения на догоспитальном этапе, то есть на этапе первого контакта пациента с медицинскими работниками, и может проводиться врачами СМП и парамедиками, а не только врачами-специалистами^{1, 2}.

Введение тромболитического препарата может произойти как на дому у больного, так и в машине СМП, что дополнительно позволяет сократить время прибытия в стационар. Эффективность и безопасность ТЛТ на догоспитальном этапе изучена и доказана^{3, 4, 5}. При этом считается, что в лечении инфаркта миокарда важен не столько выбор тромболитического препарата (ТЛП), сколько максимально раннее проведение тромболитического⁶.

² The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2008; 29: 2909–2945.

³ Sinnaeve PR, Alexander J, Belmans A. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J. 2003; 146 (1): 27–32.

⁴ Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации. Сердце. 2006; 6: 284–287.

⁵ Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Липченко А.А. и др. Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2008; 4: 14–18.

⁶ Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet. 1986; 1: 397–407.

¹ Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 671–719.

Применению тромболитиков бригадами скорой медицинской помощи (СМП) в России препятствуют главным образом организационные и финансовые трудности. Но при решении этих проблем появляется возможность провести ТЛТ максимально рано и с использованием современных препаратов. Самым удобным для работы на догоспитальном этапе в настоящее время является рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, препарат тенектеплаза (ТНП), тромболитик третьего поколения^{7, 8}. Надо иметь в виду, что большинство данных об эффективности этого препарата получено в рамках крупных рандомизированных контролируемых исследований, контингент пациентов в которых в целом отличается от существующих в обычной ежедневной работе. Представляется необходимым проведение исследования, оценивающего безопасность и эффективность относительно редко проводимого у нас тромболитического тенектеплазой в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: оценить по динамике ЭКГ эффективность догоспитальной тромболитической терапии тенектеплазой при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, изучить осложнения от проведения ТЛТ, осложнения течения заболевания, клинические исходы заболевания (стационарный период), госпитальную летальность.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни и внутрибольничного регистра больных ОКС Самарского областного клинического кардиологического диспансера (СОККД). Всего выявлено 145 человек, пролеченных препаратом тенектеплаза (ТНП) на догоспитальном этапе, то есть бригадой скорой медицинской помощи (СМП, кардиологические бригады) в период 2009-2011 годов. У части больных (60 человек) по клиническим показаниям после ТЛТ сделано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Изучалась группа больных с «изолированной» тромболитической терапией, которая была проведена у 85 человек. Всем больным препарат введен внутривенно болюсно в дозе, рассчитанной по массе тела больного: 6-10 тысяч Единиц. Показанием для применения ТНП были клинические и электрокардиографические признаки острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Дополнительно к ТЛТ пациенты получили

нагрузочную дозу аспирина 300 мг per os и нефракционированный гепарин (НФГ) внутривенно болюсом в дозе 60 Ед/кг массы тела больного, максимально 5000 Ед.

После доставки в стационар СОККД происходила госпитализация в отделение реанимации. В отделении продолжалась антикоагулянтная терапия НФГ в виде внутривенной постоянной инфузии в течении суток под контролем АЧТВ, проводилась симптоматическая терапия. Для оценки эффективности восстановления проходимости коронарных артерий через 3 часа после проведения ТЛТ регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ). ТЛТ признавалась эффективной на основании снижения сегмента ST на ЭКГ на 50% и более в наиболее информативном отделении.

В течение 12-24 часов определялся уровень креатинфосфокиназы (КФК) и ее фракции (МВ-КФК). Проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). После стабилизации состояния больные находились в кардиологическом отделении. Пациенты получали стандартное лечение, включающее аспирин, низкомолекулярный гепарин, бетаблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ, статины.

По времени от начала болевого синдрома до проведения тромболитического (интервал времени «симптом-игла») больные разделены на группы: 1 группа с ТЛТ до 1 часа, 2 группа с ТЛТ от 1 до 2 часов, 3 группа с ТЛТ после 2-х часов.

Для оценки исходов заболевания (стационарный период) сравнивали количество клинических исходов госпитального периода – диагнозы при выписке больного: инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ (ИМсQ), инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ (ИМ без Q) и нестабильная стенокардия (НС). Диагноз инфаркта миокарда верифицировался на основании общепризнанных критериев: изменения комплекса ЭКГ и повышения кардиоспецифических маркеров некроза миокарда.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver6.0» фирмы «Stat Soft, Inc». Количественные признаки приведены в виде средних выборочных значений со стандартным отклонением ($M \pm StDev$). Для сравнения использовали Стьюдент тест. Для оценки различия в исследуемых группах использовали непараметрические методы. Использовался критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Также использовался анализ таблиц сопряженности с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Показатели различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 59,6 лет. Мужчин – 71 (84%) (средний возраст 55 лет), женщин – 14 (16%) (средний возраст 65 лет). Локализация поражения по данным ЭКГ была следующая:

⁷ Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2007. <http://www.cardiosite.ru>

⁸ Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2004; 44: 671–719.

передняя у 33 человек (39%), нижняя у 45 (53%), другая у 7 (8%). Передняя локализация включала в себя переднюю и боковую стенки левого желудочка, переднеперегородочную область. Нижняя локализация включала заднебоковую и заднебоковую области левого желудочка. «Другая» локализация – различное сочетание передней и нижней локализаций.

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Среднее время от возникновения болевого синдрома до проведения тромболитика (интервал времени «симптом-игла») составил 130,8 минуты. В интервале до 2 часов ТЛТ проведена у 60 человек (70%), 32 человека получили лечение в течении 1 часа (37,6%). Эффективную реперфузию по данным динамики ЭКГ выявили у 34 человек (40%). У 51 пациента (60%) не отмечено снижения сегмента ST после проведения ТЛТ. При проведении ТЛТ в течении первого часа от начала болевого синдрома эффективность составила 69%. В интервале от 1 часа до 2-х эффективный тромболитис отмечен в 25% случаев. Если тромболитис проводился через 2 часа и более он был эффективен только у 20% больных.

Среди осложненных заболеваний отмечен 1 случай разрыва стенки левого желудочка (досуточная летальность), кардиогенный шок у 3-х пациентов (3,5%), нарушения рит-

ма в виде желудочковой экстрасистолии (до бигемии) и параксизм желудочковой тахикардии у 4-х человек (4,7%), развитие полной АВ-блокады (потребовалась временная ЭКС) у 2-х человек (2,3%), ОНМК с комой было у 2-х пациентов, кардиогенный шок – 3 человека. Общая летальность 7 человек (8,2%). Среди осложнений непосредственно ТЛТ отмечено малое кровотечение (из десен) в 2-х случаях (2,3%).

Характеристика групп, данные об эффективности ТЛТ, данные лабораторного и диагностического исследований, исходы заболевания представлены в таблице 2.

Обсуждение. До настоящего времени продолжается поиск оптимальной организационной стратегии восстановления коронарного кровотока у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Проблемой в выборе терапевтического воздействия являются сохраняющиеся расхождения данных, полученных в РКИ и из регистров. Так же остается неясным, как внедрить «идеальные» подходы в лечение в реальную клиническую практику. В целом все единогласны в том, что временной фактор является основным и реперфузионная терапия должна быть начата настолько рано, насколько это возможно. Реперфузионное лечение позволяет сократить смертность на 50%, если

Таблица 1

Показатель	Гр №1	%	Гр №2	%	Гр №3	%	Различие
Общее количество	32		28		25		
Мужчин в группе	28	88	22	79	21	84	не достоверно
Возраст в группе лет	58±10		59±10		62±8,5		Н.д.
Локализация ИМ							
Передняя	9	34	13	43	11	44	Н.д.
Нижняя	17	53	15	50	13	52	Н.д.
Другая	4	13	2	7	1	4	Н.д.
Артериальная гипертензия в анамнезе	15	47	16	57	19	76	Н.д.
При поступлении Killip I	27	85	23	81	21	84	Н.д.
Killip II	2	6	3	11	2	8	Н.д.
Killip III	2	6	1	4	1	4	Н.д.
Killip IV	1	3	1	4	1	4	Н.д.

Таблица 2

Показатель	Гр №1	%	Гр №2	%	Гр №3	%	P
Общее количество	32		28		25		
ТЛТ эффективная	22*	69	7	25	5	20	0,001
ТЛТ неэффективная	10	31	21	75	20	80	
ФВ лев. желудочка (средняя)	61±7		58±11		59±12		
МВ-КФК (средняя)	91±70*		140±127		156±128		0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе	5		2		2		
Исходы							
Инфаркт миокарда с зубцом Q	19	59,4	22	78,5	18	72	
Инфаркт миокарда без зубца Q	10	31,2	5	17,9	5	20	
Нестабильная стенокардия	3*	9,4	1	3,6	2	8	0,033
Летальный исход	2	6,25	3	10,7	2	8	Н.д.
Количество осложнений ТЛТ			2				
Количество осложнений течения инфаркта миокарда	2*	6,25	11	39,3	6	24	0,01

* – достоверное статистическое различие показателей 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами

произведено в первый час, и на 30%, если оно произведено в течение второго часа^{9, 10, 11}.

Применение тромболитика на догоспитальном этапе позволяет снизить смертность на 17%¹² и обеспечивает 45-минутное преимущество во времени по сравнению с тромболитиком, проведенным в стационаре¹³. В качестве целевого временного промежутка для проведения реперфузии называется период до 2-х часов. В течение этого периода наблюдается схожая эффективность ТЛТ и первичного ЧКВ (ПЧКВ). В отдельных исследованиях тромболитис, проведенный в первые 2 ч с момента начала болей, более эффективен, чем ангиопластика¹⁴. В некоторых рекомендациях делается упор на необходимость провести ТЛТ в течение 1 часа от начала болей (правило «золотого часа»), оптимально до 30 минут. При этом возможно предотвращение развития инфаркта миокарда или очаг некроза миокарда минимизируется без формирования патологического зубца Q¹⁵. Такое раннее начало ТЛТ возможно только при проведении ее на догоспитальном этапе.

В нашем исследовании более чем у половины больных терапия проведена в интервале до 2-х часов от начала болей (60 человек (70%). При этом эффективность проведенной ТЛТ по динамике ЭКГ составила 48%, что ниже, чем в других исследованиях¹⁶. Возможное объяснение подобного результата в том, что не было специального отбора больных, ТЛТ проводилась всем пациентам с ОКС при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Bjorkland et al. представили данные о годовой летальности у больных с ИМ. Если ТЛТ проводилась в рамках РКИ, то смертность была 8,8%. У больных, не включенных в РКИ, но получивших лечение в том же госпитале, где проводилось РКИ, она составила 20,3%.

⁹ De Luca G., Suryapranata H., Ottervanger J.P., Antman E.M. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223–1225.

¹⁰ Steg P.G., Bonnefoy E., Chahaud S. et al. for the CAPTIM investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty. Data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851–2856.

¹¹ Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction with ST segment elevation. The TASK force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.

¹² The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 383–389.

¹³ Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular weight heparin enoxaparin and the unfractionated heparin in the prehospital setting. The ASSENT-3 PLUS randomized trial. *Circulation* 2003; 108: 135–142.

¹⁴ Taher T., Fu Y., Wagner G. et al. Aborted myocardial infarction in patients with ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 38–43.

¹⁵ Национальные клинические рекомендации ВНОК, Москва 2009.

¹⁶ Van de Werf F., Cannon CP, Luyten A et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137: 786–91.

К сожалению, результаты лечения в реальной клинической практике хуже, чем в РКИ. В группе №1 (ТЛТ в течение 1 часа) эффективная реперфузия выявлена у 69% больных. Данные совпадают с результатами ранее проведенных крупных рандомизированных исследований^{16, 17}. При увеличении времени до 1-2 часов (группа №2) результаты ТЛТ ухудшаются (повышение относительного риска (ПОР) 1,75 при доверительном интервале (ДИ) 1,38-5,49; отношение шансов (ОШ) 6,6 при ДИ 2,12-20,59). При еще большем увеличении времени до ТЛТ (более 2-х часов) различия возрастают (ПОР 2,44 при ДИ 1,5-7,87; ОШ 8,8 при ДИ 2,57-30,25; p=0,001).

В группе №1 инфаркт миокарда с зубцом Q диагностировался реже, чем в группах №2 и №3: в 59,4% случаев по сравнению с 78,6% и 72% соответственно. Инфаркт миокарда без зубца Q чаще выявлялся также в группе №1: 31,3%. Во 2-й и 3-й группах 17,9% и 20%. Но различия не достигли статистической значимости (p=0,263 и 0,425). Количество клинических исходов в виде «нестабильная стенокардия» достоверно различаются в группах (p=0,033). Стенокардия, как диагноз, подтверждающий факт прерванного в результате лечения инфаркта миокарда в 1-й группе выставлен у 9,4% больных, во 2-й у 3,6%, в 3-й группе у 8% больных. Значение МВ-КФК в первой группе так же ниже, и достоверно отличается от значения 3-й группы (p=0,04). Осложнения непосредственно ТЛТ в виде 2 случаев кровотечения из десен говорят о высокой безопасности препарата тенектеплаза. Основная масса осложнений связана с течением инфаркта миокарда (80,5% случаев). Количество подобных осложнений достоверно ниже в 1-й группе (p=0,01). Это безусловно связано с большей эффективностью тромболитика в группе (69%). Общая летальность в нашем исследовании составила 8,2% (7 случаев). Это невысокий показатель и сопоставим с ранее опубликованными данными. В группе №1 летальность была 6,25%, что все-таки ниже, чем в группах №2 и 3. Различия недостоверно (p=0,82).

Выводы. Полученные нами данные показывают высокую эффективность проведения догоспитального тромболитика тенектеплазой в течении первого часа от возникновения симптомов заболевания. При сокращении времени до начала лечения улучшаются клинические исходы госпитального периода, уменьшается количество осложнений течения инфаркта миокарда. Если ТЛТ проводится позже, ее эффективность снижается и для восстановления коронарной проходимости потребуются дополнительные меры реперфузионной терапии. Выявлена высокая безопасность тенектеплазы. Препарат удобен в работе и оптимален при использовании на догоспитальном этапе.

¹⁷ Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10 Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2805–2814.