

Применение тромболитических препаратов при инфаркте миокарда

☞ Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак

*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

К развитию крупноочагового инфаркта миокарда в большинстве случаев приводит тромботическая окклюзия крупной коронарной артерии, возникающая над поврежденной атеросклеротической бляшкой, поэтому главным патогенетическим методом лечения является тромболитическая терапия. В статье рассматриваются показания, противопоказания и оптимальные сроки проведения тромболизиса у больных инфарктом миокарда. Проводится сравнительная характеристика медикаментозного и немедикаментозного восстановления коронарного кровотока. Обсуждаются преимущества и недостатки конкретных тромболитических препаратов с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия.

К развитию крупноочагового **инфаркта миокарда (ИМ)** — инфаркта миокарда с зубцом Q на ЭКГ — в большинстве случаев приводит быстро прогрессирующая тромботическая окклюзия крупной коронарной артерии, возникающая над поврежденной атеросклеротической бляшкой. Уже через 15 мин от момента окклюзии в очаге ишемии начинается гибель кардиомиоцитов, а через 6 ч погибают практически все кардиомиоциты, которые “должны” погибнуть. Поэтому одним из ключевых моментов лечения больного ИМ является как можно более быстрое, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока. В большинстве случаев это достигается путем применения тромболитических (фибринолитических) препаратов (ТЛП). Применение **тромболитической терапии (ТЛТ)** у больных острым ИМ началось более 50 лет назад. За эти годы было доказано, что своевременное восстановление коронарного кровотока приводит к уменьше-

нию очага некроза, способствует сохранению функции пораженного миокарда и снижает летальность при ИМ.

Современной альтернативой ТЛТ у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ являются **экстренные инвазивные чрескожные вмешательства (ЧКВ)** — коронароангиография с баллонной пластикой коронарных артерий или их стентированием. По данным исследования GUSTO IIb (The Global Use of Strategies To Open occluded coronary arteries in acute coronary syndromes), выявлены преимущества экстренной пластики коронарных сосудов перед применением ТЛТ. Однако эти преимущества могут нивелироваться задержками во времени на госпитальном и догоспитальном этапах, и, кроме того, системный тромболизис технически проще, дешевле и доступнее. Даже в США экстренная пластика коронарных сосудов в настоящее время возможна лишь в 25% специализированных стационаров, в России же возможности ее применения еще более ограничены.

Контактная информация: Константинова Екатерина Владимировна, katekons@mail.ru

Сроки проведения ТЛТ

Тромболитические препараты благоприятно влияют на прогноз и качество жизни больных ИМ при их введении в первые 12 ч от начала заболевания, а наилучшие результаты описаны при проведении ТЛТ в первые 1–2 ч от начала болевого приступа. Общепризнана необходимость проведения ТЛТ в первые 6 ч ИМ с зубцом Q на ЭКГ, а во многих странах, в том числе в США, допускается увеличивать этот срок до 12 ч. Основанием для таких рекомендаций служат результаты исследований GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarcto Miocardico) и LATE (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy study). В первом из них было показано улучшение прогноза больных ИМ, леченных стрептокиназой спустя 6–12 ч от момента начала заболевания, а во втором аналогичные результаты были получены при использовании альтеплазы.

Показания и противопоказания

Вопрос о назначении ТЛП должен решаться в каждом случае, когда у пациента имеется болевой синдром или дискомфорт в грудной клетке продолжительностью более 30 мин, не купирующийся после приема нитратов и сопровождающийся одним из следующих изменений на ЭКГ: устойчивым подъемом сегмента ST в двух и более смежных отведениях (в отведениях V_1 , V_2 , V_3 на >2 мм, в остальных однонаправленных отведениях >1 мм) или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса.

ТЛТ не проводится в случаях, когда указанная клиническая картина сопровождается депрессией сегмента ST или изменением формы и полярности зубцов T, т.е. при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ. Хотя исследование TIMI IIIa (Thrombolysis In Myocardial Infarction) показало, что назначение альтеплазы таким больным уменьшает формирование внутрикоронарного тромбоза, но

обзор всех данных по ТЛТ у больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ выявил увеличение летальности.

ТЛТ не проводится при наличии **противопоказаний, среди которых выделяют абсолютные и относительные.**

Абсолютные:

- перенесенный геморрагический (или неуточненный) инсульт в анамнезе;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- отсутствие сознания;
- травма или новообразование центральной нервной системы;
- расслаивающая аневризма аорты;
- хирургическое вмешательство или серьезная травма в предшествующие 3 нед;
- желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц;
- геморрагический диатез.

Относительные:

- транзиторные нарушения мозгового кровообращения в предшествующий месяц;
- прием антикоагулянтов;
- длительные травматические реанимационные мероприятия;
- некорректируемая артериальная гипертензия;
- тяжелые заболевания печени;
- обострение язвенной болезни;
- инфекционный эндокардит;
- беременность.

Нежелательные эффекты

ТЛТ не проводят в тех случаях, когда высока вероятность геморрагических осложнений, среди которых самым грозным является геморрагический инсульт. Факторами риска развития геморрагического инсульта при проведении системной ТЛТ являются: возраст старше 75 лет, женский пол, дефицит массы тела, высокое артериальное давление, цереброваскулярная патология в анамнезе.

При введении ТЛП возможны аллергические реакции (чаще при использовании

стрептокиназы), гипотония. При восстановлении коронарного кровотока возможны реперфузионные аритмии, которые могут (хотя и редко) потребовать экстренного вмешательства.

Эффективность ТЛТ

Объективно судить об эффективности ТЛТ позволяет коронароангиография, косвенно это можно сделать при помощи комплексной оценки клинических данных, ЭКГ и биохимического анализа крови. Эффективный тромболитический процесс сопровождается купированием болевого синдрома, быстрой положительной динамикой ЭКГ и кардиоспецифических ферментов, восстановлением просвета коронарной артерии по данным ангиографии.

Однако даже при полном восстановлении коронарного кровотока по данным ангиографии не всегда восстанавливается микроциркуляция в зоне повреждения. Об уровне тканевой реперфузии точнее, чем данные коронароангиографии, говорят результаты контрастной эхокардиографии, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а наиболее доступным способом оценки остается ЭКГ в 12 отведениях, проводимая в динамике. Результаты исследований ASSENT-2 и ASSENT Plus показали, что динамика ЭКГ после проведения ТЛТ хорошо коррелирует с риском летальности у больных ИМ.

Следует отметить, что после применения любого ТЛП восстановление кровотока в окклюзированной коронарной артерии происходит не моментально, а примерно через 30–45 мин. Реканализация достигается не у всех больных, а только у 60–80% — даже при самых благоприятных обстоятельствах (ранние сроки проведения тромболитического лечения, соблюдение режимов совместного назначения гепарина), при этом у 5–15% пациентов в дальнейшем наблюдается реокклюзия.

Механизм действия ТЛП

Тромболитические (фибринолитические) препараты активируют плазминоген, в результате чего он превращается в плазмин — главное звено системы фибринолиза. Плазмин является протеазой, которая способна разрушать фибрин, формирующий каркас тромба. ТЛП не предупреждают тромбообразование и, напротив, могут способствовать образованию тромбина и усилению агрегации тромбоцитов.

Особенности ТЛП

Фибринолитики различаются по механизму действия и селективности в отношении фибрина. По механизму действия выделяют не прямые активаторы плазминогена (стрептокиназа) и фибринолитики, непосредственно воздействующие на плазминоген. Прямые активаторы плазминогена являются рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (альтеплаза) и ее производные, а также урокиназа и проурокиназа.

В зависимости от избирательности в отношении фибрина ТЛП можно разделить на фибрин-селективные и фибрин-неселективные. Фибрин-селективные препараты в целом более эффективны по сравнению с неселективными препаратами, и при их назначении менее резко снижаются уровни плазминогена и фибриногена в плазме; также к достоинствам фибрин-селективных тромболитиков относится способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. С другой стороны, при их применении выше частота реокклюзий, что обуславливает необходимость в одновременном использовании гепарина. Среди фибрин-селективных тромболитиков наиболее часто применяются альтеплаза, ретеплаза и тенектеплаза, к фибрин-неселективными препаратам относятся стрептокиназа, урокиназа и анистреплаза.

Стрептокиназа относится к фибринолитикам первого поколения, которые не обла-

дают селективностью к фибрину, связанному с плазминогеном тромба. При назначении стрептокиназы не требуется одновременного назначения гепарина. Стрептокиназа, получаемая из культуры β -гемолитического стрептококка, является сильным антигеном, и ее введение приводит к выработке антител, поэтому стрептокиназу повторно нельзя вводить в течение 10 последующих лет.

Применение ТЛП с позиций доказательной медицины

Эффективность и безопасность **стрептокиназы** изучались неоднократно, в том числе в исследовании GISSI, в котором приняли участие более 11 тыс. больных, госпитализированных не позднее 12 ч после возникновения клинических проявлений ИМ. Больные были рандомизированы в две группы, в первой из которых назначалась стрептокиназа и стандартная терапия ИМ, а во второй — только стандартная терапия. Внутригоспитальная летальность в контрольной группе составила 13,1%, а в группе стрептокиназы — 10,7%. Различия оставались достоверными спустя 1 год и спустя 10 лет наблюдения. Результаты международного исследования по изучению выживаемости больных ИМ (ISSIS-2) подтвердили результаты исследования GISSI, а также продемонстрировали необходимость включения ацетилсалициловой кислоты в комплексную терапию больных ИМ. Терапия стрептокиназой и ацетилсалициловой кислотой по отдельности приводила к снижению смертности на 24 и 23%, а их совместное назначение уменьшило летальность на 43%.

Хотя существует много новых ТЛП, стрептокиназа остается одним из самых широко назначаемых препаратов на практике, что обусловлено в том числе ее сравнительно невысокой стоимостью. Новые ТЛП создавались на основе имеющихся препаратов путем модификации молеку-

лярной структуры фермента либо при помощи нанесения препарата на полимерную матрицу. К таким препаратам относятся ацетилированные производные стрептокиназы и комплекса стрептокиназа—плазмин. Примером комплексного тромболитика может служить анистреплаза, однако результаты исследования ISSIS-3 не показали преимуществ анистреплазы перед стрептокиназой по эффективности, а по безопасности анистреплаза даже уступила стрептокиназе.

Альтеплаза (рекомбинантный тканевый активатор плазминогена) была создана с помощью генной инженерии. В отличие от стрептокиназы альтеплаза не является чужеродным белком, и ее можно применять повторно. Короткий период полувыведения альтеплазы делает необходимым ее продолжительное инфузионное введение. С 1980-х годов начали проводиться клинические исследования, сравнивавшие эффективность и безопасность стрептокиназы и альтеплазы при ИМ. В исследовании TIMI улучшение кровотока в инфаркт-зависимой артерии отмечалось практически в два раза чаще при лечении альтеплазой, чем при лечении стрептокиназой. Исследование GUSTO продемонстрировало наибольшую эффективность альтеплазы в комбинации с гепарином внутривенно по сравнению со всеми другими вариантами ТЛТ. Аналогичные данные были получены и в исследовании TIMI-4, в котором альтеплаза сравнивалась с анистреплазой.

Создание **ретеплазы** было обусловлено стремлением получить препарат, имеющий достоинства альтеплазы, но с более длительным периодом полувыведения. Ретеплазу назначают в виде двойного болюсного введения. Эффективность ретеплазы сравнивалась с эффективностью стрептокиназы в исследовании INJECT и альтеплазы в исследовании GUSTO-III. В исследовании INJECT (более 6 тыс. больных ИМ) 35-дневная смертность составила 9% в группе ретеплазы и 9,5% в группе стрепто-

киназы. Эффективность ретеплазы оказалась сопоставимой и с эффективностью альтеплазы: в исследовании GUSTO-III (более 15 тыс. пациентов с ИМ) смертность в течение 30 дней составила 7,47% в группе ретеплазы и 7,24% в группе альтеплазы, а в течение года наблюдения — 11,2 и 11,1% соответственно. Осложнения тромболизиса (геморрагический инсульт и др.) наблюдались с равной частотой в обеих группах.

Другим производным альтеплазы является **тенектеплаза** (Метализе), обладающая высокой селективностью к фибрину и длительным периодом полувыведения. По сравнению с альтеплазой и ретеплазой тенектеплаза обладает наибольшей селективностью к фибрину. Положительной особенностью тенектеплазы является и устойчивость к влиянию ингибитора активатора плазминогена I типа. Низкий клиренс из плазмы позволяет назначать тенектеплазу однократно болюсно.

Как обсуждалось выше, уже через 15 мин от момента окклюзии коронарной артерии в очаге ишемии начинается гибель кардиомиоцитов, а через 6 ч погибают практически все кардиомиоциты, которые “должны” погибнуть. Поэтому одним из ключевых моментов в лечении больного ИМ является как можно более быстрое восстановление кровотока. Одним из перспективных путей увеличения эффективности терапии служит проведение **догоспитального тромболизиса**, практическое внедрение которого зависит от использования препаратов с болюсным введением (например, тенектеплазы).

Госпитальная смертность больных ИМ при проведении догоспитального тромболизиса составила 3,3%, при проведении ТЛТ в стационаре — 8%, а при отсутствии реперфузионной терапии — 12,2% (Danchin N. et al., 2004). При наблюдении после выписки из стационара (рис. 1) выживаемость этих больных составила в течение 1 года соответственно 94, 89 и 79% ($p = 0,001$), что подтверждает актуальность догоспитального тромболизиса.

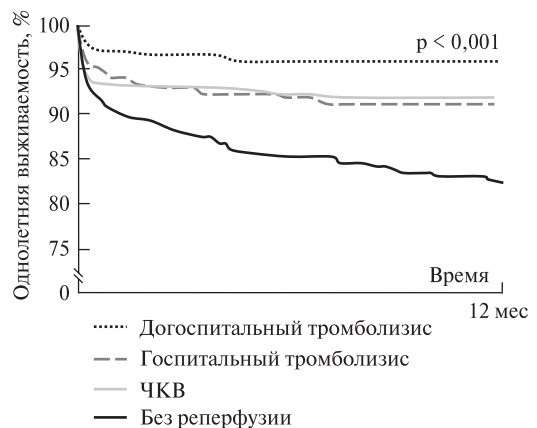


Рис. 1. Стандартизованная по возрасту однолетняя выживаемость в зависимости от стратегии реперфузии: кривые Каплана—Мейера. (По Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry // Circulation. 2004. V. 110. P. 1909–1915.)

В исследовании TIMI 10B сравнивалась эффективность тенектеплазы при однократном болюсном введении и альтеплазы у 886 пациентов с ИМ. Восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии контролировали с помощью коронароангиографии. По результатам этого исследования тенектеплаза не уступала по эффективности альтеплазе, при этом обладая преимуществом по способу введения.

Сходные результаты по сравнительной эффективности тенектеплазы и альтеплазы были получены в исследовании ASSENT-2. Было выявлено аналогичное влияние обоих препаратов на 30-дневную летальность (рис. 2), однако в подгруппе больных ИМ, у которых ТЛТ проводилась в первые 4 ч от начала заболевания, более эффективной оказалась тенектеплаза. В отношении риска нецеребральных кровотечений тенектеплаза была также безопаснее альтеплазы (Van de Werf F.J. et al., 2001).

При малой длительности симптомов ИМ ранний тромболизис как минимум эквивалентен по эффективности инвазив-

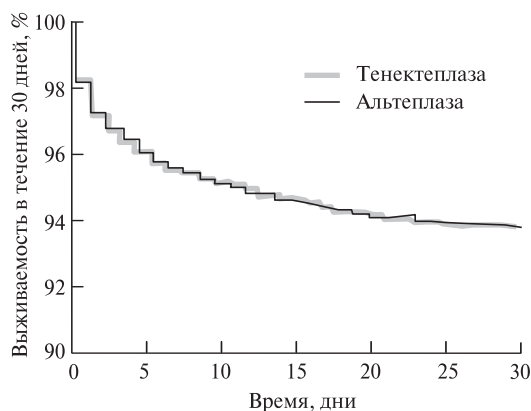


Рис. 2. Выживаемость в течение 30 дней после применения альтеплазы или тенектеплазы в исследовании ASSENT-2: кривые Каплана–Мейера. (По Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F., Adgey J. et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial // Lancet. 1999. V. 354. P. 716–722.)

ным чрескожным вмешательствам. У пациентов, рандомизированных для проведения ТЛТ или ЧКВ в течение 2 ч после нача-

ла симптомов ИМ, при догоспитальном тромболитическом кардиогенный шок развивался достоверно реже, чем при первичном ЧКВ, и, кроме того, отмечена сильная тенденция к снижению 30-дневной смертности (рис. 3).

Новые возможности применения ТЛП

Исследование GUSTO-V принципиально отличалось от других обсуждавшихся исследований тем, что в нем сравнивали эффективность тромболитика (ретеплазы) в стандартной дозе и комбинации ретеплазы с абциксимабом — антиагрегантом из группы ингибиторов гликопротеиновых рецепторов P₂/P₁a. Смертность за 30 дней наблюдения оказалась сопоставимой в обеих группах — 5,9 и 5,6%, однако риск геморрагических осложнений в группе комбинированной терапии оказался выше, особенно у пожилых пациентов.

В исследовании ASSENT-3, в которое вошли более 6 тыс. больных ИМ, изучались эффективность и безопасность новых режимов ТЛТ: тенектеплаза назначалась в со-

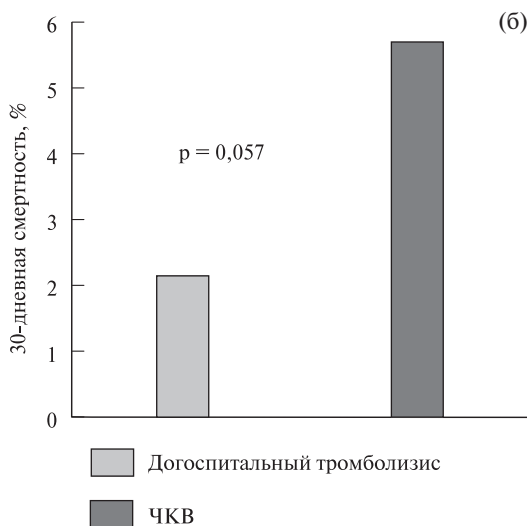
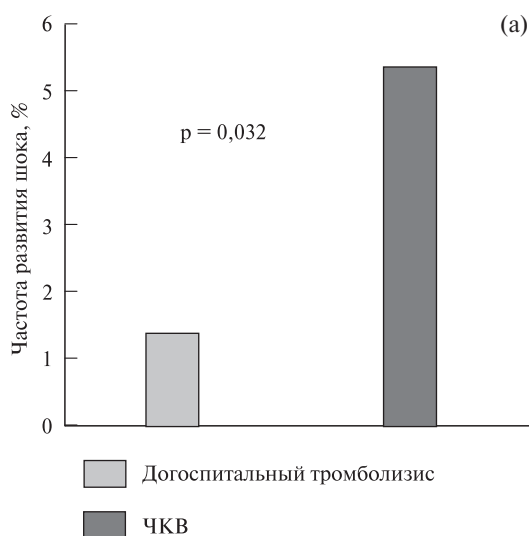


Рис. 3. Частота развития кардиогенного шока (а) и 30-дневная смертность (б) у пациентов с малой длительностью симптомов ИМ при догоспитальном тромболитическом и первичном ЧКВ. (По Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial // Circulation. 2003. V. 108. P. 2851–2856.)

четаниях с “обычным” гепарином, низкомолекулярным гепарином (эноксапарином) и абциксимабом. Сочетание тенектеплазы с эноксапарином и абциксимабом достоверно снизило частоту возникновения повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии. По совокупности показателей эффективности и безопасности наилучшей оказалась терапия тенектеплазой и низкомолекулярным гепарином. Как и в исследовании GUSTO-V, в подгруппе больных, получавшей абциксимаб, риск геморрагических осложнений среди пациентов старше 75 лет оказался повышен.

Заключение

Тромболитическая терапия должна быть проведена в первые часы развития ИМ всем больным (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний). Альтернативой ТЛТ может служить экстренное чрескожное вмешательство: баллонная пластика коронарных артерий и их стентирование, однако применение этого метода лимитировано необходимостью наличия высококвалифицированных специалистов и оборудования.

Пути улучшения эффективности ТЛТ могут быть: своевременное обращение к врачу (для этого пациенты с ишемической болезнью сердца должны знать возможные симптомы ИМ), уменьшение потерь времени на госпитальном и догоспитальном этапах, широкое внедрение догоспиталь-

ной ТЛТ (врачами скорой медицинской помощи), использование новых схем и режимов терапии, в том числе комбинаций с новыми лекарственными средствами.

Рекомендуемая литература

- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : российские рекомендации. М., 2007.
- Кардиология : национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова. М.: Здоровье человека, 2007.
- Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. et al.* The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy // *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1958. V. 71. P. 287.
- Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P. et al.* Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents // *Circulation.* 1994. V. 90. P. 583–612.
- Van de Werf F.J., Ardissino D., Betriu A. et al.* The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 28–66.

Thrombolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction

E.V. Konstantinova, A.V. Magnitsky, and N.A. Shostak

Development of large-focal myocardial infarction in most cases is a result of thrombotic occlusion of the large coronary artery, when occlusion is arising above damaged atherosclerotic plaque. Therefore the main pathogenetic method of treatment is thrombolytic therapy. Indications, contra-indications and optimum terms of thrombolysis in acute myocardial infarction are considered. Pharmacological and non-pharmacological methods of a coronary blood flow restoration are compared. Advantages and disadvantages of certain thrombolytic preparations are discussed from the positions of evidence based medicine.

Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy.