

Сравнительная эффективность тромболитической терапии тканевым и плазменным активаторами плазминогена у различных по тяжести больных острым инфарктом миокарда

В.А. Шульман, С.Е. Головенкин, В.В. Радионов, Г.В. Матюшин, П.А. Шестерня

Красноярская государственная медицинская академия. Красноярск, Россия

Comparing effectiveness of tissue and plasma plasminogen activator thrombolysis in patients with various severity of acute myocardial infarction

V.A. Shulman, S.E. Golovenkin, V.V. Rodionov, G.V. Matyushin, P.A. Shesternya

Krasnoyarsk State Medical Academy. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Сравнить эффективность альтеплазы (АЛ) и стрептокиназы (СК) у различных по тяжести групп больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В ретроспективном анализе участвовали 650 больных ОИМ. Все они были разделены на 3 группы. В 1 группу включены 183 больных, леченных АЛ, во 2 группу — 232 пациента, леченных СК, 3 группа состояла из 235 больных ОИМ, которым тромболитическая терапия (ТЛТ) не назначалась. Больные каждой из групп были разделены на 3 подгруппы по величине коронарного прогностического индекса (КПИ) Пила. В подгруппы А вошли больные с величиной КПИ Пила 1–8 баллов, в подгруппы Б с КПИ 9–16 баллов, в подгруппы В — с КПИ > 16 баллов. В выделенных подгруппах сравнивались клинические исходы больных ОИМ, леченных АЛ, СК и без ТЛТ.

Результаты. В подгруппе В летальность при применении АЛ составила 28,6%, что достоверно ниже, чем при назначении СК (50,0%) и без ТЛТ (45,3%) ($p < 0,05$). В подгруппе Б достоверно ниже была летальность при применении АЛ (2,6%) и СК (2,3%) по сравнению с пациентами без ТЛТ (10,6%) ($p < 0,05$). Оба тромболитика в этой подгруппе достоверно снижали частоту развития сердечной недостаточности (СН). В подгруппе А применение АЛ в сравнении со СК и группой без ТЛТ достоверно уменьшало вероятность развития СН и постинфарктной стенокардии, не изменяя летальности и частоты возникновения реИМ.

Заключение. Пациентам ОИМ высокого и низкого риска по величине КПИ Пила для ТЛТ целесообразнее применять АЛ. Пациентам среднего риска по КПИ Пила рекомендуется назначение СК.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, летальность, сердечная недостаточность, реинфаркт.

Aim. To compare alteplase (AL) and streptokinase (SK) effectiveness in patients with various severity of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. In retrospective analysis, 650 AMI patients were divided into three groups. Group I consisted of 183 subjects administered AL, Group II P 232 individuals receiving SK, and Group III - 235 participants not administered any thrombolytic therapy (TLT). Each group was divided into three subgroups, according to Peel coronary prognostic index (CPI). Subgroup A included patients with Peel CPI of 1–8 points, Subgroup B P 9–16 points, and subgroup C P more than 16 points. Clinical outcomes of patients receiving AL, SK, or no TLT, were compared for all subgroups.

Results. In Subgroup C, lethality in AL therapy (28.6%) was significantly lower than in SK therapy (50.0%) or no TLT (45.3%) ($p < 0.05$). In subgroup B, lethality was lower for both AL and SK treatment (2.6% and 2.3%, respectively), comparing to no TLT (10.6%) ($p < 0.05$). In this subgroup, both thrombolytic agents significantly decreased heart failure (HF) incidence. In subgroup A, AL more effectively than SK or no TLT reduced risk of HF, post-AMI angina, not affecting lethality or recurrent MI rates.

Conclusion. AMI patients with low or high risk by Peel CPI should be administered AL. SK could be recommended for intermediate-risk AMI patients.

Key words: Myocardial infarction, thrombolytic therapy, lethality, heart failure, recurrent myocardial infarction.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: 8(3912) 64-71-48

Факс: 8(3912) 64-71-48

e-mail: sergeygoovenkin@vzletka.net

Одним из наиболее эффективных методов лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST в последние два десятилетия признан системный тромболизис. Применяемые в настоящее время тромболитические препараты (ТЛП) по своему механизму действия разделяются на две большие группы: плазменные и тканевые активаторы плазминогена. Среди плазменных активаторов плазминогена наиболее часто используется стрептокиназа (СК), среди тканевых — альтеплаза (Актилизе®, Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ, Австрия). При сравнении эффективности этих ТЛП в 80-е годы прошлого столетия не было получено существенных различий: TIMI-1 (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase I), GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico-2), ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) в госпитальной летальности [1-4]. В то же время масштабное исследование GUSTO (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries), которое закончилось в 1993г, показало меньшую летальность больных ОИМ, леченых АЛ, в сравнении со СК [5,6]. Согласно этому исследованию при лечении АЛ удавалось сохранить 10 жизней на 1 тыс. больных ОИМ, в сравнении с лечением СК. Различие было хотя и достоверным, но сравнительно небольшим, вследствие этого, учитывая большую стоимость АЛ, применение этого препарата в настоящее время в значительной мере ограничено. До последнего времени отсутствовали попытки дифференцированного подхода в назначении этих препаратов, выявления тех пациентов, назначение которым АЛ было бы наиболее эффективным и потому оправданным.

В связи с этим была сделана попытка сравнить эффективности АЛ и СК у различных по тяжести больных ОИМ. Для определения тяжести ОИМ был использован один из интегральных коронарных прогностических индексов (КПИ) исходов ОИМ — индекс Пила (Peel A 1962) [7-9]. Это один из наиболее простых прогностических индексов, включающий 8 показателей — пол, возраст, коронарный анамнез пациента, наличие при поступлении недостаточности кровообращения, нарушений ритма и проводимости, изменения комплекса QRS на ЭКГ. КПИ Пила может быть быстро вычислен врачом при госпитализации больных ОИМ в клинику или на догоспитальном этапе [9]. Исследование было ретроспективным, анализ проводился после выписки больных из стационара.

Материал и методы

Всего для анализа были отобраны 650 больных ОИМ. Больные были разделены на 3 группы. В 1 группу включены 183 больных, леченных АЛ, во 2 — 232 больных, леченых СК, 3 группа состояла из 235 больных ОИМ, которым ТЛТ не назначалась из-за отсутствия в момент их госпитализации тромболитического препарата в клинике. Показаниями для тромболитической терапии ТЛТ служили: непрерывный ангинозный приступ >30 минут; время от начала симптомов ОИМ не более 6 часов; элевация сегмента ST ≥ 1 мм как минимум в двух отведениях от конечностей и в V4-6, или ≥ 2 мм в отведениях V1-3, или вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Противопоказаниями к ТЛТ считали: желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 6 недель; геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев; тяжелая неконтролируемая гипертензия — артериальное давление (АД) >180/110 мм рт. ст.; тяжелые хирургические вмешательства или серьезная травма в течение последних 6 недель; острый геморрагический панкреатит; тромболизис СК в предшествующие 2 года — противопоказание для назначения СК.

Все больные перед ТЛТ получили 250 мг аспирина. До начала ТЛТ вводился болюс гепарина 5000 ЕД с последующей внутривенной (в/в) инфузией гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в течение 48 часов (начальная скорость введения гепарина составляла 1 тыс. ЕД/ч). При ТЛТ использовалась СК (Санofi-Авентис, Франция) методом в/в инфузии 1500000 ЕД препарата в течение 30 минут или АЛ 100 мг методом в/в инфузии в течение 90 минут. Больные всех трех групп за период госпитализации получали β -адреноблокаторы, антиагреганты, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препараты калия.

Больные каждой группы были разделены на 3 подгруппы по величине КПИ Пила. В подгруппы А вошли больные с величиной КПИ Пила — 1-8 баллов, в подгруппы Б — больные с величиной индекса 9-16 баллов и в подгруппы В — больные с КПИ Пила > 16 баллов. Клиническая характеристика больных ОИМ различных подгрупп представлена в таблицах 1-3.

Таблица 1

Характеристика больных в подгруппах низкого риска по КПИ Пила

Изучаемые признаки	Подгруппа низкого риска АЛ n=75	Подгруппа низкого риска СК n=60	Подгруппа низкого риска контроля n=59
Мужчины	68(90,7%)	53(88,3%)	49(83,1%)
Женщины	7(9,3%)	7(11,7%)	10(16,9%)
Возраст (лет) $M \pm m$	47,4 $\pm$ 7,5	50,4 $\pm$ 9,2	52,6 $\pm$ 9,8
Время от начала симптомов (час) $M \pm m$	2,5 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 1,4
КПИ Пила (баллы) $M \pm m$	5,0 $\pm$ 2,3	6,1 $\pm$ 2,0	5,6 $\pm$ 2,1

Таблица 2

Характеристика больных в подгруппах среднего риска по КПИ Пила

Изучаемые признаки	Подгруппа среднего риска АЛ n=78	Подгруппа среднего риска СК n=132	Подгруппа среднего риска контроля n=123
Мужчины	57(73,1%)	84(63,6%)	77(62,6%)
Женщины	21(26,9%)	48(36,4%)	46(37,4%)
Возраст (лет) M±m	55,1±11,1	60,7±11,9	63,3±9,2
Время от начала симптомов (час) M±m	2,4±1,2	2,2±1,0	3,0±1,5
КПИ Пила (баллы) M±m	11,1±1,9	12,6±2,2	12,8±2,2

Существенных клинических различий между подгруппами низкого риска в различных группах, а также соответственно среднего и высокого риска не наблюдалось. Это дало основание для сравнения клинических исходов больных ОИМ, леченых АЛ, СК, а также без ТЛТ в одноименных подгруппах риска. При сравнении учитывались: госпитальная летальность, возникновение нефатального реИМ, сердечной недостаточности (СН) и постинфарктной стенокардии.

Результаты

В подгруппе А (КПИ Пила — 1-8 баллов) при лечении АЛ летальных случаев не было, после ТЛТ СК умер 1 (1,7%) больной, в группе контроля, без ТЛТ, смерть наступила тоже у 1 (1,7%) пациента. Различия в летальности были статистически недостоверными ($p>0,2$). В подгруппе Б (КПИ Пила — 9-16 баллов) достоверные различия в летальности при применении разных тромболитиков отсутствовали. При назначении АЛ умерло 2 (2,6%) больных, а при лечении СК — 3 (2,3%) пациентов ($p>0,2$). Однако, как введение АЛ, так и СК достоверно снижало летальность в сравнении с группой контроля, где умерло 13 (10,6%) больных ($p<0,05$). В подгруппе В умерло 4 (28,6%) больных, пролеченных АЛ, 20 (50,0%) — пролеченных СК и 24 (45,3%) пациента из группы контроля. Введение АЛ достоверно снизило летальность в сравнении с ТЛТ СК и без нее ($p<0,05$). В то же время, летальность больных ОИМ, пролеченных СК, достоверно не отличалась от летальности пациентов группы контроля ($p>0,2$). Результаты сравнения госпитальной летальности отражены на рисунке 1.

Анализ развития нефатального реИМ в подгруппе А показал, что частота этого осложнения

Таблица 3

Характеристика больных в подгруппах высокого риска по КПИ Пила

Изучаемые признаки	Подгруппа высокого риска АЛ n=30	Подгруппа высокого риска СК n=40	Подгруппа высокого риска контроля n=53
Мужчины	21(70,0%)	26(65,0%)	30(56,6%)
Женщины	9(30,0%)	14(35,0%)	23(43,4%)
Возраст (лет) M±m	62,5±9,1	67,3±7,6	67,4±7,0
Время от начала симптомов (час) M±m	2,7±1,4	2,6±1,1	2,9±1,6
КПИ Пила (баллы) M±m	19,0±2,5	20,1±3,1	19,9±3,0

достоверно не отличается в группах с ТЛТ АЛ, СК и без ТЛТ. При ТЛТ АЛ реИМ развился у 3 (4,0%) пациентов, при ТЛТ СК — 1 (1,7%), без ТЛТ — 1 (1,7%) ($p>0,2$). В подгруппе Б при лечении АЛ нефатальные реИМ развились у 14 из 76 выживших пациентов (18,4%), при введении СК у 12 (9,3%), а в группе контроля у 10 (8,8%). Частота реИМ в группе больных, леченных АЛ, оказалась достоверно выше в сравнении с контролем ($p<0,05$), и недостоверно выше, в сравнении с группой СК ($p>0,1$). В подгруппе В среди выживших 23 больных при лечении АЛ нефатальный реИМ развился у 4 (17,4%); в группе СК у 5 (25,0%) из 20 пациентов, а в группе контроля у 5 из 29 больных (17,2%). Различия статистически недостоверны. Результаты сравнения частоты возникновения нефатального реИМ представлены на рисунке 2.

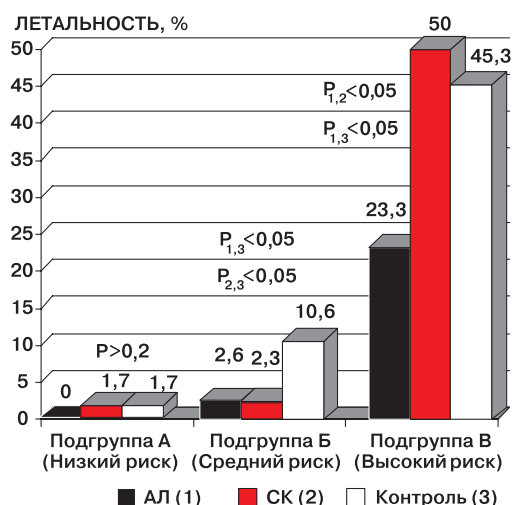


Рис. 1 Летальность у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

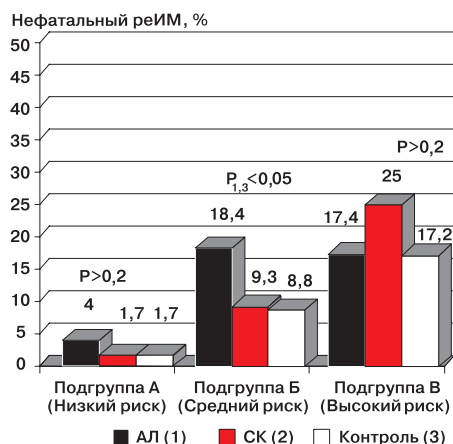


Рис. 2 Возникновение нефатального реИМ у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

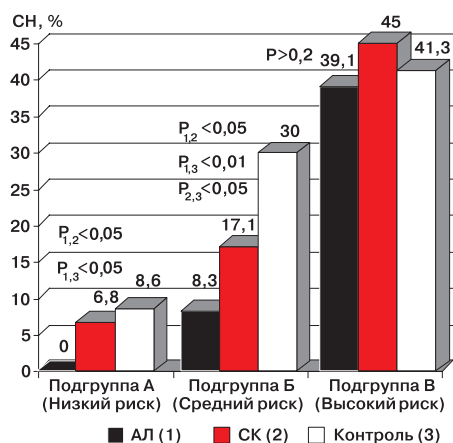


Рис. 3 Возникновение СН у больных ОИМ в подгруппах различного риска.

При анализе развития СН у больных ОИМ в подгруппах были получены следующие результаты. В подгруппе А после ТЛТ АЛ СН отсутствовала. После лечения СК у 4 (6,8%) пациентов развилась СН, без применения ТЛТ — у 5 (8,5%) больных. ТЛТ АЛ достоверно снижала развитие СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с терапией СК ($p < 0,05$) и группой, где тромболитики не использовались ($p < 0,05$). ТЛТ СК не уменьшала числа случаев СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с группой контроля ($p > 0,2$). В подгруппе Б после лечения АЛ СН развилась у 6 (8,3%) больных. Это достоверно ниже, чем в группе ТЛТ СК 22 (17,1%, $p < 0,01$) и группе без ТЛТ 33 (30,0%, $p < 0,05$). Применение СК для ТЛТ в сравнении с группой больных без ТЛТ, также достоверно снизило количество случаев возникновения СН. В подгруппе В после лечения АЛ СН наблюдалась у 9 (39,1%) больных, при

лечении СК — у 9 (45%), а в группе контроля — у 12 (41,3%). Несмотря на снижение развития СН при лечении АЛ, в сравнении с СК и группой контроля, различия не были статистически достоверными. Результаты сравнения частоты возникновения СН отражены на рисунке 3.

При анализе развития постинфарктной стенокардии у больных ОИМ в подгруппах были получены следующие результаты. В подгруппе А ангинозные боли в груди при выписке сохранялись только у 1 (1,3%) больного, пролеченного АЛ. При лечении СК стенокардия регистрировалась у 6 (10,2%) больных, а в группе контроля — у 7 (12,1%) пациентов. ТЛТ АЛ достоверно уменьшала вероятность возникновения постинфарктной стенокардии как в сравнении с ТЛТ СК ($p < 0,05$), так и с группой контроля ($p < 0,05$). Достоверных различий по частоте возникновения постинфарктной стенокардии в группе ТЛТ СК и группе контроля не выявлено ($p > 0,2$). В подгруппе Б применение СК для ТЛТ достоверно уменьшало вероятность появления постинфарктной стенокардии в сравнении с группой контроля; при лечении СК стенокардия при выписке сохранялась у 11 (8,5%) пациентов, а в группе контроля — у 19 (17,4%) ($p < 0,05$). При лечении АЛ отмечена тенденция к снижению развития постинфарктной стенокардии (13,2%), в сравнении с группой контроля (17,2%), однако, эти различия не достигли статистической значимости ($p > 0,1$). В подгруппе В постинфарктная стенокардия при выписке сохранялась у 7 (30,4%) больных из группы АЛ, у 4 (20,0%) пациентов из группы СК и у 7 (23,3%) из группы контроля. Различия в частоте возникновения данного осложнения не были статистически достоверными.

ТЛТ у больных ОИМ в целом увеличивала число геморрагических осложнений. В группе пациентов без ТЛТ отмечено лишь 2 (0,9%) случая кровотечений, причем оба — малые, т.е. не требующие введения кровезаменителей и прекращения антитромботической терапии (по TIMI). Это достоверно меньше, чем в группе АЛ — 20 (10,9%) больных ($p < 0,05$) и СК — 22 (9,5%) пациента ($p < 0,05$). При назначении для ТЛТ АЛ 18 (9,8%) больных имели малые (по TIMI) кровотечения, 2 (1,1%) — большие. В группе пролеченных СК у 20 (8,6%) пациентов развились малые (по TIMI) геморрагии, у 2 (0,9%) — большие.

Обсуждение

В подгруппе В (высокого риска) применение АЛ, в сравнении со СК и пациентами без ТЛТ,

позволило достоверно снизить летальность, не изменив частоты возникновения нефатального реИМ, СН и постинфарктной стенокардии.

В подгруппе Б (среднего риска) назначение АЛ и СК достоверно снижало летальность и уменьшало развитие СН в госпитальный период. Однако, при АЛ по сравнению с СК, достоверно чаще развивался нефатальный реИМ.

В подгруппе А (низкого риска) использование с целью ТЛТ и АЛ и СК не позволило достоверно снизить летальность и уменьшить частоту возникновения нефатального реИМ. Однако, в отличие от СК, АЛ достоверно снизил частоту возникновения СН и постинфарктной стенокардии.

Настоящее исследование подтверждает тот факт, что применение ТЛТ по сравнению с больными без ТЛТ, оказывает положительное влияние на снижение летальности и улучшение качества жизни (КЖ) пациентов с ОИМ. Однако, учитывая различную стоимость тромболитических препаратов, актуальным является вопрос выбора тромболитика для каждого конкретного больного. АЛ и СК имеют различные цены. Тромболизис АЛ оценивается в 1100€, а СК примерно в 4,5 раза дешевле — 240€ [10,11]. Поэтому актуален не только клинический анализ сравнительной эффективности этих препаратов, но и фармакоэкономический.

В подгруппе В (высокого риска) применение АЛ, в отличие от СК, позволяет снизить летальность. При анализе [11,12] выяснено, что на каждые 4 больных высокого риска, пролеченных АЛ, можно спасти жизнь 1 пациента. Таким образом, финансовые затраты на спасение 1 больного ОИМ высокого риска составят

4400€. Применение СК у пациентов этой подгруппы нецелесообразно, т.к. это не снижает летальности. В подгруппе Б (среднего риска) и АЛ и СК достоверно уменьшали летальность в сравнении с пациентами, которым ТЛТ не проводилась. Анализ показал, что ТЛТ, независимо от выбора тромболитика, у каждых 12 больных ОИМ в подгруппах среднего риска позволяет избежать 1 смерти. Расходы для сохранения одной жизни при назначении СК составят 2880€, при АЛ — 13200€. Таким образом, у пациентов с ОИМ среднего риска для ТЛТ экономически целесообразнее использовать СК.

Выводы

- Выбор препарата для ТЛТ у больных ОИМ необходимо осуществлять с учетом тяжести состояния по КПИ Пила.
- Пациентам высокого риска по КПИ Пила ≥ 17 баллов рекомендуется применение АЛ, поскольку только этот тромболитический препарат достоверно снижает госпитальную летальность у данной категории больных.
- Пациентам среднего риска по КПИ Пила = 9-16 баллам рекомендуется назначение СК, поскольку этот препарат у данной категории больных снижает госпитальную летальность также как и АЛ, имея при этом гораздо меньшую стоимость.
- У пациентов ОИМ низкого риска по КПИ Пила = 1-8 баллам ТЛТ не оказывает влияния на летальность. Однако АЛ, в отличие от СК, достоверно уменьшает количество случаев СН и постинфарктной стенокардии и поэтому может быть рекомендована этой категории больных.

Литература

1. Chesebro JH, Knatterud H, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-54.
2. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2. *Lancet* 1990; 336: 65-71.
4. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 759-70.
5. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
6. Van de Werf F, Topol EJ, Lee KL, et al. for the GUSTO Investigators. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO Trial. *JAMA* 1995; 273: 1586-91.
7. Peel A, Semple T, Wang J, et al. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Brit Heart J* 1962; 24: 745-60.
8. Ступелис И.Г. Прогнозирование в кардиологии. Вильнюс «Минтис» 1971; 163 с.
9. Алперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство: Пер. с англ. Москва «Практика» 1994; 255 с.
10. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Киев «Феникс» 2001; 451 с.
11. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Москва «Медиа Сфера» 1998; 352 с.
12. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.

Поступила 03/05-2005