

Е.А. Коваль от имени группы исследователей: **А.Н. Павленко**, руководитель исследования, **В.С. Адамский, С.В. Запольский, М.В. Кабацкий, П.А. Каплан, Э.М. Лившиц, В.В. Тарасенко, А.В. Тимошук, А.П. Тимченко, Б.А. Товстенко**, отделение интенсивной терапии КОСМП г. Днепропетровска; **В.А. Борошук**, руководитель исследования, **А.Н. Иванов, В.В. Костенко, Н.А. Котлярова, О.Н. Пешехонова, В.В. Пищик**, отделение кардиореанимации ГБСМП г. Днепропетровска

Открытое сравнительное исследование эффективности/безопасности тромболитической терапии фармакиназой на госпитальном этапе

Основной причиной смерти населения Украины продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания, доминирующее место среди которых занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (65,5%) [1]. Наибольшую угрозу для больных с ИБС представляет ее дестабилизация, а именно развитие острого коронарного синдрома (ОКС). Диагноз ОКС является предварительным и выставляется в первые часы от возникновения симптомов и доставки пациента в стационар. Согласно данным ЭКГ его классифицируют как ОКС со стойкой элевацией сегмента ST или без нее. Первый в большинстве случаев предшествует развитию острого инфаркта миокарда (ОИМ) с зубцом Q, другой – отражает развитие некроза миокарда малого объема – ОИМ без зубца Q либо нестабильной стенокардии. ОКС со стойкой элевацией сегмента ST требует немедленной специализированной врачебной помощи и госпитализации, что в ряде случаев позволяет предотвратить развитие ОИМ с зубцом Q, вызвав abortивное течение инфаркта миокарда, ограничив ишемическую травму миокарда развитием ОИМ без зубца Q. Во всем мире смертность вследствие острых коронарных катастроф в первые часы от появления симптомов продолжает сохраняться высокой и достигает 40% общей смертности от ОКС, более половины из которых приходится на первые два часа. За последние 30 лет эти показатели значительно не изменились у больных с ОКС, не получивших медицинскую помощь в первые 6 ч от развития заболевания, но зато драматически снизились среди больных, которым оказана ранняя догоспитальная и стационарная специализированная врачебная помощь [4].

В последние годы опубликованы и регулярно обновляются стандарты медицинской помощи больным с ОКС. Такими регламентирующими документами являются рекомендации Ассоциации кардиологов Украины [5, 6], Европейского общества кардиологов (ESC), Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов (ACC/AHA) [8, 9], которые базируются на доказательствах, полученных в крупных многоцентровых клинических исследованиях, национальных и международных регистрах инфаркта миокарда. Все они предусматривают широкое внедрение в практику новейших технологий лечения ОКС. Основной терапевтической концепцией лечения ОКС со стойкой элевацией сегмента ST (ОИМ) остается базирующаяся на доказавшей научную и практическую состоятельность, предложенная Е. Браунвальдом еще в 70-е годы прошлого столетия теория открытой коронарной артерии, то есть необходимость максимально быстрого устранения тромба вследствие разрыва/надрыва нестабильной атеросклеротической бляшки либо иных неклассических причин и максимально полного восстановления коронарного кровотока в инфарктзависимой артерии. При этом с развитием новых видов лечения стали возможны три основных стратегии: фармакологическая – растворение тромба (тромболитис), инвазивная – устранение тромба механическим путем (баллонная ангиопластика) и стентирование пораженной коронарной артерии, а также приобретающая особую популярность в последние годы комбинированная фармако-инвазивная стратегия, позволяющая суммировать преимущества обоих подходов.

Рекомендации ESC 2003 и 2008 гг., а также рекомендации ACC/AHA 2004 и 2009 гг. настоятельно указывают на необходимость создания условий и повсеместной реализации первично инвазивного подхода в лечении ОИМ либо фармако-инвазивного в случае наличия препятствующих обстоятельств. Частота реперфузии, по данным европейских регистров, составляет 63,9%, из них на

чрескожное коронарное вмешательство приходится 59%, а на тромболитическую терапию (ТЛТ) – 41%. Если ТЛТ проведена на протяжении первого «золотого» часа, то шансы сохранить жизнь больного составляют 65 на 1 тыс. человек, тогда как через 7-12 ч только 20 на 1 тыс. человек [2, 5, 6, 8, 9]. При этом предпочтение отдается фибринспецифическим тромболитикам и их применению на догоспитальном этапе. Однако в условиях жесткого ограничения в материальных ресурсах здравоохранения и отсутствия необходимого количества центров, оказывающих первичную инвазивную помощь больным с ОИМ, оказание неотложной и квалифицированной медицинской помощи и проведение реперфузии хотя бы с помощью ТЛТ является одним из выходов. Появление в Украине отечественного тромболитика стрептокиназы (Фармакиназа) позволяет реально улучшить ситуацию. Однако для четкого определения

исследования эффективности и безопасности применения Фармакиназы в госпитальных условиях в двух центрах оказания неотложной кардиологической помощи в г. Днепропетровске – КОСМП (примерно 2 тыс. госпитализаций в год, 95% городских госпитализаций с ОИМ) и отделения кардиореанимации больницы СМП г. Днепропетровска (75% госпитализаций с ОИМ) за 2009 г.

Как показали результаты анализа качества лечения больных (все госпитализированы за период с 07.12.09 по 21.12.09 с предварительным диагнозом ОКС), которые приняли участие в Европейском блиц-исследовании ОКС (2009) в КОСМП, и их сравнительная оценка с данными предыдущих исследований ACS-I (The Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I, 2002), ACS-II (2004), основным фактором задержки с началом лечения является позднее обращение больных за медицинской помощью (табл. 1, 2). Так, в Украине период

Таблица 1. Сравнительная характеристика скорости обращения больных, госпитализированных с ОКС, по данным разных регистров

	КР-1	КР-2	ACS-I	ACS-II
Среднее время от развития первых симптомов до момента госпитализации больных с ОКС с элевацией сегмента ST (мин)	250	197	210	170

Примечания: КР-1 – кардиореанимация г. Днепропетровска; КР-2 – кардиореанимация г. Днепропетровска.

Таблица 2. Сравнительная длительность времени от первого обращения за медицинской помощью до момента госпитализации больных с ОКС, по данным разных регистров

	КР-1	КР-2	ACS-I	ACS-II
Среднее время от первого обращения до госпитализации (мин)	98±80	63±30	50	42

места и значения данного препарата в системе оказания помощи больным с ОИМ в Украине необходимо проведение постмаркетинговых клинических исследований для определения эффективности, в том числе в сравнении с другими лекарственными формами стрептокиназы, безопасности препарата, возможности и целесообразности его использования на догоспитальном этапе (опять же в условиях ограниченности в ресурсах).

Все вышеизложенное было целью проведенного нами сравнительного

от появления симптомов до момента госпитализации остается очень длительным, в основном за счет задержки обращения больного за медицинской помощью, а не за счет скорости ее оказания. Аналогичные результаты показал опрос, одновременно проведенный в г. Киеве, где подобная задержка со стороны больных объяснялась недооценкой состояния (33%), самолечением (24%), наличием аналогичных симптомов ранее (14%) и т. п. [2].

По сравнению с Украиной в странах Европейского Союза неотложная помощь предоставляется в среднем через



Е.А. Коваль

1 ч от начала симптомов ОИМ. Так, в г. Киеве неотложная помощь предоставляется в среднем через 7,5 ч от начала ОКС [3]. По данным исследования Киевской городской станции неотложной медицинской помощи и медицины катастроф, время от первого обращения до момента госпитализации больных с ОИМ составляет 133±99 мин [2], что несколько дольше, чем в г. Днепропетровске (98±80 мин). Возможно, это происходит за счет транспортных условий, что подтверждают данные г. Днепропетровска – менее крупного города (63±30 мин). Эта ситуация является априорным аргументом в пользу стандартного применения такого фибринспецифического тромболитика, как Фармакиназа, в госпитальных условиях.

Количество ТЛТ за 2009 г. в отделении кардиореанимации КОСМП составило 153, из них Фармакиназа была использована у 141 человека (92%), альтеплаза – у 9, тенектеплаза – у 3. Количество пациентов мужского пола умеренно преобладало – 65,4%. Больные были в возрасте от 35 до 86 лет. Ранняя госпитальная летальность в группе ТЛТ составила 5,23% (0-5 дней – сроки пребывания в реанимационном отделении), летальность в группе без реперфузии – 11,01% в те же сроки. Столь значительная разница в ранней летальности – следствие не только проведенной ТЛТ, поскольку больные без реперфузии были старше, имели большее количество сопутствующих состояний, позднее поступали, а также в ряде случаев имели меньшие социальные возможности к полному соблюдению стандарта терапии. Количество ТЛТ за 2009 г. в отделении кардиореанимации ГБСМП г. Днепропетровска составило 46, из них Фармакиназа была использована у 38 человек (83%), альтеплаза у 8. Количество мужчин было практически аналогичным – 70%. Дальнейшие расчеты (табл. 3) мы делали, исходя из 100 случаев ТЛТ, проведенной в референтном центре г. Днепропетровска (КР-1), и сравнивали с данными г. Днепропетровска (КР-2). Средний возраст

Таблица 3. Общая характеристика обследованных (расчеты произведены для 100 последовательных ТЛТ)

Признак	Значение, %
Пол, м/ж	75/25
Возраст, годы	58,27±11,84
Время*, часы	3 ч 41 мин ± 1 ч 26 мин
Локализация ИМ	
Передний ИМ	48
Нижний ИМ	52

* Время от начала симптоматики до начала ТЛТ.

Продолжение на стр. 56.

Е.А. Коваль от имени группы исследователей: **А.Н. Павленко**, руководитель исследования, **В.С. Адамский, С.В. Запольский, М.В. Кабацкий, П.А. Каплан, Э.М. Лившиц, В.В. Тарасенко, А.В. Тимошук, А.П. Тимченко, Б.А. Товстенко**, отделение интенсивной терапии КОСМП г. Днепропетровска; **В.А. Борошук**, руководитель исследования, **А.Н. Иванов, В.В. Костенко, Н.А. Котлярова, О.Н. Пешехонова, В.В. Пищик**, отделение кардиореанимации ГБСМП г. Днепродзержинска

Открытое сравнительное исследование эффективности/безопасности тромболитической терапии фармакиназой на госпитальном этапе

Продолжение. Начало на стр. 55.

больных не отличался в обоих центрах (57-58 лет), частота передней локализации ИМ в КР-2 была 39%, а нижней – 61%. Время от появления симптомов до начала терапии было одинаковым: в КР-2 – в среднем 3 ч 17 мин против 3 ч 41 мин (табл. 3). Согласно функциональному состоянию (табл. 4) у больных КР-2 чаще были тяжелые острые расстройства гемодинамики, в частности как единственно возможная реперфузионная терапия ТЛТ была применена у 13 больных с IV классом по Killip, которым согласно общим рекомендациям прямо показана инвазивная стратегия для восстановления кровотока. Тяжесть хронических расстройств гемодинамики у больных в этом центре, наоборот, была меньше. В целом у больных обоих центров был представлен весь спектр возможных расстройств гемодинамики при ОКС. Достаточно часто больные имели сопутствующую патологию, что могло сказаться на более высоком уровне геморагического (хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия) и тромботического риска (цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, тромбозы в анамнезе) (табл. 5).

Согласно косвенной клинической оценке реперфузии полное разрешение болевого синдрома (рис. 1) наблюдали в 70% (71% и 70%), частичное – в четверти случаев (26% и 27%) и отсутствие – у 2-4% (КР-2). Частота реперфузионных аритмий в обоих центрах была значительной (КР-1, рис. 2), а в КР-2

реперфузионные аритмии наблюдались практически у всех больных – 91%, однако тяжелые, прогностически значимые аритмии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия) встречались редко: в КР-1 – в 5%, КР-2 – в 2 раза чаще, в 13% случаев.

Согласно ЭКГ-критериям по средней сумме позитивных отклонений сегмента ST от изолинии (рис. 3) начальная выраженность и объем ишемического повреждения миокарда были более значительными в референтном центре КР-1 и составили в среднем 11,25±1,2 мм, а в КР-2 – 5,78±0,93 мм (преобладание нижней локализации ОИМ), однако степень восстановления кровотока была хорошей в обеих подгруппах (2,24±0,11 мм и 1,56±0,13 мм) и практически полностью разрешилась за острый период в КР-2 (0,43±0,05 мм против 1,48 мм в КР-1). Учитывая частое формирование зубца Q на 5-7-е сутки, несмотря на проведенную реперфузию (93%), при его отсутствии при поступлении, что было отмечено в КР-2 в 85% случаев, а также сравнительную частоту формирования QS после ТЛТ Фармакиназой и альтеплазой (63,1% и 12,5%), результаты проведенной ТЛТ следует считать хорошими, а в половине случаев – удовлетворительными. Более позитивная, но сопоставимая динамика наблюдалась и в КР-1 (рис. 4, 5), возможно, за счет уже имевшегося в 73% случаев зубца Q на ЭКГ при поступлении. Если исходить из нашего предшествующего

препаратов стрептокиназы имеет сопоставимый с оригинальным препаратом профиль эффективности.

Если исходить из косвенного эквивалента шкалы TIMI по степени полноты разрешения сегмента ST, то резольция от 75% до 100% – TIMI 2-3 (рис. 6) – наблюдалась в КР-1 в 69%, а в КР-2 – в 75% случаев, из них TIMI 3 – в 7% случаев. Неэффективная ТЛТ (TIMI 0-1) наблюдалась в КР-1 в 2%, а в КР-2 – в 24% случаев, что, возможно, также связано с характером адьювантной терапии. Так, в отделениях КР-1 и КР-2 применялись разные генерические препараты клопидогрела. В качестве адьювантной антикоагулянтной терапии в КР-1 в 85%



Рис. 3. Реперфузия (электрокардиографические признаки)

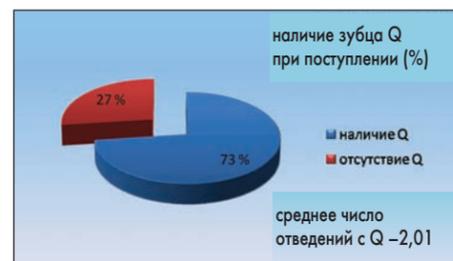


Рис. 4. Реперфузия (электрокардиографические признаки)



Рис. 1. Реперфузия (клинически)

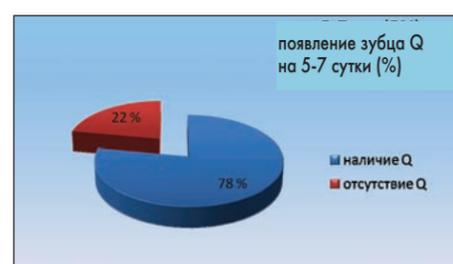


Рис. 5. Реперфузия (электрокардиографические признаки)

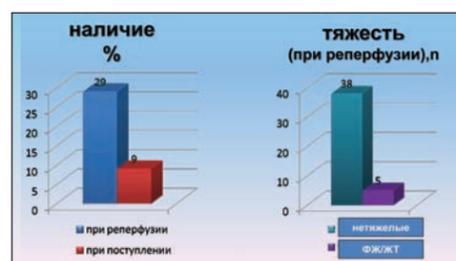


Рис. 2. Реперфузия аритмий

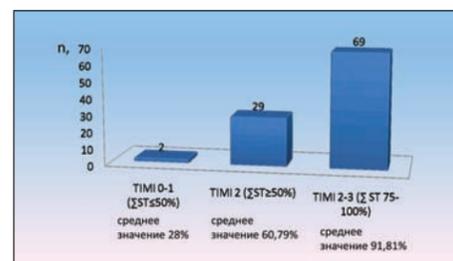


Рис. 6. Восстановление кровотока согласно ЭКГ эквивалентам TIMI-SCORE

опыта (КР-1) работы с разными препаратами стрептокиназы и конечной частоты формирования QS в зоне кровоснабжения инфарктзависимой артерии, то применение оригинальной стрептокиназы приводило к этому в 56% (29 чел.), эберкиназы в 70% (23 чел.), строкиназы (21 чел.) в 83% случаев. Таким образом, Фармакиназа среди

случаев применяли фондапаринукс, а в КР-2 – фондапаринукс и эноксапарин. Таким образом, следует констатировать, что применение и эноксапарина, и фондапаринукса стало рутинным сопровождением ТЛТ, вытеснив более ранний стандарт в виде нефракционированного гепарина, что рационально, учитывая подавляющую частоту

использования для ТЛТ препаратов стрептокиназы. Частота геморрагических осложнений была низкой в обоих центрах: в КР-1 у 3 человек, из них у 2 значительные кровотечения, потребовавшие переливания крови и кровезаменителей, а в КР-2 – 2 случая, не потребовавшие специальной интенсивной терапии. Наиболее частым рутинным осложнением была гипотония разной степени: от 54% до 68% в КР-1 (разные годы) и в 80% в КР-2, а также довольно частая рвота – 30-20%. Истинные аллергические реакции встречались редко: у 2% в КР-1 и не отмечались в КР-2.

Выводы

• Препарат стрептокиназы Фармакиназа является эффективным и безопасным для проведения ТЛТ, его использование для ТЛТ улучшает прогноз больных.

• Учитывая время от обращения за медицинской помощью до момента начала ТЛТ в городах с разной численностью населения и интенсивностью дорожного движения, наличие частого возникновения гипотонии и иных осложнений в процессе ТЛТ (рвота, аритмии), базисным целесообразно признать применение подобной ТЛТ на госпитальном этапе.

Литература

- Горбась І.М., ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // «Здоров'я України». – 2009 – № 3.
- Долженко Н.М. Чинники затримки звернення хворих з гострим інфарктом міокарда за медичною допомогою // «Здоров'я України». – 2010 – № 3. – С. 26-27.
- Коваленко В.М. Корнадський В.М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу. – К., 2008. – 146 с.
- Шумаков В.А., Талаева Т.В., Пархоменко А.Н. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение. – К.: 2006. – 607 с.
- Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України під керівництвом О.М. Пархоменка. Ведення хворих з гострими коронарними синдромами: гострі коронарні синдроми без стійкої елевачії сегмента ST // Український кардіологічний журнал. – 2007, додаток 1.
- Робоча група з невідкладної кардіології Асоціації кардіологів України під керівництвом О.М. Пархоменка. Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевачією сегмента ST // Український кардіологічний журнал. – 2008, додаток 3.
- Gruberg Luis. OASIS 5: Efficacy and Safety of Fondaparinux vs Enoxaparin in ACS Patients. // www.medscape.com/viewarticle/513986.
- ACC/AHA 2008 Performance Measures for Adults With ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction// circ.ahajournals.org by on December 2, 2008.
- ESC. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2008; 29: 2909-45.
- ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. // Eur Heart J. 2007; 28: 1598-660.
- The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. // European Heart Journal Advance Access published August 14, 2006.
- 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. // European Heart Journal (2002) 23, 1190-1201.