

## Сравнительный анализ эффективности применения тромболитических препаратов: поиск продолжается

А.В. Сидельников<sup>1</sup>, И.Е. Чернышева<sup>2</sup>, А.Г. Колединский<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ “Городская клиническая больница №79 ДЗ г. Москвы”, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ “Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ДЗ г. Москвы”, Москва, Россия

**“...Если ты осматриваешь человека, жалующегося на сердце, и он испытывает боли в руках, груди...знай, что ему грозит смерть”  
Papyrus Ebers, 1550 г. до Р.Х.**

В настоящее время лечение острого инфаркта миокарда (ОИМ) продолжает оставаться одной из важнейших задач отечественного и мирового здравоохранения. В индустриально развитых странах, в том числе и в России, сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности населения. Внедрение в клиническую практику тромболитических препаратов привело к снижению 30-дневной летальности больных с инфарктом миокарда до 5–8%, тогда как в “дофибринолитическую эру” она достигала 17–18%. В соответствии с рекомендациями ESC, ACC и Российского научного общества интервенционных кардиологов с целью достижения максимально ранних сроков реперфузии либо при отсутствии возможности проведения экстренной интервенционной коррекции коронарного кровотока методом выбора становится тромболитическая терапия (ТЛТ).

Интервенционные методы лечения позволяют восстановить проходимость коронарных артерий в 90–95% случаев, обеспечивают небольшую частоту ранних и поздних повторных окклюзий коронарных артерий, достоверно меньшую частоту инсультов, в том числе и геморрагических, по сравнению с ТЛТ. Существенными препятствиями

широкому применению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных с ОИМ являются организационные сложности, заключающиеся в перераспределении потока пациентов в специализированные стационары, имеющие круглосуточную рентгенохирургическую службу, а также затраты времени на транспортировку и подготовку пациента операции. Наконец, необходимо отметить высокую стоимость такого лечения ОИМ.

Более 80% населения Европы проживает компактно и находится в пределах 30-минутной транспортной доступности от ближайшего центра с катетеризационной лабораторией и соответственно при отлаженной системе госпитализации службами скорой помощи более 80% больных с ОИМ могут быть направлены в такие лечебные учреждения. Однако даже в этой, близкой к “идеальной” ситуации в силу, например, географических причин (проживание на острове, в горах и т.д.) некоторым пациентам в первые часы ОИМ доступна только ТЛТ.

В странах с обширными территориями ситуация несколько другая. Так, например, в США только 20–25% (!) лечебных учреждений имеют возможность для проведения круглосуточной первичной ангиопластики при ОИМ, и большинство пациентов нуждаются в переводе для проведения интервенционных вмешательств. Как следствие, только в 4% случаев переведенным в специализированный стационар пациентам проводится коронарография в сроки 90 мин от первого контакта пациента с медиками (12). Так, например, в округе Даллас (Dallas County) рентгенооперационные имеются

\* Адрес для переписки:

Колединский Антон Геннадьевич

ГБУЗ “ГКБ №79 ДЗ г. Москвы”

115487 Москва, ул. Ак. Миллионщикова, д. 1

E-mail : koledant@mail.ru

Статья получена 29 октября 2014 г.

Принята к публикации 22 января 2015 г.

в 14 из 16 стационаров, но только 2 (!) из них работают круглосуточно (19).

Вышесказанное справедливо и для Российской Федерации. С одной стороны, здесь имеются крупные территории с областными и региональными лечебными центрами, где доступность экстренной эндоваскулярной помощи в первые часы ОИМ оставляет желать лучшего. С другой стороны, имеются крупные мегаполисы, где из-за загруженности автомагистралей госпитализация пациента нередко возможна только в ближайший стационар.

Таким образом, несмотря на растущее применение ЧКВ, ТЛТ продолжает оставаться наиболее доступным и распространенным методом реперфузии при ОИМ.

Метод ТЛТ при ОИМ используется уже шестое десятилетие, впервые тромболитические препараты были применены в 1955 г. W.S. Tillett (4). В 1958 г. A.P. Fletcher и соавт. сообщили об успешном использовании стрептокиназы у пациентов с ОИМ (5). В 1976 г. Е.И. Чазов впервые применил внутривенное введение тромболитического препарата фибринолизина (6). Однако всеобщее признание необходимости проведения тромболизиса при ОИМ произошло сравнительно недавно. В 1980 г. M. DeWood, проведя исследование с применением коронарографии в группе из 517 пациентов в первые 24 ч ОИМ, убедительно доказал, что в основе острой окклюзии коронарной артерии в 80–95% лежит тромбообразование (7). Важную роль в развитии ТЛТ сыграли широкое использование коронарографии, а также морфологические исследования, убедительно продемонстрировавшие, что причиной ОИМ является внутривенный тромбоз, возникающий, как правило, на месте атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью.

Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием плазмина. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин – основное звено фибринолитической системы, образуется в результате активации его предшественника – плазминогена. Растворение окклюдированного тромба происходит по принципу фенестрации, т.е. первоначально образуется извитой окончатый ход (один или несколько) в пределах тромба с его последующей более полной резорбцией.

Основной задачей реперфузионной терапии при ОИМ является минимизация зоны некроза. Ключевым фактором, влияющим на эффективность реперфузионной терапии, являются сроки восстановления коронарного кровотока от момента наступления окклюзии. Это в свою очередь зависит как от времени начала проведения ТЛТ, так и от эффективности используемого тромболитического препарата.

Скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной артерии приводит к уменьшению зоны некроза за счет спасения миокарда в так называемой периинфарктной зоне – зоне гибернирующего миокарда, который потенциально жизнеспособен и имеет обратимое повреждение. Расширение зоны некроза происходит лавинообразно, и наибольшее количество жизней удается спасти при начале реперфузионной терапии в течение первого часа от возникновения симптомов ОИМ. Этот час назван “золотым” часом тромболизиса. При проведении ТЛТ в первые 30–60 мин могут быть спасены 60–80 жизней на 1000 пролеченных больных, в период от 1 до 3 ч – 30–50 жизней (1).

В экспериментальных исследованиях при перевязке коронарной артерии у собак в период 40–60 мин происходит повреждение большей части кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое миокарда. При более продолжительной ишемии изменения охватывают всю толщу миокарда левого желудочка, достигая в течение 3–6 ч субэпикардального слоя. В первые 4 ч после окклюзии погибает около 60% от всей массы миокарда, некроз 40% всей остальной массы миокарда наступает в течение 20 ч.

Таким образом, благодаря реперфузии, во-первых, уменьшается размер очага некроза за счет спасения миокарда в периинфарктной зоне. Во-вторых, сохранение мышечного слоя, прилежащего к эпикарду, может способствовать меньшему ремоделированию (растяжению) пораженного участка сердца. В итоге это приводит к увеличению так называемой остаточной функции левого желудочка и соответственно улучшается качество жизни и увеличивается ее продолжительность.

Эффективность ТЛТ при ОИМ обусловлена ранним восстановлением проходимости инфаркт-ответственной коронарной артерии, что диктует необходимость использования ТЛТ уже на догоспитальном этапе оказания помощи. Результаты международных

и отечественных исследований способствовали широкому распространению ТЛТ, и на сегодняшний день в странах Европы и Америки это один из основных методов лечения ОИМ. В сравнении с консервативными методами ТЛТ позволяет снизить госпитальную и долгосрочную летальность на 20–25%.

По сводным данным 9 крупных рандомизированных исследований, ТЛТ, начатая в первый час ОИМ, снижает 35-дневную летальность в среднем на 27%, а терапия, начатая через 7–12 ч, – только на 13%. При начале ТЛТ через 13–24 ч после ОИМ она практически не влияла на смертность (20).

Препарат, используемый для ТЛТ, в том числе и для догоспитальной, должен быть не только эффективным, но и безопасным для пациента и удобным в применении.

В связи с этим продолжают исследования, целью которых является поиск препарата со свойствами, предъявляемыми к “идеальному” тромболитику: быстрое достижение реперфузии, желательно 100% восстановление кровотока TIMI III, низкая частота геморрагических осложнений, высокая специфичность к “свежему” тромбу, низкая частота реокклюзии, устойчивость к ингибитору активатора плазминогена 1-го типа, отсутствие влияния на уровень артериального давления, отсутствие антигенных свойств, приемлемая стоимость и, что немаловажно, удобный способ введения.

Болюсный способ введения препарата имеет несколько потенциальных преимуществ. Во-первых, простота введения препарата ведет к более быстрому началу лечения ОИМ, что улучшает выживаемость пациентов (10, 13). Соответственно увеличение времени “дверь-препарат” (“door-to-drug”) напрямую связано с увеличением летальности (14). Время, отведенное на принятие решения и начало ТЛТ, может быть уменьшено, если имеется в наличии болюсный фибринолитический препарат. У пациентов, которым препарат применялся болюсно, терапия начиналась на 15 мин раньше, чем на фоне инфузии альтеплазы (14). Во-вторых, болюсное введение препарата – более подходящая стратегия для догоспитальной терапии. По сводным данным нескольких исследований, было получено 19% снижение уровня летальности при догоспитальном тромболитизисе по сравнению с госпитальным (15). Третье потенциальное преимущество болюсной ТЛТ – меньшее число врачебных ошибок. Например, при режиме

дозирования болюс + инфузия для альтеплазы было выявлено большое число случаев неправильного дозирования препарата или времени его введения. Так, например, в исследовании GUSTO-1 из 41 021 пациента в 12% случаев препараты вводились с нарушениями и соответственно 30-дневная летальность в этой группе была выше (для альтеплазы 7,7% против 5,5%; для стрептокиназы 11,3% против 6,4%,  $p < 0,001$ ). В Национальном регистре инфаркта миокарда, включающем более 71 000 пациентов, среди больных, которым вводилась альтеплаза в дозе  $> 1,5$  мг/кг, частота геморрагического инсульта была достоверно в 2,3 раза выше.

К наиболее частым и опасным побочным эффектам ТЛТ относят кровотечения, и наиболее опасными являются внутричерепные кровоизлияния. По сводным данным 9 исследований, охватывавших 58 600 пациентов, частота внутричерепных гематом (ВЧГ) составила 0,39%. В исследовании GUSTO-1 у 268 (0,65%) из 41 021 пациентов было отмечено развитие ВЧГ, при этом летальность составила 59,7%!

Другой разновидностью геморрагических осложнений являются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), их частота в среднем составляет около 5%, частота жизнеугрожающих ЖКК, в том числе требовавших гемотрансфузии, составляет 1,1%. Имеются осложнения, характерные для введения стрептокиназы и анистреплазы, такие как лихорадочные состояния у 5% больных, артериальная гипотония у 10–15% больных, сыпь у 2–3%.

Повышения фибринолитической активности крови пациента можно добиться двумя способами:

1. Введение в кровь пациента уже активированного *in vitro* плазмина (фибринолизина). Данный метод представляет скорее исторический интерес и в настоящее время не используется. Экзогенный плазмин действует медленно и недостаточно эффективен в растворении артериальных тромбов. Кроме того, он часто дает пирогенную и аллергическую реакцию и может вызывать серьезные кровотечения.

2. Введение в организм активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена. Поиск новых, более эффективных и безопасных тромболитических препаратов в настоящее время проводится именно в этом направлении.

Современные тромболитические препараты условно можно разделить на 3 основные группы:

1. Препараты I поколения, которые в одинаковой мере активируют связанный с фибрином и “свободный”, циркулирующий в крови пламиноген. Эти препараты (стрептокиназа, урокиназа) имеют короткий период полувыведения ( $T_{1/2}$ ).

2. Препараты II поколения, которые обладает относительной специфичностью к связанному с фибрином пламиногену и имеют более продолжительный период  $T_{1/2}$  (проурокиназа, АПСАК, альтеплаза).

3. Препараты III поколения, обладающие селективностью по отношению к связанному с фибрином пламиногену и наиболее высокой тромболитической активностью (метализа, фортелизин).

**Стрептокиназа** – один из первых широко применявшихся лекарственных препаратов. Является прямым активатором пламиногена и представляет собой одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 47 000 Д, который вырабатывается из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы С. Стрептокиназа – неферментный белок, образующий стехеометрический комплекс 1 : 1 с пламином, при этом за счет изменения конформации обнажается активный центр молекулы. Комплекс стрептокиназа–пламиноген играет роль фермента при превращении пламиногена в пламин, при этом приблизительно в одинаковой степени активируются как связанные с фибриновым тромбом, так и свободно циркулирующие в крови молекулы пламиногена.  $T_{1/2}$  комплекса стрептокиназа–пламиноген составляет 15–25 мин и частично он инактивируется антистрептококковыми антителами. Поскольку стрептокиназу получают из культуры бактерий, она обладает антигенными свойствами. В крови человека практически всегда имеются циркулирующие антитела к стрептокиназе, это связано с большой распространенностью стрептококковых инфекций, однако частота анафилактических реакций невысока – 0,1% (8). Титры антистрептококковых антител быстро нарастают в течение нескольких дней и достигают пика через несколько недель после ТЛТ. Этот титр может в 1000 раз превышать исходный уровень. У части пациентов он нормализуется примерно через 6 мес, однако во многих случаях резистентность и аллер-

гические реакции при повторном введении препарата, связанные с повышенным уровнем антител, обнаруживаются у пациентов, получивших ТЛТ 2–4 года назад. В связи с этим обычно не рекомендуют повторное введение стрептокиназы или ее введение сразу после перенесенной стрептококковой инфекции.

Для профилактики аллергических реакций (включая анафилактический шок) некоторые авторы рекомендуют введение кортикостероидов (180–240 мг преднизолона) и/или антигистаминных препаратов. Как показывают исследования, эффективность стрептокиназы может сильно варьировать, что, по-видимому, связано с различиями в титрах антистрептококковых антител. В настоящее время общепринятым считается режим дозирования, предложенный R. Schroder и соавт. в 1981 г. и заключающийся во внутривенной инфузии стрептокиназы 1 500 000 Ед в течение 60 мин (9).

Эффективность применения стрептокиназы при ОИМ активно изучалась в 80-х годах прошлого столетия, тогда было проведено исследование GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto Miocardico) (10). В это исследование было включено 11 806 пациентов с ОИМ, около половины этих пациентов в течение первых 12 ч получили 1,5 млн Ед стрептокиназы. Впервые было показано, что применение тромболитика при ОИМ снижает летальность, и установлена связь эффективности ТЛТ со сроками ее проведения. При введении препарата в первый час заболевания, спустя 2–3 или 3–6 ч летальность составляла 8,2, 9,2 и 11,7% соответственно против 14,6% в контрольной группе.

Аналогичные выводы были сделаны из исследования ISIS-2 (10). Более 17 000 пациентов были рандомизированы на 4 группы: терапия стрептокиназой, терапия аспирином, сочетанная терапия стрептокиназой и аспирином и контрольная группа. 5-недельное снижение летальности составило 25, 23 и 42% для 1, 2 и 3-й групп соответственно. Таким образом, применение стрептокиназы в комбинации с аспирином почти удваивало эффективность лечения. Результаты этих исследований во многом легли в основу современной стратегии ТЛТ при ОИМ.

Проведенный метаанализ результатов исследований с ангиографическим контролем показал, что частота реперфузии при ТЛТ стрептокиназой составляет 44% на 60-й

минуте, 48% на 90-й минуте, через 3 ч – 72%, спустя 24 ч до 21 сут – 75–85%, что достоверно выше, чем в контрольной группе без ТЛТ (11).

**Урокиназа** в организме вырабатывается клетками почечной ткани и эндотелиальными клетками сосудов. В отличие от стрептокиназы урокиназа является ферментом и непосредственно превращает плазминоген в плазмин. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки секретируют в кровь и субэндотелиальное пространство два активатора плазминогена: тканевого и урокиназного типов. Существуют две молекулярные формы плазминогена урокиназного типа: низкомолекулярная (33 000 Д) и высокомолекулярная (54 000 Д). Препарат урокиназы представляет собой низкомолекулярную форму двухцепочечного активатора плазминогена урокиназного типа.  $T_{1/2}$  урокиназы составляет 15–20 мин. В отличие от стрептокиназы урокиназа не вызывает образования антител, аллергические реакции встречаются гораздо реже, чем при введении стрептокиназы. Урокиназа, как и стрептаза, является фибринспецифичным тромболитиком, т.е. активирует плазминоген как адсорбированный на фибрине, так и циркулирующий в кровотоке. В результате расщепляется не только фибрин в тромбе, но и фибриноген, что обуславливает наличие системного литического состояния или плазминеми.

**Проурокиназа.** В 1979 г. была выделена еще одна форма урокиназы, которая имеет одноцепочечную структуру. Эта форма урокиназы была названа проурокиназой. В 1985 г. было установлено, что проурокиназа может самостоятельно расщеплять плазминоген с формированием плазмина и имеет сродство к фибрину, т.е. является фибрин-селективной. Проурокиназа является естественным ферментом, который может быть выделен из мочи, культуры клеток почек эмбриона человека, однако для клинического применения препарат получают ДНК-рекомбинантным методом. Проурокиназа секретирруется клетками в виде белка, состоящего из 411 аминокислот. Первое сообщение о применении проурокиназы у человека сделал Van de Werf в 1986 г.  $T_{1/2}$  проурокиназы составляла 3–9 мин.

В 2000 г. в России был зарегистрирован и рекомендован к применению отечественный фибринолитический препарат – проурокиназа рекомбинантная (пууролаза).

В лаборатории генной инженерии РКНПК им. А.Л. Мясникова была получена модифицированная молекула с заменой 24 аминокислотных остатков. Изменение аминокислотной последовательности привело к увеличению периода  $T_{1/2}$  пууролазы, и он составил 30 мин. Рекомендуемая схема введения пууролазы: 20 мг внутривенно болюсно и 60 мг препарата в виде инфузии в течение 1 ч. В РКНПК им. А.Л. Мясникова проводились испытания пууролазы у 237 пациентов с ОИМ в первые 6 ч от начала заболевания. Реперфузия оценивалась без использования коронарографии по критериям: ЭКГ-динамика, пик КФК до 16 ч. Коронарная реперфузия была достигнута у 176 (74%) больных.

Повторное введение пууролазы хорошо переносилось всеми больными, не было зафиксировано аллергических реакций и других побочных эффектов.

**Альтеплаза** (актилизе) – является тканевым активатором плазминогена (ТАП), в организме этот белок синтезируется эндотелиальными клетками сосудов. Препарат альтеплаза (актилизе) был создан ДНК-рекомбинантным методом. Альтеплаза представляет собой последовательность 527 аминокислот с молекулярной массой 70 000 Д. Актилизе отличается от других ТАП тем, что превращает плазминоген в плазмин только в присутствии фибрина, т.е. препарат является фибринспецифичным и не оказывает системного действия. Селективность фибринолиза при использовании актилизе объясняется несколькими факторами: во-первых, высоким сродством ТАП к фибрину, во-вторых, фибринзависимой активацией ТАП, таким образом, активация ТАП происходит преимущественно в пределах тромба. В результате актилизе *in vivo* вызывает растворение тромба с минимальным системным действием. Актилизе в дозе 100 мг приводила к умеренному снижению уровня циркулирующего фибриногена до 54–60% к 4-му часу ТЛТ. Плазминоген и  $\alpha_2$ -антиплазмин снижались до 52–70 и 25–35% соответственно к 4-му часу наблюдения, и их уровень повышался до 80% к 24-му часу наблюдения.  $T_{1/2}$  препарата короткий и составляет 4–8 мин, что требует достаточно продолжительного введения для поддержания терапевтической концентрации в крови. Рекомендуемая схема введения – 100 мг препарата за 90 мин. Во время проведения тромболитического лечения с использованием ТАП происходит активная выработка тромбина, что

активирует тромбоциты, это диктует необходимость сочетать ТАП с внутривенным введением гепарина.

В 1980-х годах прошлого столетия проводились сравнительные исследования препаратов стрептокиназа и альтеплаза. В исследованиях с ангиографическим контролем было показано, что 3-часовой режим введения альтеплазы достоверно чаще вызывал реперфузию коронарных артерий к 60-й и 90-й минуте введения препарата, но при этом в исследованиях TIMI-1, GISSI-1, ISIS-3 (суммарно более 50 000 пациентов) не было получено достоверного различия в летальности. И только в исследовании GUSTO-1, в которое был включен 41 021 пациент, было показано, что ускоренный режим введения (100 мг за 90 мин) позволил уменьшить 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой (6,3% против 7,2%,  $p = 0,001$ ). В то же время в группе альтеплазы было достоверно больше инвалидирующих инсультов (0,72% против 0,54%,  $p = 0,03$ ).

У 85 пациентов с ОИМ, обследованных с помощью ангиографии, к 90-й и 120-й минуте по завершении инфузии актилизе реперфузия отмечалась у 71 и 85% пациентов соответственно.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ASSET ( $n = 5013$ ) проводилось сравнение введения актилизе и плацебо у пациентов с инфарктом миокарда в сроки до 5 ч от начала болевого синдрома. Спустя 30 дней и 6 мес летальность в группе актилизе была достоверно ниже (7,2% против 9,8%,  $p = 0,001$  и 10,4% против 13,1%,  $p = 0,008$  соответственно).

В двойном слепом рандомизированном исследовании ( $n = 721$ ) сравнивалось введение актилизе и плацебо в сроки до 5 ч от начала болевого синдрома. Пациенты в группе актилизе имели достоверно большую фракцию выброса левого желудочка, измеренную с помощью вентрикулографии (50,7% и 48,5%,  $p = 0,01$ ), размер зоны инфаркта был достоверно меньше в среднем на 19%, было достоверно меньше случаев возникновения кардиогенного шока ( $p = 0,02$ ), летальность к 21-му дню составила 3,7 и 6,3%,  $p = 0,05$ .

**Тенектеплаза (метализе)** – рекомбинантный фибринспецифичный активатор плазминогена, представляет собой измененную с помощью генной инженерии молекулу альтеплазы. Потребовались 3 различ-

ные генетические мутации для увеличения периода  $T_{1/2}$  в плазме крови (8-кратное по сравнению с альтеплазой), повышения резистентности к ингибитору активатора плазминогена 1 (200-кратное по сравнению с альтеплазой) и тромболитической активности и специфичности.

Препарат связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным ТАП тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена 1. Повышение специфичности к фибрину приводит к снижению риска тяжелых кровотечений, так как фибринолитическая активность ограничена плазмином на фибриновом субстрате. За счет этого удается избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания. Ингибирующая способность эндогенного ингибитора активатора плазминогена 1 в 80 раз меньше, чем при использовании альтеплазы.

Молекулярная масса тенектеплазы составляет 65 000 кД.

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление  $\alpha_2$ -антиплазмина (ингибитора плазмина), после чего повышается концентрация системного плазмина, что соответствует предполагаемому эффекту активации плазминогена. В сравнительных исследованиях у пациентов, получавших максимальные дозы тенектеплазы (50 мг), отмечено снижение концентрации фибриногена менее чем на 15%, концентрации плазминогена менее чем на 25%, тогда как применение альтеплазы приводило к снижению фибриногена приблизительно на 50%.  $T_{1/2}$  тенектеплазы составляет 24 мин, что в 5 раз больше  $T_{1/2}$  нативного плазминогена. Это позволяет вводить препарат в виде однократного быстрого болюса за 5–10 с, что облегчает его использование на догоспитальном этапе. Тенектеплаза выводится с желчью, считается, что нарушение функции почек не приводит к нарушению фармакодинамики препарата.

Эффективность тенектеплазы изучалась во многих клинических исследованиях, например TIMI 10A, TIMI 10B, ASSENT-2, ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS.

Эффективность введения разных доз тенектеплазы изучалась в пилотном исследо-

вании TIMI 10B, включившем 886 пациентов. Болюсное введение препарата, по данным коронарографии, позволяло восстановить кровотоки TIMI III в 55, 63 и 66% к 90-й минуте после введения 30, 40 и 50 мг метализе соответственно.

В двойном слепом сравнительном рандомизированном исследовании III фазы ASSENT-2 (количество пациентов 16 949), проводившемся для установления эффективности болюсной формы тенектеплазы в дозе, зависящей от массы тела, и ускоренной инфузии альтеплазы для лечения ОИМ, было показано, что эффективность тенектеплазы по снижению смертности через 30 дней не уступает таковой альтеплазы, вводимой по ускоренной схеме за 90 мин. При этом тенектеплаза характеризовалась большей безопасностью. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании ASSENT-3, включившем 6095 пациентов с ОИМ, было показано, что применение тенектеплазы в комбинации с низкомолекулярным гепарином (эноксипарин) уменьшает количество повторных инфарктов и эпизодов рефрактерной ишемии миокарда. Анализ данных 12 международных рандомизированных исследований высокой степени достоверности показал, что тенектеплаза не уступает по эффективности ускоренному введению альтеплазы, но превосходит ее по удобству введения (болюс) и по безопасности.

Применение тенектеплазы снижает уровень смертности от ОИМ (на 6,2% за 30 дней наблюдения). При применении тенектеплазы частота кровотечений (исключая внутричерепные) составляет 26,4% (при использовании альтеплазы 28,9%,  $p = 0,0003$ ). Частота больших кровотечений составляла 4,68% против 5,94%,  $p = 0,0002$ , потребность в гемотрансфузии – 4,25% против 5,49%,  $p = 0,0002$ . Частота внутричерепных кровоизлияний составила 0,93% в группе тенектеплазы и 0,94% в группе альтеплазы. В случаях, когда тромболизис проводился в сроки более чем 6 ч от появления симптомов ОИМ, применение тенектеплазы имело преимущество по показателям 30-дневной смертности (4,3% в группе тенектеплазы и 9,6% в группе альтеплазы), частоты инсульта (0,4 и 3,3% соответственно) и частоты внутричерепных кровоизлияний (0 и 1,7% соответственно).

Таким образом, тенектеплаза, как минимум, сопоставима по эффективности с аль-

теплазой, но превосходит ее по безопасности и имеет более удобный (болюсный) способ введения.

Продолжением традиций отечественной школы разработки, изучения и применения тромболитических препаратов явилось создание препарата фортелизин.

**Фортелизин** – это инновационный фибринселективный тромболитический лекарственный препарат, разработанный фармацевтической компанией “СупраГен”. Он представляет собой рекомбинантный белок, полученный по генно-инженерной технологии из *E. coli* и содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы. В отличие от нативной стафилокиназы в молекуле фортелизина заменено 3 аминокислоты, благодаря чему не вырабатываются антистафилококковые антитела при однократном введении и минимально образуются при повторном введении (титры антител на 45-е сутки: 100 – фортелизин, 12 000 – стафилокиназа). Препарат представляет собой одноцепочечную молекулу из 138 аминокислот массой 15,5 кД.

Фортелизин не является ферментом и активизирует плазминоген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1 : 1.

Установлено, что свободный плазминоген в кровотоке имеет закрытую  $\alpha$ -конформацию; плазминоген, связанный с интактным фибрином, имеет полузакрытую  $\beta$ -конформацию; и, наконец, плазминоген, связанный с частично деградированным фибрином, имеет полностью открытую  $\gamma$ -конформацию. Фортелизин реагирует только с плазминогеном, имеющим открытую  $\gamma$ -конформацию, находящимся на тромбе, и не связывается с плазминогеном  $\alpha$ -конформации. Этим обуславливается его фибринселективность. Образовавшийся комплекс фортелизин–плазминоген осуществляет превращение плазминогена в плазмин, который лизирует фибриновые сгустки в тромбе.

В настоящее время данных об использовании в клинической практике фортелизина мало, и продолжается активное изучение данного препарата.

По данным многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного в 6 российских клинических центрах, 54 пациентам с ОИМ был проведен тромболизис (41 пациенту вводился фортелизин и 13 – актилизе 100 мг). Больные первой группы ( $n = 41$ ) были разделены на 2 подгруппы:

в первой (n = 20) подгруппе фортелизин вводился по схеме болюс+болюс 10 и 5 мг. Во второй подгруппе – по схеме болюс + инфузия 10 и 5 мг.

По данным коронарографии, при сравнительном анализе эффективности фортелизина у 85% больных (34 из 41) обнаруживался кровоток TIMI 2–3, в группе актилизе – у 10 (77%) из 13 пациентов, из них TIMI III 54 и 31% соответственно (p = 0,03). Частота восстановления коронарного кровотока (TIMI 2–3) в подгруппах фортелизина при введении двойного болюса и болюса+инфузии не различалась и составила 80 и 86% соответственно.

Летальных исходов, геморрагических исходов, аллергических реакций в группах не наблюдалось. При контроле уровня общего фибриногена крови на фоне введения актилизе в течение 1-х суток отмечено его более выраженное снижение, чем в группе фортелизина (17).

При проведении фармакоэкономического анализа при использовании фортелизина в сравнении с актилизе получилось, что стоимость ТЛТ у одного пациента с использованием актилизе 100 мг составила 43 778 руб., стоимость ТЛТ фортелизином – 28 660 руб. (18).

Таким образом, в современном арсенале практикующего кардиолога имеется широкий перечень препаратов, имеющих фибринолитическую активность, сводные характеристики которых представлены в таблице.

ТЛТ позволила значительно уменьшить летальность, обусловленную ОИМ; кроме того, она используется для лечения ряда других тромботических и тромбоэмболических заболеваний. С учетом опасности геморрагических осложнений внимание исследователей сфокусировано на III поколении тромболитических препаратов, обладающих минимальной частотой побочных эффектов. Помимо этого, с помощью генной инженерии проводятся попытки повысить фибринспецифичность, увеличить время полураспада в плазме, улучшить резистентность к плазменным ингибиторам.

По статистическим данным Минздравсоцразвития, в России в 2009 г. было зарегистрировано 162 000 случаев ОИМ (2). Из этого числа от данной патологии умерли 68 000 (41,9%) пациентов (3). Одной из причин такой удручающей статистики является низкая частота применения реперфузионной терапии, в том числе и в силу отсутствия

Сравнительная характеристика тромболитических препаратов, используемых для лечения ОИМ

Характеристика	Пуrolаза	Актилизе	Метализе	Стрептокиназа	Урокиназа	Фортелизин
Способ получения	Генно-инженерный	Генно-инженерный	Генно-инженерный	Бактериальный белок	Белок из мочи человека	Генно-инженерный
Генерация	III поколение	II поколение	III поколение	I поколение	I поколение	III поколение
Фибринселективность	+	+	+	-	-	+
Тип плазминогена	Урокиназный	Тканевой	Тканевой	Тканевой	Урокиназный	Тканевой
Время полувыведения	30–42 мин	4–8 мин	20–24 мин	15–20 мин	10–20 мин	-
Имунные реакции	-	-	-	+	+/-	-
Системный фибринолиз	-	-	-	+	+	-
Способ в/в введения	Болюс+ инфузия	Болюс+ инфузия	Болюс	Инфузия	Болюс+ инфузия	Двойной болюс
Эффективность через 90 мин, %		75	80	50		80
Пригодность для догоспитальной терапии	+	++	+++	+	+	+++
Стоимость лечения, руб.		35–40 000	45–55 000			28 600
Частота реокклюзий, %	4–5	10–15	10–15	10	5	Мало данных

тромболитических препаратов в стационарах и у бригад скорой медицинской помощи. ТЛТ в России не стала массовым явлением и применяется в 6–17% случаев и в основном у городского населения. Таким образом, разработка эффективных, безопасных и экономически доступных тромболитических препаратов с последующим их внедрением в клиническую практику остается важнейшей задачей здравоохранения.

### Список литературы

1. Boersma E., Maas A.C., Decker J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996, 348 (9030), 771–775.
2. Заболеваемость России в 2009 году. Статистические материалы. Часть II. (Электронный ресурс) – URL <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/stat/34/ZD2.doc>
3. Демографический ежегодник России. М., 2010, 525 с.
4. Tillet W.S., Johnson A.J., McCarty W.R. The intravenous infusion of the streptococcal fibrinolytic principle (streptokinase) into patients. *J. Clin. Invest.* 1955, 34, 169–185.
5. Fletcher A.P., Alkjaersig N., Smyrniotis F.E. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1958, 71, 287–296.
6. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаева А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Тер. архив.* 1976, 4, 8–19.
7. DeWood M.A., Spores J., Notske R. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1980, 303, 897–902.
8. Панченко Е.П., Добровольский А.В. Тромбозы в кардиологии. М., 1999, 462 с.
9. Schroder R., Biamino J., von Leitner E. et al. Intravenous Streptokinase – Infusion beim akutem Myokardinfarkt. *Dtsch. Med.Wschr.* 1981, 106, 294–297.
10. Gruppo Italiano per lo studio della Streptochinasi nell'infarcto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986, 1, 397–401.
11. 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, 74, 1220–1228.
12. Melandri G., Vagnarelli F., Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vasc. Health. Risk. Manag.* 2009, 5, 249–259.
13. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and none-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III trial. *Circulation.* 1994, 89, 1545–1556.
14. Hilleman D.E., Seydroudbari A. Cost-minimization analysis of direct injection and infusion fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: a multicenter study. *Circulation.* 1999, 98, 1–381.
15. European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329, 383–389.
16. Gurwitz J.H., Gore J.M., Goldberg R.J. et al. Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction: participants in the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 597–604.
17. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата фортелизин у больных с острым инфарктом миокарда. *Сибирский медицинский журнал.* 2012, 27, 1, 27–32.
18. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Сравнительный клинико-экономический анализ применения тромболитиков Фортелизин и Актилизе у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Качественная клиническая практика.* 2011, 3, 42–52.
19. Concannon T.W., Kent D.M., Normand Sh.-L. et al. Comparative effectiveness of STEMI regionalization strategies. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2010, 3 (5), 506–513.
20. Grines C., Patel A., Weather W.D. et al. Primary coronary angioplasty with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am. Heart J.* 2003, 145 (1), 47–57.