

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.61-008.64

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ*

М.В. Мензоров, А.М. Шутов,
И.В. Морозова, А.С. Цормутян, О.Ф. Прокина

Ульяновский государственный университет

В работе произведена оценка частоты и выраженности ОПП у больных ОИМпST, которым выполнялся тромболизис фибринспецифическими и фибриннеспецифическими препаратами. Обнаружено, что четверть больных ОИМпST, которым выполнялась тромболитическая терапия, имеют острое повреждение почек. При использовании с целью реперфузии стрептокиназы отмечается более высокая частота и тяжесть ОПП по сравнению с использованием альтеплазы. Вероятно, это связано с развитием гипотонии на фоне введения фибриннеселективного тромболитика. Среди больных ОИМпST с ОПП 2–3 стадий внутригоспитальная летальность выше, чем у остальных пациентов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, Рекомендации KDIGO, острое повреждение почек, стрептокиназа, альтеплаза.

Введение. Использование тромболитической терапии (ТЛТ) является важной стратегией реперфузии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), особенно там, где чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не может быть доступным в пределах рекомендуемых сроков [13]. Выделяют 2 основные группы тромболитиков: фибриннеселективные (фибриннеспецифические) и фибринселективные (фибринспецифические) препараты [1]. Из многочисленных фибринселективных тромболитиков Европейское общество кардиологов считает целесообразным в лечении ОИМпST использовать альтеплазу, ретеплазу и тенектеплазу, из неселективных – стрептокиназу [13]. В отличие от использования фибринспецифических тромболитиков введение стрептокиназы может сопровождаться

артериальной гипотензией, причем частота ее возникновения зависит от скорости введения и достигает 54 % [8, 23], что связывают с образованием брадикинина [5]. Между тем гипотония является одним из факторов риска развития острого кардиоренального синдрома [10], а наибольшая частота острого повреждения почек (ОПП) наблюдается именно у больных ОИМпST, осложненным кардиогенным шоком – в 55 % случаев [6, 11]. При этом в доступной литературе не обнаружено исследований по сравнению частоты ОПП у больных ОИМпST в связи с использованием различных групп тромболитических препаратов.

Цель исследования. Оценка частоты и выраженности ОПП у больных ОИМпST, которым выполнялся тромболизис фибринспецифическими и фибриннеспецифическими препаратами.

Материалы и методы. Обследовано 292 больных ОИМпST, которым в 2008–2012 гг. в отделении неотложной кардиологии Цен-

* Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 14.В37.21.1119 от 14.09.12) на 2009–2013 гг.

тральной городской клинической больницы г. Ульяновска была выполнена ТЛТ. При этом у 170 (58 %) пациентов применялась стрептокиназа (Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», Республика Беларусь), а у 122 (42 %) – альтеплаза (Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия). Мужчин было 227 (78 %), женщин – 65 (22 %), средний возраст больных составил 58 ± 11 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Коронарография в период госпитализации являлась критерием исключения из исследования.

Протокол обследования был утвержден этическим комитетом ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». В исследование включали больных, подписавших информированное согласие.

Диагностику ОИМпСТ, наличие показаний и противопоказаний для проведения ТЛТ, оценку ее эффективности осуществляли согласно Рекомендациям ВНОК [2]. Тяжесть

острой сердечной недостаточности (ОСН) оценивали по Т. Killip. ОПП диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO – в случае роста креатинина сыворотки до 26,5 мкмоль/л и выше в течение 48 ч или в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем [17]. Мы не располагали информацией о креатинине сыворотки до заболелания, поэтому исходным считали уровень креатинина сыворотки, взятой у больного в момент госпитализации (до проведения ТЛТ). В случае повышения креатинина сыворотки до 26,5 мкмоль/л и более или в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным уровнем регистрировали I стадию тяжести ОПП, при увеличении в 2–2,9 раза – II стадию, в 3 и более раза или выше 353,6 мкмоль/л – III стадию. Диагностика ОПП по диурезу не осуществлялась, поскольку ни у одного из обследованных нами пациентов не было показаний для катетеризации мочевого пузыря, в связи с чем почасовой контроль диуреза был невозможен.

Таблица 1

Характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Значение
Больные:	292
мужчины	227 (78 %)
женщины	65 (22 %)
Возраст, лет	58 ± 11
Тромболитик:	
стрептокиназа	170 (58 %)
альтеплаза	122 (42 %)
ИБС в анамнезе	118 (41 %)
Длительность анамнеза ИБС, лет	4 (ИКР: 0,5–15)
Инфаркт миокарда в анамнезе	44 (15 %)
Артериальная гипертензия в анамнезе	213 (73 %)
Длительность артериальной гипертензии, лет	10 (ИКР: 2–20)
Тяжесть ОСН по Т. Killip при поступлении:	
I класс	135 (46 %)
II класс	132 (45 %)
III класс	7 (3 %)
IV класс	18 (6 %)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	$74,3 \pm 27,62$
Скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м ²	50 (17 %)
Шкала Grace: риск смерти в период госпитализации, %	3 (ИКР: 1–16)
Шкала Grace: риск смерти в течение 6 мес., %	7 (ИКР: 2–28)

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при их нормальном распределении по критерию t Стьюдента для несвязанных переменных или по критерию Вилкоксона, если распределение отличалось от нормального. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Kendall tau). Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали χ^2 Пирсона. Для исследования связи бинарного признака с несколькими количественными и качественными признаками использовали логистический регрессионный анализ. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; в противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 перцентиль – 75 перцентиль. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Время от появления клинической картины заболевания до момента госпитализации составило 2,5 ч (ИКР: 1,67–4,00), причем в срок до 6 ч госпитализированы 256 (88 %) больных. ТЛТ была

эффективна у 213 (73 %) пациентов. Только у 25 (9 %) пациентов при поступлении тяжесть ОИМ соответствовала III и IV классам по Killip. Не обнаружено достоверных различий между группами больных, где в качестве ТЛТ использовалась стрептокиназа или альтеплаза, ни в тяжести ОИМ по Killip ($\chi^2=0,05$; $p=0,81$), ни в эффективности ТЛТ ($\chi^2=1,14$; $p=0,28$).

Креатинин сыворотки в момент госпитализации составил 99,30 (ИКР: 84,00–117,00) мкмоль/л, через 48 ч – 109,00 (ИКР: 97,90–129,30) мкмоль/л. ОПП по креатинину диагностировано у 72 (25 %) больных, из них 60 (35 %) пациентам вводилась стрептокиназа и 12 (10 %) подвергнуты ТЛТ альтеплазой. При этом частота ОПП по креатинину на фоне введения стрептокиназы была достоверно выше, чем при использовании альтеплазы ($\chi^2=15,75$; $p=0,0001$) (рис. 1). У 49 (29 %) пациентов, подвергнутых ТЛТ стрептокиназой, диагностирована 1 стадия, у 9 (5 %) – 2 стадия и у 2 (1 %) – 3 стадия ОПП. У 9 (7 %) больных, которым вводилась альтеплаза, верифицирована 1 стадия, у 3 (2 %) – 2 стадия ОПП (рис. 2). При этом тяжесть ОПП по креатинину у больных, подвергнутых ТЛТ стрептокиназой, была достоверно выше ($\chi^2=14,93$; $p=0,0001$).

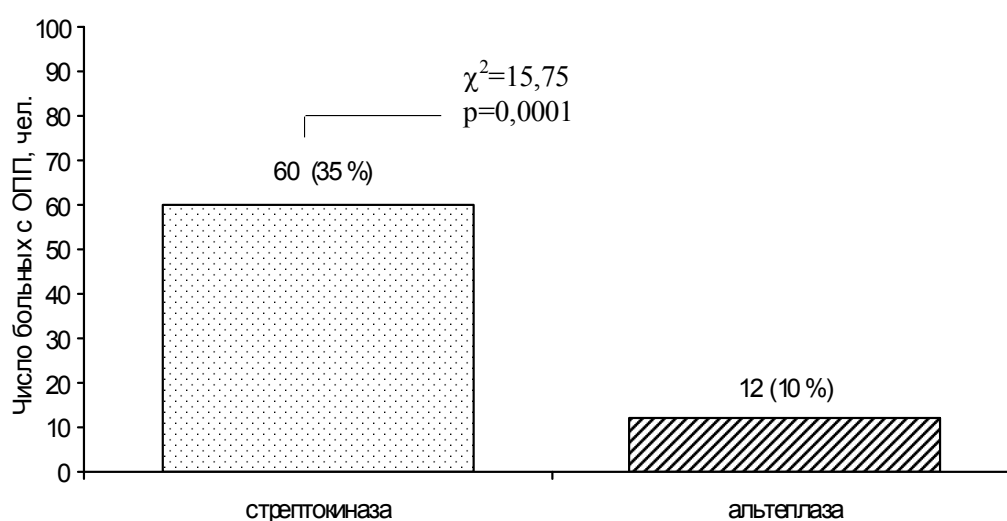


Рис. 1. Частота острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании в качестве тромболитика альтеплазы или стрептокиназы

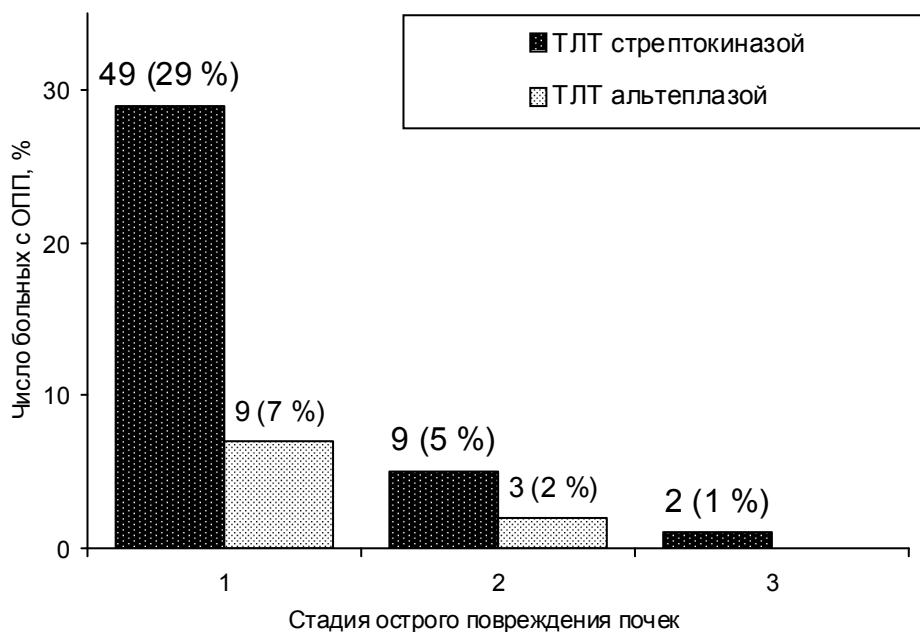


Рис. 2. Тяжесть острого повреждения почек у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при использовании в качестве тромболитика альтеплазы или стрептокиназы

Логистический регрессионный анализ показал, что развитие острого повреждения почек, независимо от пола, возраста, времени от возникновения клинической картины до момента госпитализации и тяжести ОНЧ, было ассоциировано с введением стрептокиназы (относительный риск 2,25; 95 % ДИ 1,36–

4,76; $p=0,004$). При этом снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. во время введения стрептокиназы наблюдалось чаще – у 26 (15 %) больных, чем при введении альтеплазы – у 5 (4 %) ($\chi^2=9,38$; $p=0,002$) (рис. 3).

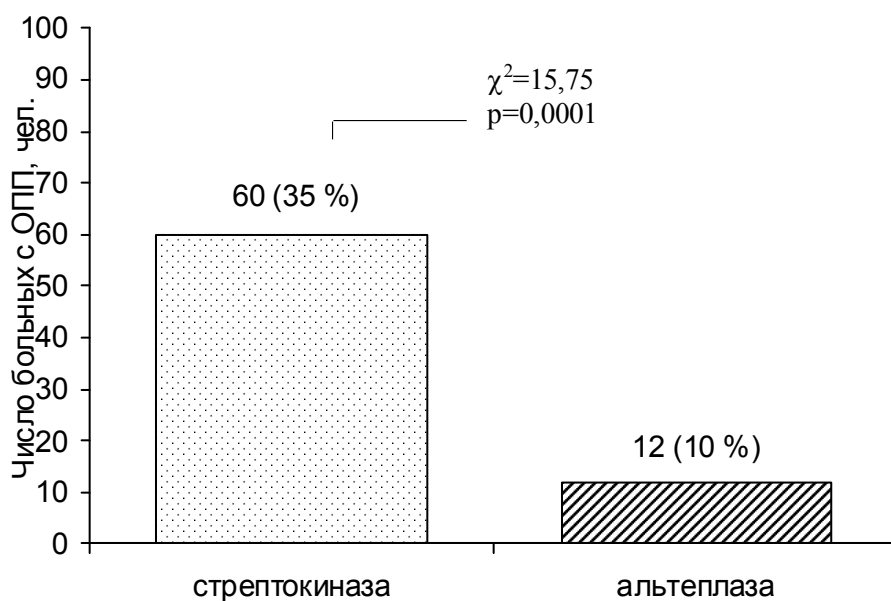


Рис. 3. Частота гипотонии на фоне введения альтеплазы или стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В период госпитализации умерло 18 (6 %) больных. Внутригоспитальная летальность была выше у больных со 2–3 стадиями ОПП, чем у остальных пациентов ($\chi^2=9,65$; $p=0,002$).

Острое повреждение почек является частым осложнением и наблюдается примерно у 5 % госпитализированных больных [7]. Ежегодные расходы здравоохранения США, связанные с лечением ОПП, составляют около 10 млрд долларов [7, 20]. Частота ОПП у больных острым инфарктом миокарда зависит от критериев диагностики, контингента больных и достигает 55 % [3, 4, 6, 11, 16, 19, 22]. Развитие ОПП у больных ОИМ связано с изменением системной и почечной гемодинамики, воздействием рентген-контрастных препаратов, воспалением и др. факторами [10]. ОПП ведет к повышению летальности во время госпитализации и в течение полугода, года, трех, пяти и десяти лет после ОИМ, причем чем тяжелее ОПП, тем выше вероятность смерти [4, 16, 19, 22].

Современная стратегия реперфузии у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST предполагает использование чрескожного коронарного вмешательства и тромболитической терапии [2, 13]. Большинство исследований по оценке частоты ОПП у больных ОИМпST выполнено на пациентах, подвергнутых ЧКВ. Обязательное использование в этом случае рентген-контрастных препаратов может у 1–44 % больных вести к развитию контраст-индуцированной нефропатии [9, 12, 21], являющейся одной из трех наиболее значимых причин ОПП [17]. Так, анализ результатов лечения 59 970 больных острым инфарктом миокарда в 383 госпиталях США показал, что ОПП диагностируется у 16,1 % пациентов, при этом ангиография выполнялась в 96 % случаев [22].

Исследования по оценке частоты ОПП у больных ОИМпST, подвергнутых ТЛТ, единичны. Так, по данным M.J. Kim и соавт., только у 3 (3 %) из 114 больных азиатской расы диагностировано ОПП после тромболиза [15]. При этом частота ОПП в зависимости от используемого тромболитического агента не анализировалась. По нашим дан-

ным, при использовании стрептокиназы острое повреждение почек развивалось достоверно чаще, чем при применении альтеплазы. Возможно, это связано с тем, что при введении стрептокиназы чаще регистрировалось снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. – у 15 % пациентов. Так, по результатам исследования ASK-ROMANIA, гипотония, индуцированная введением стрептокиназы, развивалась у 44,5 % больных ОИМпST [23]. По данным S. Torres и соавт., на фоне введения стрептокиназы в режиме 1,5 млн единиц за 1 ч внутривенно у 86 % пациентов с ОИМ систолическое артериальное давление снижалось на 15 %, а у 54 % пациентов – ниже 90 мм рт. ст. [8]. На фоне введения альтеплазы, по нашим данным, снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. наблюдалось только у 4 % пациентов. По данным литературы, частота гипотензии для данного тромболитика составляет 3–5 % [14, 18].

Следует отметить, что гипотония является предиктором развития ОПП [17]. Так, у больных инфарктом миокарда при наличии кардиогенного шока ОПП развивается в 9 раз чаще, чем даже в случае развития клинической смерти с последующей успешной реанимацией пациента [11]. Более того, в крупномасштабном исследовании GUSTO у пациентов, получавших терапию альтеплазой, кардиогенный шок в стационаре развился в 5,5 % случаев, а в группе больных, леченных стрептокиназой, – в 6,9 % [24].

Между тем, в зависимости от эффективности ТЛТ, после ее проведения необходимо либо «спасающее» ЧКВ, либо выполнение коронарографии в срок от 3 до 24 ч [13]. В этой ситуации очень важно знать исходное состояние функции почек перед введением рентген-контрастного вещества. Кроме того, своевременная диагностика открывает возможности для лечения ОПП (коррекция гидратации, исключение нефротоксичных препаратов и т.д.), что будет вести к улучшению прогноза пациентов [17].

Заключение. Четверть больных ОИМпST, которым выполнялась тромболитическая терапия, имеют острое повреждение почек. При использовании с целью реперфу-

зии стрептокиназы отмечается более высокая частота и тяжесть ОПП по сравнению с альтеплазой. Вероятно, это связано с развитием гипотонии на фоне введения фибриннеселективного тромболитика. Среди больных ОИМпСТ с ОПП 2–3 стадий внутригоспитальная летальность выше, чем у остальных пациентов.

1. Константинова Е. В. Тромболитики при остром инфаркте миокарда / Е. В. Константинова, А. В. Магнитский, Н. А. Шостак // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 58–62.

2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (прил. 1).

3. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда и эффективность тромболитической терапии / М. В. Мензоров [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 5. – С. 8–12.

4. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / М. В. Мензоров [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 41–47.

5. Явелов И. С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда / И. С. Явелов // Фарматека. – 2003. – № 6. – С. 14–24.

6. Acute kidney injury in ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock at admission / G. Marenzi [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. 438–444.

7. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients / G. M. Chertow [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 3365–3370.

8. Arterial blood pressure behavior during the administration of intravenous streptokinase, in patients with acute myocardial infarction / S. Torres [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 2001. – Vol. 20. – P. 147–152.

9. Berns A. S. Nephrotoxicity of contrast media / A. S. Berns // Kidney Int. – 1989. – Vol. 36. – P. 730–740.

10. Cardiorenal syndrome / C. Ronco [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1527–1539.

11. Chua H. R. Acute kidney injury after cardiac arrest / H. R. Chua, N. Glassford, R. Bellomo // Resuscitation. – 2012. – Vol. 83, № 6. – P. 721–727.

12. Contrast-induced nephropathy among Israeli-hospitalized patients: incidence, risk factors, length of stay and mortality / L. Shema [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2009. – Vol. 11, № 8. – P. 460–464.

13. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // European Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.

14. Evaluation and comparison of the adverse effects of streptokinase and alteplase / J. E. Tisdale [et al.] // Pharmacotherapy. – 1992. – Vol. 12, № 6. – P. 440–444.

15. Impact of acute kidney injury on clinical outcomes after ST elevation acute myocardial infarction / M. J. Kim [et al.] // Yonsei Med. J. – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 603–609.

16. In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 150. – P. 330–337.

17. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // Kidney International Supplements. – 2012. – Vol. 2. – P. 5–138.

18. Linnik W. Associated reactions during and immediately after rtPA infusion / W. Linnik, J. E. Tintinalli, R. Ramos // Ann. Emerg. Med. – 1989. – Vol. 18, № 3. – P. 234–239.

19. Long-term Prognosis of Acute Kidney Injury After Acute Myocardial Infarction / C. R. Parikh [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 987–995.

20. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis / S. G. Coca [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53. – P. 961–973.

21. Rudnick M. R. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? / M. R. Rudnick, S. Goldfarb, J. Tumlin // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 261–262.

22. Short-term outcomes of acute myocardial infarction in patients with acute kidney injury: a report from the national cardiovascular data registry / C. S. Fox [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125, № 3. – P. 497–504.

23. Streptokinase-induced hypotension has no detrimental effect on patients with thrombolytic treatment for acute myocardial infarction. A substudy of the Romanian Study for Accelerated Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ASK-ROMANIA) / G. Tatu-Chioiu [et al.] // Rom. J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 42, № 3. – P. 557–573.

24. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 673–682.

ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WHEN USING DIFFERENT THROMBOLYTIC AGENTS

M.V. Menzorov, A.M. Shutov,
I.V. Morozova, A.S. Tsormutyan, O.F. Prokina

Ulyanovsk State University

The purpose of this study was to examine the incidence of the acute kidney injury (AKI), defined by the KDIGO Clinical Practice Guideline in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, undergoing pharmacological reperfusion different thrombolytic agents. According to KDIGO criteria, 25 % patients had AKI detected by basal serum creatinine. When used to reperfusion streptokinase have a higher frequency and severity of AKI compared with alteplase. This is probably due to the development of hypotension with administration of streptokinase. In patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, severe AKI associated with a poor prognosis.

Keywords: ST-segment elevation acute myocardial infarction, KDIGO Clinical Practice Guideline, acute kidney injury, streptokinase, alteplase.