

# ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС В КРАСНОЯРСКЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Скрипкин<sup>1\*</sup>, А.В. Лоленко<sup>1</sup>, В.В. Радионов<sup>2</sup>, М.В. Манько<sup>1</sup>, А.Е. Булак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская станция скорой медицинской помощи г. Красноярск.  
660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 17а

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона г. Красноярск.  
660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12

## Догоспитальный тромболитизис в Красноярске: результаты ретроспективного сравнительного исследования

С.А.Скрипкин<sup>1\*</sup>, А.В. Лоленко<sup>1</sup>, В.В. Радионов<sup>2</sup>, М.В. Манько<sup>1</sup>, А.Е. Булак<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская станция скорой медицинской помощи г. Красноярск. 660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 17а

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. 660000, Красноярский край, Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12

**Цель.** Сравнить безопасность и эффективность догоспитального тромболитизиса препаратом тенектеплаза и госпитального тромболитизиса препаратом алтеплаза.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный сравнительный анализ применения тромболитической терапии на догоспитальном этапе препаратом тенектеплаза (n=15) и госпитальном этапе препаратом алтеплаза (n=60) пациентов с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Оценивали временные характеристики тромболитизиса, его эффективность и безопасность.

**Результаты.** Среднее время от момента обращения пациента за скорой медицинской помощью до догоспитального тромболитизиса составило  $51,8 \pm 1,23$  мин, тогда как госпитальный тромболитизис проводился в среднем через  $106,5 \pm 2,15$  мин ( $p < 0,05$ ). Эффективность госпитального тромболитизиса по ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) наблюдали в 68,3% случаях, при коронарографии — в 83,3% случаях. При догоспитальном тромболитизисе эффективность составила 93,3% по ЭКГ и коронарографии.

**Заключение.** Догоспитальный тромболитизис у больных с острым коронарным синдромом проводили на 54,7 мин раньше, чем госпитальный тромболитизис, что может улучшить дальнейший прогноз у пациентов.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, алтеплаза, тенектеплаза.

РФК 2011;7(5):609-612

## Pre-hospital thrombolysis in Krasnoyarsk: results of a retrospective comparative study

S.A.Skripkin<sup>1\*</sup>, A.V. Lolenko<sup>1</sup>, V.V. Radionov<sup>2</sup>, M.V. Man'ko<sup>1</sup>, A.E. Bulak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk City Emergency Station. Partizana Zheleznyaka ul. 17a, Krasnoyarsk, 660 000 Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk City Clinical Hospital № 20 named after I.S. Berzon. Instrumentalnaya ul. 12, Krasnoyarsk, 660000 Russia

**Aim.** To compare the safety and efficacy of pre-hospital thrombolysis with tenecteplase and hospital thrombolysis with alteplase.

**Material and Methods.** Pre-hospital thrombolytic therapy with tenecteplase (n=15) and hospital thrombolysis with alteplase (n=60) in patients with acute coronary syndrome and acute ST-segment elevation myocardial infarction were analyzed in retrospective comparative study. Time characteristics of thrombolysis and its efficacy and safety were assessed.

**Results.** The mean time from patients emergency medical service call to pre-hospital thrombolysis was  $51.8 \pm 1.23$  min, whereas to hospital thrombolysis  $106.5 \pm 2.15$  min ( $p < 0.05$ ). The effective hospital thrombolysis was observed in 68.3 and 83.3% of patients according to ECG (>50% resolution of ST-segment elevation) and coronary angiography criteria, respectively. The effective pre-hospital thrombolysis was registered in 93.3% of patients as demonstrated with ECG and coronary angiography.

**Conclusion.** Pre-hospital thrombolysis in patients with acute coronary syndrome was performed by 54.7 min earlier than hospital thrombolysis was. This can improve the patient prognosis.

**Key words:** myocardial infarction, thrombolytic therapy, alteplase, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):609-612

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): gssmp@krasmail.ru

Основным фактором, определяющим конечный размер инфаркта миокарда (ИМ), является время до реперфузии миокарда [1, 2]. Расширение зоны некроза при остром инфаркте миокарда (ОИМ) нарастает лавинообразно, в связи с этим основной задачей организационной и лечебной тактики становится достижение ранней, эффективной и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда [3,4]. Применение тромболити-

ческой терапии у таких пациентов в максимально короткие сроки после начала болевого синдрома является важным фактором, влияющим на дальнейший прогноз и инвалидизацию пациентов [4,5]. Наибольшее количество жизней удастся спасти при начале тромболитической терапии в пределах 1 ч от возникновения симптомов ИМ, что делает особенно актуальным проведение тромболитизиса на догоспитальном этапе [2,6,7]. Характеристика идеального тромболитического препарата и его выбор практическим доктором определяется высокой частотой реперфузий, низкой вероятностью реокклюзий, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием препарата на летальность, экономической эффективностью [8].

Учитывая особенности работы на догоспитальном этапе, оптимальным тромболитиком для бригад скорой помощи является препарат с возможностью одно-

## Сведения об авторах:

**Скрипкин Сергей Анатольевич** — к.м.н., главный врач Городской станции СМП г. Красноярск

**Лоленко Антонина Владиславовна** — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе той же станции СМП

**Радионов Владимир Викторович** — к.м.н., заведующий отделением реанимации ГКБ №20 им. И.С. Берзона г. Красноярск

**Манько Марина Валентиновна** — врач специализированной кардиологической бригады Городской станции СМП г. Красноярск

**Булак Андрей Евгеньевич** — врач той же бригады

кратного болюсного введения. Препарат теноктеплаза, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT 1 и ASSENT 2, опубликованные в 1999 г., показали, что алтеплаза и теноктеплаза при применении у больных с ОИМ высоко эффективны. Несомненным преимуществом теноктеплазы является более высокий профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения [6].

Несмотря на большое количество исследований тромболитической терапии у пациентов с ОИМ, актуальным остается изучение догоспитального тромболизиса по ряду критериев: характер возникающих осложнений и сроки их возникновения, необходимость дальнейшей инвазивной терапии, эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов.

В своем исследовании нами был проведен сравнительный анализ безопасности и эффективности догоспитального тромболизиса препаратом теноктеплаза и госпитального тромболизиса препаратом алтеплаза.

## Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись:

1. диагноз «Острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST»;
2. наличие показаний для проведения тромболитической терапии;
3. отсутствие противопоказаний для применения тромболитической терапии.

Дизайн исследования

Проведен ретроспективный сравнительный анализ применения тромболитической терапии препаратом теноктеплаза на догоспитальном этапе ( $n=15$ ) за период с ноября 2010 по 15 марта 2011 г. и препаратом алтеплаза ( $n=60$ ) на госпитальном этапе за период с 01 января 2010 по 01 ноября 2010 г. пациентов с диагнозами «Острый коронарный синдром. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST».

Таким образом, все пациенты, которым проводилась тромболитическая терапия, были разделены на 2 группы: 1 группа — тромболитическая терапия проводилась в стационаре ( $n=60$ ) после транспортировки бригадами скорой медицинской помощи; 2 группа — тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе ( $n=15$ ). Количество пациентов 2 группы, включенных в исследование, определилось периодом начала проведения тромболитической терапии.

Оценивались временные характеристики догоспитального и госпитального тромболизиса, его эффективность и безопасность.

На стационарном этапе проводилась тромболитическая терапия алтеплазой, а на догоспитальном теноктеплазой.

Систолическое АД определяли методом Короткова сфигмоманометром.

Все пациенты, получившие тромболитическую терапию, подписывали информированное согласие на получение данного метода терапии, а также заполнялась анкета для определения показаний/противопоказаний для проведения тромболитической терапии. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Все полученные данные обрабатывали с использованием параметрических статистических методов. Определялись средняя арифметическая ( $M$ ) и средняя квадратичная ошибка ( $m$ ). Для показателей в процентах использовалось определение стандартной ошибки доли. Для проверки достоверности различий по средним величинам определяли  $t$ -критерий Стьюдента. Различия оценивали как достоверные, начиная со значения  $p<0,05$ .

## Результаты

В табл. 1 представлено распределение по возрасту и полу в исследуемых группах.

Средний возраст пациентов в 1 группе составил: мужчины —  $55,6 \pm 1,32$  лет, женщины —  $66,2 \pm 1,21$  лет; во 2 группе: мужчины —  $55,9 \pm 1,28$  лет ( $p>0,05$ ); женщины —  $70,7 \pm 0,58$  лет ( $p>0,05$ ). Таким образом, по полу и возрасту группы были сопоставимы.

В 1 группе госпитального тромболизиса исходный уровень систолического АД (САД) составил  $139,4 \pm 2,15$  мм рт.ст., а диастолического (ДАД) —  $82,5 \pm 1,26$  мм рт.ст. Во 2 группе догоспитального тромболизиса исходный уровень САД составил  $138,7 \pm 2,24$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ), а ДАД —  $80,9 \pm 1,38$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ). Таким образом, по исходному уровню САД и ДАД группы также были сопоставимы.

По локализации при проведении первичной электрокардиографии при поступлении в стационар в 1 группе и на догоспитальном этапе во 2 группе больные распределялись следующим образом (табл. 2).

Таким образом, по локализации острых повреждений миокарда группы были сопоставимы. Преимущественная локализация ИМ у пациентов в обеих группах отмечалась на нижней либо на задней стенке левого желудочка, а также на передней стенке левого желудочка. Реже встречались сочетанные локализации, такие как передне-перегородочной области и передней и боковой стенок левого желудочка, а также заднебоковой стенок левого желудочка.

Среднее время от момента обращения пациента за скорой медицинской помощью до догоспитального тромболизиса составило  $51,8 \pm 1,23$  мин, тогда как

Таблица 1. Распределение больных с тромболитической терапией по возрасту и полу

| Возрастные группы | 1 группа (терапия в стационаре; n=60) |           | 2 группа (догоспитальный этап; n=15) |          |
|-------------------|---------------------------------------|-----------|--------------------------------------|----------|
|                   | мужчины                               | женщины   | мужчины                              | женщины  |
| 40-49 лет, n (%)  | 8 (13,3)                              | 1 (1,7)   | 2 (13,3)                             | –        |
| 50-59 лет, n (%)  | 27 (45)                               | 1 (1,7)   | 7 (46,7)                             | –        |
| 60-69 лет, n (%)  | 4 (6,65)                              | 9 (15)    | 1 (6,7)                              | 2 (13,3) |
| 70-79 лет, n (%)  | 4 (6,65)                              | 6 (10)    | 1 (6,7)                              | 2 (13,3) |
| Итого, n (%)      | 43 (71,6)                             | 17 (28,4) | 11 (73,4)                            | 4 (26,6) |

Таблица 2. Локализация острых поражений миокарда по данным электрокардиографии у пациентов, получавших тромболитическую терапию

| Локализация ИМ                                                      | Группа 1 (терапия в стационаре; n=60) | Группа 2 (догоспитальный этап; n=15) |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Передняя стенка ЛЖ, n (%)                                           | 16 (26,65)                            | 4 (24,7)                             |
| Задненижняя область ЛЖ, n (%)                                       | 22 (36,65)                            | 6 (40)                               |
| Передне-перегородочная область, передняя и боковая стенки ЛЖ, n (%) | 13 (21,7)                             | 3 (20)                               |
| Задненижняя, заднебоковая области ЛЖ, n (%)                         | 9 (15)                                | 2 (13,3)                             |

госпитальный тромболизис проводился в среднем через  $106,5 \pm 2,15$  мин ( $p < 0,05$ ). Выигрыш в 54,7 мин достигался за счет времени на организацию транспортировки, саму транспортировку и время приема больного в приемном отделении. Поскольку временной фактор играет первостепенную роль у больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда, проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе раньше почти на 1 ч является значительным достижением и способствует благоприятным исходам заболевания у данной категории пациентов.

В табл. 3 представлены результаты эффективности по данным ЭКГ и коронарографии, а также возникшие осложнения у больных 1 и 2 групп после тромболитической терапии.

У пациентов 1 группы в условиях стационарного тромболизиса эффективность по ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) подтверждалась в 68,3% (у 41 пациента). По коронарографии эффективность применения актилизе подтвердилась в 83,3% случаев. При исследовании эффективности применения тенектеплазы (метализе) на догоспитальном этапе регрессия изменений на ЭКГ через 60 мин наблюдалась в 14 случаях (93,3%), причем у 1 пациента положительная динамика по ЭКГ была уже в процессе

транспортировки в стационар. У 1 пациента (6,7%) эффективность тромболитической терапии по ЭКГ не была подтверждена. По данным коронарографии также подтверждена эффективность проводимого тромболизиса в 93,3%. Учитывая малое количество пациентов в исследовании и связанную с этим большую погрешность, различия между группами были не достоверны.

## Обсуждение

Применение тромболитической терапии на догоспитальном этапе у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST позволяет на 54,7 мин раньше способствовать восстановлению перфузии миокарда. В нашем исследовании препарат тенектеплаза (метализе) показал удобство применения (однократный болюс), свою эффективность по данным ЭКГ и коронарографии и безопасность, сравнительно с группой госпитального тромболизиса препаратом актилизе.

Полученные данные подтверждают результаты предыдущих исследований: ASSENT 1, в котором показана безопасность применения тенектеплазы сравнительно с алтеплазой (снижение кровотечений после применения тенектеплазы сравнительно с применением алтеплазы), а также ASSENT 2, результаты которого свидетельствуют о безопасности однократного болюсно-

Таблица 3. Результаты эффективности по данным ЭКГ и осложнения у больных после тромболитической терапии

| Результаты                                                      | 1 группа (терапия в стационаре; n=60) | 2 группа (догоспитальный этап; n=15) | p     |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Эффективность по данным ЭКГ (регрессия сегмента ST >50%), n (%) | 41 (68,3)                             | 14 (93,3)                            | >0,05 |
| Эффективность по данным коронарографии, n (%)                   | 50 (83,3)                             | 14 (93,3)                            | >0,05 |
| Нарушения ритма после тромболизиса, n (%)                       | 1 (1,7)                               | –                                    | –     |

го введении тенектеплазы сравнительно с более сложной схемой введения алтеплазы [6].

## Ограничения исследования

В исследовании имелись несколько факторов, которые могли повлиять на точность результатов. Исследование было нерандомизированным, а число пациентов небольшим. Тромболитик для 1 и 2 групп был разным, что также могло повлиять на результаты.

## Заключение

Догоспитальный тромболизис у больных с острым коронарным синдромом и острым инфарктом мио-

карда позволяет начать оказание патогенетической помощи на 54,7 мин раньше, чем госпитальный, что значительно улучшает дальнейший прогноз у данной категории пациентов. Анализ эффективности тромболитической терапии показал, что в группе догоспитального тромболизиса препаратом тенектеплаза отмечалась тенденция к увеличению эффективности проведенной терапии по данным ЭКГ (регрессия сегмента ST более 50%) и коронарографии, сравнительно с группой госпитального тромболизиса на 25% и 10%, соответственно. У пациентов 1 группы с госпитальным тромболизисом алтеплаза (Актилизе) осложнения наблюдались в 1,7% случаев (реперфузионная аритмия).

## Литература

1. Menon V., Harrington R.A. et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. Chest 2004; 126: 549-575.
2. Tereshchenko S.N., Zhirov I.V. Treatment of the acute coronary syndrome with ST segment elevation at the pre-hospital care. Rational Pharmacother Card 2010;6(3):363-369. Russian (Терещенко С.Н., Жиров И.В. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 3: 363-369).
3. Henry, Atkins, Cunningham et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Recommendations on Triage of Patients to Heart Attack Centers-Is it Time for a National Policy for the Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1339 – 1345.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of ECG. Kardiovaskuljarna terapija i profilaktika 2007;6 (8) suppl 1: 1-42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8) Приложение 1: 1-42).
5. Chazov E.I., Boytsov S.A., Ipatov P.V. The task of a large scale. Improved technology in treatment of ACS as an important mechanism to reduce cardiovascular mortality in the Russian Federation. Sovremennye meditsinskie tekhnologii 2008;1:35-38. Russian (Чазов Е.И., Бойцов С.А., Ипатов П.В. Задача крупного масштаба. Совершенствование технологии лечения ОКС как важнейший механизм снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. Современные медицинские технологии 2008;1:35-38).
6. Novikova N.A., Udovichenko A.E. Tenekteplase: new possibilities for systemic thrombolytic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation. Rational Pharmacother Card 2010;6(6):837-842. Russian (Новикова Н.А., Удовиченко А.Е. Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6: 837-842).
7. Ustyugov S.A., Gnedash A.A., Linev K.A. et al. First Impressions metalize for acute myocardial infarction pre-hospital in Krasnoyarsk. Skoraya meditsinskaya pomoshch' 2008; 3: 51-52. Russian (Устюгов С.А., Гнедаш А.А., Линев К.А. и др. Первый опыт применения метализе при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе в Красноярске. Скорая медицинская помощь 2008; 3: 51-52).
8. Vinten-Johansen J., Yellon D.M., Opie L.H. Postconditioning: a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction. Circulation 2005; 112: 2085.

Поступила 01.09.2011

Принята в печать 18.10.2011