

**Н.И. Тарасов, Д.С. Кривоносов, Е.П. Юркин,
*Э.П. Землянухин, *Т.С. Сикорская**

E-mail: cardden@mail.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST КОМБИНАЦИЕЙ С КЛОПИДОГРЕЛЕМ БИСУЛЬФАТОМ И АСПИРИНОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

*Городская клиническая станция скорой
медицинской помощи, г. Кемерово;
Кемеровская государственная медицинская
академия

Наиболее важной задачей при остром коронарном синдроме (ОКС) с подъемом сегмента ST является скорейшее восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии (ИЗА) методом тромболитической терапии (ТЛТ) или баллонной ангиопластики с одновременным назначением дезагрегантов и антикоагулянтов. Несомненны преимущества эндоваскулярных методов реперфузии ишемизированного миокарда над ферментативными у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). В то же время доступность высокотехнологичных методов лечения в нашей стране не превышает 10% от потребности, что повышает значимость ТЛТ (Беленков Ю.Н., 2006). В мировой практике считается, что при правильной организации помощи больным ИМ введение тромболитических агентов должно быть проведено в первые 90 минут от момента обращения больного за помощью (GUSTO-I, ISIS-II, ISIS-III). Применение тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе (ДГЭ) позволяет сократить время ожидания патогенетической терапии в среднем на $45,7 \pm 6,8$ мин [2,3]. Тем не менее, при существующих стратегиях ТЛТ удается достигнуть реперфузии лишь в 50-60% случаев, при этом более чем в 20% случаев после успешного тромболитизиса происходит реокклюзия коронарной артерии [4, 6, 7, 9]. Малая эффективность реперфузии и высокий риск реокклюзии при использовании ТЛТ, по мнению ряда авторов [8], обусловлены активацией тромбоцитов в ответ на введение фибринолитических препаратов. По результатам исследований ISIS-2, CLARITY доказано, что добавление к ТЛТ, проведенной в условиях стационара, аспирина и клопидогреля позволило снизить возможный риск реокклюзии коронарной артерии и соответственно, летальность от ИМ за счет влияния на тромбоцитарное звено [5, 10].

Усовершенствование принципов организации помощи больным ИМ привело к снижению летальности, особенно от нарушений ритма. Несмотря на это внебольничная летальность от острой коронарной недостаточности и ИМ остается высокой. Дальнейшее совершенствование догоспитального этапа специализированной кардиологической службы приведет к снижению смертности от этого заболевания. Углубленный анализ заболеваемости и смертности свидетельствует о значительных изменениях не только в нозологической структуре, но и в характере развития заболеваний, обращаемости за медицинской помощью и госпитализации. В первую очередь речь идет о резко возросшей роли неотложных состояний. Еще 10-15 лет назад вклад ургентных состояний в госпитализацию оценивался в 20-25%. В соответствии с этим и были разработаны рекомендации по организации скорой и неотложной помощи, нормативы структуры и штатного расписания в госпитальном звене. В течение последних 5 лет потребность в экстренной медицинской помощи (ЭМП) возросла практически в 2 раза [1]. Особенности условий оказания помощи и эволюции патологического состояния требуют выделения различных этапов оказания ЭМП, включая медицинскую помощь на месте и в процессе транспортировки (догоспитальный этап), интенсивное лечение в стационаре до стабилизации состояния и определения исхода (этап интенсивного стационарного лечения) и раннюю реабилитацию (в больничных и внебольничных условиях). Для достижения конечной цели на каждом этапе должны формулироваться свои специфические задачи и использоваться различные методы их решения.

Учитывая доказанную зависимость эффективности лечения от сроков начала специализированной терапии для большинства ургентных состояний в кардиологии, целесообразным представляется переориентация и акцентирование патогенетически обоснованных методов лечения на догоспитальный этап. В настоящее время доступным, но не изученным является использование на догоспитальном этапе комбинированной антитромботической терапии, включающей системную ТЛТ, аспирин, клопидогрель в сочетании с индивидуальным, с учетом противопоказаний, назначением бета-блокаторов и И-АПФ. Данная стратегия представляется перспективной в улучшении ближайшего и отдаленного прогноза и качества жизни больных ИМ.

Цель исследования: изучить безопасность и эффективность догоспитального использования ТЛТ стрептокиназой в комбинации с аспирином и клопидогремом бригадами скорой медицинской помощи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 46 пациентов с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST и давностью начала болевого синдрома менее 6 часов. Всем пациентам с учетом показаний и противопоказаний проводили ТЛТ стрептокиназой в дозе 750 000 МЕ болюсно в

комбинации с 250 мг аспирина. Группа А из 24 пациентов, на догоспитальном этапе вместе с аспирином получала клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, с последующей поддерживающей дозой 75 мг в сутки в стационаре. Контрольная группа В состояла из 22 пациентов, с догоспитальной ТЛТ, приемом аспирина, но без назначения клопидогреля.

По демографическим, клиническим и анамнестическим данным пациенты исследуемых групп статистически значимо не различались (табл. 1). Среднее время от начала ангинозного приступа до начала тромболитической терапии в исследуемых группах составило $198,4 \pm 89,1$ мин. В стационаре оценивали клиническое течение ИМ, развившиеся осложнения, госпитальную летальность, площадь некроза миокарда по Sylvester & Wagner, показатели внутрисердечной гемодинамики методом ЭхоКГ. Изучали состояние тромбоцитарного звена на примере определения степени и скорости АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов после ТЛТ. По всем количественным признакам были проведены проверки нормальности распределения и однородности выборок (тест Левена). При условии нормальности распределения и равенства дисперсий изучаемых признаков применялся параметрический дисперсионный анализ. При распределении, отличающемся от нормального, и/или при неоднородности выборок применялся непараметрический дисперсионный анализ (тест Краскела-Уоллиса). Различие или отсутствие различия качественных признаков было проанализировано при помощи одностороннего и двустороннего критерия статистической значимости – точного критерия Фи-

шера. Для описания относительных частот бинарных признаков использован доверительный 95%-ный интервал, в границах которого с вероятностью 0,95 находится истинное популяционное значение. Границы интервала рассчитаны по формуле:

$$\hat{p} \pm [t_{n-1, 1-\alpha/2} \sqrt{\hat{p}(1-\hat{p})/n} + 1/(2n)],$$

где $\hat{p}$ – относительная частота события, выраженная десятичной дробью, n – общее число объектов исследования в выборке, $t_{n-1, 1-\alpha/2}$ – квантиль уровня $1-\alpha/2$ t-распределения Стьюдента с $n-1$ степенью свободы, $1-\alpha$ – доверительная вероятность (95%), α – уровень риска (5%), $1/(2n)$ – поправка на непрерывность, компенсирующая ошибку, возникающую при аппроксимации биномиального распределения нормальным. При значении достигнутого уровня значимости $p > 0,05$ полагаем, что исследуемые группы статистически значимо не различаются.

Статистически значимых различий между группами по осложнениям ИМ (табл. 2) до проведения ТЛТ не зарегистрировано ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем время эффективной ТЛТ по ЭКГ (смещение сегмента ST к изолинии на 50% и более) и максимальной активности креатинфосфокиназы (КФК) для пациентов из группы В (без клопидогреля) наступило через $105,8 \pm 51,1$ мин от начала ее проведения, в группе А (с клопидогрелем) через $66,5 \pm 34,8$ мин ($p=0,0004$). Доля неэффективных случаев ТЛТ в группе В составила $18,2 \pm 7,4\%$, в группе

Таблица 1

**Характеристика больных по группам
(демографические, клинические и анамнестические данные)**

	ТЛТ (ДГЭ) без клопидогреля группа В n=22 (100%)			ТЛТ (ДГЭ) с клопидогрелем группа А n=24 (100%)			p
	М	m	ДИ	М	m	ДИ	
Возраст, годы	58,15	2,01	53,98 – 62,37	58,75	2,06	54,47 – 63,02	p=0,47
Мужчины, n (%)	13 (59)	14 (58)	p= 0,92				
Уровень А/Д (верхняя граница), мм рт.ст	137,7	5,8	120,7-144,7	125,4	5,7	113,5-137,4	p=0,89
ЧСС, уд./мин.	75,5	3,4	68,3 – 82,6	69,6	2,8	63,7 – 75,4	p= 0,64
Локализация ИМ							
Передний, n (%)	8 (36)	12 (50)	p= 0,65				
Анамнез по основному заболеванию, сопутствующие заболевания и факторы риска							
Первичный ИМ, n (%)	20 (90)			14 (58)			p= 0,59
НК по Killip II кл. и выше, n (%)	4 (18)			2 (8)			p= 0,69
Стенокардия в анамнезе, n (%)	10 (45)			12 (50)			p= 0,82
ГБ, n (%)	17 (77)			17 (70)			p= 1,0
СД, n (%)	12 (50)			10 (41)			p= 0,82
Остат. явления ОНМК, n (%)	2 (9)			0 (0)			p= 0,49
Курение, n (%)	12 (50)			10 (41)			p= 0,82

Таблица 2

Распределение пациентов исследуемых групп по осложнениям ИМ до проведения ТЛТ

Осложнения ИМ	ТЛТ (без клопидогреля) группа В n=22 (100%)		ТЛТ (с клопидогрелем) группа А n=24 (100%)		p
	n	ДИ для %*	n	ДИ для %*	
Неосложненный ИМ	2	9,1±3,5	3	12,5±4,8	p=0,82
Рефлекторный коллапс	3	12,5±4,8	7	31,8±13,1	p=0,53
Желудочковая Э/С выше I градации (Lown)	9	37,5±14,8	14	63,6±26,3	p=0,59
AV блокада выше I ст.	4	18,2±7,4	1	4,2±1,4	p=0,51
ЖТ	1	4,5±1,6	1	4,2±1,4	p=1
ФЖ	4	18,2±7,4	3	12,5±4,8	p=0,85
ПФП	0	0,0	1	4,2±1,4	p=0,64
Др. нарушения ритма и проводимости	8	36,4±15,0	7	29,2±11,5	p=0,89
НК по Killip выше II кл.	4	18,2±7,4	2	8,3±3,1	p=0,69
Разрыв миокарда	1	4,5±1,6	0	0,0	p=0,62

Таблица 3

Распределение пациентов исследуемых групп по течению ИМ в госпитальный период

Течение ИМ	ТЛТ (без клопидогреля) группа В n=22 (100%)		ТЛТ (с клопидогрелем) группа А n=24 (100%)		p
	n	ДИ для %*	n	ДИ для %*	
Желудочковая Э/С выше I градации (Lown)	5	22,7±9,3	4	16,7±6,5	p=0,8
AV блокада выше I ст.	3	13,6±5,4	0	0,0	p=0,4
ПФП	1	4,5±1,6	1	4,2±1,5	p=1
Блокада ножек	4	18,2±7,4	2	8,3±3,1	p=0,7
РП стенокардия	4	18,2±7,4	1	4,2±1,5	p=0,5
Аневризма	1	4,5±1,6	0	0,0	p=0,6
Рецидив	6	27,3±11,2	1	4,2±1,5	p=0,3
Сердечная недостаточность выше I ст.	2	9,1±3,6	0	0,0	p=0,5

А неэффективных случаев ТЛТ не было ($p=0,03$). Таким образом, сочетание системного тромболиза с двухкомпонентной антитромбоцитарной терапией (аспирин+клопидогрель) приводило к более быстрой ($p=0,0004$) и полной реперфузии ишемизированного миокарда по клиническим, лабораторным и ЭКГ - признакам.

Статистически значимых различий по частоте развития в стационаре нарушений сердечного ритма и проводимости, прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности, аневризматической деформации ЛЖ, госпитальной летальности между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 3). Вместе с тем следует отметить, что общая частота неблагоприятных событий была статистически значимо выше в группе без использования клопидогреля (28 против 9, $p<0,05$). Это подтверждает перспективность изучаемой темы и позволяет предположить, что

при включении большего числа больных будут получены статистически значимые различия по частоте отдельных видов осложнений в пользу комбинированной антитромботической терапии. Развитие кардиальных осложнений в обеих группах свидетельствует о сохраняющемся остаточном стенозе коронарных артерий после догоспитальной ТЛТ и предполагает возможность проведения эндоваскулярной реваскуляризации ИЗА по индивидуальным показаниям.

В исследуемых группах не было случаев желудочно-кишечных, геморроидальных, носовых кровотечений; у одного пациента из группы В и двух пациентов группы А отмечены незначительные гематомы в местах катетеризации локтевых вен.

При оценке размера инфаркта миокарда в исследуемых группах по Sylvester & Wagner, проведенной в госпитальный период, установлено, что средний размер очага некроза в группе В (ТЛТ без клопидогреля)

Таблица 4

Сравнительная характеристика основных показателей ЭхоКГ в исследуемых группах

Показатели ЭХО-КГ	ТЛТ ДГЭ без клопидогреля, n=21(100)			ТЛТ ДГЭ с клопидогрелем, n=23(100%)			p
	М	ДИ	m	М	ДИ	m	
ФВ, %	51,4	48,31-54,77	1,3	54	51,02-56,97	1,43	p<0,05
КДО, мл.	158,52	151,70-165,33	3,26	153,95	148,04-159,84	2,85	p<0,05
КСО, мл.	71,85	67,30-76,60	22,2	67,6	62,84-72,37	2,29	p<0,05
ЛП, см.	4,01	3,91-4,11	0,04	3,94	3,89-4,01	0,03	p<0,05

Таблица 5

Сравнительная характеристика скорости и степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в исследуемых группах

	Группа В (без клопидогреля) n=22(100)			Группа А (с клопидогрелем), n=24(100%)			p
	М	ДИ	m	М	ДИ	m	
Скорость с АДФ 1,25;%/мин	56,4	53,0 -58,0	2,3	38,2	37,0-39,5	1,6	p<0,05
Степень с АДФ 1,25;%	46,6	43,0-46,0	3,02	34,0	33,0-35,	0,8	p<0,05
Скорость с АДФ 2,5;%/мин	57,5	56,0-59,0	1,6	46,6	45,0-48,0	1,6	p<0,05
Степень с АДФ 2,5;%	52,8	52,0-57,0	5,54	50,2	47,0-55,0	5,5	p<0,05

ля) составил 11,5 %; m=3,2; ДИ 9,0-15,0 %. В группе А (ТЛТ с клопидогрелем) – М=9,2%; m=2,0; ДИ 8,0-11,0. (p< 0,05). Меньший размер некротизированного миокарда в группе А (ТЛТ+клопидогрель), вероятно, определил лучшие показатели ЭхоКГ (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ЛП), чем в группе В (табл. 4).

В результате изучения состояния тромбоцитарного звена установлено, что скорость и степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, как с АДФ 1,25, так и с АДФ 2,5 в группе А (ТЛТ с клопидогрелем), статистически значимо ниже, чем в группе В (ТЛТ без клопидогреля; табл.5).

Можно предположить, что более выраженное угнетение агрегации в группе с догоспитальной комбинированной антитромбоцитарной терапией способствует ускоренной реперфузии и предупреждению ретромбозов у больных с ИМ с подъемом сегмента ST.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание системного тромболитика с двухкомпонентной антитромбоцитарной терапией (аспирин+клопидогрель) на ДГЭ способствует повышению эффективности ТЛТ, вероятно, за счет более быстрого и полного восстановления кровотока в ИЗА, сокращения частоты ретромбозов. Ранняя реперфузия миокарда способствует ограничению зоны некроза, сохранению большей массы жизнеспособного миокарда, улучшению сократительной функции левого желудочка, предупреждению прогрессирования патологического постинфарктного ремоделирования и сердечной недостаточности.

Назначение комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей ТЛТ, аспирин, клопидогрель и гепарин, на ДГЭ безопасно, способствует повышению эффективности лечения ОКС с подъемом сегмента ST.

ЛИТЕРАТУРА

- Багненко С.Ф., Мирошниченко А.Г., Архипов В.В. Совершенствование экстренной медицинской помощи – основа реформирования здравоохранения России // Скорая медицинская помощь. Российский научно-практический журнал. 2001, №4, С. 11-16.
- Верткин А. Л., Тополянский А. В., Городецкий В. В., Талибов О. Б. Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней МГМСУ. Инфаркт миокарда. Диагностика и лечение на догоспитальном этапе. "Доктор.Ру" №1 (11) 2003.
- Юркин Е.П., Тарасов Н.И., Землянухин Э.П. Пилотное исследование клинической эффективности применения тромболитической терапии для лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи // Медицина в Кузбассе.-2005.- №1. - С. 124-125.
- Califf.R.M. The rationale for thrombolytic therapy. //Europ Heart J. //1996; 17: P. 2-8.
- CLARITY-TIMI 28 Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST –segment elevation Sabatini M. S., Cannon Ch. P., Gibson C. M., Lipez-Sendin J. L., Montalescot G., Theroux P., Claeis M. J., Cools F., Hill R. A., Skene A. M., McCabe C. H., Braunwald E. for CLARITY-TIMI 28 Investigations. N Engl J Med 2005; 352 :1179 – 1189.
- Cohen M., Arjomand H., Pollack C.V. The evolution of thrombolytic therapy and adjunctive antithrombotic regimens in acute ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Emerg Med 2004; 22:1:14-23.

7. Hennekens C.H. Thrombolytic therapy: pre-and post-GISSI-2, ISIS-2 and GUSTO-1. Clin Cardiol 1994; 17:1: Suppl 1: 115-117.
8. Lip G.I.N., Lydakis C., Nuttall S.L. et al. A pilot study of streptokinase-induced endothelial injury and platelet activation following myocardial infarction J Int Med 2000;248:316-318.
9. The Gusto angiographic investigators: The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction // New Engl. J. Med.// 1993, 329: P. 1615-1622.
10. The task force on the use of antiplatelets agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. Expert concensus document of the European Society of Cardiology on the use of antiplatelets agents of antiplatelets agents. Eur Heart J 2004; 25:166-181

POSSIBILITIES OF INCREASED EFFECACY OF THROMBOLYTIC THERAPY IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION USING KLOPIDOGREL BISULFATE AND ASPIRIN IN PREHOSPITAL PERIOD

N.I. Tarasov, D.S. Krivonosov, Ye.P. Yurkin,
E.P. Zemlyanoukhin, T.S. Sikorskaya

SUMMARY

Aimed at investigating of safety and efficacy of prehospital using thrombolysis by streptokinase in combination with aspirin and klopidoгrel, 46 patients having myocardial infarction were included in the study. Clinical course of MI, complications, hospital mortality, intracardiac hemodynamics indices were assessed. Reliable differences concerning number of thrombolytic complications were not observed. Adding streptokinase, aspirin and klopidoгrel in the hospital period is safe, promotes increased therapeutic efficacy of MI with ST segment elevation.

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

**ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ЦЕНТРАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ**

*Издавался в г.Томске с 1923 по 1931 гг.
С 1996 года возрождено издание журнала
решением Президиума Томского
научного центра СО РАМН.*

Адрес в сети INTERNET:

<http://www.medicina.tomsk.ru>

**В настоящее время продолжается
подписка на второе полугодие 2007 года.**

Стоимость журналов:

для индивидуальных

подписчиков

690 руб.

для организаций

1610 руб. вкл. НДС

**Тарифы на размещение рекламного материала
Для отечественного рекламодателя:**

1 черно-белая страница	4000 руб.
1/2 черно-белой страницы	2200 руб.
1/4 черно-белой страницы	800 руб.
1 цветная страница	8000 руб.
1/2 цветной страницы	4300 руб.

Наценки:

2-я стр. обложки – +40%

3-я стр. обложки – +25%

4-я стр. обложки – +35%

(плюс 5% налог на рекламу)

Подписку на журнал можно оформить:

- **ДЛЯ ЮРИДИЧЕСКИХ ЛИЦ**

прислав заявку с указанием полного названия заказчика, его почтового адреса, ИНН по адресу: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, редакция «СМЖ»; факс (3822) 55-87-17.

E-mail: medicina@tomsk.ru

По заявке высылается счет для оплаты.

- **ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДПИСЧИКОВ:**

отправив почтовый перевод с указанием полных ф.и.о., почтового адреса и заказываемых номеров по адресу: 634012, г. Томск, а/я 922, Коломийцеву Андрею Юрьевичу, прислав копию квитанции почтового перевода по факсу редакции: (3822) 55-87-17.