

ТРОМБОЛИЗИС ИЛИ ПЕРВИЧНОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST-СЕКМЕНТА? ИССЛЕДОВАНИЕ STREAM (STRATEGIC REPERFUSION EARLY AFTER MYOCARDIAL INFARCTION)

В.А. Сулимов*

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

На сегодняшний день имеются противоречивые данные о том, обеспечивает ли догоспитальный тромболитический в сочетании со своевременно выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) клинический исход, аналогичный результатам первичного ЧКВ в ранние сроки от начала возникновения клинической картины острого инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента (ИМнСТ).

В исследовании STREAM 1892 пациентов с ИМнСТ, диагностированным в течение 3 ч после появления симптомов, и которым было невозможно сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта, были рандомизировано распределены в две группы лечения: а) первичного ЧКВ, б) тромболитической терапии на догоспитальном этапе с помощью болюсного в/в введения тенектеплазы (доза которой уменьшалась наполовину у пациентов в возрасте ≥ 75 лет) в комбинации с клопидогрелом и эноксапарином с последующей госпитализацией в стационар, где было возможно выполнение ЧКВ. Если тромболитическая терапия оказывалась неэффективной, больным срочно выполняли «спасительное ЧКВ». В случае эффективного тромболитического коронарографии и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч после рандомизации и тромболитической терапии. Первичная конечная точка включала суммарно смерть от любых причин, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность, или повторный инфаркт, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения.

Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 из 939 пациентов (12,4%) в группе тромболитической и у 135 из 943 пациентов (14,3%) в группе первичного ЧКВ (относительный риск в группе тромболитической 0,86; 95% доверительный интервал от 0,68 до 1,09; $p=0,21$). В группе тромболитической «спасительное ЧКВ» потребовалось у 36,3% пациентов, у остальных пациентов коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после рандомизации и тромболитической терапии. В группе тромболитической возникло больше внутримозговых кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0% против 0,2%, $p=0,04$; после коррекции протокола и уменьшения дозы тенектеплазы наполовину у больных ≥ 75 лет – 0,5% против 0,3%, $p=0,45$). Частота внутримозговых кровоизлияний в двух группах лечения не различалась.

Догоспитальный тромболитический с последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ обеспечивал эффективную реперфузию у пациентов в ранние сроки ИМ с подъемом сегмента ST, которым было не возможно провести первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. Тем не менее, фибринолиз был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутримозговых кровоизлияний.

(При финансовой поддержке Boehringer Ingelheim; номер в ClinicalTrials.gov NCT00623623).

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом ST-сегмента, фибринолиз, чрескожное коронарное вмешательство.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):640–649

Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction)

V.A. Sulimov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Ambiguous data about comparability regarding clinical outcomes for prehospital thrombolysis, coupled with timely coronary angiography, and primary percutaneous coronary intervention (PCI) in the early after acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), there are now.

In the STREAM trial 1892 patients with STEMI diagnosed within 3 hours after onset of symptoms, and whom it was impossible to perform primary PCI within 1 h after the first medical contact, were randomly assigned into two treatment groups: a) primary PCI b) prehospital thrombolytic therapy with bolus tenecteplase (dose decreased by half in patients aged ≥ 75 years) in combination with clopidogrel and enoxaparin followed by admission to the hospital, where it was possible to perform PCI. Emergency coronary angiography performed if thrombolysis failed. Coronary angiography and PCI of the infarct-related artery were performed in the period from 6 to 24 hours after randomization and thrombolytic therapy in the case of an effective thrombolysis. Primary endpoints include a composite of death, shock, congestive heart failure, or reinfarction up to 30 days.

The primary endpoint occurred in 116 of 939 patients (12.4%) of the thrombolysis group and in 135 of 943 patients (14.3%) of the primary PCI group (relative risk in the group thrombolysis 0.86, 95% confidence interval 0.68-1.09, $p=0.21$). Emergency angiography was required in 36.3% of patients in the thrombolysis, and the remaining patients, coronary angiography and PCI were performed at a mean of 17 hours after randomization and thrombolytic therapy. Thrombolysis group had more intracranial hemorrhages than primary PCI group (1.0% vs 0.2%, $p=0.04$; after correction protocol and dose reduction by half of tenecteplase in patients ≥ 75 years: 0.5% vs. 0.3%, $p=0.45$). The rate of non-intracranial bleeding in two treatment groups did not differ.

Prehospital thrombolysis followed by coronary angiography and timely PCI provide effective reperfusion in patients in the early stages of STEMI that was not possible to carry out primary PCI within 1 h after the first medical contact. Nevertheless, fibrinolysis was associated with a slight increase in the risk of intracranial bleeding.

(Funded by Boehringer Ingelheim; ClinicalTrials.gov number, NCT00623623).

Key words: acute ST-segment elevation myocardial infarction, fibrinolysis, percutaneous coronary intervention.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):640–649

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vsulimov@mail.ru

Данная статья написана одним из соавторов исследования STREAM. С разрешения журнала NEJM планировался пересказ по опубликованному исследованию (Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation, N Engl J Med 2013;368:1379-87), но в процессе написания статьи первоначальный замысел автора сильно поменялся. И вместо простого пересказа и комментария к нему была написана большая статья, посвященная этой проблеме в целом, на основании исследования STREAM.

Сведения об авторе:

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1, директор Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения, что в первые 12 ч от начала заболевания методом выбора реперфузионной терапии у больных с инфарктом миокарда

(ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии, при условии, что оно может быть выполнено опытным оператором в первые 60 мин от момента первого врачебного контакта (Класс рекомендаций I A) [1, 2].

Во многих странах с большой территорией и не очень хорошо развитой транспортной инфраструктурой, в том числе и в Российской Федерации, осуществление ЧКВ в эти сроки затруднено в связи с существованием серьезной логистической проблемы, поскольку большинство пациентов с ИМпST не попадают сразу в стационары, способные осуществлять первичные ЧКВ 24 ч в сут 7 дней в нед [3]. По различным оценочным данным в Российской Федерации в 2011-2012 г. только примерно у 5% пациентов с ИМпST были выполнены первичные ЧКВ.

При невозможности выполнения первичного ЧКВ в установленные Рекомендациями сроки, единственным альтернативным методом реперфузии миокарда у больных ИМпST является тромболитическая терапия (ТЛТ), которая должна проводиться в первые 12 ч от начала заболевания тем больным, которым первичное ЧКВ не может быть выполнено в первые 2 ч после первого медицинского контакта (Класс рекомендаций IA). При этом ТЛТ на догоспитальном этапе следует проводить полностью оснащенными бригадами скорой медицинской помощи (Класс рекомендаций IIA, уровень доказательности A).

В связи с этим для многих стран, в том числе и для Российской Федерации, большой интерес представляет так называемая «фармакоинвазивная стратегия» лечения больных с ИМпST, при которой первоначально используется ТЛТ с последующим выполнением ЧКВ, т.е., используются преимущества как ТЛТ (возможность более раннего проведения реперфузионной терапии на догоспитальном этапе), так и ЧКВ (более эффективное и надежное восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии).

Именно проблеме фармакоинвазивной стратегии лечения больных с ИМпST посвящено недавно закончившееся исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction), в котором оценивали, обеспечивает ли ТЛТ, включающая догоспитальный тромболизис в комбинации с современными антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами и своевременной коронарной ангиографией, клинические результаты, сходные с результатами первичного ЧКВ у пациентов с ИМпST, поступающих в стационар вскоре после появления симптомов [4].

Исследование STREAM

Дизайн этого открытого проспективного рандомизированного многоцентрового исследования с параллельными группами был описан ранее [5].

В исследование включались пациенты с ИМпST, у которых на электрокардиограмме регистрировался подъем сегмента ST не менее 2 мм в двух соседних стандартных или грудных отведениях, при условии, если прошло не более 3 ч после появления симптомов ИМ, и этим больным было невозможно выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. В соответствии с догоспитальной рандомизацией пациенты, которым первоначально назначалась медикаментозная терапия, получали тенектеплазу в комбинации с антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами и госпитализировались в стационар, обладающий возможностями проведения коронарной ангиографией и ЧКВ. Если в течение 90 мин после ТЛТ в одном из отведений с максимальным подъемом ST-сегмента наблюдалась уменьшение элевации менее чем на 50% от первоначальной или имелись клинические данные, свидетельствовавшие о неэффективности реперфузии, больным срочно выполнялось «спасительное ЧКВ». В случае эффективного тромболизиса коронарография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч ТЛТ.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании проводилось сравнение фармакоинвазивной стратегии со стратегией первичного ЧКВ, которое выполнялось в соответствии с местными правилами, и подразумевало раннее применение сопутствующих антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, а также, при необходимости, – дополнительное назначение антагонистов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Тенектеплазу назначали в дозе, соответствующей весу пациента (30 мг при весе меньше 60 кг, 35 мг – при весе от 60 до 70 кг, 40 мг – при весе от 70 до 80 кг, 45 мг – при весе от 80 до 90 кг и 50 мг – если вес был равен или больше 90 кг) и комбинировали с эноксапарином – болус 30 мг препарата внутривенно (за исключением пациентов в возрасте 75 лет и старше, которым внутривенное болюсное введение препарата не проводилось) с последующим подкожным введением из расчета 1 мг/кг массы тела (0,75 мг/кг для пациентов в возрасте ≥ 75 лет) каждые 12 ч. Антитромбоцитарная терапия включала: клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг (кроме пациентов ≥ 75 лет) с последующим приемом по 75 мг/сут, а также аспирин в дозе от 150 до 325 мг немедленно и затем от 75 до 325 мг/сут. В группе тромболизиса в любое время разрешалось проведение экстренной коронарной ангиографии в случаях, если гемодинамическая или электрическая нестабильность, нарастающая ишемия или прогрессирующий или стойкий подъем ST-сегмента по решению исследователя требовали немедленного коронарного вмешательства.

Рандомизация осуществлялась через интерактивную голосовую систему. Все пациенты в конечном итоге были госпитализированы в больницы, где можно проводить ЧКВ. У всех городских больниц, принимавших участие в исследовании и не способных выполнить ЧКВ, была хорошо развитая связь с центром, в котором можно осуществить ЧКВ. Во всех случаях возникновения инсульта решения принимались централизованно комиссией по инсультам, члены которой не знали о распределении пациентов по группам.

Первичная конечная точка исследования объединяла смерть от любой причины, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или повторный ИМ, возникшие в течение 30 дней. Оценивались также отдельные критерии эффективности и безопасности, включая развитие ишемического инсульта, внутрисердечного кровотечения, не внутрисердечного кровотечения и других серьезных клинических событий, которые определены в Дополнительном Приложении.

Для каждой группы лечения планировался объем выборки по 1000 пациентов, и предполагалось, что частота первичной конечной точки в группе первичного ЧКВ составит 15,0% [5]. 24 августа 2009 г., после того, как 21% всей планируемой популяции больных был включен в исследование, по предложению Комиссии по мониторингу данных и безопасности Исполнительный комитет принял поправку к Протоколу исследования, согласно которой доза теноктеплазы была уменьшена на 50% у пациентов в возрасте ≥ 75 лет из-за увеличения числа случаев внутрисердечного кровотечения в этой возрастной группе. Такой подход был предпринят с учетом результатов предыдущего исследования, проведенного Ларсеном с соавт. [6]. Тогда же для лучшего соответствия электрокардиографических критериев включения критериям других современных исследований ИМ с подъемом сегмента ST был изменен критерий включения нижнего инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента: величина подъема сегмента ST в двух смежных отведениях от нижней стенки левого желудочка с ≥ 3 мм была уменьшена до ≥ 2 мм.

Исследование было задумано как исследование «доказательства обоснованности концепции». Все статистические тесты носили исследовательский характер. Исходные характеристики представлены в виде средних ($\pm SD$ – стандартное отклонение) или чисел и процентов, в зависимости от контекста. Интервалы времени представлены медианами и интерквартильным размахом и сравнивались при помощи теста Вилкоксона. Анализ эффективности и безопасности конечных точек проводился путем определения частоты событий в каждой группе лечения и сравнения данных с использованием относительных рисков с двухсторонними 95% доверительными интервалами, рассчитанными при применении регрессионной модели Пуассона с ро-

бастной дисперсией ошибок. Для конечной точки был также проведен заранее определенный анализ в подгруппах, выделенных в соответствии с возрастом, полом, классом Killip, временем рандомизации, местом рандомизации, локализацией инфаркта, систолическим артериальным давлением, весом, анамнезом диабета или гипертонии, риском по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и проведением рандомизации до или после принятия поправки к протоколу. Оценивались взаимодействия между лечением и подгруппами. Для первичной конечной точки также сравнили кривые Каплан-Мейера, используя логарифмический ранговый критерий (log-rank test).

Проводился анализ случаев, наблюдавшихся до конца исследования (observed case analysis), когда доля отсутствующих данных составляла более 1%, применялся метод множественного восстановления (multiple imputation). Модель восстановления была основана на исходных характеристиках и всех односторонних конечных точках эффективности и безопасности. Все анализы проводились по принципу «намерения лечить (intention-to-treat)» с использованием программного обеспечения SAS, версия 9.2 или программного обеспечения R (функции aregImpute в пакете Hmisc) [7]. Значения P представлены только с описательной целью.

С 19 марта 2008 г. по 26 июля 2012 г. было включено 1915 пациентов из 99 центров в 15 странах. Всего 1892 пациента подписали информированное согласие участвовать в исследовании и прошли рандомизацию. В группе тромболизиса 4 пациента выбыли из последующего наблюдения, и 1 пациент отозвал согласие. В группе первичного ЧКВ 2 пациента выбыли из последующего наблюдения. Большинство пациентов (81%) были рандомизированы в машинах скорой помощи. Группы не различались по исходным характеристикам, за исключением более частой застойной сердечной недостаточности в анамнезе у пациентов из группы первичного ЧКВ (табл. 1).

Медианы времени от появления симптомов до первого медицинского контакта и рандомизации не различались в обеих исследуемых группах. Медиана времени от появления симптомов до начала реперфузии – болюсное введение теноктеплазы или коронарное вмешательство – составила 100 и 178 мин, соответственно ($p < 0,001$). Как и ожидалось, медиана времени от рандомизации до ангиографии была больше в группе тромболизиса по сравнению с группой первичного ЧКВ, с задержкой 2,2 ч у 36% пациентов, которым потребовалось проведение «спасительного» или неотложного вмешательства, и 17 ч у оставшихся 64% больных.

Первичная конечная точка (смерть от любой причины, кардиогенный шок, застойная сердечная недо-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов и ключевые временные интервалы* (с разрешения New Engl J Med [4])

Характеристики	Тромболизис (n=944)	Первичное ЧКВ (n=948)	Значение p†
Возраст			
Средний, лет	59,7±12,4	59,6±12,5	0,86
≥75 лет, n (%)	134 (14,2)	121 (12,8)	0,36
Женский пол, n (%)	194 (20,6)	208 (21,9)	0,46
Вес, кг	80,5±14,8	80,0±14,9	0,49
Класс Killip, n/ общее число n (%)			
I	842/895 (94,1)	844/894 (94,4)	0,58
II или III	52/895 (5,8)	47/894 (5,3)	
IV	1/895 (0,1)	3/894 (0,3)	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74,9±18,4	75,5±18,1	0,48
Систолическое АД, мм рт.ст.	135,0±22,7	135,9±23,3	0,38
Локализация инфаркта, n/ общее число n (%)			
Передний	453/942 (48,1)	431/946 (45,6)	
Нижний	468/942 (49,7)	497/946 (52,5)	
Другие	21/942 (2,2)	18/946 (1,9)	
Сердечно-сосудистый анамнез, n/общее число n (%)			
Застойная сердечная недостаточность в анамнезе	3/939 (0,3)	16/945 (1,7)	0,004
ЧКВ в анамнезе	60/942 (6,4)	83/944 (8,8)	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе	81/940 (8,6)	98/947 (10,3)	0,20
Коронарное шунтирование	2/944 (0,2)	3/946 (0,3)	0,99
Артериальная гипертензия	434/930 (46,7)	414/932 (44,4)	0,33
Диабет	113/934 (12,1)	123/939 (13,1)	0,51
Медиана времени задержки (интерквартильный размах), мин			
От появления симптомов до первого медицинского контакта: машина скорой помощи или приемное отделение больницы	62 (40–100)	61 (35–100)	0,36
От появления симптомов до рандомизации	91 (68–132)	92 (65–132)	0,89
От появления симптомов до поступления в стационар	150 (110–202)	140 (100–185)	<0,001
От рандомизации до поступления в центр ЧКВ	483 (135–1140)	67 (45–98)	<0,001
От рандомизации до установки стента	492 (148–1157)	77 (57–112)	<0,001
От появления симптомов до поступления в центр ЧКВ	600 (245–1235)	170 (125–220)	<0,001
От появления симптомов до старта реперфузионной терапии: тенекеплазой или ЧКВ‡	100 (75–143)	178 (135–230)	<0,001
*Значения представлены в виде средней±стандартное отклонение (SD), абсолютного количества (n) или доли в круглых скобках (%)			
†Значения p рассчитаны с использованием t-теста, точного теста, или теста Вилкоксона в соответствующих случаях			
‡Медиана времени задержки реперфузии для тех пациентов, рандомизация которых проведена в машине скорой помощи, составляла 96 мин в группе тромболизиса и 165 мин в группе первичного ЧКВ; медиана времени задержки реперфузии для пациентов, рандомизированных в приемном отделении городской больницы, составляла 130 мин и 230 мин, соответственно			

статочность и повторный ИМ, зарегистрированные в течение 30 дней) наблюдалась у 116 из 939 пациентов (12,4%) в группе тромболизиса и у 135 из 943 пациентов (14,3%) в группе первичного ЧКВ [относительный риск в группе тромболизиса 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,68 до 1,09; p=0,21] (рис. 1). 95% доверительный интервал относительного риска в группе тромболизиса исключает относительное увеличения риска на 9% (или абсолютное увеличение на 1,1%) по сравнению с группой первичного ЧКВ. Частота первичной конечной точки в заранее определенных подгруппах была в целом одинаковой с общим ре-

зультатом (рис. 2). Никаких значимых взаимодействий лечебных мероприятий не было.

Отдельные компоненты первичной конечной точки, другие клинически значимые конечные точки и вмешательства, зарегистрированные в течение 30 дней, представлены в табл. 2. Выявлена тенденция к более частому развитию кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности в группе первичного ЧКВ, чем в группе тромболизиса. Частота других клинических конечных точек в двух группах была очень близкой. При первой ангиографии до выполнения ЧКВ значительно больше проходимых коронарных артерий наблюдалось

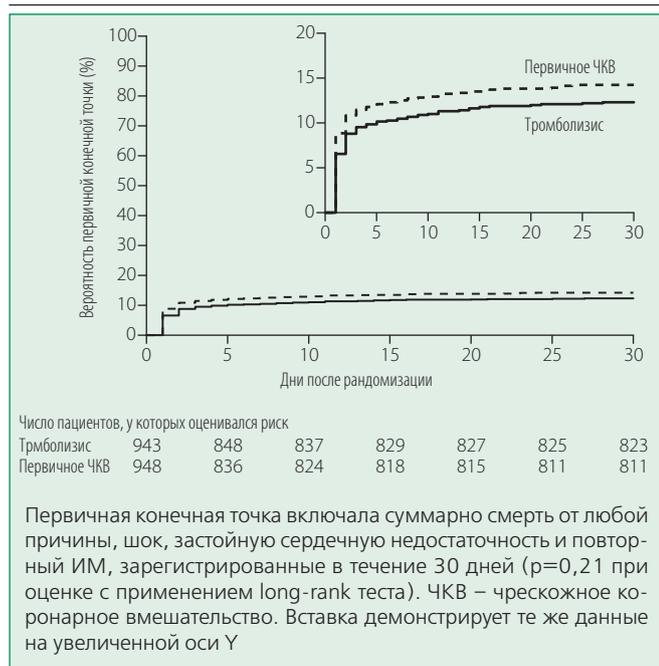


Рисунок 1. Кривые Каплан-Мейера для первичной конечной точки (с разрешения New Engl J Med [4])

в группе тромболизиса, чем в группе первичного ЧКВ (табл. 2).

Среди пациентов, которым потребовалось проведение неотложной ангиографии и «спасительного» ЧКВ, у 46,5% пациентов кровотоки в инфаркт-связанной артерии были TIMI 0 или 1. Среди пациентов, не требовавших выполнения экстренной ангиографии и «спасительного» ЧКВ, у 13,2% кровотоки в инфаркт-связанной артерии были TIMI II, а у 72,8% – TIMI III. После ЧКВ частота восстановленного кровотока была высокой и практически идентичной в обеих группах лечения. Из пациентов, которым было выполнено ЧКВ, у 96% был установлен один или более коронарных стент.

В целом в группе тромболизиса отмечено большее число выполненных операций коронарного шунтирования, чем в группе ЧКВ.

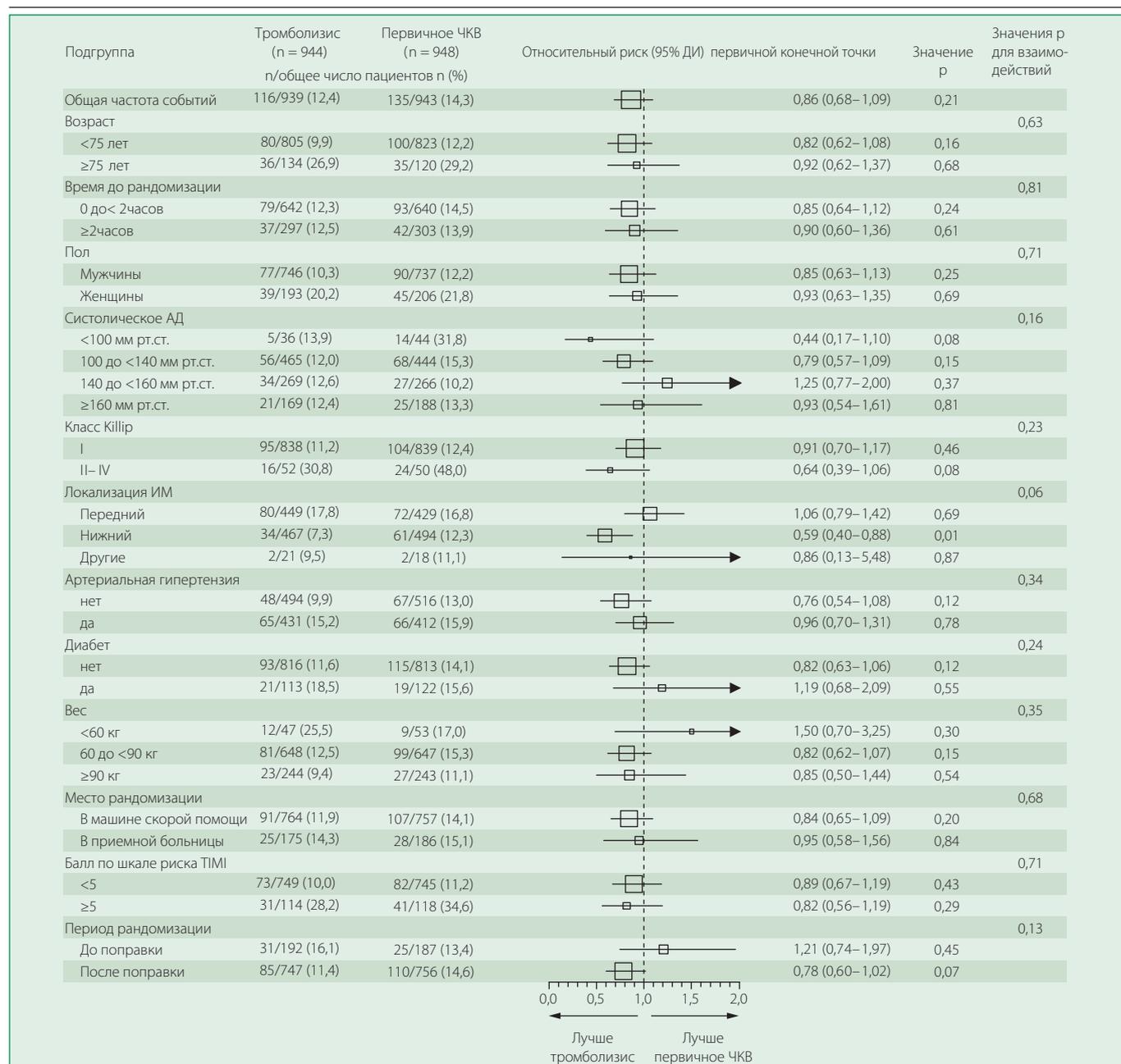
Частота инсульта была низкой в обеих группах, однако и геморрагические, и первичные ишемические инсульты в группе тромболизиса наблюдались чаще, чем в группе первичного ЧКВ (табл. 3). После 50% снижения дозы теноктеплазы у пациентов 75 лет и старше новых случаев внутримозговых кровоизлияний не наблюдалось (0 среди 97 пациентов) по сравнению с 3 случаями у 37 пациентов (8,1%) в этой возрастной группе до внесения поправки. Частота значимых не внутримозговых кровоизлияний составила 6,5% в группе тромболизиса и 4,8% в группе первичного ЧКВ, полученное различие не достигло статической значимости ($p=0,11$). Частота потребовавшихся переливаний крови в исследуемых группах была одинаковой (2,9% и 2,3% соответственно; $p=0,47$).

Чрезвычайно заманчивым представляется использование преимуществ обоих методов реваскуляризации миокарда у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: выигрыш во времени при первоначальном проведении догоспитального тромболизиса теноктеплазой и эффективность восстановления коронарного кровотока с помощью последующего выполнения ЧКВ. Такой подход получил название «фармакоинвазивной стратегии».

Несмотря на кажущуюся простоту и логичность такого подхода, его реализация оказалась достаточно трудной задачей, не до конца решенной до настоящего времени. Наибольшая сложность заключается в определении оптимального интервала времени между введением тромболитического препарата и выполнением ЧКВ у больных с эффективным системным тромболизисом.

Чрезвычайно показательным в этом отношении является крупное исследование ASSENT-4 PCI [8]. Оно было разработано с целью оценки возможностей улучшения прогноза при комбинированном применении ТЛТ теноктеплазой и ЧКВ у пациентов, у которых предполагается задержка в выполнении ЧКВ на 1-3 ч вне зависимости от доказательств успешной реперфузии. Исследование было открытым; в качестве первичной конечной точки оценивали частоту смертей, хронической сердечной недостаточности или шока в течение 90 дней. Хотя изначально планировалось участие 4000 больных, в исследование было включено только 1667 пациентов. Исследование было досрочно остановлено комиссией по мониторингу данных и безопасности в связи с повышением госпитальной летальности у пациентов в группе комбинированного лечения по сравнению с группой больных, получивших только тромболитический препарат (6% и 3%, соответственно; $p=0,0105$). Кроме того, в группе, получивших комбинированное лечение, было выявлено увеличение частоты первичной конечной точки в течение 90 дней (19% по сравнению с 13%; $p=0,0045$), а также увеличение частоты инсультов (1,8% по сравнению с 0%; $p=0,0001$). При этом выполненная перед проведением ЧКВ коронарография показала, что полное восстановление кровотока (TIMI-3) было отмечено у 43% пациентов, получивших теноктеплазу, и у 15% пациентов из контрольной группы ($p<0,0001$).

Данный результат оказался неожиданным, однако последующий анализ позволил выявить основную причину, приведшую к возрастанию госпитальной смертности у больных, получивших комбинированное лечение. Этой причиной оказался фактор времени: среднее время с момента инъекции теноктеплазы до первого раздувания баллона в коронарной артерии было очень коротким и составило всего 104 мин (полтора часа). При раздувании баллона в течение первых 2 ч



Представлена частота первичной конечной точки у пациентов, получивших ранний тромболизис или первичное ЧКВ. Размер каждого квадрата пропорционален числу пациентов в сравнении. Стрелки указывают на то, что верхняя граница 95% ДИ более 2,0. Для пациентов 75 лет и старше в таблице представлена общая частота первичной конечной точки, хотя в этой возрастной группе доза тенектеплазы была уменьшена на 50% согласно поправке из-за частых внутримозговых кровоизлияний. До поправки в этой возрастной группе частота первичной конечной точки составляла 29,7% в группе тромболизиса и 31,3% в группе первичного ЧКВ; после поправки частота составила 25,8% и 28,4%, соответственно. Баллы по шкале риска TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) варьируют от 0 до 10, чем выше балл – тем больше риск. В случае пропущенных данных у более чем 1% пациентов был проведен множественный анализ подстановок (100 подстановок), поэтому не все проценты могли быть рассчитаны с использованием простых долей

Рисунок 2. Анализ в подгруппах (с разрешения New Engl J Med [4])

после проведения тромболизиса имеется теоретическая возможность увеличения риска развития кровоизлияний в атеросклеротическую бляшку.

Вторым фактором, сыгравшим негативную роль, возможно, была недостаточная доза абциксимаба (блокатор IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), применявшаяся в этом исследовании, поскольку такие разочаровывающие результаты могли быть обусловлены и воз-

можным протромботическим эффектом тромболизиса. В отличие от ASSENT-4PCI, в котором имелись данные о субоптимальном использовании дополнительной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, в исследовании STREAM дополнительная антитромботическая терапия была точно определена.

В тоже время было отмечено, что при выполнении ЧКВ после тромболизиса, проведенного на догоспи-

Таблица 2. Конечные точки клинической эффективности, данные ангиографии и вмешательства, выполненные в течение 30 дней* (с разрешения New Engl J Med [4])

Переменные	Тромболизис N=944	Первичное ЧКВ N=948	Значение p
	Число пациентов/общее число пациентов (%)		
Конечная точка			
Первичная сводная конечная точка: смерть, шок, застойная сердечная недостаточность или повторный ИМ в течение 30 дней	116/939 (12,4)	135/943 (14,3)	0,21
Смерть от любой причины	43/939 (4,6)	42/946 (4,4)	0,88
Кардиогенный шок	41/939 (4,4)	56/944 (5,9)	0,13
Застойная сердечная недостаточность	57/939 (6,1)	72/943 (7,6)	0,18
Повторный инфаркт	23/938 (2,5)	21/944 (2,2)	0,74
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания	31/939 (3,3)	32/946 (3,4)	0,92
Повторная госпитализация в связи с сердечно-сосудистым заболеванием	45/939 (4,8)	41/943 (4,3)	0,64
Степень кровотока по шкале TIMI при ангиографии†			
До ЧКВ			<0,001
0	141/884 (16,0)	534/900 (59,3)	
1	88/884 (10,0)	91/900 (10,1)	
2	138/884 (15,6)	89/900 (9,9)	
3	517/884 (58,5)	186/900 (20,7)	
После ЧКВ			0,41
0	18/819 (2,2)	24/884 (2,7)	
1	12/819 (1,5)	11/884 (1,2)	
2	43/819 (5,3)	33/884 (3,7)	
3	746/819 (91,1)	816/884 (92,3)	
Процедуры			
Экстренная коронарная ангиография	331/911 (36,3)	NA	
ЧКВ	736/915 (80,4)	838/933 (89,8)	<0,001
Коронарное шунтирование после ангиографии или ЧКВ	44/943 (4,7)	20/947 (2,1)	0,002
Установка стента	704/736 (95,7)	801/838 (95,6)	0,95
*NA – нет данных.			
†степень коронарного кровотока оценивалась с применением шкалы TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) от 0 до 3 следующим образом: 0 – контрастное вещество не проходит ниже места окклюзии; 1 – есть слабый антеградный кровоток ниже окклюзии с неполным заполнением дистального русла; 2 – задержанный или вялый антеградный кровоток с полным заполнением дистального коронарного русла; 3 – нормальный кровоток с полным заполнением дистального коронарного русла			

тальном этапе (что сопровождалось увеличением интервала времени между введением тромболитического препарата и ЧКВ), риск смерти через 90 дней был ниже (относительный риск 0,74; 95% ДИ 0,24–2,30), чем у больных, у которых ТЛТ проводилась в центрах, имеющих возможность проведения ЧКВ (т.е., интервал времени между введением тромболитического препарата и ЧКВ у этих больных был короче), и относительный риск составлял 1,62; 95% ДИ 0,94–2,81).

В результате исследование ASSENT-4 привело к серьезным методологическим выводам, главный из которых заключается в том, что в настоящее время не существует доказательной базы, позволяющей рекомендовать проведение ЧКВ в первые 100 мин после предшествующей ТЛТ.

При этом выполненное годом ранее небольшое по объему исследование CAPITAL-AMI дало несколько другие результаты [9]. У 170 пациентов со STEMI из груп-

пы высокого риска, которым была проведена ТЛТ тенекеплазой, в последующем выполнялось ЧКВ, либо ограничивались консервативным лечением. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, повторные инфаркты миокарда, рецидивирующую нестабильную стенокардию или инсульт в течение 6 мес. Несмотря на то, что точный интервал времени между проведением системного тромболизиса и ЧКВ не указан, он может быть вычислен косвенно. Поскольку среднее время с момента возникновения симптомов до введения тенекеплазы составило 120 мин, а среднее время с момента развития симптомов до проведения ЧКВ – 204 мин, можно рассчитать, что средний интервал времени между введением тромболитического препарата и проведением ЧКВ в группе комбинированного лечения был короче, чем в исследовании ASSENT-4, и составил 84 мин. При этом было выявлено снижение частоты первичной конечной

Таблица 3. Инсульты и не внутримозговые кровотечения в течение 30 дней (с разрешения New Engl J Med [4])

Переменные	Тромболизис N=944	Первичное ЧКВ N=948	Значение p
	Число пациентов/общее число пациентов (%)		
Всего инсультов	15/939 (1,6)	5/946 (0,5)	0,03
Внутримозговые кровоизлияния			
Любые	9/939 (1,0)	2/946 (0,2)	0,04
После поправки к протоколу*	4/747 (0,5)	2/758 (0,3)	0,45
Первичный ишемический инсульт			
Без геморрагической трансформации	5/939 (0,5)	3/946 (0,3)	0,51
С геморрагической трансформацией	1/939 (0,1)	0/946	0,50
Не внутримозговые кровотечения			
Значимые	61/939 (6,5)	45/944 (4,8)	0,11
Малые	205/939 (21,8)	191/944 (20,2)	0,40
Переливания крови	27/937 (2,9)	22/943 (2,3)	0,47

*24 августа 2009 г. принята поправка к протоколу, согласно которой доза тенектеплазы была снижена на 50% у пациентов 75 лет и старше из-за большого числа внутримозговых кровотечений в этой возрастной группе

точки при проведении ЧКВ сразу же после ТЛТ с 24,4% до 11,6% ($p=0,04$). Это было связано со снижением частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии ($p=0,03$). Различий в летальности, частоте инсультов или больших кровотечений выявлено не было.

Возможности фармакоинвазивной стратегии оценивались также в рандомизированном, открытом исследовании WEST [10], в которое были включены 304 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. Все пациенты получали аспирин и эноксапарин, и были рандомизированы в 3 группы. Первую группу составили 100 больных, получивших только ТЛТ полной дозой тенектеплазы. Вторую группу составили 104 больных, также получивших полную дозу тенектеплазы. Однако у них, в зависимости от полученного реперфузионного эффекта (по данным ЭКГ через 90 мин) выполнялось «спасительное» ЧКВ (не позднее 12 ч от начала заболевания) при неэффективности ТЛТ, либо, если она была эффективной, ЧКВ выполнялись в течение первых суток.

Третью группу составили 100 больных, которым ТЛТ не проводилась, а выполнялись первичные ЧКВ.

Комбинированная первичная конечная точка исследования выглядела несколько необычно, поскольку включала в себя летальные исходы, повторный инфаркт миокарда, рефрактерную ишемию, хроническую сердечную недостаточность, кардиогенный шок или тяжелые желудочковые аритмии на 30-й день наблюдения. Несмотря на то, что достоверных различий по частоте возникновения конечной комбинированной точки на 30-й день наблюдения между группами ТЛТ, фармакоинвазивной стратегии и первичного ЧКВ не было, суммарная частота смертей и повторных инфарктов была достоверно ниже в группе фармакоинвазивной стратегии (6,7%) и первичных ЧКВ (4,0%), чем в группе ТЛТ (13,0%; $p=0,021$). При этом данный показатель меж-

ду группами фармакоинвазивной стратегии и первичных ЧКВ достоверно не различался ($p=0,378$)

Таким образом, исследование WEST, в отличие от исследования ASSENT-4, показало возможность проведения ЧКВ после успешной ТЛТ, при условии, что ЧКВ выполняется с большим интервалом времени.

Аналогичные результаты продемонстрировали исследование TRANSFER-AMI [11] и исследование GRACIA-2 [12], в которые было включено 212 больных ОКС с подъемом сегмента ST. Оба исследования показали безопасность и эффективность проведения ЧКВ после успешной ТЛТ, если интервал времени между этими двумя вмешательствами составляет от 2 до 12 ч.

Еще одним подтверждением эффективности фармакоинвазивного подхода в лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST стали результаты исследования NORDISTEMI [13]. 266 больных, которым в первые часы инфаркта миокарда была проведена ТЛТ тенектеплазой, получали аспирин, эноксапарин и клопидогрел (в первые сут в нагрузочной дозе 300 мг). Затем они транспортировались для проведения ЧКВ. Больным, вошедшим в группу раннего инвазивного лечения, ЧКВ проводилось в первые сут (среднее время ТЛТ-ЧКВ=163 мин). Больным, вошедшим в группу «консервативного» лечения, ЧКВ проводилась в ближайшие дни (среднее время ТЛТ-ЧКВ=3,0 дня). Ранняя инвазивная стратегия после тромболизиса по сравнению с консервативной снижала частоту ишемических событий в течение 12 мес, но различия не достигали статистической значимости [относительный риск (ОР) 0,72; $p=0,18$]. Тем не менее, ранняя инвазивная стратегия приводила к уменьшению числа смертей, повторных инфарктов и инсультов в течение года наблюдения (6,0% по сравнению с 15,9%; $p=0,01$). Не было существенных различий в частоте кровотечений в обеих группах [13].

Таким образом, самым важным результатом этих исследований с клинической точки зрения стало осознание того факта, что в случае эффективности ТЛТ последующее ЧКВ должно выполняться не ранее, чем через 2 ч.

В исследовании STREAM между эффективным тромболизисом и ЧКВ предусматривался интервал времени, равный 6-24 ч. Медиана времени выполнения ЧКВ после успешного тромболизиса составила 17 ч.

Исследовании STREAM продемонстрировало сопоставимую эффективность первичных ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии, включавшей в себя ТЛТ на догоспитальном этапе в сочетании с современными антитромбоцитарными и антикоагулянтными препаратами и последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ у пациентов с ИМпСТ в первые 3 часа от начала клинической картины, у которых было невозможно выполнить первичное ЧКВ в первые 60 мин после первого медицинского контакта. Суммарная частота смертей от любых причин, кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ в течение 30 дней наблюдения составила 12,4% в фармакоинвазивной группе и 14,3% в группе первичных ЧКВ (ОР 0,86; 95% ДИ от 0,68 до 1,09; $p=0,21$). Такой же результат получен в заранее определенных подгруппах.

Хороший общий клинический результат исследования STREAM, в том числе низкая общая 30-дневная смертность как в группе тромболизиса (4,6%), так и в группе первичного ЧКВ (4,4%), а также низкая частота повторных инфарктов миокарда (2,5% в группе тромболизиса и 2,2% в группе первичного ЧКВ) во многом связана с тем, что лечение больных осуществлялось согласно существующим Рекомендациям. Как в группе тромболизиса, так и в группе первичного ЧКВ использовалась современная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия, примерно у 1/3 больных в группе тромболизиса при его неэффективности выполнялись экстренные «спасительные» ЧКВ, а у остальных больных, с эффективным тромболизисом, ЧКВ выполнялись в течение первых 24 ч от начала ИМ.

В исследовании STREAM обращает на себя внимание поразительно короткое время задержки от появления симптомов ИМ до каждого вида реперфузии, с разницей более 1 ч в пользу ТЛТ по сравнению с первичным ЧКВ. Представляется интересным сравнение временных показателей от появления симптомов до реперфузии, полученных в исследовании STREAM, с подобными показателями в группах с аналогичным лечением в Датском исследовании DANAMI-2 (Danish Trial in Acute Myocardial Infarction 2) [14], самом крупном предшествующем клиническом исследовании, показавшем преимущество первичного ЧКВ над госпитальным тромболизисом. В исследовании STREAM

медиана времени до реперфузии составила 100 мин в группе тромболизиса и 178 мин в группе первичного ЧКВ, что на один час меньше, чем соответствующие показатели, полученные в исследовании DANAMI-2. Кроме того, разница времени между ТЛТ и первичным ЧКВ в DANAMI-2 была существенно меньше, чем в нашем исследовании.

Более частое проведение операций коронарного шунтирования среди пациентов группы тромболизиса, вероятно, связано с тем, что ангиографию у них делали не экстренно, и решение о реваскуляризации принималось не в экстренных обстоятельствах. Кроме того, среди пациентов, получивших тромболизис, наблюдались более низкая частота развития кардиогенного шока и сердечной недостаточности.

Повышенный риск внутричерепных кровотечений в группе тромболизиса у пациентов 75 лет и старше был выявлен вскоре после включения в исследование примерно одной пятой планируемой популяции, это потребовало снижения дозы тенектеплазы у таких больных, с последующим приемлемым профилем безопасности в этой возрастной группе.

В исследовании STREAM есть как сильные стороны, так и ограничения, которые заслуживают внимания. Ранее ни одно проспективное исследование с адекватным объемом выборки не обращалось к этой важной и распространенной популяции пациентов на такой ранней стадии заболевания. Принимая во внимание различные проблемы при проведении исследования, включая доступные финансовые средства, глобальное предпочтение первичного ЧКВ, возможности догоспитальной рандомизации и проведения ТЛТ, в исследовании STREAM как в исследовании с умеренной по объему выборкой, был использован поисковый статистический подход без первичной гипотезы.

Поскольку из исследования были исключены пациенты с ИМпСТ, у которых была возможность выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта, данные исследования STREAM неприменимы для данной популяции пациентов. Точно также они не могут быть применены к пациентам с ИМпСТ, диагностированным позднее 3 ч после появления симптомов, или к случаям ИМ, которые не соответствуют специфическим критериям включения в исследование STREAM.

Целью исследования STREAM было сравнение двух реперфузионных стратегий в соответствии с существующими рекомендациями по ведению пациентов с ранним ИМпСТ, у которых значительный объем миокарда находится под угрозой некроза и для которых нет возможности незамедлительно выполнить первичное ЧКВ. Предварительно запланированная суммарная конечная точка исследования имела 95% доверительный интервал, установленный на основании того,

что пациенты в группе тромболизиса могли иметь относительный риск возникновения первичной конечной точки 0,86 (95% ДИ от 0,68 до 1,09) по сравнению с группой первичного ЧКВ. Post hoc анализ полученных результатов, с учетом 95% доверительного интервала, позволяет исключить наличие относительного увеличения на 9% (или абсолютное увеличение на 1,1%) относительного риска первичной конечной точки в группе тромболизиса, по сравнению с группой первичного ЧКВ. Несмотря на то, что исследование STREAM заранее не было спланировано по принципу оценки «не меньшей эффективности» (noninferiority), важно, что общепринятые пропорциональные границы в исследованиях, сравнивающих вмешательства по принципу «не хуже», составляют от 15 до 20% [15].

Заключение

В целом исследование STREAM показало, что сочетание догоспитального (или раннего) тромболизиса с современной антитромботической терапией и последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ («фармакоинвазивная стратегия») позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у пациентов с острым ИМпСТ, у которых прошло не бо-

лее 3 час после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Тем не менее, ранний тромболизис ассоциируется с незначительно повышенным риском внутричерепных кровотечений.

Конфликт интересов: Сулимов В.А. является лектором и участвует в разработке образовательных презентаций для компаний Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi-Aventis, Bristol-Mayers-Squibb, Bayer, the Medicines Company.

Автор статьи выражает благодарность всем авторам исследования STREAM за сотрудничество: P.W. Armstrong, A.H. Gershlick, P. Goldstein, R. Wilcox, T. Danays, Y. Lambert, F. Rosell Ortiz, M. Ostojic, R.C. Welsh, A.C. Carvalho, J. Nanas, H.-R. Arntz, S. Halvorsen, K. Huber, S. Grajek, C. Fresco, E. Bluhmki, A. Regelin, K. Vandenberghe, K. Boggaerts, F. Van de Werf. Также автор выражает благодарность редакции журнала The New England Journal of Medicine за возможность представления результатов исследования российским ученым, исследователям, врачам и др. читательской аудитории.

Литература

1. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4): e78-e140.
3. Armstrong PW, Boden WE. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2011; 155:389-91
4. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87
5. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;160(1):30.e1-35.e1.
6. Larson DM, Duval S, Sharkey SW, et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive reperfusion strategy in rural STElevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012;33:1232-40.
7. Harrell FE Jr. Hmisc: Harrell Miscellaneous – R package, version 3.8-3. 2010. (<http://cran.r-project.org/package=Hmisc>).
8. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
9. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-24.
10. Armstrong PW, WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530-8.
11. Cantor W, Fitchett D, Borgundvaag B, et al., for the TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2009; 360 (26):2705-18.
12. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, et al. Primary angioplasty vs early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28:949-60.
13. Boehmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:102-10.
14. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349:733-42.
15. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.

Поступила: 26.04.2013
Принята в печать: 05.12.2013