

Клиническая фармакология

острого коронарного синдрома. Часть 3

 Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Тромболитические препараты составляют основу медикаментозной терапии **острого инфаркта миокарда (ОИМ)** в первые часы после начала ангинозного приступа, тромбоэмболии легочной артерии, а также тромбоза магистральных артерий и вен при отсутствии возможности их хирургического лечения.

В настоящее время ОИМ является основной причиной смерти больных в экономически развитых странах. В 1990 г. **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** обусловила 25% всех летальных исходов, в том числе **инфаркт миокарда (ИМ)** — 9,2%.

По сводным данным девяти крупномасштабных рандомизированных исследований, включавших больных с подозрением на ОИМ, **тромболитическая терапия (ТЛТ)** при начале в первый час заболевания снижает 35-дневную смертность в среднем на 27%, а в случае начала через 7–12 ч — лишь на 13%. При более запоздалом использовании (через 13–24 ч после начала ИМ) ТЛТ практически не оказывает влияния на смертность.

По расчетам Weaver W., ТЛТ, начатая в 1-й час после возникновения ангинозного приступа, примерно в 40% случаев обрывает развитие ИМ, т.е. развитие необратимых изменений структуры и функций левого желудочка.

Однако большая часть больных ОИМ по различным причинам не получает ТЛТ: даже в США частота проведения тромболитика составляет 25–35%.

Физиологические основы фибринолиза

По современным представлениям, пер-вопричиной ишемического повреждения

сердечной мышцы при ИМ является более или менее быстрое уменьшение доставки кислорода к миокарду вследствие полной или частичной окклюзии крупной коронарной артерии. При ИМ окклюзия так называемой “инфаркт-связанной” коронарной артерии в большинстве случаев обусловлена образованием **пристеночного тромба** в месте атеросклеротической бляшки, в фиброзной капсуле которой возникли трещины и разрывы.

Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием **плазмина**. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин образуется в результате активации его предшественника — **плазминогена** — под действием активаторов.

Аналогично системе свертывания, различают два **пути активации плазминогена** — внутренний и внешний.

Ведущий **внутренний** механизм запускается теми же факторами, которые инициируют свертывание крови, а именно — фактором XIIa, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы, активирует плазминоген. Этот путь фибринолиза — базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он работает по “замкнутому циклу”, так как образующиеся первые порции калликреина и плазмина подвергают протеолизу фактор XII, отщепляя фрагменты, под влиянием которых нарастает трансформация прекалликреина в калликреин. Заслуживает внимания то об-

стоятельство, что если в свертывании крови компонентам калликреин-кининовой системы отводится вспомогательная функция, то в гуморальном механизме фибринолиза это один из ведущих механизмов.

Активация по внешнему пути осуществляется за счет **тканевого активатора плазминогена (ТАП)**, который синтезируется в клетках эндотелия сосудов. Секреция ТАП из клеток эндотелия осуществляется постоянно и усиливается при действии разных стимулов: тромбина, ряда гормонов и лекарственных препаратов (адреналина, вазопрессина и его аналогов, никотиновой кислоты), стресса, шока, тканевой гипоксии, хирургической травмы. Плазминоген и ТАП обладают выраженным сродством к фибрину. При появлении фибрина плазминоген и ТАП связываются с ним с образованием тройного комплекса (фибрин—плазминоген—ТАП), все составляющие которого расположены так, что происходит эффективная активация плазминогена. Таким образом, плазмин образуется прямо на поверхности фибрина, и последний далее подвергается протеолитической деградации. Вторым природным активатором плазминогена служит **активатор урокиназного типа**, синтезируемый почечным эпителием, который в отличие от ТАП не имеет сродства к фибрину. Активация плазминогена при этом происходит на специфических рецепторах поверхности клеток эндотелия и ряда форменных элементов крови, непосредственно участвующих в образовании тромба. В норме уровень урокиназы в плазме в несколько раз выше уровня ТАП, имеются сообщения о важной роли урокиназного активатора в заживлении поврежденного эндотелия.

Образующийся под действием активаторов плазминогена плазмин — активный короткоживущий фермент (время полужизни в кровотоке 0,1 с). Он приводит к протеолизу не только фибрина, но и фибриногена, факторов свертывания V, VIII и других белков плазмы.

Контролируют действие плазмина несколько **ингибиторов фибринолиза**, основным из которых является быстродействующий α_2 -антиплазмин, синтезируемый в печени. Он образует неактивный комплекс со свободным плазмином, попавшим в циркуляцию. Плазмин, образованный на фибрине или на поверхности клеток, защищен от действия α_2 -антиплазмина. Из других ингибиторов фибринолиза, обладающих значительно более слабым действием, заслуживает упоминания α_2 -макроглобулин и ингибитор C_1 -эстеразы. Последний ингибирует фактор XIIa, калликреин и отчасти плазмин, т.е. специфически блокирует внутренний фибринолиз.

Вторым механизмом ограничения фибринолиза служит **ингибирование активаторов плазминогена**. Наиболее физиологически значимым является ингибитор активатора плазминогена эндотелиального типа (PAI-1). Он инактивирует и тканевой, и урокиназный типы активаторов, синтезируется в клетках эндотелия, тромбоцитах и моноцитах. Секреция его усиливается при действии ТАП, тромбина, медиаторов воспаления, бактериальных эндотоксинов.

Помимо ферментной фибринолитической системы, в организме существует система **неферментативного фибринолиза**. Такой фибринолиз осуществляется комплексными соединениями гепарина с гормонами и компонентами свертывающей системы (особенно активен комплекс гепарин—антитромбин III—адреналин). Неферментативный фибринолиз особенно важен для поддержания жидкого состояния крови и предупреждения тромбообразования при стрессовых ситуациях, поскольку он трансформирует адреналин из фактора риска в компонент противосвертывающей системы. Неферментативный фибринолиз не ингибируется антиплазминами, в связи с чем он функционирует в физиологических условиях, уравнивая субклинические сдвиги в системе гемостаза.

Типы тромболитических препаратов

Фармакологическое растворение сгустков крови может быть достигнуто с помощью внутривенной или внутриартериальной инфузии **активаторов пламиногена**, среди которых в настоящее время выделяют пять поколений. Они существенно различаются между собой по своему составу и происхождению, однако их активирующее действие обусловлено протеолизом одной и той же пептидной связи пламиногена. Имея одинаковый для всех активаторов пламиногена каталитический принцип действия, разные виды активаторов значительно различаются по сорбционной способности, определяющей распознавание и связывание активатора с зоной тромбоза.

К первому и второму поколению относят природные активаторы пламиногена. Урокиназа и стрептокиназа — представители **первого поколения** — не имеют заметного сродства к фибрину и приводят к интенсивной системной активации пламиногена. В отличие от них препараты **второго поколения** — тканевой активатор пламиногена и проурокиназа — обладают выраженным сродством к фибрину и активируют пламиноген только на поверхности сгустка.

С развитием технологии рекомбинантных ДНК и совершенствованием методов химического синтеза биологических макромолекул было получено большое число новых производных, отличающихся от природных форм активаторов пламиногена и причисленных к **третьему поколению**. Модифицированная урокиназа—фибриноген обладает более выраженным тромболитическим эффектом, чем урокиназа, дольше сохраняется в кровотоке и слабо влияет на системную активацию фибринолиза. Ретеплаза, ланотеплаза, Е6010 (мутантные формы ТАП) оказывают пролонгированное и более выраженное тромболитическое действие при меньшем истощении гемостатических белков крови. Саруплаза — мутантная форма проурокиназы с повышен-

ной каталитической активностью. Мутантный пламиноген превращается, в отличие от природного пламиногена, в пламинотромбином.

Химерные формы активаторов пламиногена получены методами генной инженерии. Принцип конструирования таких производных заключен в соединении каталитической части активаторов пламиногена (обеспечивающей образование пламина) с распознающими зону тромбоза фрагментами молекул других белков, способствующими связыванию и накоплению такого агента в зоне тромбоза. Первый тип химерных молекул состоит из фрагментов моноклональных антител против фибрина и проурокиназы с низкой молекулярной массой. Активация урокиназного активатора осуществляется в этой биомолекуле тромбином, что делает эту химерную форму специфичной к свежим тромбам. Химерные активаторы второго типа представляют собой фрагменты моноклональных антител против фибрина, связанные с ТАП. На модели тромбоза у обезьян этот химерный белок вызывал более эффективный тромболизис по сравнению с ТАП и проурокиназой. Химерные производные третьего типа состоят из частей ТАП и каталитической части урокиназы. Эта форма осуществляет эффективный тромболизис в меньших дозах, чем природные активаторы. В химерных производных четвертого типа используют в качестве распознающей части Р-селектин и аннексин V. Р-селектин — синтезируемый эндотелием и тромбоцитами белок, который обеспечивает адгезию тромбоцитов, ускоряя тромбообразование. Аннексин V нацеливает активатор пламиногена на тромб благодаря его способности прочно связываться с мембранами активированных тромбоцитов. В качестве каталитической части используют фрагменты ТАП и проурокиназы. Эти химеры практически не ингибируются PAI-1. Появление большого количества химерных форм активаторов пламиногена ставит во-

прос о реальности их применения. Сдерживающим фактором в этом направлении может быть высокая стоимость их производства и необходимость тщательной иммунологической оценки как принципиально новых биологических молекул.

Активаторы плазминогена **четвертого поколения** получены комбинацией приемов биологического и химического синтеза.

Тромболитические композиции, относимые к **пятому поколению**, представляют собой комбинации разных активаторов плазминогена с комплементарным механизмом действия и различным фармакокинетическим профилем. Такое сочетание достоверно способствует достижению более эффективного тромболизиса *in vitro*. Например, применение ТАП как триггера тромболизиса и ковалентного конъюгата урокиназа—фибриноген (как средства поддерживающего тромболитического действия, которым он обладает благодаря пролонгированному пребыванию в кровотоке) обеспечивает на модели венозного тромбоза у собак быстрый и значимый тромболитический эффект при умеренном истощении содержания гемостатических белков крови. Такая композиция состоит из невысоких доз указанных компонентов — в 4–20 раз меньших, чем используемые для монотерапии. Подобное уменьшение доз может существенно снизить стоимость тромболитической терапии, сдерживающую ее распространение.

Подходы к ТЛТ при ОИМ

В настоящее время четыре активатора плазминогена разрешены для клинического использования или находятся в стадии клинических испытаний — это **стрептокиназа, урокиназа** (двухцепочечный урокиназный тип активатора плазминогена), **проурокиназа** (рекомбинантный одноцепочечный урокиназный тип активатора плазминогена), **рекомбинантный тканевой активатор плазминогена**.

Тканевой активатор плазминогена синтезируется эндотелиальными клетками кро-

веносных сосудов. Он также обнаружен в различных тканях, включая матку, яичники, легкие, предстательную железу, мышечную ткань, селезенку, печень. Впервые в изолированном и очищенном состоянии ТАП был получен в начале 1980-х годов. В клинических условиях применяют ТАП, полученный из культуры клеток меланомы человека. Для клонирования выделяют ген, ответственный за его синтез. В настоящее время наиболее широкое применение получил ТАП, синтезированный ДНК-рекомбинантным методом. Такой препарат на 99% очищен и представляет собой одно- и двухцепочечные белковые молекулы, причем при наличии двух цепей они связаны между собой дисульфидными связями, а одноцепочечные соединения образуются из двухцепочечных путем частичного ферментативного расщепления. Препарат, полученный ДНК-рекомбинантным методом и представляющий собой одноцепочечный тканевой активатор плазминогена, в литературе наиболее часто обозначается как **“альтеплаза”** или **“t-PA”**. В настоящее время альтеплаза выпускается под названиями актилизе и активазе.

Все тромболитические препараты, как белковые соединения с коротким периодом полувыведения ($t_{1/2}$), вводят внутривенно (в/в) или реже — внутрикоронарно. При в/в введении альтеплаза относительно неактивна в крови, быстро распределяется с $t_{1/2}$, равным 4–5 мин, т.е. через 20 мин в плазме сохраняется менее 10% первоначального количества препарата. $t_{1/2}$ оставшегося в депо количества — 40 мин. Альтеплаза активируется при связывании с фибрином и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, который и расщепляет фибриновый сгусток. Действие альтеплазы специфично в отношении тромба, так как в обычных условиях (т.е. без образования тромба) циркулирующий плазмин активируется медленно и почти полностью нейтрализуется циркулирующими в крови антиплазми-

нами. Метаболизируется альтеплаза главным образом в печени (клиренс плазмы — 380—570 мл/мин) путем гидролиза, а затем 80% препарата экскретируется с мочой в виде метаболитов. Соответственно, клиренс препарата снижается при нарушении функции печени, но не изменяется при почечной недостаточности.

Реперфузия миокарда

Доказано, что основными факторами, определяющими конечный размер ИМ, являются **время до реперфузии миокарда** и в меньшей степени развитость коллатерального кровотока. В экспериментальных исследованиях установлено, что в период от 40 до 60 мин после перевязки крупной коронарной артерии у собак повреждается большая часть кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое участка миокарда, который располагается в бассейне окклюзированной артерии. При более продолжительной ишемии необратимые изменения захватывают всю толщу миокарда, в течение 3—6 ч достигая ее субэпикардиального слоя. В первые 4 ч после окклюзии коронарной артерии в зоне максимальной ишемии некротизируется около 60% всей массы миокарда, а некроз остальных 40% наступает в течение последующих 20 ч.

Это определяет лечебную тактику, цель которой — **достижение ранней и стойкой реперфузии** окклюзированного сосуда, результатом чего будут уменьшение распространения ИМ и снижение электрической нестабильности миокарда. Восстановление проходимости поврежденного сосуда способствует улучшению остаточной функции левого желудочка, уменьшению риска заболеваемости, осложнений и смерти от ИМ, а также увеличению продолжительности жизни больного после перенесенного ИМ.

Реперфузия может ограничить распространение ИМ несколькими путями. Она уменьшает величину, до которой расширяется зона ИМ, и размер перинфарктной зоны. Даже при отсутствии уменьшения

размера ИМ сохранение субэпикардиального слоя миокарда может способствовать тому, что пораженная зона будет в меньшей степени растягиваться.

Путь заживления инфарктированного миокарда может быть столь же важным, как и первоначальное уменьшение размера ИМ. Поздняя реперфузия ишемизированного участка миокарда вызывает уменьшение некроза мышечных пучков и сохраняет сократительную функцию миокарда.

Наконец, реперфузия может уменьшить риск электрической нестабильности миокарда. Ранняя смерть при ИМ наступает внезапно в результате фибрилляции желудочков. Больные, у которых произошла реперфузия, в меньшей степени страдают желудочковыми аритмиями, и у них реже наблюдается нарушение поздней реполяризации по данным ЭКГ.

Эффективность ТЛТ

Таким образом, не вызывает сомнения, что **основным критерием эффективности ТЛТ служит состояние перфузии** в пораженной коронарной артерии. Перфузия оценивается с помощью ангиографии, выполняемой обычно через 60 или 90 мин (либо в течение периода до 72 ч) после начала инфузии того или другого тромболитического средства.

В настоящее время **оценка проходимости коронарной артерии** проводится согласно критериям, предложенным в 1985 г. исследовательской группой TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction — Исследование тромболитического средства при инфаркте миокарда), и определяется по степеням (от 0 до 3). Согласно этой классификации степень проходимости коронарной артерии 0—1 говорит об отсутствии реперфузии коронарной артерии, т.е. о неэффективности тромболитического средства. При достижении степени 2 можно говорить о восстановлении проходимости пораженной артерии, а при степени 3 — о полном восстановлении кровотока в ней под действием тромболитического препарата.

В контролируемом **исследовании TIMI-1** (1988 г.) у относительно небольшой группы пациентов ($n = 232$) с давностью ОИМ не более 7 ч сравнивалась эффективность альтеплазы (в/в инфузия в дозе 80 мг в течение 3 ч) и стрептокиназы. В результате через 90 мин от начала лечения удалось добиться проходимости пораженной артерии (по данным ангиографии) у 62% пациентов, получавших альтеплазу, по сравнению с 31% в группе стрептокиназы ($p < 0,001$). В исследовании было достоверно установлено, что тромболизис при внутривенном введении альтеплазы наступает раньше, чем при введении стрептокиназы. Кроме того, дальнейшее отсроченное наблюдение (проводившееся, правда, без учета вводившегося препарата) показало, что односторонняя смертность составила 8,1% в группе пациентов, у которых на 90-й минуте после начала ТЛТ инфаркт-связанная коронарная артерия была проходима, и 14,8% — в группе больных с окклюзированной инфаркт-связанной артерией.

В ряде других исследований были получены сходные результаты. При введении альтеплазы ($n = 85$) проходимость инфаркт-связанной артерии была ангиографически подтверждена на 90-й минуте от начала введения препарата у 71% пациентов с ОИМ, а на 120-й минуте — у 85% пациентов. Учитывая полученные результаты, было высказано предположение о целесообразности дальнейшего изучения эффективности альтеплазы, а также предложена новая схема внутривенного введения этого препарата.

В **исследовании TIMI-2** (1989 г.) 3262 пациентам альтеплазу вводили вначале в дозе 150 мг в течение 6 ч, а затем в дозе 100 мг в течение следующих 6 ч. Удалось добиться восстановления кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии у 84,7% пациентов, однако была отмечена высокая частота угрожающих жизни кровотечений (1,6%) из-за применения на начальном этапе лечения больших доз препарата.

Neuhaus K. et al. (1989 г.) предложили **схему ускоренного введения альтеплазы**: 100 мг в течение 90 мин, причем первые 15 мг препарата вводят в виде болюса, а затем начинают инфузию (50 мг за первые 30 мин и 35 мг — за остальные 60 мин). Схема ускоренного введения альтеплазы была успешно апробирована в одном из самых крупных исследований по изучению эффективности ТЛТ при ИМ — исследовании GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries — Исследование глобального применения стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий).

Целью **исследований GISSI-2** (Исследование итальянской группы по изучению стрептокиназы при остром инфаркте миокарда, 1990 г.) и **ISIS-3** (International Study of Infarct Survival — Международное исследование по выживаемости при инфаркте миокарда, 1992 г.) было сравнение эффективности альтеплазы и стрептокиназы (GISSI-2) и альтеплазы и анистрепазы со стрептокиназой (ISIS-3). Была выявлена практически одинаковая летальность при лечении разными тромболитическими препаратами. Применение стрептокиназы сопровождалось значительно меньшей частотой возникновения инсультов по сравнению с таковой при использовании анистрепазы и альтеплазы.

В результате в 1993 г. было организовано широкомасштабное **исследование GUSTO-1** ($n = 41021$), целью которого было сравнение эффективности альтеплазы (по ускоренной схеме введения) и стрептокиназы. ТЛТ сочетали с введением гепарина (в/в в группе альтеплазы и группе стрептокиназы СК-1, подкожно в группе стрептокиназы СК-2) и с приемом аспирина (160–325 мг/сут во всех группах). Результаты исследования наглядно продемонстрировали значительное увеличение частоты реканализаций инфаркт-связанной артерии (табл. 1) при ускоренном введении альтеплазы по сравнению с группой стрептокиназы СК-1 в наиболее значимом временном интервале —

90 мин (81,3 и 59%). К 180-й минуте от начала введения этих препаратов их эффективность становилась практически идентичной. Тем не менее было выявлено значительное снижение смертности (табл. 2) среди пациентов, получавших альтеплазу (совокупно на 14%), при незначительном увеличении в этой группе риска внутрисерепного кровоизлияния (0,7% по сравнению с 0,6% в группе стрептокиназы СК-1).

В других контролируемых исследованиях в/в введение альтеплазы оказывало у больных с ОИМ такой же эффект, как и внутрикоронарное введение стрептокиназы. У больных с ОИМ в случаях раннего (в течение 2,5 ч от начала заболевания) применения альтеплазы улучшалась функция левого желудочка к 21-му дню. При введении альтеплазы в течение первых 5 ч от начала заболевания отмечено повышение выживаемости больных к 30-му дню заболевания, увеличение фракции выброса левого желудочка на 10–22-й день после развития ИМ. При этом реже возникали такие осложнения, как кардиогенный шок, фибрилляция желудочков и перикардит. Альтеплаза по сравнению со стрептокиназой относительно редко вызывала гипотонию. Реокклюзия пораженного сосуда у больных ИМ после в/в введения альтеплазы отмечалась менее чем в 10% случаев.

С 1994 по 1996 г. в 1474 больницах США лечение альтеплазой получили 71253 госпитализированных больных с ОИМ. Из их числа лечение альтеплазой проводилось в первые 2 ч от начала заболевания у 39% больных, через 2,1–4 ч — у 36%, через 4,1–6 ч — у 12%, позднее 6 ч — у 13%. Внутрибольничная летальность и частота развития стойких желудочковых аритмий у этих больных прогрессивно возрастали по мере задержки с началом ТЛТ. Наименьший риск летального исхода был при самом раннем применении альтеплазы (до 2 ч от начала заболевания). Не было отмечено связи между временем применения и риском развития во внутрибольничном перио-

Таблица 1. Частота реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии (2–3 степень по критериям TIMI) в исследовании GUSTO-1

Время	Группа альтеплазы	Группа СК-1	p*	Группа СК-2	p*
90 мин	81,3%	59,0%	<0,0001	53,5%	<0,0001
180 мин	76,3%	72,4%	0,58	71,6%	0,48
24 ч	88,9%	87,5%	0,24	82,1%	0,79
5–7 дней	83,3%	90,9%	0,47	78,7%	0,17

* Достоверность различий по сравнению с группой альтеплазы.

Таблица 2. Исходы и осложнения в исследовании GUSTO-1

Исходы и осложнения	Группа альтеплазы	Группа СК-1	p*	Группа СК-2	p*
Смерть в 1-е сутки	2,4%	2,9%	0,009	2,8%	0,029
Смерть в течение 30 сут	6,3%	7,3%	0,003	7,3%	0,007
Все инсульты	1,6%	1,4%	0,32	1,2%	0,03
Внутрисерепные кровоизлияния	0,7%	0,6%	0,22	0,5%	0,02

* Достоверность различий по сравнению с группой альтеплазы.

де таких осложнений, как повторный ОИМ, ишемия миокарда, кардиогенный шок, эпизоды серьезных кровотечений, инсульт и внутрисерепные кровоизлияния. Следовательно, у больных с ОИМ, которым раньше начинали вводить альтеплазу, была больше вероятность выжить по сравнению с теми больными, которые позже поступали в больницу и поэтому получали ТЛТ с опозданием (Goldberg R.J. et al., 1998). Данные о повышении внутрибольничной летальности у больных с ОИМ по мере задержки с госпитализацией и началом применения альтеплазы подтвердили результаты, полученные ранее в исследовании GUSTO-1.

У 886 больных с ОИМ в исследовании TIMI 10B (1999 г.) в/в введение в ус-

коренном режиме больших доз альтеплазы (0,52–1,24 мг/кг) и средних доз (0,40–0,51 мг/кг) по ангиографическим данным оказывало лучший эффект, чем лечение малыми дозами препарата (0,20–0,39 мг/кг).

Рекомендации по применению альтеплазы при ОИМ

Современная схема применения альтеплазы при ОИМ выглядит следующим образом.

1. Режим 90-минутного (ускоренного) введения альтеплазы показан больным с максимум 6-часовой давностью ОИМ. Осуществляется последовательным внутривенным введением: 15 мг в виде болюса; 50 мг в виде последующей инфузии в течение первых 30 мин; 35 мг в виде дальнейшей инфузии за 60 мин (суммарная доза 100 мг).

2. Режим 3-часового введения альтеплазы показан больным с 6–12-часовой давностью заболевания. Вводят внутривенно: 10 мг в виде болюса, 50 мг в виде инфузии за первый час, в последующем по 10 мг за каждые 30 мин до общей дозы 100 мг в течение 3 ч. Максимально допустимая доза альтеплазы составляет 100 мг.

Противопоказания: альтеплазу не следует применять при геморрагических синдромах, манифестирующем или недавнем массивном внутреннем кровотечении, кровоизлиянии в мозг, а также в течение 2 мес после операции на головном или спинном мозге, при тяжелой неконтролируемой гипертонии, бактериальном эндокардите, остром панкреатите.

Побочные эффекты. Вследствие фибринолитических свойств альтеплазы может возникать кровотечение, обычно ограниченное местом инъекции. В таких случаях нет необходимости прерывать лечение альтеплазой. При угрозе возникновения опасного для жизни кровотечения ТЛТ следует прервать. Благодаря короткому периоду полувыведения альтеплазы и ее минимальному влиянию на свертывающую систему

крови восполнения факторов свертывания обычно не требуется.

Фармакоэкономические аспекты применения альтеплазы

Основной причиной гораздо более широкого применения в нашей стране стрептокиназы, нежели альтеплазы, является более высокая стоимость последней. При подсчете прямых экономических затрат их сумма, действительно, будет заведомо выше при использовании схемы, включающей альтеплазу, по сравнению со схемой, содержащей в качестве тромболитического средства стрептокиназу. Однако более полный анализ фармакоэкономической эффективности методами, включающими также учет косвенных затрат, показал явные преимущества применения альтеплазы перед стрептокиназой.

Фармакоэкономический анализ, проведенный по результатам исследования GUSTO-1, продемонстрировал следующее. За год наблюдения затраты на одного пациента из группы альтеплазы в среднем оказались на 2845 долл. США выше, чем при использовании стрептокиназы. Однако при этом смертность за первый год в группе пациентов, получавших альтеплазу, была на 1,1% ниже, чем в группе стрептокиназы. Эти данные были использованы при дальнейших расчетах и показали, что применение альтеплазы позволяет сэкономить 32678 долл. на каждый сохраненный год жизни пациента.

Сходные данные, отражающие экономические преимущества применения в качестве тромболитического средства альтеплазы, были получены и в других зарубежных исследованиях, проводившихся с использованием различных методов фармакоэкономического анализа.

К сожалению, невозможно прямо распространять эти зарубежные данные на систему отечественного здравоохранения, так как структура прямых и косвенных затрат на лечение в нашей стране существенно отличается от других стран.