

**В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш, Н.Л. Воронцова, Т.Е. Суслова,
В.Н. Каретникова, Л.С. Барбараш**

ВЛИЯНИЕ СИТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АЛТЕПАЗОЙ И СТРЕПТОКИНАЗОЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

ГУ Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов
с клиникой СО РАМН

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава,
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Цель исследования: сравнительная оценка влияния различных тромболитических препаратов (альтеплазы, стрептокиназы) на клиническое течение и отдаленный прогноз заболевания, а также на показатели метаболизма оксида азота у больных острым инфарктом миокарда (ИМ). Материал и методы. В исследование включили 70 больных первичным острым ИМ с подъемом сегмента ST. Больные были разделены на группы в зависимости от вида применяемого тромболитика. Оценивали особенности клинического течения ИМ в обеих группах пациентов, годичный прогноз заболевания, показатели метаболизма оксида азота и перекисного окисления липидов в течение острого периода ИМ. Результаты. Большая эффективность тромболитической терапии выявлена в группе пациентов с применением альтеплазы, больные группы альтеплазы характеризовались более благоприятным течением как острого, так и отдаленного периодов ИМ. У этих пациентов выявлена более значимая активация показателей свободнорадикального окисления, чем в группе с применением стрептокиназы, что обусловлено более эффективной реваскуляризацией и реперфузией. При лечении стрептокиназой отмечается снижение уровня метаболитов оксида азота, в группе с применением альтеплазы выявлено статистически значимое повышение этого параметра — проявление эндотелийпротективного действия альтеплазы. Заключение: показаны преимущества тканевого активатора плазминогена альтеплазы в отношении влияния на клиническое течение острого периода инфаркта миокарда и отдаленный прогноз, что, по-видимому, связано не только с большей частотой эффективной реваскуляризации миокарда, но и с оптимизацией эндотелиальной функции.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитические препараты

В структуре общей смертности населения цивилизованных стран сердечно-сосудистые заболевания составляют 56%, из них почти 50% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Основными патофизиологическими механизмами развития инфаркта миокарда (ИМ) являются тромбоз коронарной артерии и/или ее спазм. Рассматривавшиеся ранее как независимые патофизиологические процессы, они оказались звеньями единого процесса, определяющего ишемические и реперфузионные повреждения миокарда вследствие гиперактивации «оксидативного стресса», приводящего к повреждению эндотелия и гиперагрегации тромбоцитов. Интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при ишемии миокарда является ключевым звеном деструкции мембран кардиомиоцитов, нарушения их функциональной целостности [2], развития ми-

окардиальной недостаточности. Интерес к изучению каскада метаболических реакций от ишемии к повреждению миокарда неуклонно растет [3]. Среди патогенетических факторов развития ИБС и раннего ИМ большое внимание уделяется изучению эндотелиальной дисфункции [4, 5, 6]. Ранее сообщалось о влиянии показателей эндотелиальной функции на прогноз больных стабильными формами ИБС [7]. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз больных острыми формами ИБС до сих пор дискутируется [8, 9]. В настоящее время активно изучается роль основной сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы — оксида азота (NO) — при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [6, 10], в том числе при ИМ [11]. Современная эндотелиология именно NO отводит ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции [12].

Тромболитическая терапия как «золотой стандарт» лечения больных острым ИМ нашла широкое применение в большинстве стран мира. Эффективность ранней реваскуляризации миокарда, кровоснабжаемого инфарктотвержденной коронарной артерией у больных ИМ тесно коррелирует с ближайшим и отдаленным прогнозом заболевания [13, 14, 15]. Удобство применения тромболитической терапии заключается в неинвазивности методики и широкой доступности, в том числе в ранние сроки на догоспитальном этапе [16]. Известно, что эффективная тромболитическая терапия сопровождается закономерным развитием реперфузионного синдрома, характеризующегося усилением свободнорадикального окисления липидов, которое обладает ингибирующим действием в отношении эндотелия: высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию эндотелиального NO, стимулирует ангиоспазм, способствует прогрессированию коронарной и миокардиальной недостаточности, что в конечном итоге отражается на клиническом течении заболевания и прогнозе больных ИМ [5, 7, 9].

Хотя «тромболитическая эра» продолжается уже более 40 лет и эффективность тромболитических средств не вызывает сомнений [17, 18, 19], поиск оптимального препарата для тромболитизиса не прекращается. Особого внимания заслуживает сравнение эффективности двух наиболее часто применяемых тромболитических препаратов — экзогенного тканевого активатора плазминогена альтеплазы (Actilyse®) и стрептокиназы [20]. С позиций современной концепции лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений важно оценить возможность влияния применяемых фармакологических средств на модуляцию метаболизма NO [4]. Не исключается, что благоприятные эффекты альтеплазы, полученные в большом количестве клинических исследований в отношении оптимизации раннего и отдаленного прогнозов больных ИМ, могут быть опосредованы влиянием и на показатели эндотелиальной функции.

Цель исследования состояла в сравнительной оценке влияния препаратов альтеплазы (Actilyse®) и стрептокиназы на клиническое течение и отдаленный прогноз заболевания, а также на показатели метаболизма оксида азота больных острым ИМ.

Материал и методы

Было обследовано 70 больных первичным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, госпитализированных в инфарктное отделение Кемеровского кардиологического диспансера в первые шесть часов от развития ИМ. Диагноз ИМ основывался на критериях, рекомендованных группой экспертов ВОЗ (1970), включающих типичную клиническую картину заболевания (боле-

вой синдром в грудной клетке продолжительностью не менее 30 минут), характерные изменения ЭКГ (подъем сегмента ST более чем на 0,1 мВ по крайней мере в одном стандартном или двух прекардиальных отведениях, остро возникшую блокаду левой ножки пучка Гиса) и динамику активности кардиоспецифичных ферментов крови (креатинфосфокиназы фракции МВ — КФК-МВ). Из исследования исключались пациенты, имевшие традиционные противопоказания к ТЛТ.

В исследование включали только мужчин, так как циклические колебания уровня эстрогенов в течение менструального цикла у женщин приводят к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилатации (Hashimoto, 1995), влияя на показатели эндотелиальной функции. Средний возраст обследованных больных составил $54,7 \pm 1,2$ (от 36 до 70) лет. Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе имела место у 38 (54%) больных, сахарный диабет типа 2 — у 12 (17%) больных. Госпитальная летальность имела место у 5 (7%) больных, из них у 3 — от документированного разрыва миокарда и у 2 — от кардиогенного шока (все пациенты из группы стрептокиназы). Методом слепой выборки в соотношении 2:1 больные были разделены на 2 группы в зависимости от назначаемого тромболитического препарата. В первую группу вошли 44 пациента с использованием альтеплазы (Actilyse® фирмы Boehringer Ingelheim Pharma). Методика введения препарата заключалась во внутривенном введении болюса 15 мг с последующей инфузией препарата из расчета 0,75 мг/кг в течение 30 мин (но не более 50 мг) и завершающей инфузией в течение 60 мин из расчета 0,5 мг/кг (но не более 35 мг). Вторую группу составили 26 пациентов, у которых была использована стрептокиназа («Стрептокиназа» РУП «Белмедпрепараты»). Методика введения препарата заключалась во внутривенной инфузии в разведении физиологическим раствором 1,5 млн МЕ стрептокиназы в течение 30 минут. Пациенты двух групп не различались по полу, возрасту, локализации ИМ, наличию отягощающих факторов риска (Таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ

Характеристики	1 группа (n=44), альтеплаза	2 группа (n=26), стрептокиназа
Возраст, лет	$55,4 \pm 1,5$	$54,1 \pm 3,0$
Артериальная гипертензия, %	54,5 (24)	54 (14)
Курение, %	64 (28)	77 (20)
ИМТ, кг/м ²	$27,2 \pm 0,8$	$27,7 \pm 1,4$
Стенокардия, лет	$1,7 \pm 0,7$	$3,7 \pm 2,1$
Фракция выброса, %	$50,3 \pm 1,3$	$50,1 \pm 3,3$
Передний ИМ, %	64 (28)	61,5 (16)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,8 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,6$

Таблица 2
Осложнения ИМ на госпитальном этапе и по результатам 12-месячного наблюдения

Госпитальный период		
Осложнения	1 группа (n=44), альтеплаза	2 группа (n=26), стрептокиназа
Сердечная недостаточность, %	11 (5)	19 (6)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, %	18 (8)	19 (4)
Ранняя постинфарктная стенокардия, %	7 (3)	6 (2)
Летальность, %	0	19 (5)
1 год		
Исходы	1 группа (n=44), альтеплаза	2 группа (n=21), стрептокиназа
Стенокардия ФК III-IV, %	2,5 (1)	29 (6)
ХСН ФК III-IV, %	—	19 (4)
ОНМК, %	—	—
Рецидивирующий ИМ, %	4,5 (2)	9,5 (2)
Повторный ИМ, %	4,5 (2)	19 (4)
Жизнеугрожающие нарушения ритма, %	2,5 (1)	9,5 (2)

приятным по сравнению с пациентами с использованием стрептокиназы, что может быть следствием более эффективной реваскуляризации миокарда в группе альтеплазы.

Отдаленный (годовой) прогноз был оценен у всех 65 больных, выписанных из стационара. У 41 пациента (63%) прогноз оценен как благоприятный, у 24 пациентов (37%) в течение года развились сердечно-сосудистые события (Таблица 2). При разделении больных в зависимости от применяемого при первичной госпитализации тромболитика выяснено, что в исходной «группе альтеплазы» 38 пациентов имели благоприятный прогноз (86%), 6 пациентов — неблагоприятный (14%); в исходной «группе стрептокиназы» 3 пациента (14%) характеризовались благоприятным годовым прогнозом, а у 18 (86%) пациентов годовичный исход ИМ был неблагоприятным. Различия между группами по частоте неблагоприятного исхода заболевания через 1 год достигли статистической значимости ($\chi^2 = 9,33$ при $p=0,0023$).

Таким образом, больные «группы альтеплазы» характеризовались более благоприятным течением как острого, так и отдаленного периодов заболевания. Приведенные результаты могут объясняться как более эффективной реперфузией во время госпитального лечения, так и, возможно, влиянием на механизмы эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования ИБС.

В связи с этим в дальнейшем было оценено влияние на биохимические маркеры ПОЛ и дисфункции эндотелия выбранных нами различных схем лечения ИМ.

При анализе динамики показателя NOx в госпитальном периоде ИМ в целом у всех обследованных пациентов ИМ статистически значимых различий выявлено не было, однако через час после применения системной тромболитической терапии определялась тенденция к увеличению концентрации стабильных метаболитов оксида азота (до ТЛТ — $7,5 \pm 0,7$; через 1 час после ТЛТ — $9,3 \pm 0,7$; 15-е сутки ИМ — $7,9 \pm 0,7$ мкмоль/л). Значения маркеров ПОЛ значительно превышали соответствующие значения здоровых добровольцев. Концентрация первичных продуктов ПОЛ — ДК — в динамике госпитального периода значимо не изменялась и оставалась выше контрольных значений и на 15-е сутки ИМ (до ТЛТ — $25,5 \pm 1,6$; через 1 час после ТЛТ — $24,5 \pm 1,4$; 15-е сутки ИМ — $24,7 \pm 1,4$ мкмоль/л). При исходно высоких значениях МДА в остром периоде ИМ до ТЛТ ($13,3 \pm 1,7$) выявлена тенденция к возрастанию концентрации этого показателя через 1 час после проведения системной тромболитической терапии ($14,8 \pm 1,8$), что можно расценивать как один из признаков реперфузионного синдрома; к 15-м суткам происходило статистически значимое снижение концентрации МДА в плазме крови ($10,7 \pm 0,9$), не достигая, однако, контрольных значений здоровых лиц ($5,3 \pm 0,2$ мкмоль/л).

При разделении больных в зависимости от применяемого тромболитического агента установлено, что исходно значения стабильных метаболитов NO и ПОЛ в группах альтеплазы и стрептокиназы достоверно не различались. Через 1 час после ТЛТ у пациентов в группе с использованием альтеплазы зарегистрировано статистически значимое повышение концентрации NOx, что не происходило у пациентов с использованием стрептокиназы. На 15 сутки у пациентов в группе с использованием альтеплазы сохранялась тенденция к повышению значений метаболитов NO, достигшая статистической значимости при сравнении с таковыми в группе пациентов с использованием стрептокиназы (Рис. 1).

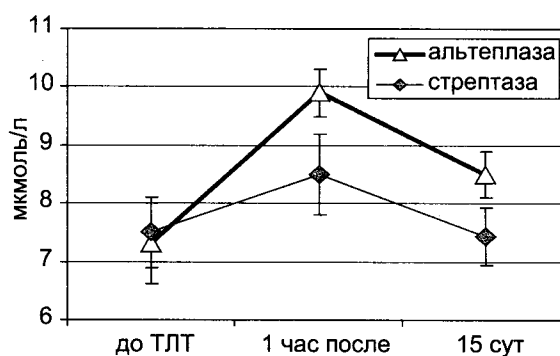


Рис. 1. Значения NOx у больных ИМ в зависимости от тромболитика

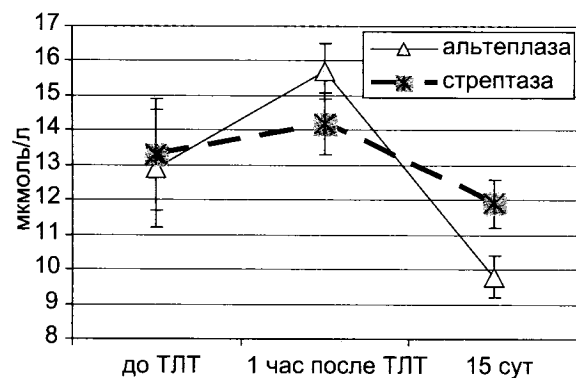


Рис. 2. Значения МДА у больных ИМ в зависимости от тромболитика

Для оценки активности перекисного окисления липидов в обеих группах определяли вторичный продукт ПОЛ — МДА как более чувствительный к проводимой тромболитической терапии маркер активации свободнорадикального окисления (Рис. 2). Больные в группе с использованием альтеплазы характеризовались значимой активацией показателей «оксидативного стресса» через 1 час после системной тромболитической терапии. Такая интенсивность ПОЛ может быть связана с большей эффективностью тромболиза у больных с применением альтеплазы и как следствие — большей частотой развития реперфузионного синдрома. Известно, что первичные и вторичные продукты активации ПОЛ снижают биодоступность NO, вызывают быструю его инактивацию, трансформируют NO в цитотоксичную форму — пероксинитрит, усугубляющий некробиотические эффекты ПОЛ [23, 24]. Ранее установлено, что супероксидные радикалы подавляют активность эндотелиальной NO-синтазы путем снижения выработки одного из кофакторов этого фермента [7].

Вместе с тем приведенные данные литературы не соответствуют полученным в настоящем исследовании результатам. У больных в «группе альтеплазы» выявлено ожидаемое повышение показателей неспецифического перекисного воспаления, но в этой же группе пациентов определено статистически значимое повышение концентрации стабильных метаболитов оксида азота на фоне тромболиза и на 15-е сутки при сравнении с пациентами в группе с применением стрептокиназы. Вероятным объяснением может быть прямое эндотелийпротективное действие экзогенного тканевого активатора плазминогена альтеплазы, модулирующего нитропродуктивную функцию эндотелия посредством воздействия на конституциональную эндотелиальную NO-синтазу. Еще одним объяснением благоприятного воздействия альтеплазы на эндотелиальную функцию может быть наличие в составе формы выпуска Actilyse® аминокислоты L-аргинина в качестве наполнителя по 1 г в каждой ампуле фармакологическо-

го препарата. Аминокислота L-аргинин является биологическим предшественником эндогенного оксида азота. Ранее в экспериментальных работах было показано улучшение эндотелиальной функции при внутривенном введении L-аргинина [25]. Было доказано, что позитивный эффект используемого перорально L-аргинина отмечался у пациентов с синдромом X и нарушением функции эндотелия [26]. Таким образом, тонкие биохимические механизмы благоприятного воздействия экзогенного тканевого активатора плазминогена альтеплазы (Actilyse®) в отношении функции эндотелия требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Сравнительный анализ двух тромболитических агентов, наиболее часто применяемых при лечении больных ИМ, показал преимущества тканевого активатора плазминогена альтеплазы в отношении влияния на клиническое течение острого периода инфаркта миокарда и отдаленный прогноз, что связано не только с большей частотой эффективной реваскуляризации миокарда, но и, возможно, с оптимизацией эндотелиальной функции. Тонкие биохимические механизмы благоприятного влияния альтеплазы на сосудистый эндотелий требуют дальнейшего изучения.

INFLUENCE OF SYSTEMIC THROMBOLYTIC THERAPY OF ALTEPLASE AND STREPTOKINASE ON PARAMETERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION AND THE FORECAST OF PATIENTS WITH THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ELEVATION OF ST SEGMENT

V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash, N.L. Vorontsova, T.E. Suslova, V.N. Karetnikova, L.S. Barbarash

The aim of study: a comparative estimation of influence various thrombolytic preparations (alteplase, streptokinase) on clinical current and the remote forecast of disease, and also for parameters of a metabolism of nitric oxide of the patient with acute myocardial infarction. Material and methods: in research have included 70 patients with acute myocardial infarction with rise of segment ST. Patients have been divided into groups depending on a kind of applied thrombolytic agent. Estimated features of clinical current by AIM in both groups of patients, year forecast of disease, parameters of a metabolism nitric oxide and oxidative stress and antioxidative defence during the acute period of MI. Results: greater efficiency thrombolytic therapies is revealed in group of patients with application of alteplase. The patients in group of alteplase were characterized by more favorable current both acute, and remote the periods of MI. At these patients more significant activation of parameters of oxidative stress is revealed, than in group with application of streptokinase. Is caused by

more effective revascularisation and reperfusion of myocardium. In group patients of treatment with the streptokinase decrease in a level of stable metabolites of nitric oxide is marked, than in group with application of alteplase. Statistically significant increase of this parameters in group of patients with alteplase display with endothelial protection of alteplase is revealed. The conclusion: advantages of the tissue activator of plasminogen alteplase (Actilyse®) concerning influence on clinical current of the acute period of a MI and the remote forecast are shown, that, apparently, is connected not only with greater frequency effective revascularization of a myocardium, but also with optimization of endothelial functions of patients with AIM.

Литература

1. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2004. / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова // Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М., 2005. — С. 9-13.
2. Медведев Ю.В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю.В. Медведев, А.Д. Толстой. — М., 2000. — 232 с.
3. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информация. Анализ / О.А. Гомазков. — М., 2000. — 142 с.
4. Епинетов М.А. Влияние на миокард средств, модулирующих синтез молекул NO / М.А. Епинетов // Фармация. — 2005. — №3. — С. 22-23.
5. Колomoец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение. Новое направление в кардиологии / Н.М. Колomoец, В.И. Бакшеев // Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. — М., 2003. — Гл. 2. — С. 34-46.
6. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных артериальной гипертонией и эндотелиальной дисфункцией / Бувадьцев В.И., Спасская М.Б., Небьеридзе Д.В. и др. // Клин. мед. — 2003. — Т. 81. — №7. — С. 58-62.
7. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease / M.A. Gonzales, A.P. Selwyn // Am. J. Cardiol. — 2003. — № 115. — P. 99-106.
8. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J.P.J. Halcox, W.H. Schenke, G. Zalos et al. // Circulation. — 2002. — № 106. — P. 653-658.
9. Quyyumi A.A. Prognostic value of endothelial function / A.A. Quyyumi // Am. J. Cardiol. — 2003. — № 42. — P. 1149-1160.
10. Heck D.E. NO, RSNO, ONOO-, NO+, NOO, NOx-dynamic regulation of oxidant scavenging, nitric oxide stores, and cyclic GMP-independent cell signaling / D.E. Heck // Antioxid-Redox-Signal. — 2001. — №3 (2). — P. 249-260.
11. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др. // Клин. мед. — 2000. — № 3. — С. 19-23.
12. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical

implications / H. Drexler // Progress Cardiovasc. Dis. — 1997. — № 3. — P. 287-324.

13. Resolution of ST-segment elevation in acute myocardial infarction — early prognostic significance after thrombolytic therapy. Results from the COBALT trial / J. Carlsson, U. Kamp, D. Heirtel et al. // Heart. — 1999. — № 24. — P. 440-447.

14. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // New Engl. J. Med. — 1993. — № 329. — P. 673-682.

15. The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings // New Engl. J. Med. — 1985. — № 312. — P. 932-936.

16. Variations in patient management for acute myocardial infarction in the United States and other countries. Results from the GUSTO Trial (for the GUSTO Investigators) / E. Van de Werf, E.J. Topol, K.L. Lee et al. // JAMA. — 1995. — № 273. — P. 1586-1591.

17. Эффективность тромболитической терапии стрептокиназой, альтеплазой и саруплазой у больных острым инфарктом миокарда / Е.П. Павликова, И.П. Караваева, И.С. Мерай, В.С. Моисеев // Клин. фарм. и тер. — 2003. — № 12. — С. 83-86.

18. Gruppo Italiano per lo Studio delta Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-2 // Lancet. — 1990. — № 336. — P. 65-71.

19. Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge / J.H. Chesebro, I.I. Knatterud, R.T. Roberts et al. // Circulation. — 1987. — № 76. — P. 142-154.

20. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin aspirin alone among 41 229 cases of suspected acute myocardial infarction // Lancet. — 1992. — № 339. — P. 759-770.

21. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме / Е.И. Чазов, Е.П. Панченко // Тер. архив. — 2000. — № 3. — С. 65-67.

22. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда / В.А. Шульман, В.В. Радионов, С.Е. Головенкин и др. // Кардиология. — 2004. — Т. 44. — №5. — С. 40-42.

23. Wink D.A. Effects of oxidative and nitrosative stress in cytotoxicity / D.A. Wink, K.M. Miranda, M.G. Espey // Semin-Perinatol. — 2000. — Vol. 1. — № 24. — P. 20-23.

24. Reactions of nitric oxide with mitochondrial cytochrome-C: a novel mechanism for the formation of nitroxyl anion and peroxynitrite / M.A. Sharpe, C.E. Cooper // Biochem-J. — 1998. — №332. — P. 9-19.

25. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia / R. Boger, S. Bodeboger, A. Szuba, et al. // Circulation. — 1998. — №98. — P. 1842-1847.

26. Syndrome X and endothelial dysfunction / M.F. Bellamy, J. Goodfellow, A. Tweddel, et al // Cardiovasc. Res. — 1998. — № 40. — P. 410-417.