

Клиническая эффективность тромболитической терапии препаратом алтеплаза и двойной антитромбоцитарной терапии при остром инфаркте миокарда

Д.Н. Кузнецов^{1*}, В.В. Трусов², И.А. Казакова²

¹МУЗ МСЧ “Ижмаш”; ²ГОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия. Ижевск, Российская Федерация

Clinical effectiveness of thrombolytic therapy with alteplase and double antiplatelet therapy in acute myocardial infarction

D.N. Kuznetsov^{1*}, V.V. Trusov², I.A. Kazakova²

¹Izhmash Medical Centre; ²Izhevsk State Medical Academy. Izhevsk, Russian Federation

Цель. Оценить клиническую эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) препаратом алтеплаза у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Материал и методы. В исследовании включены 54 пациента с ОИМ. Больные были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. вошли пациенты с ОИМ, которым была выполнена ТЛТ (n=26), препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения во II гр. (n=28) включены пациенты с ОИМ, которым ТЛТ не проводилась из-за наличия противопоказаний. Гр. были сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов оценивалась активность ферментов некроза миокарда, параметры эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты. Успешный тромболитизис выполнен у 19 (73 %) больных. Время “симптом-игла” составило 3,7±0,6 ч. При анализе результатов ЭКГ было определено, что при ТЛТ препаратом алтеплаза смещение сегмента ST на изолинию через 180 мин на 50 % наблюдалось у 34,6 % пациентов, во II гр. не наблюдалось ни у одного пациента. Это сопровождалось уменьшением количества пациентов с жалобами на общую слабость, одышку и рецидивы приступов стенокардии в I гр. Во II гр. уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда был выше, чем в первой. По ЭхоКГ на 10 сут. госпитализации среди пациентов I гр. минутный объем был выше на 28,8 %, фракция выброса в 1,3 раза больше и конечный диастолический размер на 23,8 % меньше.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности госпитальной ТЛТ препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения; наблюдается клинико-морфологическая сохранность миокарда после перенесенного ОИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, алтеплаза, Активлизе.

Aim. To assess the clinical effectiveness of thrombolytic therapy (TLT) with alteplase in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods. The study included 54 AMI patients, divided into two groups: Group I (n=26), which underwent TLT, and Group II (n=28), which had contraindications to TLT. The TLT method was an accelerated alteplase infusion. Both groups were comparable by age and sex. In all patients, AMI biomarker levels and echocardiography (EchoCG) parameters were measured.

Results. Successful thrombolysis was performed in 19 patients (73 %). The mean “symptom-to-needle” time was 3,7±0,6 hours. In Groups I and II, the 50 % reduction in the ST segment deviation from isoelectric line at 180 minutes was observed in 34,6 % and 0 % of the patients, respectively. In addition, in Group I, there was a reduction in the number of patients complaining of general weakness, dyspnoea, and recurrent angina attacks. The levels of cardio-specific AMI biomarkers were higher in Group II. According to the EchoCG results at 10 days after admission, the Group I patients demonstrated higher minute volume (by 28,8 %), higher ejection fraction (by 30 %), and higher end-diastolic dimension (by 23,8 %).

Conclusion. The results obtained confirm high effectiveness of the in-hospital TLT with accelerated alteplase infusion. Alteplase therapy was associated with clinical and morphological myocardial salvage in AMI patients.

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8-(3412)-21-93-33,

8-909-05-00-285.

E-mail: oedima5@udm.ru

[¹Кузнецов Д.Н. (*контактное лицо) — врач анестезиолог-реаниматолог, кардиолог кардиологического отделения для больных с острым коронарным синдромом, заочный аспирант, ²Трусов В.В. — заведующий кафедрой внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики и лечения, военно-полевой терапии, ²Казакова И.А. — профессор кафедры].

Key words: Acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, alteplase, Actilyse.

Острый коронарный синдром (ОКС) с elevацией сегмента ST (ОКС $\uparrow$ ST) и последующим формированием инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q (Q-ИМ) остается ведущей причиной смертности населения всех индустриально развитых стран мира. В европейском эпидемиологическом исследовании Euro Heart Survey [3] летальность при ОКС $\uparrow$ ST в течение 1 мес. составила 8,4 %. Лечение ОКС непрерывно совершенствуется, идет поиск доказательств наиболее эффективных и безопасных методов.

В период 2001-2004 гг. в Западной Европе произошло принципиальное изменение соотношения частоты выполнения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) и тромболитической терапии (ТЛТ) при ОКС $\uparrow$ ST в пользу ТЛТ. Реперфузионная терапия при ОКС $\uparrow$ ST выполнялась в 70 % случаев, из них: ТБКА — в 43 %, ТЛТ в машинах скорой помощи — в 23 %, ТЛТ в стационарах — в 4 % случаев. В России по оценочным данным в 2007г реперфузионная терапия осуществлялась лишь у 20 % больных с ОКС $\uparrow$ ST, при этом: ТБКА — в 5 %, ТЛТ в машинах скорой помощи — в 5 %, ТЛТ в стационарах — в 10 % случаев [2]. Общая доля реперфузионной терапии в России у больных с ОКС $\uparrow$ ST (ТЛТ + ТБКА) по данным Регистра ОКС в 2009г составила 40 %. По данным мониторинга число больных ИМ, получивших ТЛТ в 2009г за год возросло на 94 %, (2853 человека). ТЛТ проведена у 35,1% больных с ОКС $\uparrow$ ST, ЧКВ — 22,3 %, ТБКА — в 19,8 % случаев. Весьма позитивным является тот факт, что в 22,7 % случаев ТЛТ проводилась на догоспитальном этапе [1].

Поскольку основным преимуществом всех методов реперфузии является быстрота открытия ИМ-зависимой коронарной артерии (КА), то изменение всех схем ТЛТ направлено на ускорение режима введения препаратов и достижение максимально ранних сроков госпитализации больных.

В связи с выходом в 2007г новых рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ОКС $\uparrow$ ST 2008г [4], проведением больших, многоцентровых, клинических исследований по сравнительной оценке эффективности и безопасности фармакологических и механических методов реперфузионной терапии при ИМ, актуальным является анализ полученных данных для внедрения их в Удмуртской Республике с учетом реальных возможностей системы здравоохранения и населения в целом.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность ТЛТ препаратом алтеплаза (Актилизе, Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ, Австрия) у больных острым ИМ (ОИМ) в условиях кардиологического отделения для больных с ОКС МУЗ МСЧ “Ижмаш” г. Ижевска.

Материал и методы

В исследование включены 54 пациента с ОИМ, поступившие в кардиологическое отделение для больных с ОКС первичного сосудистого центра МУЗ МСЧ “Ижмаш” г. Ижевска.

Пациенты были разделены на 2 группы (гр.): в I гр. (n=26) вошли больные ОИМ, которым была проведена ТЛТ, во II (n=28) — пациенты с ОИМ, которым ТЛТ не проводилась из-за наличия противопоказаний (нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии в анамнезе, плохо контролируемая артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе, отсутствие периферического венозного доступа, потребовавшее пункции подключичной вены на догоспитальном этапе или в стационаре, обострение язвенной болезни в последние 7-14 сут. до момента поступления). Распределение по полу и возрасту, клиническая характеристика пациентов при поступлении представлена в таблице 1.

Локализация ИМ у пациентов представлена в таблице 2.

По тяжести и степени выраженности острой сердечной недостаточности (ОСН) пациенты, получавшие тромболитические препараты, разделены следующим образом: Killip I — 11 (42,3 %) чел., Killip II — 8 (30,7 %) чел., Killip III — 5 (19,2 %) чел., Killip IV — 2 (7,8 %) чел. Пациенты II гр. разделены следующим образом: Killip I — 15 (53,5 %) чел., Killip II — 7 (25 %) чел., Killip III — 4 (14,2 %) чел., Killip IV — 2 (7,3 %) чел.

В первые 24 и 48 ч оценивалась активность ферментов МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), качественное определение суммарной фракции тропонинов (Тр) Т и I, ферментов общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Всем пациентам выполняли эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Philips HD7XE (2010г) линейным датчиком 12-5 МГц и секторальным 4-2 МГц на 2 и 10 сут. госпитализации.

ТЛТ проводили препаратом Актилизе по схеме: 15 мг препарата внутривенно (в/в) болюсом, затем по 0,75 мг/кг в течение 1 ч в/в за 30 мин, далее 0,5 мг/кг в течение 1 ч; общая доза составляла до 100 мг. Параллельно вводили гепарин в/в через инфузомат со скоростью 1 тыс. Ед/час в течение 48 ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). До начала тромболитической терапии все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг и ацетилсалициловой кислоты (АСК) 0,5 г. Время “симптом-игла” составило $3,7 \pm 0,6$ ч.

Об эффективности проводимой терапии судили по динамике сегмента ST через 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST > 50 % от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ, свидетельствовало о реперфузии. Отслеживали другие косвенные признаки реперфузии: прекращение ангинозной боли, реперфузионные аритмии, динамику биохимических маркеров некроза миокарда.

После проведения ТЛТ пациенты получали лечение согласно рекомендациям ВНОК (2009): антикоагулянты, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нитраты по потребности, статины, метаболическую терапию.

Таблица 1

Характеристика больных обследуемых групп

Показатели	Гр. I	Гр. II
Мужчины, абс (%)	15 (57,7)	17 (60,7)
Женщины, абс (%)	11 (42,3)	11 (39,3)
Возраст, годы	62,6±3,4	65,6±3,1
Средний возраст мужчин, годы	53±2,6	56±2,5
Средний возраст женщин, годы	69±3,1	66±2,2
Сопутствующая АГ, абс (%)	26 (100)	28 (100)
Время от начала заболевания (час)	3,7±0,6	4,05±1,2
САД (мм рт.ст.)	131,6±16,6	145,7±11,5
ДАД (мм рт.ст.)	71,8±10,8	85,3±7,8

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

Локализация инфаркта миокарда

Локализация	Гр. I	Гр. II
предне-перегородочно-верхушечный	9 пациентов (34,6 %)	10 пациентов (35,7 %)
передне-перегородочный	7 пациентов (26,9 %)	5 пациента (17,9 %)
задне-диафрагмальный	6 пациентов (23 %)	7 пациентов (25 %)
задне-базальный	4 пациентов (15,5 %)	6 пациентов (21,4 %)

Таблица 3

Биохимические показатели маркеров некроза миокарда на вторые сутки госпитализации

Маркеры	Гр. I	Гр. II
АСТ	59,2±3,8 Ед/л	63,9±3,5 Ед/л
АЛТ	41,5±6,1 Ед/л	58±4,2 Ед/л *
ЛДГ общая фракция	948±52,4 Ед/л	745±25,3 Ед/л *
КФК-МВ	54,1±5,4 Ед/л	75,3 ±3,8 Ед/л *
суммарная фракция Тр Т и I (положит.)	25 %	40 % *

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у пациентов с ОИМ

Показатель	I гр.		II гр.	
	2 сут.	10 сут.	2 сут.	10 сут.
КСР (см.)	4,2±0,62	3,7±0,86	3,8±0,41	3,9±0,4
КДР (см.)	4,5±0,84	4,2±0,9*	5,6±0,8	5,2±0,65
КДО (мл.)	131±8,4	127±7,5	141±8,6	139±12
УО (мл.)	65±5,6	62±7,1	61±3,4	57±5,4
МО (л/мин)	4,9±0,4	5,8±0,3*	5,1±0,42	4,5±0,56
ФВ (%)	59±6,4	67±9,3*	61±8,6	48±11,2

Примечание: * — $p < 0,05$ (при сравнении показателей ЭхоКГ между гр. на 10 сут. госпитализации); УО — ударный объем.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета “Statistica 6,0”. При нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента, разницу между показателями считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

Были проанализированы динамика болей за грудиной, являющихся приступами ранней постинфарктной стенокардии и клинические

симптомы СН: жалобы на одышку и общую слабость среди пациентов в гр I и II (рисунки 1, 2).

Среди больных, получавших ТЛТ, боли за грудиной и симптомы СН купировались быстрее. На 3 сут госпитализации боли за грудиной в I гр. сохранялись у 5 (19,2 %) пациентов, во II у 12 (42,8 %) пациентов, одышка и общая слабость в I гр. выявлялась у 8 (30,7 %), во II у 21 (75 %) пациента.

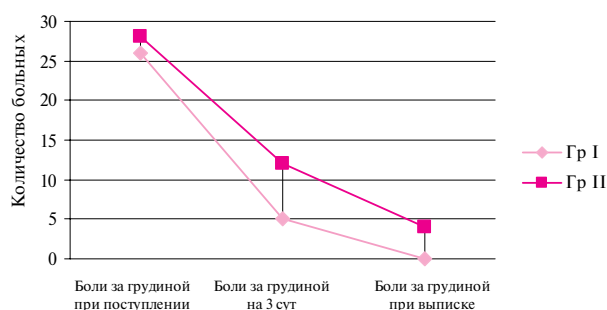


Рис. 1 Динамика приступов ранней постинфарктной стенокардии.

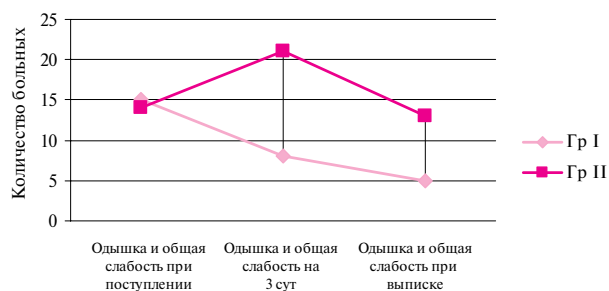


Рис. 2 Динамика жалоб на одышку и общую слабость.

Биохимические показатели крови на 2 сут пребывания в стационаре представлены в таблице 3.

В исследовании получен высокий уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда в обеих гр. Во II гр. уровень кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (суммарной фракции Тр Т и I, КФК-МВ), был достоверно выше, что свидетельствовало о развитии в данной гр. ИМ с увеличенным участком некроза.

По данным электрокардиограммы (ЭКГ) в I гр. смещение сегмента ST на изолинию через 180 мин на 50 % наблюдалось у 9 (34,6 %) пациентов, во II гр. не наблюдалось ни у одного пациента; на 1 сут. у 19 (73 %) пациентов в I гр. и у 11 (39,2 %) больных во II гр., на 3-4 сут. в I гр. — у 25 (96 %), во II гр. — у 17 (60,7 %) пациентов (рисунок 3).

Успешный тромболитический выполнен у 19 (73 %) пациентов по данным ЭКГ (снижение сегмента ST в отведениях, которых он был повышен, и формирование отрицательных “коронарных” зубцов Т) и динамики болей; у 7 (26,9 %) пациентов ТЛТ была менее эффективной.

В таблице 4 представлены показатели ЭхоКГ на 2 и 10 сут. госпитализации.

Получена статистически достоверная разница показателей конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), минутного объема (МО) и фракции выброса (ФВ) на 10 сут. госпитализации между пациентами I и II гр. В I гр. МО на 10 сут. госпитализации был выше

на 28,8 %, ФВ в 1,3 раза больше, КДР на 23,8 % ниже, что указывало на морфологическую сохранность миокарда и замедление процессов ремоделирования в I гр. пациентов.

Ранние и поздние осложнения ИМ среди пациентов I и II гр. представлены в таблицах 5 и 6.

Количество ранних и поздних осложнений преобладало среди пациентов II гр; отмечались жизнеугрожающие осложнения ИМ: атриовентрикулярная (АВ)-блокада II-III ст., синдром Фредерика, рецидив ИМ. Для лечения осложнений, возникающих в стационаре, применялась стандартная медикаментозная терапия.

В I гр. среднее время нахождения в реанимации/палате интенсивной терапии (ПИТ) составило $4,2 \pm 0,4$ сут., во II гр. — $6,7 \pm 0,6$ сут. ($p < 0,05$). В I гр. среднее время госпитализации — $24,7 \pm 5,1$ сут., во II гр. — $25,6 \pm 4,5$ сут. ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании выявлено выраженное клиническое улучшение состояния пациентов с ОИМ при раннем проведении ТЛТ препаратом алтеплаза: уменьшение болевого синдрома и симптомов СН. Ни в одном случае не было отмечено развитие клинических проявлений ОСН. ЭКГ-критерии эффективности реперфузии отмечены в 73 % случаев. У пациентов с ОИМ и ТЛТ наблюдался быстрый регресс подъема сегмента ST и менее выраженное повышение маркеров некроза миокарда. У пациентов I гр. за время наблюдения выявлено меньшее количество осложнений ОИМ. Нарушения ритма и проводимости у пациентов I гр. на 2 сут. после ТЛТ расценивалось, как проявление реперфузионного синдрома, а не как осложнение. Высокая эффективность препарата обусловлена большей вероятностью достижения реперфузии на фоне ускоренной схемы введения препарата алтеплаза и его сочетания с двойной антитромбоцитарной терапией (клопидогрел + АСК); клинически значимый некроз миокарда не развивается, по данным ЭхоКГ наблюдается клинко-морфологическая сохранность миокарда. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высо-

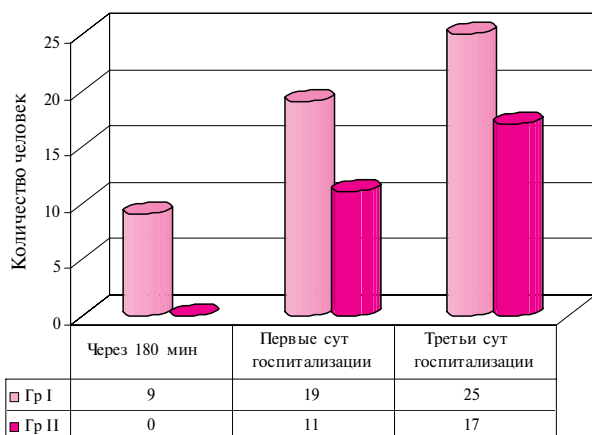


Рис. 3 Смещение сегмента ST на изолинию.

Таблица 5

Ранние осложнения ИМ

Осложнение	Гр. I	Гр. II
Всего, абс (%)	15 (57,7 %)	20 (71,4 %)
экстрасистолия, абс (%)	7 (26,9 %)	8 (28,5 %)
повышение температуры, абс (%) тела	4 (15,4 %)	4 (14,2 %)
АВ-блокада I ст., абс (%)	4 (15,4 %)*	-
АВ-блокада II-III ст., абс (%)	-	6 (21,4 %)*
ФП, абс (%)	2 (7,6 %)	3 (10,7 %)
синдром Фредерика, абс (%)	-	2 (7,1 %)
рецидив ИМ	-	2 (7,1 %)

Примечание: * — $p < 0,05$; ст. — степень; ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

Поздние осложнения ИМ

Осложнение	Гр. I	Гр. II
Всего, абс (%)	5 (19,2 %)	15 (53,6 %)*
перикардит	1 (3,8 %)	4 (14,3 %)
пневмония	1 (3,8 %)	3 (10,7 %)
синдром Дресслера	1 (3,8 %)	2 (7,1 %)
блокада ножек пучка Гиса	1 (3,8 %)	4 (14,3 %)
АВ-блокада II ст.	1 (3,8 %)	-
Стенокардия при выписке	-	4 (14,3 %)*

Примечание: * — $p < 0,05$.

кой эффективности госпитальной ТЛТ препаратом алтеплаза по ускоренной схеме введения.

Выводы

ТЛТ в раннем периоде улучшает клиническое течение ИМ: способствует скорейшему купированию симптомов ИМ и СН.

Литература

1. Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и др. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включённых в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС за период с 01.01.2009 по 31.01.2009.
2. Руда М.Я. Организация помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах. Доклад на Всероссийской конференции "Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности". Москва, 3 июня 2008 г.
3. Hasai D, Begar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 15: 1190-201.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.

Поступила 28/02-2011