

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Назаров А.М.¹

¹ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница», Оренбург, Россия (460018, Оренбург, ул. Аксакова, 23), e-mail: ookbmedis@mail.ru

Цель исследования: сравнить результаты тромболитической терапии (ТЛТ) проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой, вводимых как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, и соотнести полученные результаты с экономическими затратами, определив при этом наиболее эффективные тромболитики. В сравнении между группами больных инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от назначенного фибринолитического препарата – проурокиназа, альтеплаза, тенектеплаза - проанализированы результаты тромболитической терапии (ТЛТ), проведенной на догоспитальном этапе и в стационаре. Явных клинических преимуществ какого либо из данных препаратов не обнаружено, но есть тенденция большей клинической результативности у больных ИМ альтеплазы и тенектеплазы, чем проурокиназы. С учетом самой низкой стоимости проурокиназы этот препарат можно считать сопоставимым по эффективности с альтеплазой и тенектеплазой при ИМ, если эффективность оценивать как отношение затратных ресурсов к полученным клиническим результатам.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фибринолитические препараты.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFECTIVENESS OF FIBRINOLYTIC AGENTS IN MYOCARDIAL INFARCTION

Nazarov A.M.¹

¹Orenburgskaya oblastnaya klinicheskaya bolnitsa, Orenburg, Russia (460018, Orenburg, street Aksakova, 23), e-mail: ookbmedis@mail.ru

Objective: To compare the findings of thrombolytic therapy in the groups of the patients with myocardial infarction: treated by prourokinase, alteplase or tenecteplase at the pre-hospital and the hospital stages, to define economic expences of thrombolytic therapy and to determine most effective thrombolytic agent. The clinical outcomes of thrombolytic therapy were analyzed in the groups of the patients with myocardial infarction: treated by prourokinase, alteplase or tenecteplase at the pre-hospital and the hospital stages. There was not found distinct clinical advantages in any one of these three fibrinolytic agents, but clinical efficacy of alteplase and tenecteplase has a tendency of an increase compared with prourokinase. In view of lowest cost of prourokinase this agent can be considered as comparable to alteplase and tenecteplasein efficacy for the patients with myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, fibrinolytic agents.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении инфаркта миокарда (ИМ), частота осложнений и летальность при этом заболевании остается высокой [4, 9]. Основной патогенетический метод лечения ИМ – это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт-ответственной артерии (ИОА), а также борьба с её реокклюзией [7, 10]. Реперфузионная терапия – наиболее важная составляющая стратегии лечения ИМ с подъемом сегмента ST, а тромболитическая терапия (ТЛТ), уступающая в последние годы позиции основного метода реперфузии – чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), остается наиболее доступным способом лечения, обязательным при отсутствии противопоказаний или недоступности ЧКВ, причем подчеркивается важность ее максимально раннего проведения, предпочтительно на догоспитальном этапе оказания помощи [5, 11, 12]. В ряде работ [1, 2], посвященных

проблеме лечения больных ИМ, показано, что достижение тромболитической или механической реперфузии в бассейне ИОА – ведущий фактор, влияющий на ближайший и отдаленный прогноз заболевания. Но при этом не изучены вопросы эффективности фибринолитической терапии с позиции соотношения затратных ресурсов и достигнутых результатов, особенно в сравнительном аспекте между разными тромболитическими препаратами. Практически важно определить насколько эффективнее ТЛТ на догоспитальном этапе в сравнение со стационарным введением тромболитиков при ИМ. Эффективность лечения по определению Всемирной организации здравоохранения – это отношение затратных ресурсов к полученным клиническим результатам [8]. В связи с этим цель исследования: сравнить результаты ТЛТ проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой, вводимых как на догоспитальном этапе, так и в стационаре, соотнести полученные результаты с экономическими затратами и определить при этом наиболее предпочтительный этап ТЛТ – догоспитальный или стационарный.

Материал и методы

Обследовано 164 больных, доставленных в стационар скорой медицинской помощью (СМП) с ИМ. Из них 68 больных получили проурокиназу, 29 – альтеплазу и 67 больных тенектеплазу. Из 164 больных у 56 ТЛТ проводилась на этапе СМП, у 108 больных – в стационаре. После выполненной ТЛТ у 115 больных (у 50 больных после лечения проурокиназой, у 23 после лечения альтеплазой и у 42 больных после лечения тенектеплазой) была сделана коронарография с последующей ангиопластикой. Сравнение трех групп больных, лечившихся проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой, проводили по следующим критериям: госпитальная летальность, кровотечения на фоне ТЛТ или в первые сутки после нее, разрывы левого желудочка сердца, формирование Q-негативного ИМ, а также прерванного ИМ после ТЛТ или ТЛТ и коронарной ангиопластики, восстановление коронарного кровотока по данным коронарной ангиографии (КАГ) после ТЛТ, сроки госпитализаций больных с ИМ, сроки их лечения в отделении реанимации и осложнения. В качестве последних рассматривали фибрилляцию желудочков сердца, пароксизмальную желудочковую тахикардию, пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий, остро возникшую атриовентрикулярную блокаду 2-3 степени и полную блокаду левой ножки пучка Гиса, а также острую сердечную недостаточность (ОСН) – Киллип – 2-4 степени. По представленным осложнениям данные обрабатывались вместе по группе осложнения, так и отдельно как нарушения ритма и проводимости сердца, и как ОСН. Кровотечения были зарегистрированы как внутримозговые кровоизлияния, пищеводное кровотечение и кровоизлияния под кожу век. По выше перечисленным критериям сравнили также две группы больных, получивших ТЛТ на догоспитальном этапе и в стационаре. При обработке

исходных данных использовались методы линейной статистики (нахождение среднего арифметического, стандартного отклонения, а так же непараметрические методы сравнения (U-критерий Вилкоксона, ранговый коэффициент Спирмена) [6]. Сравнение процентов проводилось по формуле установления статистических различий в процентах [6], обработка делалась с помощью программы STATISTICA10 [3].

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы больных, получавших проурокиназу, альтеплазу и тенектеплазу, были сопоставимы по возрасту и по количеству, измеренному в процентах от общего числа больных в каждой группе, выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) после ТЛТ (таблица 1). По количеству выполненной ТЛТ на догоспитальном этапе между группами больных, получавших проурокиназу и альтеплазу, различия не были достоверными; между группами больных, лечившихся проурокиназой и тенектеплазой, а также между группами больных, получавших альтеплазу и тенектеплазу различия были достоверными, тенектеплаза реже, чем проурокиназа и альтеплаза использовалась для ТЛТ на уровне СМП (таблица 1). Во всех трех группах больных в основном были мужчины, особенно высокий процент мужчин был в группе больных, получавших тенектеплазу. Различия по полу были достоверными между группами больных, получавших проурокиназу и тенектеплазу и между группами больных, получавших альтеплазу и тенектеплазу (таблица 1). Время от болевого приступа до момента начала ТЛТ, время «симптом-игла» было самым большим в группе больных, получавших альтеплазу и наименьшим в группе больных, получавших проурокиназу, по этому показателю различия между данными группами больных были достоверными (таблица 1).

Таблица 1

Сравнение групп больных, получавших ТЛТ, по исходным данным

показатель	проурокиназа	альтеплаза	вероятность сходства показателей, р, проурокиназы и альтеплазы	тенектеплаза	вероятность сходства показателей, р, проурокиназы и тенектеплазы	вероятность сходства показателей, р, тенектеплазы и альтеплазы
Количество больных	68	29		67		
Возраст, М±m	60,47±1,62	59,41±1,46	0,414	61,20±2,12	0,512	0,512
Количество женщин, %	26,5	24,1	0,805	9	0,008*	0,047*
Выполнение ЧКВ после	73,5	79,3	0,545	62,7	0,178	0,110

ТЛТ, %						
Выполнение ТЛТ на догоспитальном этапе, %	51,5	44,8	0,546	13,4	0,000*	0,001*
Время «симптом-игла», минуты, М±m	180,9±12,98	244,5±29,23	0,001*	231,3±23,73	0,127	0,274

* – различия достоверные

По результатам ТЛТ не было достоверных различий между группами больных, получавших проурокиназу, альтеплазу и тенектеплазу, ни по одному из определенных клинических показателей (таблица 2). Во всех трех группах больных после ТЛТ процент восстановления коронарного кровотока был достаточно высоким, более 70 процентов (таблица 2). Следует отметить, что проурокиназа на час раньше вводилась, чем альтеплаза и почти на час раньше, чем тенектеплаза (таблица 1). С учетом фактора времени следовало ждать лучших клинических результатов от проурокиназы, чем от альтеплазы и тенектеплазы, но этого не произошло. Напротив, у больных, получавших альтеплазу, не было ни одного летального исхода и был минимальный среди всех трех групп больных процент осложнений (таблица 2). Наибольший процент прерванных и Q – негативных ИМ после реперфузионной терапии отмечен в группе больных, леченных тенектеплазой (таблица 2). При сравнении результатов реперфузионной терапии по критериям – продолжительность лечения в реанимационном отделении и длительность госпитального лечения между группами больных, получавших проурокиназу, альтеплазу и тенектеплазу, не было достоверных различий (таблица 2). Длительность госпитализации и сроки лечения в реанимационном отделении зависели от возраста; коэффициент ранговой корреляции Спирмена между возрастом и длительностью госпитализации составил 0,649, между возрастом и сроком лечения в реанимационном отделении - 0,644, в обоих случаях был достоверным.

Непосредственные финансовые затраты с учетом тарифов фонда обязательного медицинского страхования в Оренбургской области (отдельно оплачивается лечение ИМ 55586 рублей, проурокиназа – 24000 рублей, тенектеплаза – 73000 рублей, альтеплаза – 45000 рублей) составили на одного больного ИМ при лечении проурокиназой – 79 586 рублей, тенектеплазой – 128 586 рублей и при лечении альтеплазой – 100 586 рублей. То есть, лечение ИМ тенектеплазой дороже лечения проурокиназой в 1,6 раза, а лечение ИМ альтеплазой дороже лечения проурокиназой в 1,3 раза, соотношение стоимости лечения ИМ альтеплазой и тенектеплазой как 1 к 1,3. Таким образом, при отсутствии явных клинических преимуществ одного из трех исследуемых препаратов, но при тенденции большей

клинической результативности альтеплазы и тенектеплазы, чем проурокиназы, последний препарат по эффективности, если ее оценивать как отношение затратных ресурсов к полученным клиническим результатам, можно считать сопоставимым с первыми двумя препаратами. А при сравнении альтеплазы и тенектеплазы по этому критерию более эффективной следует считать альтеплазу.

Таблица 2

Сравнение результатов лечения больных ИМ проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой

показатель	проурокиназа	альтеплаза	вероятность сходства показателей, р, проурокиназы и альтеплазы	тенектеплаза	вероятность сходства показателей, р, проурокиназы и тенектеплазы	вероятность сходства показателей, р, тенектеплазы и альтеплазы
Госпитальная летальность, %	8,8	0	0,612	7,5	0,783	0,130
Осложнения ИМ, %	22,1	6,9	0,072	16,4	0,401	0,212
Нарушения ритма и проводимости сердца, %	11,8	0	0,053	10,4	0,796	0,071
ОСН, Киллип 2-4ст, %	7,4	6,9	0,931	4,5	0,477	0,628
Разрыв левого желудочка, %	4,4	0	0,251	1,5	0,083	0,507
Кровотечения, %	4,4	0	0,251	1,5	0,083	0,507
Прерванное течение ИМ, %	4,4	6,9	0,610	11,9	0,112	0,461
Q-негативный ИМ, %	7,4	3,4	0,455	16,4	0,106	0,077
восстановление кровотока в ИОА, %	72,7	76,9	0,704	77,6	0,589	0,949
Длительность госпитализации, сутки, М±m	14,64±1,86	14,16±1,37	0,157	13,69±0,51	0,134	0,101
Сроки лечения в реанимации, сутки, М±m	3,49±1,48	2,96±1,47	0,812	2,03±0,20	0,514	0,715

* – различия достоверные

Выводы

1. Лечение больных ИМ тромболитиками проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой на этапе СМП и стационара приводит при использовании любого из данных препаратов к восстановлению коронарного кровотока в ИОА более чем в 70% случаев.

2. По клиническим результатам ТЛТ при ИМ проурокиназой, альтеплазой и тенектеплазой явных преимуществ ни у одного из данных препаратов нет, есть тенденция большей клинической результативности альтеплазы и тенектеплазы, чем проурокиназы. Но с учетом самой низкой стоимости проурокиназы, этот препарат можно считать сопоставимым по эффективности с альтеплазой и тенектеплазой при фибринолитической терапии у больных ИМ.

3. С учетом практически равных достигнутых клинических результатов при использовании альтеплазы и тенектеплазы в лечении ИМ, но заметно меньших при этом финансовых затрат в случае применения альтеплазы, последний препарат по критерию – отношение затратных ресурсов к достигнутым клиническим результатам следует считать более эффективным, чем тенектеплазу.

4. У больных ИМ длительность госпитализации и сроки лечения в реанимационном отделении находятся в прямой зависимости от возраста.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов // Consilium-medicum. – 2004. – Т. 6, № 11. – С. 432-440.
2. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Неосложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения // Сердце. – 2005. – Т. 4, №2 (20). – С. 60-71.
3. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. 2-е изд. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотр. – М: Всероссийское научное общество кардиологов, 2009. – 79 с.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М: Всероссийское научное общество кардиологов 2007; 146 с. URL: <http://www.cardiosite.info/articles/Article.aspx?articleid=10523> (дата обращения 11.01.2015).
6. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика; 1976.

7. Корочкин И.М., Орлова И.В., Алешкин В.А., Беркинбаев С.Ф., Чукаева И.И. Клинико-прогностическая значимость мониторингования белков острой фазы у больных инфарктом миокарда // Кардиология. – 1990. – № 12. – С. 20-23.
8. Логика и методология экспертизы качества лечебно-диагностического процесса в отдельном случае оказания помощи: учебное пособие / сост.: М. А. Карачевцева, С. М. Михайлов, В. Ф. Чавпецов и др. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2008. – 51 с.
9. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г. Инфаркт миокарда /Руководство по кардиологии Под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 672.
10. Пшеницин А.И., Глотов М.Н., Мазур Н.А. "Немая" ишемия миокарда у больных артериальной гипертонией и влияние на нее антигипертензивных препаратов. // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 9. – С. 21-25.
11. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / W.D. Weaver, G.R. Simes, A. Betriu et al. // JAMA. – 1997. – Vol. 287. – P. 2093-2098.
12. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics / D.K. Pedley, K. Bisset, E.M. Connolly et al // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 22-26.

Рецензенты:

Ершов В.И., д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург;

Сайфутдинов Р.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и эндокринологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет», г. Оренбург.