

СРАВНЕНИЕ ПО ОТДАЛЕННЫМ РЕЗУЛЬТАТАМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛЬТЕПАЗОЙ И СТРЕПТОКИНАЗОЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н.А. Золотарёва, П.К. Паниграхи

Одесский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, альтеплаза, стрептокиназа, отдаленные результаты.

С 1985 по 1996 год смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Украине увеличилась почти на 12 % [2], причем за последнее десятилетие, согласно данным официальной статистики, заболеваемость, инвалидность и смертность от этой патологии продолжает расти. Наиболее существенно влияет на смертность от ИБС острый инфаркт миокарда (ОИМ), что диктует необходимость постоянного усовершенствования эффективности его методов лечения.

Известно, что тромболитическая терапия (ТЛТ) является единственным нехирургическим методом открытия инфарктзависимой коронарной артерии, что позволяет считать введение тромболитика главным патогенетическим средством лечения при ОИМ [3, 9]. Наблюдающееся сегодня увеличение продолжительности жизни населения экономически развитых стран одновременно ведет к большей встречаемости ОИМ, что требует углубленного изучения эффективности его лечения, в том числе и методом ТЛТ.

Проведение значительного количества крупных многоцентровых исследований позволило обобщить и опубликовать их результаты в мета-анализе (Fibrinolyt. Therapy Trialists' Collaborative Group, 1994 — 58 600 больных), основополагающий вывод которого говорил о снижении 5-недельной летальности после ТЛТ на 1,8 % [7]. Учитывая, что с позиций патогенетической терапии цифра оказалась не такой впечатляющей, как хотелось бы, исследования по оптимизации ТЛТ продолжались. Были изучены вопросы режимов введения, сравнительной эффективности тромболитических агентов и оптимального времени для тромболитика. Большинство этих исследований проведены за рубежом, поскольку в Украине гораздо меньший опыт этого вида лечения.

Исследования сравнительной эффективности различных тромболитических агентов многочис-

ленны, некоторые результаты — противоречивы [6, 11]. Самые изученные и употребляемые тромболитики не только у нас, но и во всем мире — стрептокиназа и альтеплаза. В 1993 году в исследовании GUSTO-1 (41021 больных) [10] впервые показано, что новая методика ТЛТ, заключающаяся в ускоренном введении тканевого активатора плазминогена, имеет некоторое преимущество альтеплазы перед стрептокиназой, которое особенно выражено при проведении ТЛТ в первые 2 ч, при передней локализации ИМ и у пациентов до 75 лет. Появились также публикации российских ученых, демонстрирующие несколько большую эффективность альтеплазы по сравнению со стрептокиназой [1, 4, 5].

С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что результаты обобщения данных 58 исследований, охвативших 14124 ангиографических исследования, по которым показано, что через 1—1,5 ч наилучшие результаты по «открытию» коронарной артерии дает альтеплаза. Однако уже через 2—3 ч ее «лидерство» нивелируется и при повторной коронарографии ИЗКА оказывается проходимой до той же степени и у стрептокиназы [8].

Но несмотря на положительные результаты, частота применения альтеплазы даже в крупных специализированных клиниках России не превышает 15—20 % всех тромболитических препаратов [5]. Это объясняется более высокой вероятностью геморрагического инсульта и значительной стоимостью. Именно последняя причина часто становится непреодолимой преградой и для украинского больного. С этой точки зрения особенно актуальным в отечественной медицине остается вопрос о «степени» превосходства альтеплазы перед стрептокиназой с позиций реперфузии, летальности и отдаленных результатов. И если отечественные данные по реперфузии и госпитальной летальности малочисленны, но все-таки имеются, то вопро-

сы отдаленных результатов изучены слабо и в литературе практически не освещены.

Это диктует необходимость оценки опыта по применению альтеплазы и стрептокиназы с позиций не только их клинической эффективности, но и отдаленных результатов и стоимости.

Цель работы — оценить реперфузионную способность альтеплазы и стрептокиназы, летальность на стационарном этапе, а также сравнительную эффективность по отдаленным результатам (2 года).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования стали данные 79 архивных историй болезни, представляющих собой историческое когортное исследование путем сплошной выборки историй болезни пациентов с острым инфарктом миокарда, поступивших в порядке скорой медицинской помощи в кардиологическое отделение в период с 2003 по 2004 год включительно. Все больные имели элевацию сегмента ST более 1 мм в двух смежных отведениях и временной интервал от начала ангинозной боли менее 6 ч. Всем пациентам была проведена ТЛТ альтеплазой (27 человек) или стрептокиназой (52 человека).

Пройодимость инфарктзависимой коронарной артерии оценивали по уровню снижения сегмента ST, реперфузия считалась достигнутой при снижении сегмента ST на 50 % и более от исходного в отведении с наиболее высоким подъемом данного сегмента.

Отдаленные результаты изучены у 79 больных обеих групп по соответствующим конечным точкам — госпитальная летальность и летальность до двух лет. Из них у 29 пациентов во время амбулаторных визитов изучали также показатели повторной госпитализации в кардиологический стационар в течение 2 лет, прогрессирование стенокардии и сердечной недостаточности в этот период.

Летальность (госпитальную и отдаленную), а также повторную госпитализацию учитывали лишь при наличии причин кардиального генеза. Прогрессирование стенокардии и сердечной недостаточности оценивали в амбулаторном порядке через 2 года после тромболитического лечения по изменению усредненного функционального класса стенокардии и усредненной степени сердечной недостаточности (по классификации NYHA).

Все данные, полученные в исследовании, обработаны методом вариационной статистики с использованием статистической программы Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем 79 больным ТЛТ проводили в условиях реанимационного отделения: 52 — стрептокиназой и 27 — альтеплазой. Анализ эффективности этих препаратов по признаку «ST-динамика» показал, что использование стрептокиназы позволило достичь реперфузии у 61,54 % пациентов (32 из 52). В группе с применением альтеплазы успешной реперфузия по тому же критерию была у 66,67 % пациентов (18 из 27). Полученные результаты свидетельствуют о несколько большей эффективности альтеплазы в отношении лизиса тромба.

Анализ госпитальной и 2-годичной летальности после ТЛТ с учетом тромболитического агента представлен в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что уменьшение показателя госпитальной летальности у больных с применением альтеплазы (11,11 %) было несколько большим по сравнению с группой, в которой пациентам назначили стрептокиназу (15,38 %). В течение 2 лет после ТЛТ обнаружено увеличение разницы этих показателей: 14,81 % — в группе с альтеплазой и 21,15 % — в группе со стрептокиназой. Однако более тщательный анализ с учетом возраста больных показал, что к полученным цифрам следует относиться с осторожностью, поскольку в группе со стрептокиназой было в 7,5 раза больше пациентов старше 70 лет (15 против 2), из них 3 больным в группе со стрептокиназой было свыше 80 лет, в группе с альтеплазой пациентов такого возрастного интервала не было (табл. 2). Трое из восьми умерших в течение 2 лет в группе со стрептокиназой находились именно в этой возрастной группе (более 70 лет).

Следует подчеркнуть, что разница в летальности обеих изучаемых групп еще больше нивелируется с учетом того факта, что в группе с альтеплазой реперфузия достигалась несколько чаще (66,67 %), чем в группе со стрептокиназой (61,54 %).

У 29 выписавшихся из стационара больных (15 — альтеплаза, 14 — стрептокиназа) были проанализированы показатели повторной госпитализации и

Таблица 1. Сравнительная оценка эффективности тромболитических агентов по показателям летальности

Конечные точки	Альтеплаза (n = 27)	Стрептокиназа (n = 52)	ТЛТ (n = 79)
Летальность в стационаре	11,11 %	15,38 %	13,92 %
Летальность в течение 2 лет	14,81 %	21,15 %	18,98 %

Таблица 2. Распределение больных с учетом возраста и вида тромболитического препарата (n = 79)

Препарат	31—50 лет	51—70 лет	71—90 лет
Стрептокиназа	8	29	15
Альтеплаза	3	22	2

Таблиця 3. Сравнительная оценка эффективности тромболитических агентов на конечные точки 2-летнего прогноза

Конечные точки	Альтеплаза (n = 15)	Стрептокиназа (n = 14)	ТЛТ (n = 29)
Повторная госпитализация	20,0 %	28,57 %	24,29 %
Прогрессирование стенокардии	53,3 %	50,0 %	51,72 %
Прогрессирование СН	40,0 %	35,7 %	37,93 %

прогрессирования стенокардии, а также сердечной недостаточности (табл. 3).

Результаты показали, что в кардиологический стационар в течение 2 лет повторно были госпитализированы 28,57 % больных, которым назначали стрептокиназу, и 20,0 % пациентов, у которых применяли альтеплазу, что свидетельствует о несколько большей эффективности альтеплазы по сравнению со стрептокиназой.

Учитывая, что приступы стенокардии являются косвенным признаком окклюзирования коронарных артерий, а сердечная недостаточность — главной причиной летальности от ИМ, было также изучено прогрессирование этих признаков в течение 2 лет после выписки из клиники.

Анализ полученных результатов показал, что прогрессировали показатели у несколько большего количества больных после применения альтеплазы (стенокардия — 53,3 %, сердечная недостаточность — 40,0 %), чем у пациентов после использования стрептокиназы (50,0 и 35,7 % соответственно). Полученные результаты отличались противоположной направленностью от результатов по реперфузии и летальности и свидетельствовали о несколько большей эффективности стрептокиназы на отдаленный прогноз больных с ОИМ, хотя следует учитывать, что значительной разницы не обнаружено.

Резюмируя результаты исследования, необходимо подчеркнуть, что несмотря на полученные нами данные о преимущественном достижении реперфузии альтеплазой в сравнении со стрептокиназой, значительные различия по отдаленным результатам не обнаружены. Однако регистрировалась умеренная тенденция к уменьшению летальности и частоты повторной госпитализации в кардиологический стационар в группе с применением альтеплазы, которую, на наш взгляд, следует трактовать как исход более частой реканализации при ускоренном режиме тканевого активатора плазминогена. Одновременно зарегистрирован несколько более благоприятный прогноз в отношении формирования стенокардии и сердечной недостаточности в группе применения стрептокиназы. Все это свидетельствует о значительно меньшей зависимости отдаленных результатов от вида тромболитического агента по сравнению, например, со скоростью «открытия» коронарной артерии и величиной спа-

сенного миокарда, что напрямую зависит от времени начала тромболиза и адьювантной терапии.

ВЫВОДЫ

Альтеплаза имеет несколько большую эффективность относительно достижению реперфузии по сравнению со стрептокиназой. Полученные данные совпадают с выводом исследования GUSTO-1, в котором показано достоверное, но небольшое снижение летальности при ускоренном режиме введения альтеплазы, выраженность которого проявляется в первые 2 ч от начала болевого синдрома у пациентов до 75 лет и с передней локализацией инфаркта.

Существенные различия в госпитальной летальности и отдаленных результатах при применении альтеплазы и стрептокиназы не обнаружены. Полученные нами данные по госпитальной летальности также совпадают с одним из выводов вышеупомянутого исследования GUSTO-1, в котором подчеркивалось, что фракция выброса левого желудочка была достоверно больше у больных с кровотоком III степени TIMI по сравнению с неполной реперфузией или ее отсутствием независимо от вида тромболитического агента.

По данным литературы и результатам собственных исследований можно заключить, что эффективность альтеплазы, оцененная по текущим и отдаленным результатам, незначительно превосходит стрептокиназу, а с учетом ее стоимости, часто являющейся лимитирующим фактором для больных, общерекомендованным препаратом для ТЛТ в Украине в настоящее время следует считать стрептокиназу. Вопрос о применении альтеплазы нужно решать индивидуально с учетом некоторых преимуществ у определенной категории больных и соотношения эффективность/стоимость.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В перспективе планируем более длительное (около 5 лет) исследование сравнительной эффективности различных тромболитических агентов. Одновременно хотим подчеркнуть, что, на наш взгляд, не вид используемого тромболитика, а как можно более раннее начало его использования будет играть определяющую роль в дальнейшем течении заболевания.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Голиков А.П. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.— 2001.— № 3.— С. 10—12.
2. Дзяк Г.В., Бабченко Р.А. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы: 20 лет на фармацевтическом рынке // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 4 (18).— С. 94—101.
3. Крыжановский В.А. Тромболизис при инфаркте миокарда // Кардиология.— 2001.— № 6.— С. 67—79.
4. Панченко Е.П. Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда // Атмосфера.— 2001.— № 1.— С. 16—19.
5. Шульман В.А., Радионон В.В., Головёнкин С.Е. и др. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.— 2004.— № 5.— С. 40—42.
6. Dundar Y., Hill R., Dickson R., Walley T. Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review. // Q.J.Med.— 2003.— N 96.— P. 103—113.
7. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more 1000 patients // Lancet.— 1994.— N 343.— P. 311—322.
8. Granger C.B., White H.D., Bates E.R et al. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.— 1994.— N 74.— P. 1220—1228.
9. Mauri F., Franzosi M.G., Maggioni A.P. et al. Clinical value of 12-lead electrocardiography to predict the long-term prognosis of GISSI-1 patients // J. Am. Coll. Cardiol. (United States), May 15 2002.— Vol. 39(10) — P. 1594—1600.
10. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med.— 1993.— N 329.— P. 673—682.
11. Zeymer U., Tebbe U., Essen R. et al. Influence of Time to Treatment on Early Infarct-Related Artery After Different Thrombolytic Regimens (ALKK-Study Group Kassel). // Am. Heart. J.— 1999.— N 137.— P. 34—38.

**ПОРІВНЯННЯ ЗА ВІДДАЛЕНИМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ЕФЕКТИВНОСТІ
ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ АЛЬТЕПЛАЗОЮ ТА СТРЕПТОКИНАЗОЮ
У ХВОРИХ З ІНФАРКТОМ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST**

Н.А. Золотарьова, П.К. Паніграхі

Наведено результати порівняння ефективності щодо реперфузійної здатності і зменшення госпітальної летальності альтеплази та стрептокинази. Також проаналізовано дані 2-річного спостереження за показниками летальності, госпіталізації в кардіологічний стаціонар, прогресування стенокардії та хронічної серцевої недостатності після застосування альтеплази та стрептокинази.

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF REMOTE RESULTS
THROMBOLYTIC THERAPY ALTEPLASE AND STREPTOKINASE IN PATIENTS
WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION**

N.A. Zolotaryova, P.K. Panigrahi

The paper presents the results of effectiveness on reperfusion ability and hospital mortality of alteplase and streptokinase. Moreover the data have been presented of 2-years monitoring of indices of mortality, hospitalization in the cardiological hospital, progression of angina and chronic heart failure after alteplase and streptokinase using.