

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗА

Таратухин Е. О.

Статья посвящена внутрисосудистому тромбозу и способам его лечения. Приводятся сведения о патофизиологии гемостаза, которые объясняют развитие у человека острых ишемических событий. Приводятся данные о механизме действия фибринолитических средств. Акцент сделан на теноктеплазе как модифицированном препарате, обладающем более эффективным профилем действия, нежели нативный тканевый активатор плазминогена и его ближайшие производные.

Российский кардиологический журнал 2013, 3 (101): 81-84

Ключевые слова: фибринолиз, тромбоз, инфаркт миокарда, тромбоз, теноктеплаза.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. – к. м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 л/ф.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ЭКГ – электрокардиограмма, КТ – компьютерная томография, ЧКВ – чрескожное вмешательство, STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рукопись получена 10.04.2013

Принята к публикации 16.05.2013

Важнейшей проблемой в терапии острых артериальных тромбозов является реперфузия. При окклюзии сосуда времени на восстановление его проходимости очень мало. Одной из стратегий экстренной реперфузионной терапии при инфаркте миокарда является тромболитическая. Его применение не требует сложного оснащения и гораздо более доступно на догоспитальном этапе. В отличие от эндоваскулярных вмешательств, нуждающихся в асептических условиях и рентгеноскопическом оборудовании, тромболитическая может проводиться при наличии только средств стандартного реанимационного пособия. Это позволяет подобной стратегии терапии оставаться вариантом выбора, как в случае недоступности рентгенохирургических методов лечения, так и при наличии противопоказаний к ним. Для России с её огромной территорией это особенно актуально.

Процесс образования тромба на атеросклеротической бляшке состоит из тромбоцитарной и коагуляционной стадий. Сама по себе бляшка – участок активного воспаления, подобный абсцессу – суживает просвет артерии, увеличивая межслойный градиент силы (shear rate) потока крови. Это повышает механическую нагрузку на покрывку самой бляшки и способствует адгезии тромбоцитов. Эндотелий, покрывающий бляшку, находится в неблагоприятных условиях, подвергаясь воздействию множества цитокинов, протеаз, свободных радикалов: возможна эрозия поверхности. Кроме того, сами ферменты могут разрушить соединительнотканную покрывку, вызвав разрыв бляшки. Тромбоциты, адгезируясь к специфическим лигандам (фактор Виллебранда, коллаген и др.), покрывают область разрушения. Параллельно происходит синтез начальных количеств фибрина, основная роль которого – зафиксировать тромбоцитарный тромб. В дальнейшем, при включении механизмов положительной обратной связи, активации факторов проакцеллерина (V) и антигемофильного А (VIII), образование фибрина ускоряется

на несколько порядков. Единственное, что может остановить тромбоз – нативные системы его ограничения: гепарин-антитромбиновая, система тромбомодулина – протеина С, некоторые другие (менее активные), а также система фибринолиза [1].

Ни гепарин и антитромбин, ни тромбомодулин и протеин С не способны растворять уже имеющийся фибрин. Они только останавливают работу тромбина, тем самым блокируя процесс активации фибриногена. Растворять фибрин способен плазмин. Его предшественник – неактивный фермент, зимоген плазминоген, одноцепочечный гликопротеид, состоящий из 791 аминокислотного остатка. При ферментативном расщеплении активатором (тканевым или урокиназным), он превращается в плазмин. В молекуле плазмينا имеется домен, отвечающий за протеолитическую активность. Следует отметить два других участка, расположенных на kringle-доменах и обуславливающих взаимодействие плазмينا с фибрином – его основным субстратом. Кроме фибрина плазмин способен расщеплять некоторые компоненты межклеточного вещества (фибронектин, протеогликаны, ламинин), факторы свёртывания крови (V, VIII, IX, X), металлопротеазы, компоненты комплемента. Таким образом, роль плазмينا не ограничивается расщеплением тромба; в целом он оказывает антитромботический эффект [2].

Срок эффективного тромболитического действия ограничен. Спустя 4–12 часов от начала тромбоза, способность плазмينا к расщеплению фибрина резко падает. Длительность данного периода зависит от ряда причин, среди которых генетические особенности структуры фибрина, соотношение компонентов гемостаза, наличие воспаления, интоксикации, лихорадки, гипертермии. Ключевым механизмом стабилизации фибрина и потери его чувствительности к лизису является α_2 -антиплазмин. Это “серпин” – ингибитор сериновых протеаз, необратимо связывающийся с активным центром фермента (плазмينا) в соотно-

шении 1:1. Во время формирования тромба молекула антиплазмина связывается с остатком глутамина-14 при участии фибринстабилизирующего фактора (XIII). Это происходит на поздних этапах образования тромба, когда он окончательно стабилизируется и фиксируется.

Процесс фибринолиза состоит из нескольких этапов. Финальным его продуктом является Д-димер, которому предшествуют олигомеры X-, Y- и другие. Инициация фибринолиза происходит при расщеплении плазминогена тканевым (t-PA) и урокиназным (u-PA) активаторами. Эти вещества синтезируются эндотелием. Период их полураспада очень короток — до 5 минут. Кроме того, их действие препятствуют как обычные ингибиторы протеаз, так и специфические: ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), липопротеин (а). При разработке средств стимуляции фибринолиза данные аспекты становятся критически важными [3, 4].

Фармакопрепараты, обладающие тромболитическим действием, основаны на действии нативных активаторов плазминогена. Модифицированные в той или иной степени молекулы тканевого и урокиназного активаторов плазминогена применяются для реперфузионной терапии при атеротромбозе. Чем дольше препарат будет циркулировать в крови, тем выше окажется степень и продолжительность его взаимодействия с плазминогеном, продолжающаяся активация которого позволит разрушить максимальное количество ещё не стабилизированного в необратимой степени фибрина.

Одним из модифицированных препаратов на основе тканевого активатора плазминогена является тенектеплаза. В сравнении с естественным t-PA тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к действию PAI-1. Показанием для тенектеплазы (Метализе) является острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, соответствующий критериям для тромболитической терапии. Препарат вводится внутривенно болюсно, дозируется в миллиграммах в зависимости от массы тела. Для активации плазминогена и поддержания необходимой концентрации плазмина однократного внутривенного введения Метализе достаточно — без дальнейшей подкрепляющей инфузии. Применение препарата должно осуществляться на фоне стандартной антитромботической терапии ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Основными побочными эффектами препарата являются кровотечения, а также реперфузионные аритмии, что нельзя в полной мере называть побочным действием. Скорее, это показатель эффективности препарата. К Метализе не отмечено развитие иммунизации. Противопоказан препарат при высоком риске кровотечений: в частности, при анамнезе заболеваний центральной нервной системы, недавно перенесённой

черепно-мозговой травме, обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, неконтролируемой артериальной гипертензии, аневризме артерии или артериовенозной мальформации, геморрагических диатезах, новообразованиях с риском кровотечения и некоторых других состояниях. В случае анамнеза транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта, а также в возрасте старше 75 лет и при массе тела менее 60 кг, необходимо применять тенектеплазу с осторожностью.

Препарат нельзя вводить вместе с растворами декстрозы и вообще смешивать с другими лекарственными средствами. Разведение лиофилизата осуществляется в специально поставляемой с Метализе водой для инъекций. Введение должно осуществляться через свежий специально установленный внутривенный катетер.

Всё более активно обсуждается интракоронарное введение тромболитических препаратов как дополнение или даже альтернатива механической тромбэктомии. Gallagher et al. сообщают об опыте интракоронарного введения Метализе после неудачи проведения аспирационной тромбэктомии. Был достигнут кровотока TIMI 3 (полная реперфузия), сохранявшийся через 18 часов и спустя 2 месяца после процедуры при контрольной ангиографии [5]. В целом, фармакоинвазивная стратегия активно исследуется и обсуждается с начала 2010-х годов. При этом высокие требования предъявляются и к самим фибринолитическим средствам, которые должны иметь устойчивость к PAI-1 и как можно дольше персистировать в кровотоке [6].

Тромболизис, безусловно, перспективен и при острых нарушениях мозгового кровообращения. Группой исследователей под руководством Parsons (2012) сообщается о результатах рандомизированного сравнительного исследования алтеплазы и тенектеплазы при лечении ишемического инсульта. В полученных ими результатах тенектеплаза ассоциирована со значительно более высокой эффективностью и восстановлением функций головного мозга (72% и 40% пациентов без серьёзной потери функций спустя 90 дней, соответственно). Контроль реперфузии проводился при помощи КТ-контрастирования. Различий в частоте и степени кровотечений и других серьёзных нежелательных явлений между группами не было [7].

Другим, пока официально не одобренным, показанием к применению тенектеплазы является тромбоэмболия лёгочной артерии. Tapson), обсуждая эту проблему, подчёркивает, что главным осложнением тромболизиса при ТЭЛА становится растворение тромбов другой локализации, что ведёт к кровотечениям. В борьбе с этой проблемой важно применение более селективного препарата [8]. Одним из аспектов такого действия является проникновение препарата

в тромб (эмбол) и персистирование в нём с выполнением фибринолитической функции [9]. Тенектеплаза, будучи модифицированным препаратом, может оказаться препаратом выбора. В 2012 году начато исследование REITHO, призванное подтвердить целесообразность и безопасность применения тенектеплазы при ТЭЛА [11].

Основное показание для препарата Метализе — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (STEMI). Armstrong et al. сообщают о крупном исследовании сравнения тенектеплазы и первичного чрескожного вмешательства при STEMI. Было включено 1892 пациента с длительностью ангинозного приступа менее 3 часов, которые в первый час после обращения за медицинской помощью не имели возможности подвергнуться первичному ЧКВ. Этих пациентов рандомизировали в группы ЧКВ или болюсного введения тенектеплазы. Величина групп составила 939 и 943 пациента соответственно. Первичной конечной точкой считалась смерть, кардиогенный шок, развитие застойной сердечной недостаточности и рецидив инфаркта в течение одного месяца. Конечная точка в группе фибринолиза была достигнута в меньшем количестве случаев, чем в группе ЧКВ (12,4% и 14,3%, соответственно). Частота внутримозговых кровоизлияний в группе фибринолиза была 0,5%, в группе ЧКВ — 0,3% ($p=0,45$), частота внечерепных кровотечений была равной в обеих группах. Части пациентов (36,3%) после фибринолиза потребовалась экстренная ангиография — в среднем, в течение 17 часов. Авторы заключают, что фибринолиз тенектеплазой является способом выбора лечения STEMI для пациентов, которым в течение часа после обращения за медицинской помощью не может быть выполнено ЧКВ [10]. Это подтверждают Huber, Larson et al. (2012). На территориях, расстояния до центров с круглосуточно открытой эндоваскулярной службой от которых слишком велики, фармакоинвазивная стратегия лечения STEMI тенектеплазой — оптимальный выход [12, 13].

Важное исследование было проведено Crowder et al. В работе были ретроспективно проанализированы случаи выполнения догоспитального тромболитического лечения на территории США в местах, где экстренное ЧКВ недоступно. Среднее время от обращения за медицинской помощью до прибытия в клинику составило 73 минуты, время в пути — 46 минут. Тенектеплаза, в среднем, вводилась за 36 минут до прибытия. Предотвращение дальнейшего развития инфаркта миокарда было достигнуто у 24,1% пациентов, ещё 47,9% потребовалось эндоваскулярное вмешательство, а 16,7% — шунтирование коронарных артерий. Авторы заключают, что применение тенектеплазы позволяет продлить время до инвазивного лечения примерно на 2 часа, являясь эффектив-

ной стратегией в местностях, расположенных вне города [14].

Welsh et al. сообщают о результатах исследования WEST, в котором также изучалась фармакоинвазивная стратегия лечения STEMI. Кроме эффективности тенектеплазы, авторы изучали применение низкомолекулярных гепаринов на фоне стандартной терапии. В результате этого исследования подчёркивается, что после тромболитического лечения тенектеплазой эффективно продолжение антикоагулянтной терапии эноксапарином; контроль должен осуществляться по анти-Ха активности, которая должна составить более 0,5 Ед/мл плазмы крови [15].

О применении тенектеплазы у 6000 пациентов со STEMI сообщают Iyengar et al. Эффективный тромболитический эффект был установлен у 90,93% пациентов, причём у 93,2% — в первые три часа. Летальность составила 3,23%. Частота внутримозговых кровоизлияний — 0,62%, серьёзных кровотечений — 3,18%. Задержка с применением препарата более 6 часов от начала ангинозного приступа приводила к увеличивающейся частоте развития сердечной недостаточности, желудочковых тахикардий и в целом — более высокой смертности [16].

Perrott et al. проведён мета-анализ применения тромболитиков у пациентов с остановкой сердца. В частности, ими приводится пример больного с электромеханической диссоциацией, частотой комплексов QRS 140/мин при отсутствии пульса, у которого была заподозрена ТЭЛА. Ему, на фоне стандартного реанимационного пособия, была введена тенектеплаза. Через 13 минут произошло восстановление кровообращения с достижением артериального давления 144/50 мм рт.ст. После этого пациент в течение 24 часов подвергался гипотермии. На компьютерной томограмме после стабилизации состояния была обнаружена двусторонняя сегментарная тромбоэмболия. Спустя 2 недели пациент был выписан без неврологического дефицита. После описанного случая авторы предприняли ретроспективный анализ исследований с 1950 по 2010 гг., посвящённых данной проблеме. Ими показано, что в целом недифференцированное применение тромболитических средств при остановке сердца не повышает частоту благоприятных исходов. Тем не менее, в случае высокой вероятности ТЭЛА как причины клинической смерти применение тромболитического средства оправданно [17].

При развитии у пациента острого ишемического события только скорейшая реперфузия может дать шанс на восстановление повреждённой ткани и утрачиваемых функций. В таких ситуациях счёт идёт на минуты. При выезде бригады скорой помощи, даже на территории Москвы, вероятность проведения эндоваскулярного вмешательства в течение одного-двух часов невысока. В других регионах Рос-

сии такой путь реперфузии может оказаться невозможным. Поэтому выбор средства из группы активаторов плазминогена — важная задача практической неотложной терапии и неврологии. Эффективность вмешательства зависит от фармакодинамики и от фармакокинетики препарата. Модифицированный тканевой активатор плазминогена — тенектеплаза — имеет более долгий период полураспада, а, значит, при его применении больше шансов на осуществление реперфузии.

Литература

1. Lyusov V. A., Taratukhin E. O. New insight on Atherothrombosis. Russ J Cardiol, 2011; 2 (II):5–15. Russian (Люсов В. А., Таратухин Е. О. Новый взгляд на атеротромбоз. Российский кардиологический журнал, 2011; 2 (II):5–15).
2. Gordeev I. G., Taratukhin E. O., Shaydyuk O. Yu. Clinical Physiology of Clotting. M.: Silicea-Polygraph, 2013, 128p. Russian (Гордеев И. Г., Таратухин Е. О., Шайдюк О. Ю. Клиническая физиология гемостаза. М.: Силицея-Полиграф, 2013, 128 с.)
3. Declerck P. J., Gils A. Three decades of research on Plasminogen Activator Inhibitor-1: a multifaceted serpin. Semin Thromb Hemost, 2013; Mar 16.
4. Malaguarnera M., Vacante M., Russo C., et al. Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. Biomed Res Int, 2013; 650989.
5. Gallagher S., Jain A. K., Archbold R. A. Intracoronary thrombolytic therapy: a treatment option for failed mechanical thrombectomy. Catheter Cardiovasc Interv, 2012; 80 (5):835–7.
6. Agarwal S. K. Pharmacoinvasive therapy for acute myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv, 2011; 78 (1):72–5.
7. Parsons M., Spratt N., Bivard A. et al. A randomized trial of tenecteplase vs alteplase for acute ischemic stroke. New England J Med, 2012; 366:1099–107.
8. Tapson V. F. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. Semin Thromb Hemost, 2013; Mar 28.
9. Marcos-Contreras O. A., Ganguly K., Yamamoto A. et al. Clot penetration and retention by plasminogen activators promote fibrinolysis. Biochem Pharmacol, 2014; 85 (2):216–22.
10. Armstrong P. W., Gershlick A. H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment myocardial infarction. N Engl J Med, 2013; Mar 10.
11. Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. Am Heart J, 2012; 163 (1):33–8.
12. Huber K. Optimizing reperfusion therapy in acute ST-elevation myocardial infarction by a pharmacoinvasive treatment approach in a well-organized network. Eur Heart J, 2012; 33 (10):1184–6.
13. Larson D. M., Duval S., Sharkey S. W. et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. Eur Heart J, 2012; 33 (10):1232–40.
14. Crowder J. S., Hubble M. W., Gandhi S. et al. Prehospital administration of tenecteplase for ST-segment elevation myocardial infarction in a rural emergency medical services. Prehosp Emerg Care, 2011; 15 (4):499–505.
15. Welsh R. C., Westerhout C. M., Buller C. E. et al. Anticoagulation after subcutaneous enoxaparin is time sensitive in STEMI patients treated with tenecteplase. J Thromb Haemost, 2012; 34 (1):126–31.
16. Iyengar S. S., Nair T., Hiremath J. S. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in 6000 patients with ST-elevation myocardial infarction from the Elaxim Indian registry. Indian Heart J, 2011; 63 (1):104–7.
17. Perrott J., Henneberry R. J., Zed P. J. Thrombolysis for cardiac arrest: case report and systematic review of controlled trials. Ann Pharmacother, 2010; 44 (12):2007–13.

Plasminogen activators in acute management of thrombosis

Taratukhin E. O.

The paper focuses on the problem of intravascular thrombosis and the methods of its treatment. The data on haemostasis pathophysiology, which underlie the occurrence of acute ischemic events in humans, are presented, together with the data on the action mechanisms of fibrinolytic medications. The focus is on tenecteplase, as a modified agent which is more effective than the native tissue plasminogen activator or its closest derivatives.

Russ J Cardiol 2013, 3 (101): 81-84

Key words: fibrinolysis, thromboembolism, myocardial infarction, thrombosis, tenecteplase.

N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.