

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

С.Е. Головенкин, В.А.Шульман, В.В. Радионов, Т.М. Парфенова

Красноярская государственная медицинская академия,

ректор – д.м.н., проф. И.П.Артюхов

**Резюме.** В статье приведена историческая справка по вопросу использования тромболитической терапии для лечения больных острым инфарктом миокарда, проанализированы результаты международных многоцентровых исследований использования различных тромболитических препаратов, а также собственные результаты сравнения эффективности тромболитических препаратов альтеплазе и стрептокиназы в различных по тяжести группах больных острым инфарктом миокарда.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, альтеплазе, стрептокиназа, летальность, сердечная недостаточность, ре-инфаркт.

Инфаркт миокарда (ИМ) является основной причиной смертности лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, и во многом определяет сохраняющуюся на высоком уровне смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время является общепризнанным, что ранняя тромболитическая терапия (ТЛТ) является наиболее патогенетически обоснованным способом лечения больных острым ИМ. Первые сообщения об использовании тромболитических препаратов (ТЛП) (стрептокиназы и фибринолизина) с целью тромболизиса при ИМ появились в США в конце 50-начале 60-х годов XX столетия [2, 8, 10]. Однако широкого развития это направление тогда не получило. Современная «эра тромболизиса» началась во второй половине 70-х годов. В 1976г. сотрудники ВКНЦ АМН СССР (Л.С.Матвеева, А.В.Мазаев, К.Е.Саргин, Г.В.Садовская, М.Я.Руда) под руководством академика Е.И.Чазова продемонстрировали возможность растворения тромба при инфаркте миокарда путём внутрикоронарного введения фибринолизина[6]. А в 1979г. К.Р.Rentrop et. al. (14). сообщили об успешном внутрикоронарном применении стрептокиназы при лечении больных острым инфарктом миокарда. В 1983г. R. Schroder [16] опубликовал результаты своих исследований, позволяющие сказать, что внутривенное введение стрептокиназы (в дозе 1,5 млн. ЕД в течение часа) позволяет эффективно восстанавливать коронарный кровоток у больных ИМ. Эти данные были подтверждены впоследствии в нескольких рандомизированных исследованиях, в которых сравнивалась эффективность внутрикоронарного и внутривенного введения стрептокиназы [7, 15, 17, 21]. После опубликования этих работ внутривенный способ введения ТЛП при остром ИМ стал стандартным методом лечения, а внутрикоронарный – основным методом научных разработок.

С тех пор прошло уже более двадцати лет. 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.

Применяемые в настоящее время тромболитические препараты по своему механизму действия разделяются на две большие группы: плазменные и тканевые активаторы плазминогена. Среди плазменных активаторов плазминогена наиболее часто используется стрептокиназа, среди тканевых – альтеплаза (актилизе). При сравнении эффективности этих тромболитических препаратов (ТЛП) в ряде исследований (TIMI-1, GISSI-2, ISIS-3) не было получено существенных различий в госпитальной летальности [9, 11, 18, 21]. В то же время, масштабное исследование GUSTO, которое закончилось в 1993 году, показало меньшую летальность больных ОИМ, леченых альтеплазой, в сравнении со стрептокиназой [19, 22]. Согласно этому исследованию при лечении альтеплазой удавалось сохранить 10 жизней на 1000 больных ОИМ, в сравнении с лечением стрептокиназой. Различие было хотя и достоверным, но сравнительно небольшим, вследствие этого, учитывая большую стоимость альтеплазе, применение этого препарата в настоящее время в значительной мере ограничено. В то же время до последнего времени отсутствовали попытки дифференцированного подхода в назначении этих препаратов, выявления тех групп больных, назначение которым альтеплазе было бы наиболее эффективным и потому оправданным.

В связи с этим нами была сделана попытка сравнения эффективности альтеплазе и стрептокиназы в различных по тяжести группах больных ОИМ. Для определения тяжести ОИМ был использован один из интегральных его прогностических индексов исходов ОИМ – индекс Пила (1, 4, 13). Это один из наиболее простых прогностических индексов, включающий 8 показателей (пол, возраст, коронарный анамнез пациента, наличие при поступлении недостаточности кровообращения, нарушений ритма и проводимости, изменения комплекса QRS на ЭКГ). Индекс Пила может быть быстро вычислен врачом при госпитализации больных ОИМ в клинику или на догоспитальном этапе [1]. Исследование было ретроспективным, т. е. анализ проводился после выписки больных из стационара.

### **Материалы и методы**

Всего для анализа было взято 650 больных ОИМ, которые были разделены на 3 группы. В 1 группу было включено 183 больных, леченых альтеплазе (актилизе), во 2-ю – 232, леченых стрептокиназой (СК), в 3-ю - 235, которым тромболитическая терапия(ТЛТ) не проводилась (из-за отсутствия в момент их госпитализации тромболитического препарата в клинике). Показаниями для выполнения ТЛТ являлись: непрерывный ангинозный приступ

>30 минут; время от начала симптомов ОИМ не более 6 часов; элевация сегмента ST на 1 мм и более как минимум в двух отведениях от конечностей и в V<sub>4-6</sub> или на 2 мм и более в отведениях V<sub>1-3</sub> или, вновь возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса. Противопоказаниями к ТЛТ считались: желудочно-кишечное кровотечение в течение последних 6 недель; геморрагический инсульт в течение последних 6 месяцев; тяжелая неконтролируемая гипертензия (АД >180/110 мм рт. ст.); тяжелые хирургические вмешательства или серьезная травма в течение последних 6 недель; острый геморрагический панкреатит; проведение тромболитической терапии стрептокиназой в предшествующие 2 года (противопоказание для введения СК).

Все больные перед ТЛТ получили 250 мг аспирина. До начала ТЛТ вводился болюс гепарина 5000 ЕД с последующей внутривенной инфузией гепарина под контролем АЧТВ в течение 48 часов (начальная скорость введения гепарина составляла 1000 ЕД/ч). ТЛТ проводилась СК (фирмы "Aventis") методом внутривенной инфузии 1500000 ЕД препарата в течение 30 минут или альтеплазой (актилизе фирмы «Boehringer Ingelheim») 100 мг методом внутривенной инфузии в течение 90 минут. Кроме того, больные всех трех групп за период госпитализации получали бета-адреноблокаторы, антиагреганты, нитраты, ингибиторы АПФ, препараты калия.

Больные каждой из групп были разделены на 3 подгруппы по величине прогностического индекса Пила. В подгруппы А вошли больные с величиной прогностического индекса Пила 1-8, в подгруппы Б – 9-16 баллов и в подгруппы В – > 16 баллов (табл. 1-3).

*Таблица 1*

***Характеристика больных в подгруппах низкого риска по коронарному прогностическому индексу Пила***

Признаки	Характеристика признаков в исследуемых подгруппах		
	Низкого риска актилизе (n=75)	Низкого риска СК (n=60)	Низкого риска сравнения (n=59)
Мужчины	68(90,7%)	53(88,3%)	49(83,1%)
Женщины	7(9,3%)	7(11,7%)	10(16,9%)
Возраст (лет), M±m	47,4±7,5	50,4±9,2	52,6±9,8
Время от начала симптомов (час), M±m	2,5±1,4	2,6±1,0	3,0±1,4
КПИ Пила (баллы), M±m	5,0±2,3	6,1±2,0	5,6±2,1

Таблица 2

**Характеристика больных в подгруппах среднего риска по коронарному прогностическому индексу Пила**

Признаки	Характеристика признаков в исследуемых подгруппах		
	Среднего риска актилизе (n=78)	Среднего риска СК (n=132)	Среднего риска сравнения (n=123)
Мужчины	57(73,1%)	84(63,6%)	77(62,6%)
Женщины	21(26,9%)	48(36,4%)	46(37,4%)
Возраст (лет), М±m	55,1±11,1	60,7±11,9	63,3±9,2
Время от начала симптомов (час), М±m	2,4±1,2	2,2±1,0	3,0±1,5
КПИ Пила (баллы), М±m	11,1±1,9	12,6±2,2	12,8±2,2

Таблица 3

**Характеристика больных в подгруппах высокого риска по коронарному прогностическому индексу Пила**

Признаки	Характеристика признаков в исследуемых подгруппах		
	Высокого риска актилизе (n=30)	Высокого риска СК (n=40)	Высокого риска сравнения (n=53)
Мужчины	21(70,0%)	26(65,0%)	30(56,6%)
Женщины	9(30,0%)	14(35,0%)	23(43,4%)
Возраст (лет), М±m	62,5±9,1	67,3±7,6	67,4±7,0
Время от начала симптомов (час), М±m	2,7±1,4	2,6±1,1	2,9±1,6
КПИ Пила (баллы), М±m	19,0±2,5	20,1±3,1	19,9±3,0

Как видно из таблиц 1–3, существенных клинических различий между подгруппами низкого риска в различных подгруппах, а также соответственно среднего и высокого риска не наблюдалось. Это дало нам основание для проведения сравнения клинических исходов больных ОИМ, леченых актилизе, стрептокиназой, а также без ТЛТ в одноименных подгруппах риска. При сравнении учитывались: госпитальная летальность, возникновение нефатального реинфаркта, сердечной недостаточности и постинфарктной стенокардии.

## Результаты и обсуждение

В подгруппе А (КПИ Пила 1-8 баллов) при лечении актилизе летальных случаев не было, после ТЛТ СК умер один (1,7%) больной, в группе сравнения, где ТЛТ не проводилась, смерть наступила тоже у одного (1,7%). Различия в летальности были статистически недостоверными ( $p > 0.2$ ). В подгруппе Б (КПИ Пила 9-16 баллов) достоверных различий в летальности при применении разных тромболитиков не было. Так, при введении актилизе умерло двое (2,6%) больных, а при лечении СК – трое (2,3%) ( $p > 0.2$ ). Однако, как введение актилизе, так и СК достоверно снижало летальность в сравнении с группой сравнения, где умерло 13 (10,6%) больных ( $p < 0,05$ ). В подгруппе В умерло четверо (28,6%) больных, пролеченных актилизе, 20 (50,0%) - СК и 24 (45,3%) в группе сравнения. Введение актилизе достоверно снизило летальность в сравнении как с ТЛТ СК, так и без нее ( $p < 0,05$ ). В то же время, летальность больных ОИМ, пролеченных СК, достоверно не отличалась от летальности - группы сравнения.

Анализ развития нефатального ре-инфаркта в подгруппе А показал, что частота этого осложнения достоверно не отличается в группах с ТЛТ актилизе, СК и без ТЛТ. При проведении ТЛТ актилизе ре-инфаркт развился у трех (4,0%) пациентов, при ТЛТ СК – у 1 (1,7%), без ТЛТ – у 1 (1,7%) ( $p > 0.2$ ). В подгруппе Б при лечении актилизе нефатальные ре-инфаркты развились у 14 (18,4%) из 76 выживших больных, при введении СК - у 12 (9,3%), а в группе сравнения - у 10 (8,8%). Частота ре-инфарктов в группе больных, леченных актилизе, оказалась достоверно выше в сравнении с группой сравнения ( $p < 0,05$ ), и недостоверно выше, в сравнении с группой СК ( $p > 0,1$ ). В подгруппе В, среди выживших 23 больных, при лечении актилизе нефатальный ре-инфаркт развился у 4 (17,4%). В группе СК у 5 из 20 (25,0%), а в группе сравнения - у 5 (17,2%) из 29 больных. Различия статистически недостоверны.

При анализе развития сердечной недостаточности у больных ОИМ в подгруппе А после ТЛТ актилизе СН не было. Тогда как после лечения СК у 4 (6,8%) больных развилась СН, без применения ТЛТ - у 5 (8,5%). ТЛТ актилизе достоверно снижала развитие СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с терапией СК ( $p < 0.05$ ) и группой сравнения, где тромболитики не вводились ( $p < 0.05$ ). Не приводила ТЛТ СК к снижению СН у больных ОИМ низкого риска в сравнении с группой сравнения ( $p > 0.2$ ). В подгруппе Б после лечения актилизе СН возникла у 6 (8,3%) больных. Это достоверно ниже, т.к. в группе ТЛТ СК СН развилась у 22 (17,1%) ( $p < 0,01$ ), а - сравнения без ТЛТ – у 33 (30,0%) ( $p < 0,05$ ). Применение СК для ТЛТ, по отношению к группе сравнения больных, не получивших ТЛТ, так же привело к достоверному снижению возникновения СН. В подгруппе В после лечения актилизе СН наблюдалась у 9 (39,1%) больных, СК - у 9 (45%), а в группе сравнения - у

12(41,3%). Несмотря на снижение СН при лечении актилизе, в сравнении с СК и группой сравнения, различия не были статистически достоверными.

При анализе развития постинфарктной стенокардии у больных ОИМ в подгруппе А (пролеченных актилизе) ангинозные боли в груди при выписке сохранялись только у 1(1,3%) больного. При лечении СК стенокардия регистрировалась у 6 (10,2%) больных, а в группе сравнения - у 7(12,1%). Проведение ТЛТ актилизе достоверно снижало вероятность возникновения постинфарктной стенокардии как по отношению к группе ТЛТ СК ( $p<0,05$ ), так и с группой сравнения ( $p<0,05$ ). Достоверных различий по частоте возникновения постинфарктной стенокардии в группе ТЛТ СК и группе сравнения не выявлено ( $p>0,2$ ). В подгруппе Б применение СК для ТЛТ достоверно снижало вероятность появления постинфарктной стенокардии по отношению к группе сравнения. Так при лечении СК, стенокардия при выписке сохранялась у 11(8,5%) больных, а в группе сравнения - у 19(17,4%) ( $p<0,05$ ). При лечении актилизе имелась тенденция к снижению постинфарктной стенокардии (13,2%), по отношению к группе сравнения (17,2%), Однако, эти различия не достигли статистической значимости ( $p>0,1$ ). В подгруппе В постинфарктная стенокардия при выписке сохранялась у 7(30,4%) больных из группы актилизе, у 4(20,0%) - СК и у 7(23,3%) - группы сравнения. Различия в частоте возникновения данного осложнения не были статистически достоверными.

Проведение ТЛТ у больных ОИМ в целом приводило к увеличению числа геморрагических осложнений. В группе больных без ТЛТ было лишь в 2 (0,9%) случаях кровотечение (причём оба – малые кровотечения (по ТИМІ), т.е. не требующие введения кровезаменителей и прекращения антитромботической терапии). Это достоверно меньше, чем в группе актилизе – у 20(10,9%) больных ( $p<0,05$ ) и СК – 22(9,5%) пациента ( $p<0,05$ ). При использовании для ТЛТ актилизе 18(9,8%) больных наблюдались малые (по ТИМІ) кровотечения и у 2(1,1%) – значительные. В группе пролеченных СК у 20(8,6%) больных развились малые (по ТИМІ) геморрагии и у 2(0,9%) – большие.

Таким образом, в подгруппе В (высокого риска) применение актилизе, в сравнении со СК и больными без ТЛТ, позволило достоверно снизить летальность, не изменив частоты возникновения нефатального ре-инфаркта, сердечной недостаточности и постинфарктной стенокардии.

В подгруппе Б (среднего риска) применение актилизе и СК достоверно снижало летальность, и уменьшало развитие сердечной недостаточности в госпитальный период. Однако, при применении актилизе, в сравнении со СК, достоверно чаще возникал нефатальный ре-инфаркт.

В подгруппе А (низкого риска) применение для ТЛТ и актилизе и СК не позволило достоверно снизить летальность и уменьшить частоту возникновения нефатального реинфаркта. Однако, в отличие от СК, применение актилизе позволило достоверно снизить частоту возникновения сердечной недостаточности и постинфарктной стенокардии.

Наше исследование подтверждает тот факт, что применение ТЛТ в сравнении с группой, где ТЛТ не применялась, оказывает положительное влияние на снижение летальности и улучшение качества жизни больных ОИМ. Однако, учитывая различную стоимость тромболитических препаратов, актуальным является вопрос выбора тромболитика для каждого конкретного больного. Альтеплаза и СК имеет различную стоимость. Так, тромболизис альтеплазой (актилизе фирмы «Boehringer Ingelheim») оценивается в 1100 Евро, а СК (фирмы «Sanofi-Aventis») — в 4,5 раза меньше – 240 Евро [3, 5]. Поэтому актуален не только клинический анализ сравнительной эффективности этих препаратов, но и фармако-экономический.

В подгруппе В (высокого риска) применение актилизе, в отличие от СК, позволяет снизить летальность. При подсчете [5, 12] выяснено, что на каждых 4 больных высокого риска, пролеченных актилизе, удаётся спасти жизнь одному. Таким образом, финансовые затраты на спасение 1 больного ОИМ высокого риска составят 4400 Евро. Применение СК у больных этой подгруппы нецелесообразно, т.к. это не приведёт к снижению летальности. В подгруппе Б (среднего риска) и актилизе и СК достоверно снижали летальность в сравнении с больными, где ТЛТ не проводилась. Анализ показал, что проведение ТЛТ (независимо от выбора тромболитика) у каждых 12 больных ОИМ в подгруппах среднего риска позволяет избежать одной смерти. Расходы для сохранения одной жизни при использовании СК составят 2880 Евро, при применении актилизе – 13200 Евро. Таким образом, у больных ОИМ среднего риска для ТЛТ экономически целесообразнее применять СК.

Таким образом, выбор препарата при проведении тромболитической терапии больным ОИМ необходимо осуществлять с учетом тяжести состояния по коронарному прогностическому индексу Пила. Больным высокого риска по КПИ Пила (17 баллов и более) рекомендуется применение актилизе, поскольку только этот тромболитический препарат достоверно снижает госпитальную летальность у данной категории больных. Больным среднего риска по КПИ Пила (9-16 баллов) рекомендуется применение стрептокиназы, поскольку этот препарат у данной категории больных снижает госпитальную летальность так же как и актилизе, имея гораздо меньшую стоимость. У больных ОИМ низкого риска по КПИ Пила (1-8 баллов) ТЛТ не оказывает влияния на летальность. Однако актилизе, в отличие от СК, достоверно уменьшает количество случаев СН и постинфарктной

стенокардии и поэтому может быть рекомендована для применения у этой категории больных.

### Литература

1. Алперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство / Пер. с англ. – М.: практика, 1994. – 255 с.
2. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. – Киев: Феникс, 1998. – 184с.
3. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. – Киев: Феникс, 2001.– 451с.
4. Ступелис И.Г. Прогнозирование в кардиологии.–Вильнюс: минтис, 1971. – 163 с.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. – М.: медиа Сфера, 1998. – 352с.
6. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. Внутрикoronарное назначение фибринолизина при остром инфаркте миокарда // Терапевт. арх. – 1976. – №4. – С.8-10.
7. Alderman E.L, Jutzy K.R., Berte L.E. et al. Randomized comparison of intravenous versus intracoronary streptokinase for myocardial infarction. // Am. J. Cardiol. – 1984. Vol. 54. – P. 14-19.
8. Bolton H.E., Tapia F.A., Cabral H. et al. Removal of acute coronary thrombus with fibrinolysin – in vivo experiment. A preliminary report on the use of fibrinolytic agents in the treatment of acute thrombosis // JAMA. – 1961. – Vol. 175. P. 307-310.
9. Chesebro J.H., Knatterud H., Roberts R. et al. Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge // Circulation. – 1987. Vol. 76. – P. 142-154.
10. Fletcher A. P., Alkjaersig N., Smyrnoitis F. E., et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans Assoc Am Physicians. – 1958. – Vol. 71. – P. 287-295.
11. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2 // Lancet. – 1990.–Vol. 336. – P. 65-71.
12. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. // New Engl. J. Med. – 1988.–Vol. 318. – P. 1728-1733.

13. Peel A., Semple T., Wang J. et al. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction // *Brit. Heart J.* – 1962.–Vol. 24. – P. 745-760.
14. Rentrop K. P., Blanke H., Karsch K. R. et al. Acute myocardial infarction, intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase // *Clin. Cardiol.* – 1979.–Vol. 2.–P. 354-363.
15. Rogers W. J., Mantle J. A., Hood W. P. Jr. et al. Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1983. – Vol. 68. – P. 1051-1061.
16. Schroder R., Biamino G., Leitner E. R. et al. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction // *Circulation.* – 1983.–Vol. 67. – P. 536-548.
17. Taylor G. J., Milkell F. L., Moses H. W. et al. Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction in community hospitals // *Am J. Cardiol.* – 1984.–Vol. 54. – P. 256-260.
18. 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.
19. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings // *N. Engl. J. Med.* – 1985.–Vol. 312 – P. 932-936.
20. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin aspirin alone among 41.299 cases of suspected acute myocardial infarction. // *Lancet.* – 1992.–Vol. 339. – P. 759-770.
21. Valentine R. P., Pitts D. E, Brooks-Brunn J. A. et al. Intravenous versus intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* – 1985.–Vol. 55. – P. 309-312.
22. Van de Werf F., Topol E.J., Lee K.L. et al. for the GUSTO Investigator. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO Trial // *JAMA.* – 1995.–Vol. 273. – P. 1586-1591.

## **THE USE OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT**

S.E. Golovenkin, V.A. Shulman, V.V.Radionov, T.M. Parfenova

Krasnoyarsk state medical academy

The historical information concerning the problem of thrombolytic therapy use for acute myocardial infarction treatment was given in this article. The results of international multicentered researches which are connect with different trombolytic medications use and own results of comparison of trombolytic medications (alteplase, streptokinase) effectiveness in different groups of patients with different severe stage of acute myocardial infarction were analyzed.