

АКТУАЛЬНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Теплова Н. В., Таратухин Е. О.

Статья посвящена современным представлениям о применении тромболитических средств. Несмотря на достижения инвазивных методов лечения, системный тромболитизис по-прежнему остаётся важнейшим подходом к ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Приводятся данные ряда исследований тромболитиков в сочетании с чрескожным вмешательством, вместо него и в дополнение к нему. Указывается важность фармакокинетического профиля фибринолитического препарата.

Российский кардиологический журнал 2014, 5 (109): 109–112

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъём сегмента ST, тромболитизис, чрескожное вмешательство, тенектеплаза.

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Теплова Н. В. — д.м.н., профессор кафедры, Таратухин Е. О.* — к.м.н., ассистент кафедры.

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

Рукопись получена 22.03.2014

Рецензия получена 24.03.2014

Принята к публикации 31.03.2014

THE RELEVANCE OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

Teplova N. V., Taratukhin E. O.

The article is about contemporary views on thrombolytic drugs usage. Although there is a great improvement in endovascular treatments, systemic thrombolysis is still one of the most important approaches to MI with ST elevation. The data of a few studies of thrombolytics with percutaneous intervention is provided, as with it or instead of it. Also the importance of thrombolytic drug pharmacokinetic profile is underlined.

Russ J Cardiol 2014, 5 (109): 109–112

Key words: myocardial infarction, ST segment elevation, thrombolysis, percutaneous intervention, tenecteplase.

The Department for Hospital Therapy №1 of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Тромболитическая терапия занимает прочное место в ряду средств борьбы с ишемическими событиями, несмотря на достижения хирургических методов. При ишемическом инсульте рекомендуемый период для введения рекомбинантных активаторов плазминогена составляет от 3 до 4,5 часов (внутривенно) от появления симптоматики, и до 6 часов — внутриартериально* [1]. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ (STEMI) введение тромболитических средств рекомендуется во всех случаях, когда нет возможности выполнить чрескожное эндоваскулярное лечение в течение 2 часов от начала симптомов (класс рекомендации 1A), а при низком риске кровотечения — в течение 90 минут (класс 2B), то есть на догоспитальном этапе [16].

Существует ряд противоречий в представлениях о приоритете чрескожного эндоваскулярного вмешательства или введения тромболитиков при инфаркте миокарда. Кроме того, как указано в недавнем отчёте Kristensen et al. (2014), в странах-членах Европейского кардиологического общества значительное число пациентов, по состоянию на 2011 год, вообще не получает какой-либо реперфузионной терапии. В исследовании 37 стран Европы авторы провели анализ данных национальных и региональных регистров, либо экспертных данных в странах с отсутствием регистров. Число процедур чрескожного вме-

шательства при STEMI колеблется от 23 до 884 на 1 миллион населения; количество населения на один круглосуточный центр — от 311400 (во Франции) до 1922000 в Боснии и Герцеговине. Тромболитическую терапию получает от 1 человека на миллион населения (в Чехии) до 450 на миллион — на Кипре. Совсем же без реперфузионной терапии оказывается от 19 на 1 миллион (в Финляндии) до 428 на 1 миллион (в Болгарии). В Австрии, Хорватии, Германии, Италии, Голландии и Сан-Марино все пациенты со STEMI получают тот или иной вид реперфузии [2]. Таким образом, возможность восстановления гемодинамики по инфаркт-ответственной артерии, имеющей принципиальное значение для прогноза выживания и последующего качества жизни после острого инфаркта миокарда, не всегда оказывается реализованной.

Тромболитическая терапия даёт в руки врачам преимущества ревазуляризации в моменты, когда по тем или иным причинам разворачивание рентгенохирургической операционной невозможно. Однако не следует рассматривать этот «консервативный» метод как последний шанс и как альтернативный. В опубликованных в апреле 2014 года результатах Французского регистра инфаркта миокарда, учитывавшего 5-летнюю смертность в зависимости от стратегии ревазуляризации, было показано равенство тромболитической терапии и первичного чрескож-

*Данный способ введения в РФ не зарегистрирован.

ного вмешательства. Всего было исследовано 1492 пациента со STEMI, получивших медицинскую помощь в течение 12 часов от начала болевого синдрома. Тромболизис был проведён 30%, первичное чрескожное вмешательство — 39% и никакой реперфузии не получил 31% пациентов. Отношение рисков по показателю смерти после коррекции было 0,73 в пользу тромболизиса, в том числе 0,57 — при догоспитальном введении. В целом, при сравнении групп пациентов 5-летняя выживаемость была практически равной в группах тромболизиса и чрескожного вмешательства (88% и 85%, соответственно) [15].

Не только классический системный тромболизис рассматривается как возможный метод. Bhatt et al. (2013) в исследовании 374 пациентов со STEMI указывают, что помимо выбора между тромболизисом и чрескожным вмешательством, перспективным может быть их соединение. Стратегия FAST-PCI предполагает догоспитальное введение низких доз тромболитика, а по прибытии пациента в стационар — проведение малоинвазивного вмешательства (PCI). Было проанализировано 253 случая пациентов, пролеченных в соответствии с данной стратегией, и 124 случая контроля (только рентгенохирургическое ведение). Основным параметром сравнения (компаратором) была внутригоспитальная смертность; оценивались важные события (major events), например, инсульт, кровотечение, рецидив инфаркта. Различие по внутригоспитальной смертности было четырёхкратным (2,77% в группе FAST-PCI и 10,48% — PCI; $p=0,0017$). Частота нежелательных явлений и важных событий была одинаковой. Среди пациентов с предварительным тромболизисом случаев “no-reflow” после PCI было более чем в 2 раза меньше (26,7% против 62,7%; $p<0,0001$), а развитие кардиогенного шока происходило в 6 раз реже (3,1% против 20,9%; $p<0,0001$). Как заключают авторы, стратегия FAST-PCI оказалась весьма эффективной, и её широкое внедрение в практику позволит улучшить результаты экстренной терапии больных с инфарктом миокарда [3]. Хотя, безусловно, это требует подтверждения в широкомасштабных рандомизированных исследованиях.

Другое исследование подобной стратегии лечения STEMI было проведено Solhpour et al. (2014) у больных старческого возраста (≥ 75 лет). Основной целью была оценка риска кровотечений, который повышен у этой категории больных. Исследовано 224 пациента, 120 из которых получили FAST-PCI, а 94 — обычное чрескожное вмешательство. Группы совпали по возрасту, полу, сердечно-сосудистым факторам риска и длительности ишемии. Тридцатидневная смертность в основной группе была в 4,5 раза ниже, чем в группе PCI (4,2% против 18,1%; $p<0,01$). Частота кровотечений, инсультов и рецидива инфаркта оказалась сравнимой с недостоверным различием (4% про-

тив 2%; $p=0,45$). Ниже была частота развития кардиогенного шока (15% против 26%; $p=0,05$) и невозобновления кровотока по открытой артерии TIMI 0 (35% против 61%; $p<0,01$). В старческой популяции стратегия предварительного введения тромболитиков в малых дозах оказалась не менее эффективной и безопасной, чем в общей [4].

Следует отметить, что само представление о стратегии FAST-PCI открывает новую роль тромболитических средств. И здесь важным фактором оказываются фармакокинетические и фармакодинамические свойства тромболитического средства. В частности, патогенетически объяснимо снижение риска невозобновления кровотока, феномена “no-reflow” при применении фибринолитических средств.

Как указывают Infusino et al. (2014), чрескожное вмешательство должно выполняться опытным оператором в кратчайшие сроки с минимальным временем “дверь-баллон”, однако и при соблюдении всех условий неудача вполне возможна [5]. Риск развития данного состояния составляет от 5 до 50%. Механизмы феномена “no-reflow” до сих пор не совсем понятны [6]. К ним относят образование лейкоцитарных и тромбоцитарных “пробок”, вызванную лейкоцитами дисфункцию эндотелия, микроэмболию фрагментами массы тромба и атеросклеротической бляшки в качестве механических факторов. Играть роль и биохимические влияния, как выделение тромбоцитами серотонина, тромбосана A_2 , фактора активации тромбоцитов. Выделение эндотелина-1, лейкотриенов, симпатическая активация (норадреналин) и выделение ренина вносят вклад в стойкую вазоконстрикцию мелких резистивных сосудов [7, 8]. Разрыхление тромба, уменьшение плотно соединённых нитей фибрина, ещё не подвергшихся модификации, ведущей к устойчивости их к действию плазмينا, может позволить если не растворить тромб полностью, то значительно снизить степень микроэмболизации.

Однако на фоне новых представлений о лечении STEMI нельзя забывать о прямой эффективности тромболитических средств. Образование тромба на атеросклеротической бляшке происходит в связи с её эрозией или изъязвлением. Бляшки высокого риска с большим активным липидно-некротическим ядром имеют высокие шансы к истощению анти-тромботических механизмов на своей поверхности. В норме от внутрисосудистого тромбообразования человека защищает гликокаликс эндотелия, содержащий оксид азота, простациклин, гепарин, тромбомодулин, а также система естественных антикоагулянтов (гепарин, ингибиторы факторов свёртывания, антитромбин, протеины C, S, Z и другие вещества). При преобладании факторов риска (стрессов, курения, дислипидемии, высокого уровня липопротеина а, сахарного диабета и других) происходит акти-

вация гемостаза в области бляшки с сопутствующей слабостью естественной антикоагулянтной и фибринолитической системы. В образовавшийся тромб встраивается антиплазмин, модифицирует фибрин, и последний становится устойчив к действию плазмина. Механизм действия фибринолитических средств сходен: все они активируют естественный плазминоген с образованием плазмина, который и растворяет тромб [9, 10]. Но на этом сходство заканчивается.

Препараты первого поколения — стрептокиназа и урокиназа —, как указывают Frenzl et al. (2011), имеют историческое значение. Они не фибрин-специфичны. Индуцируя фибринолиз, они снижают уровень фибриногена, факторов свёртывания крови и фактора фон Виллебранда. Стрептокиназа также имеет ограничения, связанные с иммунизацией [11]. Препараты второго поколения — альтеплаза и про-урокиназа — неиммуногенны, однако их важным недостатком является короткий период полувыведения, составляющий 4–5 минут для альтеплазы и 7 минут — для про-урокиназы. Альтеплаза, к тому же, обладает свойством модифицировать гематоэнцефалический барьер, что может повышать риск геморрагических инсультов. К третьему поколению фибринолитических средств (активаторов плазминогена) относятся ретеплаза и тенектеплаза. Их самым заметным отличием является увеличенный период полувыведения, позволяющий применять их в виде болюса, а не инфузии. Есть и более существенные различия. Препарат четвёртого поколения — десмотеплаза — при лечении инфаркта миокарда не применяется [12].

Тенектеплаза — рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена. Связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена, тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена — α_2 -антиплазмина. Снижение концентрации фибриногена происходит менее чем на 15%, а плазминогена — менее чем на 25% (в отличие от 50%, в обоих случаях, — для альтеплазы). Профиль фармакокинетики тенектеплазы не зависит от дозы. Начальный $T_{1/2}$ составляет $24 \pm 5,5$ мин., что в 4 раза дольше, чем у тканевого активатора плазминогена. Конечный $T_{1/2}$ — 129 ± 87 мин. Эффект препарата дозозависим. Кроме того, благодаря устойчивости к действию

α_2 -антиплазмина, применение тенектеплазы после 6 часов от начала развития STEMI более эффективно, нежели тканевого активатора плазминогена, по показателям 30-дневной смертности, частоты развития инсульта и внутримозговых кровоизлияний [13].

Безусловно, основным показанием является STEMI. Armstrong et al. (2013) сравнивали чрескожное вмешательство и догоспитальное введение тенектеплазы у 1982 пациентов с картиной острого коронарного синдрома с подъёмом ST на ЭКГ в период до 3 часов от начала болевого синдрома в случае, если в течение 1 часа не было возможности выполнить PCI. Все пациенты получали также клопидогрел и эноксапарин. В случае безуспешного тромболизиса пациентам проводилась экстренная PCI, в противном случае — спустя 6–24 часа. Первичными конечными точками считались смерть, шок, застойная сердечная недостаточность, рецидив инфаркта в течение 30 дней. Из 939 пациентов у 116 (12,4%) в группе фибринолиза была достигнута первичная конечная точка, тогда как в группе PCI — у 135 из 943 (14,3%) ($p=0,21$). Экстренная коронарография потребовалась 36,3% больных в группе тромболизиса. Авторы заключают, что догоспитальное применение тенектеплазы является эффективным средством реперфузионной терапии STEMI для всех пациентов, которым не может быть в течение 1 часа от начала болей выполнено эндоваскулярное вмешательство. Единственной оговоркой является недостоверное различие в частоте внутримозговых кровоизлияний в группе фибринолиза (0,5% и 0,3%; $p=0,45$) [17].

Несмотря на смещение акцента терапии острого инфаркта миокарда с подъёмом ST на ЭКГ в сторону эндоваскулярного лечения, актуальность фибринолитических препаратов продолжает оставаться высокой. Период в значительной степени эмоционально обусловленного приоритета чрескожных вмешательств перед тромболизисом, кажется, закончился. Современные данные, в том числе, данные когортных исследований в реальной популяции красноречиво свидетельствуют об эквивалентной эффективности системного тромболизиса по сравнению с ЧКВ. Более того, стратегия FAST-PCI (введения “подготовительных” малых доз фибринолитических препаратов перед выполнением инвазивной процедуры) даёт ещё больше возможностей по ведению больных, однако требует дальнейшего изучения. Среди тромболитических препаратов преимущество принадлежит новым поколениям — средствам с длительным периодом полувыведения и устойчивостью к действию антиплазмина — в частности, тенектеплазе.

Литература

1. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012; 141: 601–36.
2. Kristensen SD, Laut KG, Kaifoszova Z, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. Eur Heart J, 2014; Feb 13 (PMID: 24419804).
3. Bhatt NS, Solhpour A, Balan P, et al. Comparison of in-hospital outcomes with low-dose fibrinolytic therapy followed by urgent percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol, 2013; 111 (11): 1576–9.
4. Solhpour A, Chang KW, Balan P et al. Comparison of outcomes for patients ≥ 75 years of age treated with pre-hospital reduced-dose fibrinolysis followed by percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol, 2014; 113 (1): 60–3.
5. Infusino F, Nicoli G, Fracassi F, et al. The central role of conventional 12-lead ECG for the assessment of microvascular obstruction after percutaneous myocardial revascularization. J Electrocardiol, 2014; 47 (1): 45–51.
6. Magro M, Springeling T, van Geuns RJ, et al. Myocardial 'no-reflow' prevention. Curr Vasc Pharmacol, 2013; 11 (2): 263–77.
7. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. J Cardiovasc Pharmacol Therap, 2011; 16: 244–50.
8. Grygier M, Araszkiewicz A, Lesiak M, et al. Role of adenosine as an adjunct therapy in the prevention and treatment of no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction with ST segment elevation: review of the current data. Kardiologia, 2013; 71 (2): 115–20.
9. Lyusov VA, Taratukhin EO. New insight into Atherothrombosis. Russian Journal of Cardiology, 2011; 2 (II): 5–15. Russian (Люсов В.А., Таратухин Е.О. Новый взгляд на атеротромбоз. Российский кардиологический журнал, 2011; 2 (II): 5–15).
10. Gordeev IG, Taratukhin EO, Shaydyuk OYu. Clinical Physiology of Clotting. M.: Silicea-Polygraph, 2013–128p. Russian (Гордеев И.Г., Таратухин Е.О., Шайдюк О.Ю. Клиническая физиология гемостаза. М.: Силицея, 2013–128 с).
11. Murray V, Norrving B, Sandercock PAG, et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. J Intern Med, 2010; 267: 191–208.
12. Frenzl A, Csiba L. Pharmacological and non-pharmacological recanalisation strategies in acute ischaemic stroke. Front Neurol, 2011; 2:32.
13. Drug Information Sheet for Metalyse. [Инструкция к применению препарата тенектеплаза "Метализе"]; URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3313.htm
14. Boscarelli D, Vaquerizo B, Miranda-Guardiola F, et al. Intracoronary thrombolysis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction presenting with massive intraluminal thrombus and failed aspiration. Eur Heart J, 2014; Mar 17 [PMID:24637066].
15. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, et al. Five-Year Survival in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction According to Modalities of Reperfusion Therapy: The French Registry on Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. Circulation, 2014; 129 (16): 1629–36.
16. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012; 33:2569–619.
17. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med, 2013; 368 (15): 1379–87.