

Тромболитическая терапия инфаркта миокарда

✍ О.В. Аверков

Отделение неотложной кардиологии ГКБ № 29, г. Москва

Инфаркт миокарда (ИМ) — одно из основных проявлений ишемической болезни сердца, в основе которого лежит острый окклюзирующий тромбоз коронарной артерии или ее ветви, приводящий к гибели миокарда. Окклюзия сосуда продолжительностью 15–30 мин приводит к тяжелой ишемии миокарда, а после 30 мин непрерывного прекращения кровотока, как правило, начинается необратимое повреждение клеток миокарда. Сохранение окклюзии артерии ведет к прогрессирующему увеличению размеров инфаркта, и примерно через 6–12 ч после наступления окклюзии практически весь миокард, кровоснабжаемый данной артерией, оказывается некротизированным. Некроз сердечной мышцы может стать субстратом для фатальных нарушений ритма и проводимости, а также разрыва миокарда. Потеря значительной части функционирующего миокарда приводит к снижению насосной функции сердца, следствием чего являются значительное снижение качества жизни больных и преждевременная смерть.

Роль тромболитической терапии

В случае восстановления кровотока (реперфузии) в ближайшие часы после окклюзии артерии развитие ИМ может быть прервано. Ограничение зоны инфаркта позволяет предотвратить все перечисленные выше осложнения, включая смертельные исходы.

Возможно механическое (обычно с помощью баллонной ангиопластики) или фармакологическое (путем введения тромболитических средств) достижение реперфузии. Имеются многочисленные доказательства успешного применения обоих способов, но по вполне понятным причинам

применение ангиопластики, получившей в последнее время статус наиболее эффективного подхода к реперфузионному лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ), ограничено специализированными центрами. Тромболитическая терапия (ТЛТ) значительно доступнее и является основным методом восстановления кровотока при ИМ в реальной клинической практике.

Значение реперфузионной терапии настолько велико, что в основу современных классификаций острых коронарных синдромов положено разделение их по наличию или отсутствию электрокардиографических показаний к экстренному восстановлению кровотока по артерии, кровоснабжающей ишемизированный/инфарцированный миокард.

Физиологические основы ТЛТ

Ни один из используемых в настоящее время тромболитических агентов не является фибринолитиком как таковым, т.е. непосредственно разрушающим фибрин. Понимание механизма действия доступных для применения тромболитиков требует краткого экскурса в нормальную физиологию фибринолитической системы крови человека. Растворение кровяного сгустка — такой же цепной процесс, как и его образование. В крови у здорового человека постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин. Это превращение уравнивается непрерывно протекающим фибринолизом. В случае повреждения стенки сосуда (снаружи или изнутри) свертывающая система крови получает дополнительный стимул, и образование фибрина начинает преобладать над его разрушением, результатом чего становится локальное свертывание крови.

Клиническая фармакология

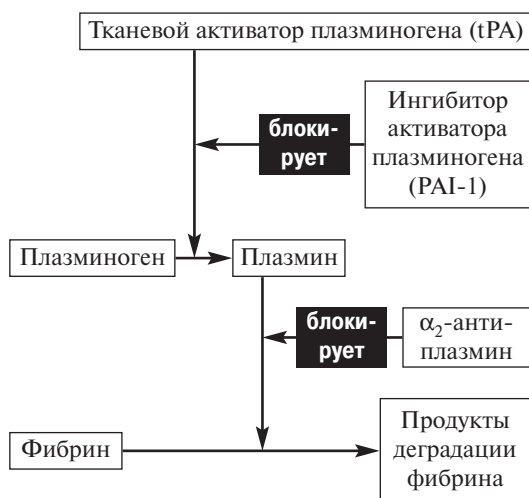


Рис. 1. Составляющие системы фибринолиза.

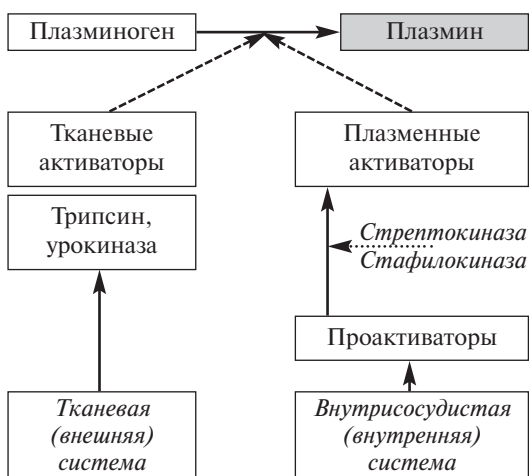


Рис. 2. Активаторы плазминогена и их действие.

При нормальном состоянии системы гемостаза (рис. 1) тромбы разрушаются в процессе эндогенного фибринолиза. При этом нити нерастворимого фибрина, скрепляющего тромб, разрушаются до растворимых фрагментов, и просвет сосуда, в котором происходило фибрино- и тромбообразование, остается проходным. Распад фибрина в норме инициируется активаторами плазминогена, секретируемыми в кровотоки элементами сосудистой стенки и

внесосудистыми структурами. Активаторы плазминогена (фибринокиназы) превращают плазминоген (белок, присутствующий в плазме крови в нормальном состоянии) в плазмин (фибринолизин), который, в свою очередь, разрушает фибрин, входящий в состав окклюзирующего просвета сосуда тромба, до растворимых продуктов его деградации. Образование плазмина обеспечивается механизмами, аналогичными внешнему и внутреннему путям свертывания крови (рис. 2). Плазмин, будучи сериновой протеазой, структурно сходной с пищеварительным ферментом трипсином, имеет выраженное сродство к фибрину. Путем гидролиза он отщепляет от фибрина растворимые пептиды, которые затем расщепляются пептидазами. Как правило, превращение плазминогена в плазмин происходит внутри тромба или на его поверхности (и лишь в небольших количествах — в циркулирующей крови).

Как и в свертывающей системе крови, в сложной системе регуляции фибринолиза существуют свои антагонисты для основных ее составляющих (см. рис. 1). Так, тканевой активатор плазминогена имеет несколько ингибиторов, наиболее известный из которых — ингибитор тканевого активатора I типа. Циркулирующий в кровотоке активный плазмин нейтрализуется, соединяясь с α_2 -антиплазмином. Содержание и активность естественных антагонистов фибринолиза способны оказывать существенное влияние на эффективность ТЛТ.

Для понимания эффектов ТЛТ важно, что плазмин, в силу своей относительной фибринспецифичности, разрушает не только фибрин, но и многие из ключевых компонентов свертывающей системы крови. Среди них фибриноген, факторы V, VIII, XII и протромбин. В результате этого плазмин не только лизирует тромб, но и замедляет тромбообразование. Фибринолиз сопряжен с замедлением гемостаза еще и потому, что образующиеся в процессе разрушения фибрина продукты угнетают агре-

Таблица 1. Градация (ангиографическая оценка) кровотока по TIMI

Оценка по TIMI	Кровоток по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта*
0	Полная окклюзия
I	Частичное проникновение контрастного вещества за место окклюзии, но без перфузии дистального коронарного русла
II	Перфузия дистального русла всей артерии, но с замедленным по сравнению с нормальной артерией кровотоком
III	Полная перфузия сосуда с нормальным током крови

* См. рис. 3.

гацию тромбоцитов, уменьшают образование тромбина, замедляют полимеризацию фибрина. Снижение содержания фибриногена под влиянием тромболитиков ведет к снижению вязкости крови и замедлению агрегации эритроцитов. Все эти последствия фибринолиза увеличивают риск кровотечения.

Методы оценки эффективности ТЛТ

Целью ТЛТ при ОИМ является устранение острой окклюзии артерии. Следовательно, объективным подтверждением действия тромболитика будет восстановление тока крови по этой артерии. В течение многих лет с целью визуализации и оценки кровотока после ТЛТ чаще всего используется коронарная ангиография. В большинстве исследований, оценивавших эффективность ТЛТ, а иногда и в практической кардиологии используется градация восстановления кровотока по критериям TIMI, названным так по сокращенному названию серии исследований, посвященных оценке различных вмешательств при острых коронарных синдромах (табл. 1).

Разумеется, своевременное восстановление кровотока по артерии, окклюзия которой привела к развитию инфаркта, должно вести к снижению числа осложнений ИМ и в конечном итоге к лучшей выживаемости больных. Было получено убедительное подтверждение зависимости между результатами оценки реперфузии по TIMI и смертностью больных с ОИМ (рис. 3). При объединенном анализе дан-

ных 5498 больных из нескольких исследований, посвященных ангиографической оценке реперфузии при ИМ с подъемами сегмента ST, отмечен отчетливый градиент смертности при разделении ангиографических результатов по критериям TIMI. У больных с худшим состоянием кровотока (0 или I степень оценки по TIMI) смертность за 30 дней оказалась почти в 3 раза выше, чем у больных с полным восстановлением кровотока (III степень оценки по TIMI), у которых она была очень низкой — 3,7%. Смертность у больных с неполной реперфузией (II степень по TIMI) занимала промежуточное положение между этими группами.

Достижение III степени ангиографической реперфузии по TIMI считается целью тромболитической и другой реперфузионной терапии при ИМ. До недавнего времени оставался спорным срок, через который необходимо оценивать проходимость сосуда (60 или 90 мин). Сейчас считается доказанным, что для сравнения различных режимов ТЛТ предпочтительнее определять состояние артерии через 60 мин: более вероятно, что раннее восстановление просвета сосуда приведет к ограничению размеров инфаркта и снижению смертности.

Однако восстановление проходимости и даже полное заполнение контрастным веществом просвета артерии не всегда означают желаемое восстановление кровоснабжения миокарда. У значительной части больных с достижением при ангиографии III степени кровотока по TIMI не удается

Клиническая фармакология



Смертность за 30 сут, %

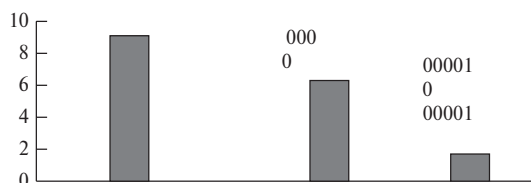


Рис. 3. Ангиографическая оценка кровотока по TIMI и смертность при инфаркте миокарда. (По M. Gibson, 2000.)

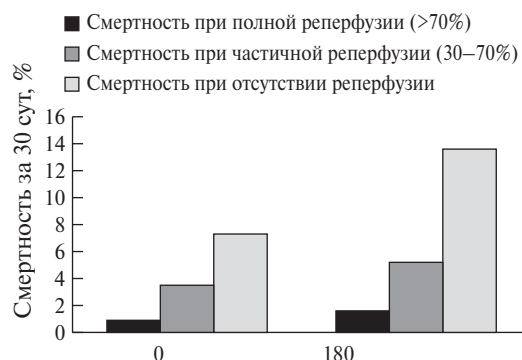


Рис. 4. Смертность и ЭКГ-признаки реперфузии миокарда (эффективности ТЛТ) при инфаркте миокарда. (По Schroder R, 1999.)

добиться адекватной перфузии миокарда. На коронароангиограмме подобное состояние чаще всего проявляется значительным замедлением или отсутствием движения контраста по ходу сосуда. Основными причинами подобного феномена, называемого по-английски “no reflow” (отсутствие тока крови), считают нарушение перфузии на уровне микроциркуляции и реперфузионное повреждение миокарда. Микроциркуляторные нарушения могут быть обусловлены микроэмболами из разрушаемого фибринолитиком тромба, локальным тромбозом в просвете мелких артериол, а также спазмом мелких сосудов. Последний воз-

никает вследствие высвобождения из активированных тромбоцитов таких сосудосуживающих веществ, как серотонин и тромбоксан A_2 . Реперфузионное повреждение, в свою очередь, приводит к отеку клеток миокарда и сосудистой стенки, что также нарушает микроциркуляцию крови.

Для более полной, чем градация по шкале TIMI, оценки реперфузии был предложен подсчет числа кадров киноплёнки, которые потребуются для заполнения артерии до дистальных отделов (при стандартизованных скорости съемки и нагнетании контраста во время ангиографии). Подобный подход (TIMI frame count) позволил прогнозировать исходы ИМ в стационаре, а главное, разделить больных с полноценным восстановлением просвета сосуда (TIMI III) на группы высокого и низкого риска.

Ангиографическая оценка эффективности реперфузии имеет множество ограничений, главное из которых — отсутствие условий для ее выполнения в большинстве практических учреждений, оказывающих помощь больным с ИМ. К настоящему времени коронароангиография как метод оценки тромбозиса используется преимущественно на ранних этапах клинических исследований новых тромболитиков или тромболитических режимов. А практическому здравоохранению при ИМ достался очень простой, крайне эффективный, общедоступный метод оценки реперфузии — регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. Отсутствие снижения сегмента ST на ЭКГ через 90 (180) мин после начала тромболитического лечения оказалось сильнейшим предиктором исходов у больных с ИМ (рис. 4). Оказалось, что быстрое исчезновение элевации сегмента ST отражает не только факт открытия сосуда, но и полноценность тока крови по сосуду и в микроциркуляторном русле, а также поступление кислорода к клеткам миокарда. Лучшим подтверждением этому служит следующий факт: отсутствие снижения сегмента ST после успешной первичной ангиопластики

при ИМ (достижение TIMI III), очевидно обусловленное микрососудистым и реперфузионным повреждением миокарда, позволило выявить больных с наибольшим риском тяжелой дисфункции левого желудочка и смерти.

Помимо регистрации ЭКГ предложено множество других клинических (неинвазивных) маркеров реперфузии миокарда. Среди них расчет коэффициентов на основании повторного определения биохимических маркеров некроза миокарда (в случае реперфузии отмечается раннее и быстрое повышение их содержания или активности), радиоизотопных методов, доплеровской и контрастной эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, позитронно-эмиссионной томографии. Ни один из этих методов не превзошел обычную ЭКГ по способности предсказывать исходы ИМ, а по доступности и простоте заметно уступал ей.

Конечная цель ТЛТ при ИМ — снижение смертности. Поэтому все вышеперечисленные методы оценки эффективности тромболитизиса, несмотря на прогностическую значимость их результатов, являются сурrogатными по отношению к оценке влияния различных режимов ТЛТ на смертность в многотысячных рандомизированных исследованиях. Именно результаты многоцентровых исследований, позволяющих всерьез оценить не только эффективность, но и безопасность ТЛТ, служат окончательным мерилом при оценке целесообразности широкого внедрения конкретного тромболитического препарата (или режима) в алгоритм лечения больных с ОИМ. О результатах некоторых из этих исследований, ставших своего рода этапами в развитии ТЛТ, будет сказано после обсуждения основных тромболитических средств.

Тромболитические средства

Существует несколько классификаций тромболитических (фибринолитических)

средств. Большинство из них имеет, скорее, академическое, чем прикладное значение.

Наиболее часто упоминается историческое разделение тромболитиков на так называемые “поколения”. Первоначальное формирование подобной классификации подразумевало “смену поколений”, так и не наступившую в реальной клинической практике. В настоящее время в неотложной кардиологии со сходной частотой используются препарат первого поколения стрептокиназа, препарат второго поколения — рекомбинантный вариант тканевого активатора плазминогена (рТАП) и победивший в серии прямых сравнений с рТАП препарат третьего поколения — тенектеплаза (TNK-ТАП). Полной смены поколений тромболитиков не произошло, так как преимущество более новых препаратов по эффективности, безопасности или удобству использования с лихвой компенсировалось крайне высокой стоимостью (в их производстве используются дорогостоящие технологии генной инженерии).

Более существенным для практического врача является деление тромболитиков по происхождению. Выделяют активаторы фибринолиза человеческого происхождения (ТАП и урокиназа), природного происхождения (стрептокиназа, стафилокиназа и активатор плазминогена из слюны летучей мыши-вампира), а также полученные с помощью различных технологий производные этих активаторов. Так, производным стрептокиназы является анизоловый комплекс стрептокиназы и плазминогена (APSAC или анистреплаза), который можно вводить болюсом. Производным урокиназы является рекомбинантная scuPA (саруплаза). Многочисленные модификации рТАП получены также с помощью рекомбинантных технологий для упрощенного введения, большей фибринспецифичности и резистентности к эндогенным ингибиторам фибринолиза или для сочетания этих свойств (rPA или ретеплаза, nPA или ланотеплаза, tNK-tPA или тенектеплаза). Выде-

Клиническая фармакология



Рис. 5. Стратегии по улучшению фармакологической реперфузионной терапии.

ление подгруппы препаратов природного (не человеческого) происхождения важно с нескольких позиций. Во-первых, будучи чужеродными белками, они иммуногенны и могут вызывать анафилактические реакции или артериальную гипотонию. Во-вторых, образование антител к ним делает бесполезным их повторное использование, а у части больных наличие перекрестных антител (чаще всего к стрептокиназе или стафилокиназе после ранее перенесенных бактериальных инфекций) приводит к неэффективности этих средств даже при первичном использовании.

Кроме деления тромболитиков по времени их появления и происхождению, существует разделение их по механизму взаимодействия с плазминогеном. Тромболитики человеческого происхождения (ТАП, урокиназа) и их производные взаимодействуют с плазминогеном непосредственно и оказывают “прямое” действие на плазминоген (но не на фибрин!). Другие (стафилокиназа, стрептокиназа) до начала активации плазминогена нуждаются в образовании комплекса с другой молекулой плазминогена.

Внимания заслуживает термин “фибринспецифичность”, часто используемый при обсуждении тромболитиков. Лабораторные

признаки фибринспецифичности (меньшее снижение уровня фибриногена, плазминогена в венозной крови) более заметны у рТАП, его производных и стафилокиназы. Считается, что фибринолитик более эффективен и безопасен, если он действует локально, способствуя образованию пламина в присутствии фибрина — на поверхности или внутри тромба. Ожидалось, что минимальное образование пламина в системном кровотоке приведет к большей безопасности ТЛТ. Но на практике оказалось, что одним из главных препятствий для полного вытеснения из арсенала кардиологов нефибринспецифичных средств стали именно геморрагические осложнения. Предполагается, что риск геморрагических осложнений при введении мощных, формально более фибринспецифичных средств обусловлен не столько системной активацией фибринолиза, сколько его антикоагулянтными последствиями.

В ходе практического использования и клинических испытаний фибринолитических средств при ИМ сформировались **требования к “идеальному” тромболитику:**

- быстрое и полное достижение реперфузии (TIMI III у 100% больных);
- удобство применения (назначение в виде болюса, а не инфузии; простой расчет дозы для каждого больного);
- наличие доказательств отдаленной эффективности;
- фибринспецифичность;
- низкая частота кровотечений (внутричерепных кровоизлияний);
- резистентность к естественным ингибиторам (PAI-I);
- низкая частота реокклюзий;
- отсутствие влияния на артериальное давление (АД);
- отсутствие антигенных свойств;
- доступность (приемлемая цена).

Разумеется, тромболитика, соответствующего всем этим требованиям, нет и, скорее всего, не будет. Поэтому кардиологи в последние годы стремятся приблизить ТЛТ

к желаемым стандартам не столько за счет создания новых тромболитиков, сколько за счет совершенствования сопутствующего тромболитическому лечению (рис. 5). Основные тромболитические средства представлены ниже.

Стрептокиназа

Стрептокиназа (СК) — препарат бактериального происхождения, в отличие от большинства появившихся после нее тромболитических средств, не оказывает прямого влияния на плазминоген. Фибринолитическое действие препарата происходит в три этапа. Сначала СК образует эквимольный комплекс с плазминогеном, в результате открывается активный участок плазминогена, затем этот участок ускоряет переход других молекул плазминогена в плазмин. В итоге комплекс СК—плазминоген превращается в комплекс СК—плазмин. Поскольку комплекс СК—плазмин не может быть нейтрализован α_2 -антиплазмином, он и создает состояние системного лизиса.

Несомненным преимуществом стрептокиназы является ее доступность и сравнительно низкая стоимость. Из-за относительно быстрого выведения и необходимости поддержания определенной концентрации препарата, а в основном из-за угрозы гипотонии стрептокиназа вводится в виде внутривенной инфузии (1,5 млн. ЕД за 30–60 мин). Среди явных недостатков СК — иммуногенность, связанные с ней аллергические реакции и неэффективность при повторном введении. Среди дополнительных преимуществ — возможность использовать в качестве сопутствующего лечения только аспирин. Назначение антитромбинов одновременно со стрептокиназой не является обязательным, так как не увеличивает эффективность лечения, но делает его менее безопасным с точки зрения геморрагических осложнений.

Двухцепочечный активатор плазминогена урокиназного типа (tcuPA)

Эта двухцепочечная молекула не имеет сродства к фибрину, прямо активирует и фибринсвязанный, и свободно циркулирующий плазминоген, создавая, как и стрептокиназа, состояние системного лизиса. Данный фибринолитик представляет лишь исторический интерес, так как в настоящее время практически не используется, в основном из-за создания более перспективной одноцепочечной формы и отсутствия данных крупных исследований по оценке его эффективности и безопасности.

Анизоловый комплекс стрептокиназы и плазминогена (APSAC или анистреплаза)

Как и вышеупомянутая урокиназа, представляет в основном исторический интерес. С химической точки зрения является эквимольным, нековалентным комплексом между человеческим лизин-плазминогеном и СК. Препарат создан для лучшего контроля ферментной активности, которая должна проявляться постепенно (по мере деацилирования каталитического центра на ацилированной молекуле плазминогена). Из-за более длительного, чем у СК, периода полувыведения оказалось возможным болюсное введение APSAC. Обладает той же иммуногенностью, что и СК. При ангиографической оценке эффективности был близок к рТАП, но по числу геморрагических осложнений уступал СК. В настоящее время практически не используется.

ТАП (дикий тип)

Естественный активатор плазминогена, выделяемый эндотелиальными клетками. Из-за сложности получения в виде фармацевтического средства не существует. Имеет свой физиологический ингибитор — ингибитор активатора плазминогена I типа, с которым образует обратимый ковалентный комплекс. ТАП превращает плазминоген в плазмин, расщепляя единственную пептидную связь. В отсутствие фибрина явля-

Клиническая фармакология

Таблица 2. Фибринолитические режимы при остром ИМ

Тромболитик	Начальное лечение	Сопутствующее антитромбоинное лечение
Стрептокиназа*	1,5 млн. ЕД в 100 мл 5% глюкозы или 0,9% физиологического раствора за 30–60 мин	Не нужно или гепарин в/в 24–48 ч
Альтеплаза (ТАП)	15 мг в/в болюс + 0,75 мг/кг за 30 мин + 0,5 мг/кг за 60 мин. Суммарная доза не более 100 мг	В/в гепарин 24–48 ч
Ретеплаза	10 ЕД + 10 ЕД в/в болюсом с промежутком в 30 мин	В/в гепарин 24–48 ч
Тенектеплаза	Однократный в/в болюс: 30 мг (масса тела <60 кг), 35 мг (60–70 кг), 40 мг (70–80 кг), 45 мг (80–90 кг), 50 мг (масса тела >90 кг)	В/в гепарин 24–48 ч

* Особые противопоказания — предшествующее использование стрептокиназы или анистреплазы.

ется слабым ферментом, но образование тройного комплекса (ТАП–фибрин–плазминоген) увеличивает его ферментную активность (по отношению к плазминогену) примерно в 1000 раз. Все это обеспечивает некоторую фибринспецифичность ТАП.

Рекомбинантный ТАП

Полученная с помощью генной инженерии копия дикого варианта ТАП является наиболее популярным тромболитиком в странах с развитой экономикой. ТЛТ с помощью рТАП до недавнего времени имела статус “золотого стандарта”, с которым сравнивались и продолжают сравниваться новые виды подобной терапии.

Существует несколько методик введения рТАП: стандартная — за 3 ч, ускоренная — за 1,5 ч, двойная болюсная. Официально рекомендована ускоренная инфузия (табл. 2). Как правило, рТАП не обладает иммуногенностью.

Будучи непревзойденным по эффективности, рТАП имеет ряд недостатков, делающих его основной мишенью и отправной точкой при оценке новых тромболитиков.

Несмотря на фибринспецифичность, он вызывает кровотечения, причем риск самых серьезных из них — геморрагических инсультов — выше, чем при использовании стрептокиназы. Именно из-за большего числа геморрагических осложнений, зарегистрированных при прямом сравнении с TNK-ТАП, рТАП может утратить статус “золотого стандарта”.

Короткий период полувыведения вызывает сложности дозирования (болюс с последующим внутривенным введением с двумя разными скоростями).

Лечение рТАП усложняется обязательным одновременным использованием внутривенной инфузии гепарина в течение как минимум 24 ч. Несмотря на отсутствие прямых доказательств целесообразности такого сочетания, использование рТАП невозможно без инфузии гепарина, поскольку именно при применении такой схемы были получены все подтверждения эффективности рТАП. Из-за этой “исторической”, но пока непреодолимой особенности все созданные на основе рТАП тромболитики также используются одновременно с инфузией гепарина.

С практической точки зрения применение рТАП автоматически означает катетеризацию как минимум двух вен, использование как минимум двух точных дозирующих устройств (для рТАП и гепарина), потерю времени на расчет дозы (исходя из массы тела больного) и сбор систем для введения препаратов, обязательный контроль за активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ).

Однопочечный активатор плазминогена урокиназного типа (scuPA, саруплаза)

Рекомбинантный вариант урокиназы. Фибринспецифичен. Несмотря на полученные в достаточно крупных исследованиях обнадеживающие результаты и появление

доказательств возможности болюсного использования, в официальные рекомендации по непонятным причинам препарат не попал.

Стафилокиназа

Тромболитик, во многом схожий с СК, но имеющий ряд особенностей, создававших ему предпосылки для реальной конкуренции с новейшими средствами. Среди них — уникальная фибринспецифичность и возможность болюсного введения. Основное отличие от СК заключается в том, что комплекс стафилокиназа—плазминоген “работает” только в присутствии фибрина. При отсутствии тромбоза (т.е. фибрина) этот комплекс очень быстро нейтрализуется α_2 -антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя возможность к активизации в присутствии фибрина. Подобная особенность призвана обеспечивать крайне высокую фибринспецифичность стафилокиназы.

К сожалению, еще несколько лет назад препарат “застрел” на фазе ранних клинических испытаний (создатели предпринимают попытки уменьшить иммуногенные и иммунореактивные свойства стафилокиназы). Судя по отсутствию новой информации о данном препарате в течение последних лет, есть вероятность, что работы с ним приостановлены.

Активатор плазминогена из слюны летучей мыши

Прямой активатор плазминогена получен рекомбинантным путем. Как и стафилокиназа, уникален своей фибринспецифичностью. Имеет наибольший из всех изучаемых тромболитиков период полужизни (почти 3 ч). Как и стафилокиназа, в последние годы все реже упоминается как потенциальный конкурент действующим фибринолитикам.

Ретеплаза (rPA)

Вариант рТАП, полученный и производимый с помощью генной инженерии. Основным отличием его от рТАП является универсальность для всех болюсных доз и более длительный период полужизни, обеспечивающий возможность болюсного введения (два последовательных болюса с интервалом в 30 мин). Продemonстрировав равенство с рТАП и стрептокиназой в крупных исследованиях (и благодаря удобству применения), вошел в официальные рекомендации (см. табл. 2).

Ланотеплаза

Еще один вариант рТАП для однократного болюсного использования. Ланотеплаза закончила свое участие в “гонке фибринолитиков”, оказавшись опаснее, чем “золотой стандарт” — ускоренное введение рТАП. При равной с рТАП эффективности (сходной смертности) использование ланотеплазы приводило к вдвое большей частоте развития геморрагических инсультов. В настоящее время препарат не производится.

TNK-ТАП (тенектеплаза)

Главный претендент на звание нового “золотого стандарта”. Из-за целой серии модификаций молекулы ТАП приобрел ряд особенностей: большую фибринспецифичность, резистентность к ингибитору первого типа, больший период полужизни. При прямом сравнении с рТАП наблюдалась сходная смертность, но меньшее число крупных кровотечений. Последний факт в сочетании с несложным дозированием и предельно простым использованием создал предпосылки для вытеснения рТАП из клинической практики.

Значение фибринолитической терапии

К настоящему времени более 175 000 больных ИМ участвовали в рандомизированных исследованиях тромболитических средств. Использование их в пределах 6 ч от начала ИМ приводит к очень существенно-

Клиническая фармакология

Число предотвращенных смертей на 1000 больных, леченных тромболитиком

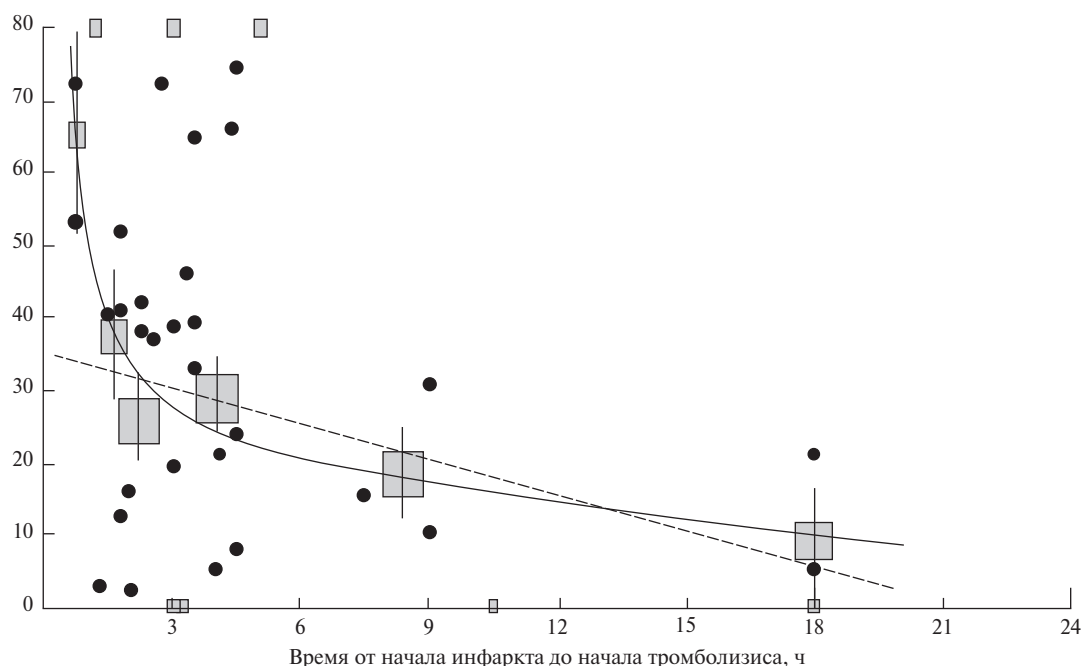


Рис. 6. Зависимость эффективности ТЛТ от времени ее начала. (По Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // Lancet. 1996. V. 348. P. 771–775.)

му снижению риска смерти. Более позднее (через 6–12 ч) применение тромболитиков также оказывает положительное действие, но не столь ощутимое, как в случае более раннего вмешательства. Объединенный анализ ранних исследований эффективности тромболитиков показал очень выраженное влияние времени начала ТЛТ на вероятность риска смерти (рис. 6). Оказалось, что:

- в случае проведения тромболитизиса в течение первого часа (так называемый “золотой час”) от начала инфаркта удастся спасти 65 жизней на 1000 больных, получивших подобное лечение;
- если лечение тромболитиком начато в пределах 2-го, 3-го или 4–6-го часов от начала симптомов инфаркта, будет спасено соответственно 37, 26 и 29 жизней на 1000 больных;

- даже если лечение тромболитиком осуществляется спустя 7–12 ч от начала ИМ, то удастся спасти 20 жизней на 1000 больных.

Для получения убедительных доказательств полезности ТЛТ при ОИМ потребовалось более 20 лет со времени первых попыток восстановления кровотока с помощью внутрикоронарного введения фибринолитиков. Основания для рутинного применения тромболитизиса при ОИМ появились только в середине 1980-х годов после публикации результатов исследования GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell’Infarto Miocardico). В нем было показано убедительное снижение смертности при внутривенном введении стрептокиназы у 11 806 больных с ОИМ. Через 3 нед после вмешательства смертность среди получивших СК составила 10,7%, а в

Тромболитическая терапия инфаркта миокарда

группе контроля — 12%. Относительный риск смерти снизился на 18% ($p = 0,002$).

Некоторое время спустя жизненно важное значение вводимой внутривенно стрептокиназы было подтверждено в исследовании ISIS-2, включавшем более 17000 больных. Через 35 дней после вмешательства число смертельных исходов в группе СК оказалось достоверно ниже (10,4%), чем в группе плацебо (13,2%). Присоединение к введению СК ежедневного приема 162,5 мг аспирина внутрь привело к еще более существенному (и статистически достоверному) снижению смертности (до 8%).

Одновременно с публикацией результатов ISIS-2 появились и первые серьезные данные о положительном влиянии на выживаемость рТАП. 5013 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда (без ЭКГ-подтверждения), не получавших аспирин, были рандомизированы в группу рТАП (стандартное введение за 3 ч) в сочетании с внутривенным введением гепарина или в группу плацебо в сочетании с гепарином. Достоверное снижение смертности за 30 сут (7,2% против 9,8% в группе плацебо, $p = 0,0011$) достигалось ценой увеличения риска серьезных кровотечений (1,4% против 0,4% в группе плацебо).

Первое прямое сравнение смертности после применения рТАП (стандартный режим) и СК было предпринято в открытом исследовании GISSI-II. Не удалось отметить заметного преимущества одного из препаратов ни по смертности, ни по геморрагическим осложнениям. В последовавшем за этим более серьезном исследовании ISIS-3 также не было выявлено преимущества рТАП (в виде дутеплазы, 0,6 МЕ/кг за 4 ч) перед лечением стрептокиназой.

Только с третьей попытки прямого сравнения со стрептокиназой рТАП (в виде ускоренной схемы введения) смог претендовать на место основного тромболитического средства. Более низкая смертность при использовании рТАП (6,3%) по сравнению

с группой СК (7,3%) стала основанием для признания рТАП “золотым стандартом” ТЛТ при ИМ.

Все последующие сравнительные исследования тромболитиков не имели целью выявить преимущество одного из них перед другим в отношении влияния на выживаемость больных. Как правило, речь шла о том, чтобы показать сходную с ускоренным введением рТАП выживаемость и искать место для нового средства за счет каких-то других его преимуществ, например удобства применения или меньшей частоты геморрагических осложнений.

Первым таким исследованием было исследование с ретеплазой, а в качестве препарата сравнения была использована СК. Смертность за 35 дней составила 9,02% при использовании двух болюсов ретеплазы (10 + 10 ЕД с интервалом в 30 мин) и 9,53% при обычном введении СК. Внутрочерепные кровоизлияния отмечены у 0,77% больных, получавших ретеплазу, и у 0,37% пациентов, леченных стрептокиназой. В последовавшем за этим исследовании GUSTO III точно такой же режим использования ретеплазы не уступал ускоренному введению рТАП. С тех пор ретеплаза, наряду с СК и рТАП, стала препаратом выбора при лечении ОИМ.

Наконец, основанием для использования TNK-ТАП (тенектеплазы) стали результаты исследования ASSENT 2. Смертность за 30 сут оказалась очень близкой: 6,179% при использовании тенектеплазы и 6,151% — рТАП. Сходной была и частота геморрагических инсультов. В отличие от ретеплазы, единственным преимуществом которой перед рТАП была возможность болюсного введения, использование тенектеплазы сопровождалось меньшей частотой серьезных кровотечений: 4,66% против 5,94% в группе рТАП, $p = 0,0002$. В данном исследовании тенектеплаза выглядела особенно предпочтительной у больных, начавших получать тромболитик после 4-го часа болезни: в этой группе смертность состави-

Клиническая фармакология

ла 7% при использовании тенектеплазы и 9,2% при лечении рТАП ($p = 0,018$).

Результаты крупных исследований с тромболитиками нашли отражение в рекомендациях, предназначенных практикующим врачам.

Основные положения Европейских рекомендаций по реперфузионной терапии

1. Реперфузионная (в том числе тромболитическая) терапия показана всем больным с указаниями на боль или дискомфорт в грудной клетке длительностью менее 12 ч, связанную с изменениями ЭКГ в виде подъемов сегмента ST либо новой (или предположительно новой) блокады левой ножки пучка Гиса.

2. Первичное внутрикоронарное вмешательство:

- предпочтительно, если возможно его выполнение опытной бригадой в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом;
- показано больным с шоком и больным с противопоказаниями к ТЛТ;
- должно сочетаться с внутривенным введением блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (GP IIb/IIIa) как при выполнении стентирования, так и при ангиопластике без установки стентов.

3. Тромболитическая терапия должна осуществляться настолько быстро, насколько это возможно, при отсутствии противопоказаний (см. ниже) и если внутрикоронарное вмешательство не может быть выполнено опытной бригадой в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом.

4. Выбор тромболитического препарата зависит от индивидуальной (для каждого больного) оценки пользы и риска, доступности и стоимости.

5. При позднем начале лечения (после 4–6 ч от начала симптомов) предпочтительны фибринспецифичные тромболитики, такие как тенектеплаза и альтеплаза.

6. При наличии возможностей предпочтительно догоспитальное введение тромболитика.

7. При признаках реокклюзии и отсутствии возможностей для механической реперфузии (внутрикоронарного вмешательства) показано введение неиммуногенных тромболитиков.

8. Противопоказания к ТЛТ

Абсолютные:

- геморрагический инсульт или инсульт неясного происхождения любой давности;
- ишемический инсульт в ближайшие 6 мес;
- повреждения или новообразования центральной нервной системы;
- недавние (в ближайшие 3 нед) крупные травмы, операции, повреждения головы;
- желудочно-кишечные кровотечения в ближайший месяц;
- известные геморрагические расстройства;
- диссекция аорты.

Относительные:

- преходящее нарушение мозгового кровообращения в ближайшие 6 мес;
- лечение непрямыми антикоагулянтами;
- беременность или период после родов (1 мес);
- пункции в некомпенсируемых местах;
- травматичные реанимационные пособия;
- рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление выше 180 мм рт. ст.);
- заболевания печени в терминальной стадии;
- инфекционный эндокардит;
- обострение язвенной болезни.

Наиболее часто используемые тромболитические режимы описаны в табл. 2. Аспирин должен быть назначен всем больным без противопоказаний.

Сопутствующее антитромботическое лечение

Как видно из табл. 2, обязательными компонентами сопутствующего тромболизису лечения при всем избытии новых ан-

тиагрегантов и антитромбинов остаются только аспирин и нефракционированный гепарин. Уже изучены в крупных исследованиях гирудин, эноксапарин и абциксимаб. Результаты этих исследований не позволили включить ни один из них в алгоритмы ТЛТ острого ИМ, в основном из-за неприемлемого увеличения риска геморрагических осложнений (эноксапарин и абциксимаб) или малоубедительного преимущества перед гепарином (гирудин).

Наибольшие шансы на вытеснение нефракционированного гепарина из вышеприведенной таблицы имеются у эноксапарина. Единственную проблему при использовании эноксапарина — увеличение риска геморрагических инсультов у пожилых — возможно, удастся решить в исследовании EXTRACT-TIMI 25, где у данной категории используется доза препарата на 25% меньше стандартной.

Теоретические предпосылки для включения в тромболитические режимы есть у клопидогреля и новых антикоагулянтов: фондапаринукса и ксимелаготрана. Каждый из этих препаратов в настоящее время оценивается в крупных тромболитических исследованиях III фазы.

Заключение

Тромболитическая терапия — основа консервативного лечения острых коронарных синдромов со стойкими elevациями сегмента ST. Преимущества в эффективности какого-либо из широко используемых тромболитиков перед остальными не столь существенны.

Для снижения смертности при развивающемся ИМ гораздо важнее широкое применение тромболитизиса при наличии показаний (и отсутствии противопоказаний) и стремление к максимальному укорочению периода времени от появления симптомов до начала лечения. В этом отношении наиболее перспективно догоспитальное введение фибринолитиков. При подобном подходе простота дозирования и применения

(внутривенный болюс с примитивным учетом веса больного или без такового) становится главным преимуществом некоторых из новых тромболитических препаратов.

Попытки повысить эффективность ТЛТ за счет внедрения новых антиагрегантов и антикоагулянтов пока остаются безуспешными, в основном из-за увеличения риска геморрагических осложнений. В случае появления средств с удачно сбалансированным соотношением эффективность/безопасность дополнительным критерием оценки может стать простота применения и стоимость этих средств.

Рекомендуемая литература

- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators: Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double-blind randomised trial: Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators // Lancet. 1999. V. 354. P. 716–722.
- Gibson C.M., Murphy S., Menown I.B et al. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group. Thrombolysis in Myocardial Infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. 1999. V. 34. P. 1403–1412.
- International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics: Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): Trial to investigate equivalence // Lancet. 1995. V. 346. P. 329–336.
- Schroder R., Zeymer U., Wegscheider K., Neuhaus K.L. Comparison of the predictive value of ST segment elevation resolution at 90 and 180 min after start of streptokinase in acute myocardial infarction. A substudy of the hirudin for improvement of thrombolysis (HIT)-4 study // Eur. Heart J. 1999. V. 20. P. 1563–1571.
- TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial: Phase I findings // N. Engl. J. Med. 1985. V. 312. P. 932–936.