

Найближчий і віддалений прогноз під впливом антикоагулянтної терапії у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії

С. М. Кисельов

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: інфаркт міокарда, аневризма серця, госпітальна летальність, демографічна статистика, антикоагулянти, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 462–466

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.4.135747

E-mail: sergkyselov36@gmail.com

Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда не втрачає актуальності до сьогодні.

Мета роботи – визначити вплив різних режимів антикоагулянтної терапії на госпітальну летальність, річну смертність, формування аневризми та тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Матеріали та методи. У 167 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії досліджували госпітальну летальність, річну смертність, ризик формування гострої аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка залежно від отриманого антикоагулянта. Ймовірність настання несприятливих кардіоваскулярних подій оцінювали за відносним ризиком із довірчим інтервалом 95 %. Для оцінювання функції виживання використовували метод множинних оцінок Каплана–Мейера. Для порівняння виживаності у групах використовували Log-rank-тест. Для всіх видів аналізу відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Виживаність протягом госпітального періоду була вірогідно вищою у групі, де застосовували нефракціонований гепарин, порівняно з пацієнтами, які отримали фондапаринукс. Лікування нефракціонованим гепарином, порівняно з фондапаринуксом, вірогідно знижує відносний ризик смерті впродовж госпітального періоду. Не встановили вірогідні відмінності річної виживаності хворих, які отримали фондапаринукс, еноксапарин і нефракціонований гепарин. Отже, всі три підходи були однаково ефективними щодо віддаленого прогнозу хворих на Q-інфаркт міокарда. Порівнюючи відносний ризик формування аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка у групах хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії, вірогідні розбіжності не виявили. Тобто аневризма та аневризма з тромбом лівого шлуночка з однаковою частотою виникала у хворих на Q-інфаркт міокарда, котрі отримували як низькомолекулярний, так і нефракціонований гепарин.

Висновки. Застосування нефракціонованого гепарину у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії вірогідно знижує ризик госпітальної летальності в 1,46 раза порівняно з низькомолекулярним гепарином. Щодо річної смертності, ризику формування гострої аневризми та аневризми з тромбом лівого шлуночка нефракціонований і низькомолекулярний гепарин були однаково ефективними.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аневризма сердца, госпитальная летальность, демографическая статистика, антикоагулянты, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 4(109). – С. 462–466

Ближайший и отдаленный прогноз под влиянием антикоагулянтной терапии у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии

С. М. Киселев

Прогноз течения острого инфаркта миокарда не теряет актуальности до настоящего времени.

Цель работы – определить влияние различных режимов антикоагулянтной терапии на госпитальную летальность, годовую смертность, формирование аневризмы и тромбообразование в полости левого желудочка больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии.

Материалы и методы. У 167 больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии исследовали частоту госпитальной летальности, годичной смертности, риска формирования острой аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка в зависимости от полученного антикоагулянта. Вероятность наступления неблагоприятных кардиоваскулярных событий оценивали по относительному риску с 95 % доверительным интервалом. Для оценки функции выживания использовали метод множественных оценок Каплана–Мейера. Для сравнения выживаемости в группах использовали Log-rank-тест. Для всех видов анализа отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Выживаемость в течение госпитального периода была достоверно выше в группе, где применяли нефракционированный гепарин, в сравнении с пациентами, которые получали фондапаринукс. Лечение нефракционированным гепарином по сравнению с фондапаринуксом достоверно снижает относительный риск смерти в течение госпитального периода. Не установили достоверные отличия годичной выживаемости больных, которые получали фондапаринукс, эноксапарин и нефракционированный гепарин. Таким образом, все три подхода были одинаково эффективны в отношении отдаленного прогноза больных Q-инфарктом миокарда. При сравнении относительного риска формирования аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка в группах больных Q-инфарктом миокарда, в зависимости от антикоагулянтной терапии, достоверных различий не установлено. Таким образом, аневризма левого желудочка и аневризма с тромбом левого желудочка с одинаковой частотой возникала у больных Q-инфарктом миокарда, у которых использовали как низкомолекулярный, так и нефракционированный гепарин.

Выводы. Использование нефракционированного гепарина у больных острым Q-инфарктом миокарда после тромболитической терапии достоверно снижает риск госпитальной летальности в 1,46 раза по сравнению с низкомолекулярным гепарином. В отношении годичной смертности, риска формирования острой аневризмы и аневризмы с тромбом левого желудочка нефракционированный и низкомолекулярный гепарин были одинаково эффективны.

Impact of anticoagulation therapy on short-term and long-term prognosis of patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy

S. M. Kyselov

Prognosis in acute Q-wave myocardial infarction is an actual problem till nowadays.

Aim: to determine the different regimens of anticoagulation therapy impact on hospital and one-year mortality, acute postinfarction aneurysm and left ventricle thrombus formation in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy.

Materials and methods: hospital and one-year mortality, risk of postinfarction aneurysm and left ventricle thrombus formation were investigated in 167 patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic period depending on anticoagulation therapy. Probability of unfavorable cardiovascular events was assessed by the relative risk with a confidence interval of 95 %. The multiple method of Kaplan-Meier estimation was used to determine the survival distributions. In order to compare survival in different groups the Log-rank test was used. For all types of analyses differences were significant if $P < 0.05$.

Results. It was found that survival during the hospital period was significantly higher in the group of patients received unfractionated heparin compared to patients received fondaparinux. Treatment with unfractionated heparin in comparison with fondaparinux, reliably reduces the relative risk of death during the hospital period. There were no significant differences in the one-year survival of patients who received fondaparinux, enoxaparin, and unfractionated heparin. Thus, all three approaches were equally effective for the long-term prognosis in patients with Q-wave myocardial infarction.

There were no significant differences when comparing the relative risk of aneurysm formation and left ventricular aneurysm with a thrombus in the groups of patients with Q-wave myocardial infarction and different anticoagulation therapy. Thus, aneurysm of the left ventricle and left ventricular aneurysm with a thrombus occurred with the same frequency in patients with Q-wave myocardial infarction who were treated with low-molecular or unfractionated heparin.

Conclusions. The usage of unfractionated heparin in patients with acute Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy significantly reduces the risk of hospital mortality by 1.46 times compared with low-molecular-weight heparin. As for one-year mortality, the risk of acute aneurysm and left ventricular aneurysm with a thrombus, the unfractionated and low-molecular-weight heparin were equally effective.

Key words:
myocardial infarction,
heart aneurysm,
hospital mortality,
vital statistics,
anticoagulants,
unfractionated heparin,
low-molecular-weight heparin.

Zaporozhye
medical journal
2018; 20 (4), 462–466

Прогнозування перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ) не втрачає актуальності [3]. Одним із найнебезпечніших ускладнень ГІМ є гостра аневризма лівого шлуночка (АЛШ), що несприятливо модифікує прогноз [1]. Завдяки сучасним підходам до лікування хворого на ГІМ відзначають суттєве покращення виживаності пацієнтів, але адаптивне ремоделювання серця, яке супроводжується дилатацією та стоншенням міокарда в зоні інфаркту, спричиняє розвиток серцевої недостатності, формування аневризми та тромбу у порожнині серця [5]. Розвиток аневризми ЛШ створює сприятливі гемодинамічні умови для тромбоутворення, яке спостерігають у понад 30 % випадків, навіть на тлі подвійної дезагрегантної та антикоагулянтної терапії, котра має найвищий рівень доказів [2]. Пошук оптимальної тактики для покращення найближчого та віддаленого прогнозу, профілактики формування аневризми та тромбу лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (Q-ІМ) є пріоритетним завданням сучасної кардіології.

Мета роботи

Визначити вплив різних режимів антикоагулянтної терапії на госпітальну летальність, річну смертність, формування аневризми та тромбу лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 167 хворих віком від 48 до 75 років, медіана віку – 65,2 (54,9; 71,3) року; чоловіки – 60,5 % (101 особа), жінки – 39,5 % (66 осіб) з гострим Q-інфарктом міокарда передньої стінки ЛШ, які були

госпіталізовані в інфарктне відділення КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Пацієнти, які були залучені в дослідження, отримали базисне лікування, що включало тромболітичну терапію, статини, нефракціонований (НФГ) або низькомолекулярний (НМГ) гепарин, антиагреганти (аспирин і клопидогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, діуретики та нітрати за потреби в необхідних дозах. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворих поділили на групи залежно від отриманого антитромботичного засобу: 1 група – 52 пацієнти, яких лікували фондапаринуксом натрію (Арікстра, виробник – GlaxoSmithKline) 2,5 мг внутрішньовенно з наступним підшкірним введенням 2,5 мг на добу, 5 днів; 2 група – 61 пацієнт, котрі отримали еноксапарин натрію (Клексан, виробник – Sanofi) 30 мг внутрішньовенно, надалі – 1 мг/кг підшкірно кожні 12 годин, 5 днів; 3 група – 54 хворих, яких лікували нефракціонованим гепарином (Гепарин, виробник – Індар, Україна) 60 Од/кг внутрішньовенно з наступною внутрішньовенною інфузією 12 Од/кг протягом 24 годин. Групи були зіставні за віком, статтю та супутніми захворюваннями.

Статистично результати опрацювали із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5). Імовірність настання несприятливих подій оцінювали за допомогою відносного ризику (ВР) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Відносний ризик розраховували як відношення частоти настання результату в осіб, на яких впливав фактор ризику, до частоти настання результату в осіб, котрі не зазнали впливу цього фактора. При ВР більше одиниці ймовірність розвитку несприятливої події вище, а при ВР менше одиниці – нижче, ніж в осіб без впливу фактора ризику. Функцію виживання розраховували за методом

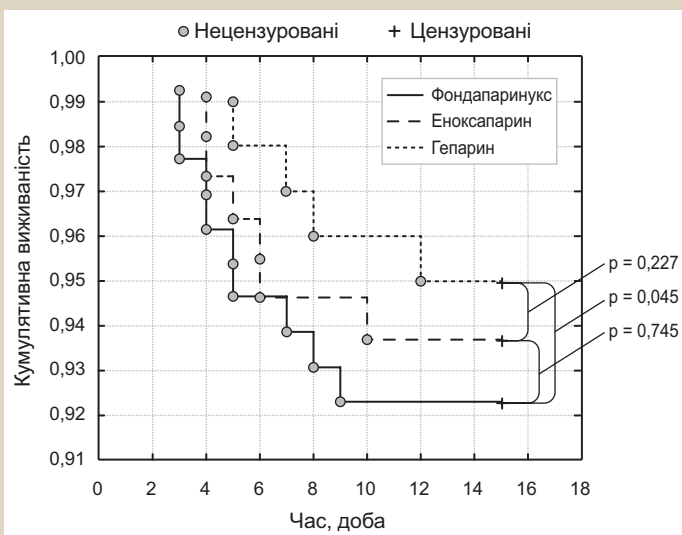


Рис. 1. Госпітальна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan-Meier).

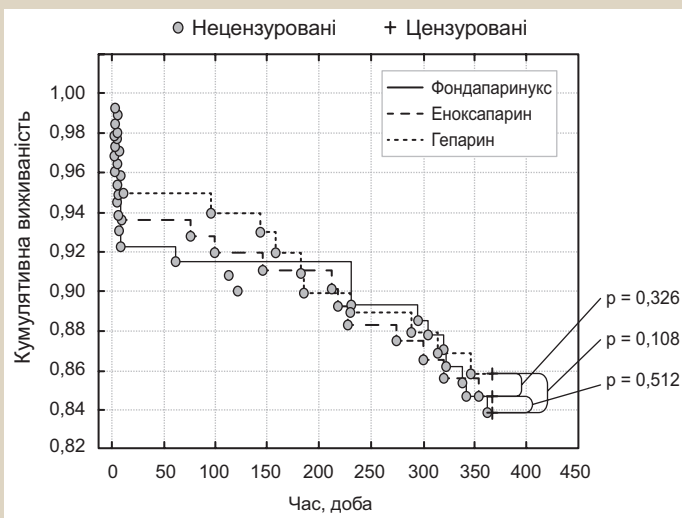


Рис. 2. Річна виживаність хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan-Meier).

множинних оцінок Каплана-Мейера. Виживаність у групах порівнювали за допомогою Log-rank-тесту. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз виживаності хворих на гострий Q-ІМ протягом госпітального періоду (рис. 1) дав змогу встановити найкращі результати у групі НФГ. Log-rank-тест підтвердив вірогідний характер розходження кривих виживаності. У групі хворих, де використовували НФГ, госпітальна виживаність вірогідно переважала порівняно з групою хворих, яких лікували фондапаринуксом ($p = 0,045$), та мала тенденцію до переважання порівняно з пацієнтами, котрі отримали еноксапарин ($p = 0,227$).

Порівняння кумулятивної виживаності пацієнтів, які отримували фондапаринукс та еноксапарин, за резуль-

татами Log-rank-тесту не показало статистично вірогідні відмінності ($p = 0,745$).

Для оцінювання впливу НФГ і НМГ на ймовірність смерті протягом госпітального періоду розраховували відносний ризик із 95 % довірчим інтервалом. Розрахунок показав: за умови лікування НФГ відносний ризик госпітальної летальності був нижчим щодо груп хворих, які отримали НМГ. Порівняно з фондапаринуксом відносний ризик госпітальної летальності був вірогідно нижчим в 1,46 раза (95 % ДІ 1,13–1,89; $p = 0,037$), а порівняно з еноксапарином – в 1,19 раза (95 % ДІ 1,01–1,63; $p = 0,147$) – тенденція мала схожий напрям, але статистичної вірогідності не було.

Під час аналізу кумулятивної виживаності хворих на Q-ІМ протягом року у групі НФГ виявили кращі результати порівняно з групами фондапаринуксу ($p = 0,108$) та еноксапарину ($p = 0,326$), але за результатами Log-rank-тесту (рис. 2) розходження кривих виживаності не мало вірогідного характеру.

Вірогідні відмінності під час порівняння показників кумулятивної виживаності протягом року у групах фондапаринуксу та еноксапарину також не виявили ($p = 0,512$). За відсутності достовірних відмінностей між показниками кумулятивної виживаності хворих на Q-ІМ упродовж року не було підстав для розрахунку відносного ризику смерті з 95 % довірчим інтервалом.

Отже, призначення НФГ протягом госпітального періоду лікування Q-ІМ вірогідно сприяло зменшенню госпітальної летальності порівняно з НМГ.

Вплив НФГ і НМГ на ймовірність формування аневризми ЛШ протягом госпітального періоду у хворих на Q-ІМ оцінювали за допомогою розрахунку кумулятивного ризику (рис. 3).

Серед хворих на Q-ІМ кумулятивний ризик утворення гострої аневризми ЛШ був найвищим у групі пацієнтів, яких лікували фондапаринуксом, але, за результатами Log-rank-тесту, не було вірогідних відмінностей ані з групою НФГ ($p = 0,098$), ані з групою еноксапарину ($p = 0,371$). Кумулятивний ризик утворення гострої аневризми ЛШ у групах НФГ та еноксапарину був майже однаковим ($p = 0,879$). Відсутність вірогідної різниці між показниками кумулятивного ризику утворення гострої аневризми ЛШ у хворих на Q-ІМ не дала підстав для розрахунку відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом. Отже, застосування НФГ і НМГ майже однаково впливало на кумулятивний ризик формування гострої аневризми ЛШ.

Кумулятивний ризик утворення аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ оцінювали протягом госпітального періоду залежно від застосування НФГ і НМГ (рис. 4).

Кумулятивний ризик утворення аневризми з тромбом ЛШ у групі фондапаринуксу був вищим, ніж при застосуванні НФГ ($p = 0,421$) та еноксапарину ($p = 0,134$) у хворих на Q-ІМ, але за результатами Log-rank-тесту ці відмінності не були вірогідними. Кумулятивний ризик утворення аневризми з тромбом ЛШ у групі НФГ майже не відрізнявся від групи еноксапарину ($p = 0,745$). Розрахунок відносного ризику з 95 % довірчим інтервалом не виконали у зв'язку з відсутністю вірогідної різниці між показниками кумулятивного ризику утворення гострої аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ. Отже,

кумулятивний ризик утворення аневризми з тромбом ЛШ у хворих на Q-ІМ не залежав від застосування НФГ чи НМГ.

Обговорення

Найефективнішою щодо зменшення летальності протягом госпітального періоду була тактика застосування нефракціонованого гепарину для лікування Q-ІМ. Не виявили суттєві відмінності щодо впливу НФГ і НМГ на смертність впродовж року, формування аневризми та тромбу ЛШ.

У роботах інших дослідників показано: комбінована терапія, що включає фібринолітик, антикоагулянт, подвійну антитромбоцитарну терапію, призводить до обмеження ділянки некрозу, збільшення зони життєздатного міокарда і перешкоджає розвитку дилатації та аневризми ЛШ [6,8]. Ефективність і безпеність використання НФГ для лікування хворих на Q-ІМ доведена в багатоцентрових рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях (ASSENT 4, OASIS 6, NORDISTEMI, GRACIA-3) [6–8]. Єдина незручність, пов'язана з його використанням, – це потреба в ретельному контролі активованого часткового тромбoplastинового часу, і цим він поступається НМГ [4].

Висновки

У хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболізу застосування нефракціонованого гепарину вірогідно зменшує ризик летальності протягом госпітального періоду в 1,46 раза порівняно з низькомолекулярним гепарином. Вплив нефракціонованого та низькомолекулярного гепаринів на смертність хворих на Q-інфаркт міокарда впродовж року, ризик формування гострої аневризми та тромбу ЛШ суттєво не відрізнявся.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження впливу різноманітних компонентів лікування на госпітальну летальність, річну смертність і ризик ускладненого перебігу Q-інфаркту міокарда дадуть змогу оптимізувати лікувальну тактику, поліпшити виживаність, найближчий і віддалений прогноз хворих.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування» № держреєстрації 0114U001392 (2014–2018).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Кисельов С. М., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Киселев С. М., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

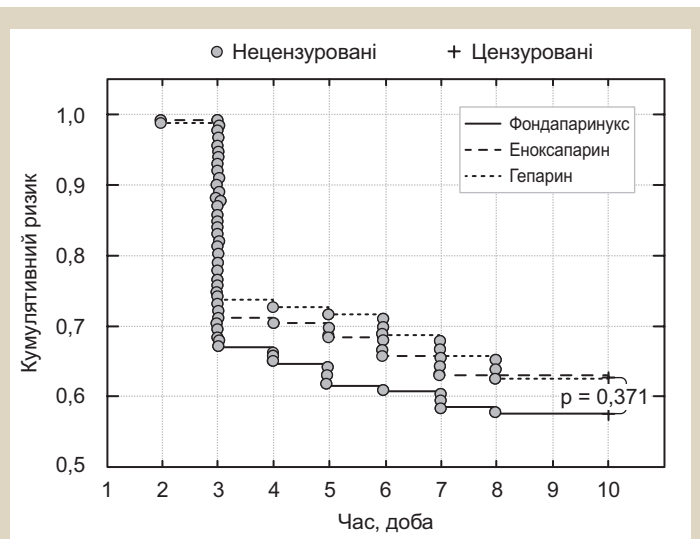


Рис. 3. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

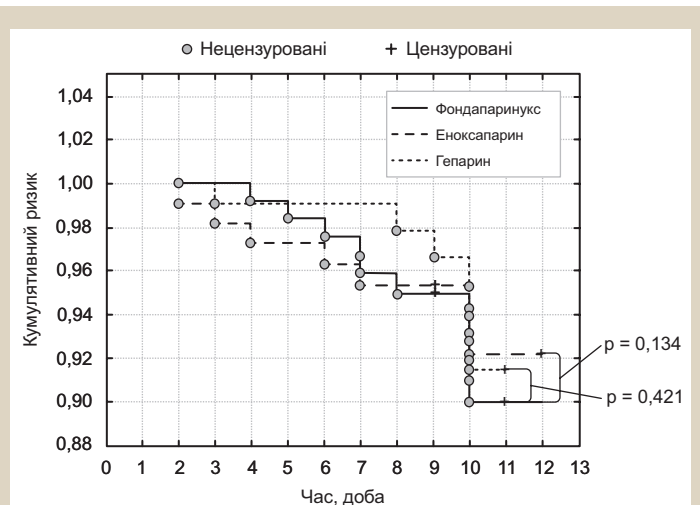


Рис. 4. Кумулятивний ризик формування гострої аневризми з тромбом лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда залежно від антикоагулянтної терапії (Kaplan–Meier).

Information about author:

Kyselov S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 09.04.2018

Після доопрацювання / Revised: 20.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 10.05.2018

Список літератури

- [1] Клінічний перебіг гострого інфаркту міокарда, ускладненого гострою лівошлуночковою недостатністю після коронарного обстеження зі стентуванням // Є.Х. Заремба, В.М. Сало, Я.В. Мизак, О.В. Заремба / Семейная медицина. – 2016. – №3(65). – С. 30–32.
- [2] Коваль Е.А. Анти тромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты? / Е.А. Коваль // Здоров'я України. – 2014. – №3. – С. 11.
- [3] Сіренко Ю.М. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення / Ю.М. Сіренко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – №2. – С. 6–10.

- [4] Федотова Л.А. Гемостаз, фибринолиз при ішемічній хворобі серця і артеріальної гіпертензії / Л.А. Федотова, В.Н. Зорин, М.Ю. Пластун // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – №4(64). – С. 183–186.
- [5] Федчишин Н.Є. Аналіз лікарняної летальності від гострого інфаркту міокарда (за даними Тернопільської університетської лікарні) / Н.Є. Федчишин // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2013. – №4(58). – С. 48–51.
- [6] Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction / E.M. Antman, D.A. Morrow, C.H. McCabe et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – Issue 14. – P. 1477–1488.
- [7] McCann C.J. New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications / C.J. McCann, I.B.A. Menown // Vasc. Health Risk Managem. – 2008. – Vol. 4(2). – P. 305–313.
- [8] The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial / R.J. Peters, C. Joyner, J.P. Bassand, et al. // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29(3). – P. 324–331.

References

- [1] Zaremba, E. H., Salo, V., Mizak, Y. V., & Zaremba, O. V. (2016) Klinichniy perebih hostroho infarktu miokarda, uskladnenoho hostroiu livoshlunochkovoіu nedostatnistiu pislia koronarного obstezhennia zi stentuvanniam [The clinical course of acute myocardial infarction complicated by acute left ventricular failure after koronarografichnogo survey with stenting]. *Simejnaya medicina*, 3(65), 30–32. [in Ukrainian].
- [2] Koval' E. A. (2014) Antitromboticheskaya terapiya u pacientov s OKS: suschestvuyut li universal'nye standarty? [Antithrombotic therapy in patients with ACS: are there universal standards?]. *Zdorovia Ukrainy*, 3, 11. [in Russian].
- [3] Sirenko, Yu. M. (2014) Medyko-sotsialni problemy kardioloichnoi dopomohy v Ukraini: shliahy vyrishennia [Medical and social problems of cardiac care in Ukraine: methods of a solution]. *Problemy bezperervnoi medychnoi osvity ta nauky*, 2, 6–10. [in Ukrainian].
- [4] Fedotova, L. A., Zorin, V. N., & Plastun, M. Yu. (2013) Hemostaz, fibrynoliz pry ishemichnii khvorobi sertsia i arterialnii hipertenzii [Hemostasis and fibrinolysis in ischaemic heart disease and hypertension]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*, 16, 4(64), 183–186. [in Ukrainian].
- [5] Fedchyshyn, N. Ye. (2013) Analiz likarnianoї letalnosti vid hostroho infarktu miokarda [Analysis of hospital lethality from acute myocardial infarction (according to the date of the Ternopil University Hospital)]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, 4(58), 48–51. [in Ukrainian].
- [6] Antman, E. M., Morrow, D. A., McCabe, C. H., Murphy, S. A., Ruda, M., Sadowski, Z., et al. (2006) Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 354(14), 1477–1488. doi: 10.1056/NEJMoa060898.
- [7] McCann, C. J., & Menown, B. A. (2008) New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications. *Vasc. Health Risk Managem.*, 4(2), 305–313.
- [8] Peters, R. J., Joyner, C., Bassand, J. P., Afzal, R., Chrolavicius, S., Mehta, S. R., et al. (2008) The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur. Heart J.*, 29(3), 324–331. doi: 10.1093/eurheartj/ehm616.