

Основным патогенетическим звеном в развитии инфаркта миокарда (ИМ) в 90% случаев является коронарный тромбоз. Поэтому одной из основных задач лечения острого ИМ является восстановление коронарной проходимости, предотвращение дальнейшего тромбообразования. Существует два пути решения этой задачи: фармакологический и механический. Фармакологический путь - это проведение системного тромболизиса с помощью современных тромболитических препаратов. Под механическими методами восстановления коронарной проходимости понимают экстренную коронарную ангиопластику или аортокоронарное шунтирование. Наиболее доступным и экономически эффективным методом восстановления коронарной проходимости в настоящее время является тромболитическая терапия (ТЛТ).

Этот метод лечения ИМ успешно применяется уже более четверти века. Накоплен большой эмпирический опыт. Кроме того, проведено большое количество масштабных плацебо-контролируемых многоцентровых исследований (трайлов), которые охватывают десятки тысяч больных ИМ. Результаты этих исследований убедительно показали, что ТЛТ существенно снижает госпитальную летальность больных ИМ. Вследствие этого она стала важнейшим фактором улучшения прогноза данных больных.

Основной механизм действия всех тромболитических препаратов заключается в том, что они активируют плазминоген, превращая его в плазмин (фибринолизин). Последний же способствует лизису фибриновых волокон в тромбе и его разрушению (рис. 1).

Но даже в тех случаях, когда не удается лизировать тромб в инфарктсвязанной коронарной артерии, положительный эффект тромболитиков может быть обеспечен за счет обратного развития микротромбов и агрегатов из эритроцитов, тромбоцитов в так называемой периинфарктной зоне миокарда. Тем самым решается одна из стратегических задач лечения ИМ - ограничение зоны некроза. Применение тромболитиков при ИМ профилаксирует также образование тромбов в полости левого желудочка и тем самым возникновение тромбэмболических осложнений.

В лечебной практике используются так называемые плазменные (непрямые) и тканевые (прямые) активаторы плазминогена. К непрямым плазменным активаторам плазминогена относят прежде всего стрептокиназу (стрептаза, целиаза), получаемую из культуры р-гемолитического стрептококка. К прямым (тканевым) активаторам плазминогена относится актилизе (альтеплаза). Этот тромболитик вырабатывается эндогелиальными клетками сосудов человека. В клинической практике используется его аналог, получаемый методом генной инженерии.

Сравнение эффективности этих двух наиболее часто применяемых тромболитиков - актилизе и стрептокиназы (СК), представляет большой интерес для клиники. В ранее проведенных исследованиях (TIMI-1, GISSI-2, ISIS-3) не было получено достоверной разницы в летальности у пациентов с ОИМ, пролеченных актилизе и СК [1,2,3,4]. В масштабном исследовании GUSTO (1993) при введении актилизе использовался более агрессивный режим инфузии (accelerated infusion) в сочетании с непрерывным введением гепарина в течение 48 часов [5]. Как показали результаты исследования, применение актилизе в таком режиме достоверно снижало летальность у больных ОИМ по сравнению с СК [6]. Наиболее вероятной причиной высокой эффективности актилизе авторы считают более полное восстановление кровотока (3-я степень по TIMI) в инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА) к 90-й минуте от начала ТЛТ [7,8,9]. В свою очередь гепарин поддерживал проходимость артерии, предотвращая повторное тромбообразование [10]. Однако, несмотря на полученные положительные результаты, актилизе на практике не стал тромболитиком номер один. Частота его применения даже в крупных специализированных клиниках не превышает 15-20% от всей ТЛТ. Пессимизм у клиницистов вызывают такие факторы, как сложная методика введения препарата (инфузия необходимой дозы в течение 90 минут, применение дозаторов), более высокая вероятность геморрагического инсульта, высокая стоимость [11]. По мнению ряда авторов [12,13], требуется дальнейшее накопление опыта по применению актилизе в различных группах больных ОИМ.

Целью нашего наблюдения было сравнение эффективности ТЛТ актилизе и СК у больных ОИМ. Первичными точками были признаны летальность в группах, ре-инфаркт в первые 24 часа как один из показателей экстренной ангиопластики (неблагоприятные исходы). Вторичными точками являлись аневризма сердца, сердечная недостаточность (СН), реинфаркт позже 24 часов (неблагоприятные события). Также было проведено сравнение признаков реперфузии в группах.

Материалы и методы

Для включения пациентов в исследование были установлены следующие критерии:

- непрерывный ангинозный приступ более 30 минут;
- время от начала ангинозного приступа не более 6 часов;
- элевация ST-сегмента на 1 мм и более как минимум в двух отведениях от конечностей и в V_{4-6} и на 2 мм и более в отведениях V_{1-3} или вновь возникшая ПБЛНПГ;
- возраст пациентов не моложе 35 и не старше 75 лет.

- Из исследования исключались пациенты, имеющие следующие противопоказания к ТЛТ
- активное кровотечение или геморрагический инсульт;
- желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 6 недель;
- геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- тяжелые хирургические вмешательства или серьезная травма в течение последних 6 недель;
- острый панкреатит.

Согласно критериям в исследование было включено 232 пациента из различных лечебных учреждений г. Красноярск: 197 больных из городской клинической больницы № 20,30 больных из городской больницы скорой медицинской помощи и 5 больных из краевой клинической больницы № 1.

114 больным (группа А) ТЛТ проведена в/в введением 100 мг актилизе, а 118 (группа S) - 1,5 млн Ед СК. В группе А было 96 мужчин и 18 женщин (возраст $51,1 \pm 9,6$ года; время от начала симптомов $2,6 \pm 1,5$ часа). В группу S вошли 97 мужчин и 21 женщина (возраст $53,4 \pm 11,4$ года; время начала симптомов $2,3 \pm 1,0$ часа). Таким образом, достоверных различий по возрасту и времени от начала ОИМ не было. Кроме того, группы не различались между собой по фоновой и сопутствующей патологии. Так, в* группе А гипертоническая болезнь определена у 67 пациентов (58,8%), а в группе S - у 70 (59,3%), сахарный диабет у 5 больных в группе А (4,4%) и у 12 (10,2%) - в группе S ($p > 0,05$). В анамнезе у 17 больных в группе А (14,9%) и у 14 (11,9%) в группе S была язвенная болезнь желудка и ДПК. У всех больных определялся интегральный показатель ближайшего прогноза (до 28 дней) смертности - коронарный прогностический индекс Пила (КПИ), который достоверно не различался в обеих группах ($9,7 \pm 5,31$ балла в группе А и $10,8 \pm 5,4$ в группе S).

Все включенные больные перед ТЛТ получили 250 мг

аспирина. Перед началом ТЛТ вводился болюс гепарина 5 тыс. ЕД с последующей инфузией гепарина 1 тыс. ЕД/час в течение 48 часов. ТЛТ проводилась препаратами стрептокиназа (фирмы «Hoechst») и актилизе (фирмы «Boehringer Ingelheim»). В группе А ТЛТ актилизе 75 больным (65,8%) проведена методом двойного болюса (double bolus), а 39 (34,2%) - методом ускоренной инфузии (accelerated infusion). В группе S ТЛТ стрептокиназой проводилась в/в инфузия 1,5 млн. ЕД в течение 30 минут.

Результаты

В группе А умерло 4 (3,5%) больных, а в группе S - 9 (7,6%). Различия оказались статистически недостоверными ($p = 0,18$). Снижение относительного риска смерти в группе А составило 54%, снижение абсолютного риска - 4,1%. Ре-инфаркт в течение первых 24 часов заболевания в группе А развился у 4 (3,5%) больных, а в группе S - у 6 (5,1%). Снижение относительного и абсолютного рисков развития раннего ре-инфаркта при лечении актилизе составило 31% и 1,6% соответственно. Сумма неблагоприятных исходов (НИ) в группе А составила 8 (7%) случаев, а в группе S - 15 (12,7%) случаев. Достоверных различий между суммой НИ в группах А и S не обнаружено ($p = 0,15$). Снижение относительного риска развития НИ при лечении актилизе составило 44,9%, абсолютного риска - 5,7%. Результаты сравнения приведены на рисунке 1 и в таблице 1.

Анализ вторичных точек показал, что у 10 (9,1%)

больных из 110 выживших в группе А обнаружена аневризма сердца. В группе S аневризма определена у 16 (14,7%) пациентов из 109 выживших. Снижение относительного риска развития аневризмы у пациентов, получающих актилизе, по сравнению с стрептокиназой составило 38%, снижение абсолютного риска - 5,6%. Развитие позднего ре-инфаркта (> 24 часов от начала ОИМ) было несколько чаще при введении актилизе - 5 (4,5%) больных в группе А и 4 (3,7%) больных в группе S. Наличие признаков СН было более выражено у пациентов в группе S. При выписке она выявлена у 5 (4,5%) больных в группе А и у 12 (11%) больных в группе S. Снижение относительного риска развития СН при введении актилизе составило 59%, а абсолютного - 6,5%. Сумма неблагоприятных событий (НС) в группе А составила 24 (21,8%) случая, а в группе S - 38 (34,9%) случаев. Разница является статистически достоверной ($p < 0,05$). Снижение относительного риска развития НС в группе А составила 40%, снижение абсолютного риска - 13,1%. Результаты сравнения приведены на рисунке 2 и в таблице 2.

Достоверные различия получены при анализе ФВ в группах. Она была исследована у 69 (60,5%) пациентов в группе А и у 89 (75,4%) больных в группе S. В группе больных, получивших актилизе, ФВ составила $55,8 \pm 7,2$, в группе стрептокиназы - $52,1 \pm 9,0$ ($p < 0,01$; CI 1,1 < $X_A - X_S < 6,3$).

Показателями успешной реперфузии признаны снижение ST-сегмента > 50% от исходного подъема на 90-й минуте от начала ТЛТ и отсутствие Q-волны на ЭКГ при выписке. В группе А снижение ST-сегмента > 50% от начального подъема произошло у 90 (78,9%) больных, тогда как в группе S только у 63 (53,4%) пациентов ($p < 0,001$). Достоверные различия между группами были обнаружены в отсутствии Q-волны на ЭКГ при выписке (формирование мелкоочагового, нетрансмурального инфаркта миокарда - в группе А таких больных было 45 (40,9%), а в группе S - 12 (11%) (таблица 3).

Относительный риск развития Q-wave инфаркта миокарда при применении актилизе ниже на 34%, чем при

лечений стрептокиназой. Абсолютный риск появления Q-wave инфаркта миокарда в группе А на 29,9% ниже, чем в группе S.

Реперфузионные аритмии, требующие медикаментозной и инструментальной коррекции (пароксизмы желудочковой и наджелудочковой тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий, фибрилляция желудочков и стойкая АВ-блокада), чаще встречались в группе пациентов, получающих СК (у 30 (25,4%) больных в группе S и у 12 (10,5%) - в группе А; $p < 0,05$). Электроимпульсная терапия во время ТЛТ проводилась 2 (1,8%) больным в группе А и 6 (5,1%) пациентам в группе S ($p = 0,15$). Гипотония во время ТЛТ достоверно чаще возникла в группе S - у 11 (9,4%) больных, и только у 2 (1,8%) - в группе А (таблица 4).

У одного больного в группе А развилось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее инфузии крови. В то же время в группе S у 1 больного развился геморрагический (фатальный) инсульт.

Заключение

В нашем исследовании летальность больных ОИМ, леченных актилизе, оказалась вдвое меньшей в сравнении с летальностью больных, получающих стрептокиназу. Но разница в летальности оказалась статистически недостоверной, по-видимому, из-за относительно малого количества пациентов, включенных в исследование. В то же время сумма неблагоприятных событий (СН, развитие аневризмы левого желудочка, поздний (более 24 часов) реинфаркт) у больных, леченных актилизе, оказалась достоверно меньшей по сравнению со стрептокиназой. Достоверно более частыми в группе больных ОИМ, получивших лечение актилизе, оказались признаки успешной реперфузии (отсутствие Q-волны на ЭКГ, снижение ST-сегмента $> 50\%$ к 90-й минуте). И в то же время достоверно менее часто развивались у больных, леченных актилизе, тяжелые реперфузионные аритмии и нарушения проводимости, требующие медикаментозных и инструментальных вмешательств, в сравнении с больными, получающими стрептокиназу.



Таким образом, применение актилизе у больных ОИМ можно признать лучшей тромболитической стратегией в сравнении с использованием стрептокиназы.

Рис. 1. Схема действия фибринолитических препаратов.

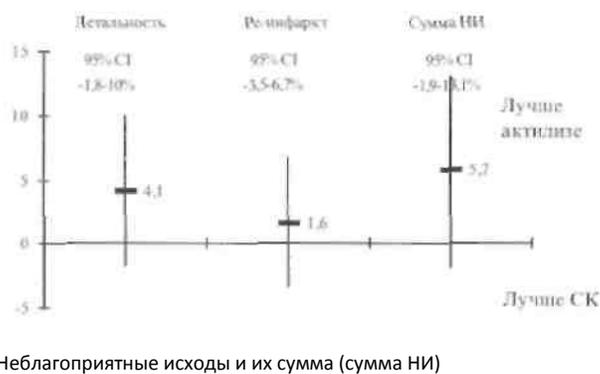
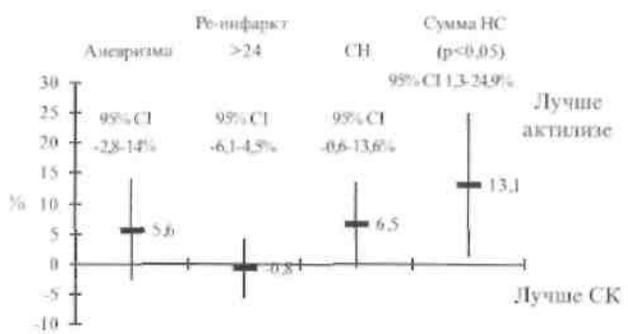


Рис. 1. Различия результатов лечения в группах А и S по первичным точкам (95% О).



Неблагоприятные события и их сумма (сумма 11С)

Рис. 2. Различия результатов лечения в группах А и S по вторичным точкам (95% CI).

Таблица1. Сравнение течения инфаркта миокарда у пациентов, пролеченных стрептокиназой и актилизе

	Группа А (n= 114)	Группа S (n= 118)	Р	Достоверный интервал (95% CI)
Летальность	3,5% (4 больных)	7,6% (9 больных)	p = 0,18	-1,8%-10%
Ре-инфаркт < 24 ч	3,5% (4 больных)	5,1% (6 больных)	P = 0,5	-3,5%-6,7%
Сумма НИ	7,0% (8 больных)	12,7% (15 больных)	p = 0,15	-1,9%-13,1%

Таблица2.Сравнение течения инфаркта миокарда у пациентов, пролеченных стрептокиназой и актилизе

	Группа А (n=110)	Группа S (n= 109)	р	Достоверный интервал (95% CI)
Аневризма сердца	10(9,1%)	16(14,7%)	p = 0,2	-2,8%-14%
Ре-инфаркт > 24 ч	5 (4,5%)	4(3,7%)	p = 0,8	-6,1%-4,5%
СН	5 (4,5%)	12(11,0%)	p = 0,07	-0,6%-13,6%
Сумма НС	24(21,8%)	38(34,9%)	p < 0,05	1,3%-24,9%

Таблица3. Показатели успешной реперфузии при проведении ТЛТ

	Группа А (n=110)	Группа S (n= 109)	Р
Снижение ST-сегмента > 50% от исходного подъёма к 90-й минуте от начала ТЛТ	90 (78,9%)	63 (53,4%)	p< 0,001
Отсутствие волны Q на ЭКГ (при выписке пациента)	45 (40,9%)	12(11,0%)	p< 0,001

Таблица4. Частота возникновения серьезных аритмий и нарушений гемодинамики во время проведения ТЛТ

	Группа А (n = 110)	Группа S(n= 109)	Р
Серьезные нарушения ритма и проводимости	12(10,5%)	30(25,4%)	p < 0,05
Гипотония	2(1,8%)	11(9,4%)	p < 0,05