

Паниграхи Прадош Кумар

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННЫМ ПРОБЛЕМАМ

Одесский государственный медицинский университет

В последнее десятилетие в Украине сохраняется высокий уровень смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место не только в нашей стране, но и других индустриально развитых государствах [1; 2].

Наиболее грозная форма ИБС — инфаркт миокарда (ИМ), вследствие которого умирает примерно 35 % заболевших, причем чуть более половины из них до того, как попадают в стационар. Еще 15–20 % больных, перенесших ИМ, умирают в течение первого года. Риск смерти у лиц, перенесших инфаркт, даже через 10 лет в 3,5 раза выше, чем без инфаркта в анамнезе [3].

В связи с этим проблема адекватного лечения таких больных весьма актуальна. За последние два десятилетия эффективность медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) значительно выросла благодаря успехам в изучении патогенеза этого заболевания и широкому использованию тромболитической терапии (ТЛТ) [4–9 и др.].

Начало 70-х годов считают «зарей тромболитической эры». В 1976 г. в СССР Е. И. Чазовым впервые в мировой практике было осуществлено внутривенное введение фибринолизина больному ОИМ. Несмотря на то, что ряд локальных исследований с применением стрептокиназы также показали положительные результаты относительно восстановления кровотока в инфаркт-

зависимой коронарной артерии (ИЗКА), результаты более поздних многоцентровых исследований по оценке эффективности внутривенного введения тромболитических препаратов оказались весьма отрезвляющими. Часть из них не обнаружила существенных преимуществ в отношении частоты постинфарктной стенокардии, сердечной недостаточности, а также госпитальной летальности и выживаемости в отдаленные сроки [цит. по 21].

Важным шагом на пути развития ТЛТ стала разработка в начале 80-х гг. более доступной методики системного тромболитического лечения. Будучи столь же эффективным, как внутривенное, системное введение препарата обладает важным преимуществом, связанным с отсутствием необходимости коронарографии, и позволяет значительно сократить интервал от появления первых симптомов до начала терапии.

В основе эффективности ТЛТ при ИМ лежит так называемая гипотеза «открытой артерии» — раннее восстановление проходимости ИЗКА. Растворение кровяного сгустка происходит по типу «фенестрации», т. е. образования «окон», при этом увеличивается площадь воздействия тромболитика на сгусток.

Середина 80-х гг. считается началом интенсивного изучения ТЛТ с помощью крупных многоцентровых исследований, призванных дать ответ на ключевой вопрос о возможности дальнейшего реального сниже-

ния летальности при ИМ. Большое количество разнообразных исследований по ТЛТ, в том числе рандомизированных и плацебо-контролируемых [10–13], включающих в себя вопросы эффективности, безопасности и оптимальности методов применения ТЛТ у больных ИМ с подъемом сегмента ST, показали способность данного метода лечения положительно влиять на снижение смертности больных ИМ.

В первой половине 90-х гг. проведено значительное количество крупных исследований, что позволило обобщить их результаты в мета-анализе группы последователей фибринолитической терапии (Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group) [14]. В нем были проанализированы результаты 9 исследований: GISSI-1 (1986), ISIS-2 (1988), TSAM (1986), AJMS (1988), ASSET (1988), USIM (1991), ISIS-3 (1992), EMERAS (1993) и LATE (1993) [10–12; 15–19]. На основании объединенных данных о лечении 58 600 больных был сделан один из основополагающих выводов: тромболитическая терапия снижает 5-недельную летальность до 9,6 % по сравнению с 11,5 % у больных без применения тромболитиков. Это высокодостоверное снижение летальности означает, что применение ТЛТ позволяет спасти в среднем 18 жизней на 1000 больных.

Сегодня ферментативный тромболитический из-за доступности и относительной простоты выполнения получил наиболее широкое распространение в



клинической практике. Еще в первой половине 2000 г. разработаны, опубликованы и распространены подробные методики по применению его и адъювантной терапии и в настоящее время он определяется как метод выбора для больных ИМ, госпитализированных в течение 6–12 ч от его начала [20].

Однако, принимая во внимание вышесказанное, все же необходимо отметить, что надежды на эффективность ТЛТ как этиопатогенетического метода не оправдались в ожидаемой мере. Возникает вопрос — почему же эффективность тромболитического метода не так велика, как хотелось бы? Повторный анализ вышепредставленных исследований по ТЛТ позволил сделать выводы, суть которых сводится к следующему:

— проходимость ИЗКА (ее открытие) через 90 мин — у 85 % больных;

— полная проходимость коронарной артерии (КА) и соответственно лучший клинический эффект — у 54 % больных;

— реперфузия на уровне тканей — в 40 % случаев;

— отсутствие реокклюзии к 3-му месяцу — менее чем у 30 % пациентов.

В настоящее время именно неуспешная реперфузия и ретромбоз считаются основными факторами, ограничивающими эффективность ТЛТ.

Ретромбоз называют «ахиллесовой пятой» тромболитического [21]. Ключевым моментом его патогенеза является то, что в ходе тромболитического из тромба высвобождается много тромбина, который запускает процесс нового тромбообразования. Частота ретромбоза значительна: через 6–12 ч он возникает у 5–12 % больных, через 30 дней — у 10–25 %, через 3–6 мес — у 25–35 % [21; 22]. Ретромбоз в половине случаев протекает бессимптомно, вовремя не распознается и сопровождается удвоением риска смерти [21].

Реперфузию сегодня считают основным фактором, опреде-

ляющим эффективность проведенного тромболитического. В начале считалось, что конечной целью ТЛТ является восстановление коронарного кровотока, и научной общественностью кардиологов изучались вопросы оценки проходимости коронарной артерии. Общеизвестно, что «золотым стандартом» для оценки кровотока ИЗКА служит коронарография. Однако, как выяснилось при более пристальном изучении проблемы, она отражает лишь кровоток в эпикардальной артерии и необязательно характеризует процессы реперфузии, под которой понимают восстановление перфузии на уровне ткани. В настоящее время в широкой клинической практике используют следующие неинвазивные критерии наступления реперфузии:

1. Быстрое купирование левого синдрома.

2. Появление так называемых реперфузионных аритмий.

3. Быстрая эволюция изменений ЭКГ (сегмента ST).

4. Ускоренная динамика кардиоспецифических биохимических маркеров некроза.

Указанные критерии при комплексной оценке просты и доступны. Наиболее информативной считается динамика сегмента ST, простота исследования которой широко используется в клинической практике.

С целью увеличения эффективности ТЛТ посредством влияния на ретромбоз, и особенно реперфузию, научным исследованиям также подверглись вопросы режимов введения, сравнительной эффективности тромболитических агентов и оптимального времени для тромболитического.

Исследования, посвященные сравнительной эффективности различных тромболитических агентов, наиболее многочисленны, некоторые противоречивы [6; 23]. Самые изученные и используемые тромболитики — стрептокиназа и альтеплаза. Их эффективность срав-

нивалась во многих исследованиях. Из них два наиболее крупных GISSI-2 (20 891 бол.) — 1990 г. [24] и ISIS-3 (41 229 бол.) — 1992 г. [12] показали одинаковую летальность при использовании и стрептокиназы, и альтеплазы, причем применение стрептокиназы сопровождалось значительно меньшим возникновением инсультов. Поиск повышения эффективности методик продолжался, и в 1993 г. исследованием GUSTO-1 (41 021 бол.) [25] было впервые показано, что новая методика ТЛТ, заключающаяся в ускоренном введении тканевого активатора плазминогена, имеет некоторое преимущество альтеплазы перед стрептокиназой, которое особенно выражено при проведении ТЛТ в первые 2 ч при передней локализации ИМ и у больных до 75 лет. Появились также публикации российских ученых, демонстрирующие несколько большую эффективность альтеплазы по сравнению со стрептокиназой [22; 26; 27].

Однако, несмотря на полученные положительные результаты, альтеплаза на практике не стала тромболитическим препаратом № 1. Частота ее применения даже в крупных специализированных клиниках не превышает 15–20 % от всех тромболитиков [27]. У клиницистов вызывают пессимизм такие факторы, как сложная методика введения (инфузия 90 мин, применение дозаторов), большая вероятность геморрагического инсульта, высокая цена. Именно последняя причина часто становится вообще непреодолимой преградой для отечественной медицины.

При этом необходимо обратить внимание на данные 58 исследований, охвативших 14 124 ангиографий. Они показали, что через 1–1,5 ч наилучшие результаты по «открытию» коронарной артерии дает альтеплаза. Однако уже через 2–3 ч ее «лидерство» нивелируется и при повторной коронаро-



графии ИЗКА оказывается проходимой до той же степени, что и у стрептокиназы [28]. В исследовании GUSTO-1, 1993 [13], по данным 553 ангиографий с помощью многовариантного линейного регрессионного анализа, было показано, что основным фактором спасения миокарда служит быстрее и полное восстановление кровотока в ИЗКА независимо от вида тромболитического агента.

Значительно более оправданные результаты по улучшению эффективности тромболитизиса получены при изучении оптимального срока его проведения. К настоящему времени однозначно доказано, что относительно «спасенного» миокарда эффект от ТЛТ максимален в течение 1-го часа — так называемый золотой час тромболитизиса. К 3-му часу величина потенциально жизнеспособного миокарда уменьшается примерно в 3 раза, а через 6 ч от нее остается лишь около 5 %. Мета-анализ, проведенный E. Vegerma и соавторами [29], продемонстрировал следующее: число спасенных жизней на 1000 пролеченных в первый час от начала ОИМ составило 65, а при начале терапии в первые 7–12 ч — всего 21. Аналогичные результаты представили и другие авторы [30; 31], а также мета-анализ 9 исследований [14]. Таким образом, в настоящее время преимущества раннего тромболитизиса неоспоримы и оптимальным следует считать временной интервал до 6 ч от возникновения первых симптомов. Именно в связи с этим наиболее пристально сейчас изучаются вопросы струйного введения тромболитиков, а также вопросы догоспитального тромболитизиса, что значительно позволяет сократить интервал от начала симптомов до «иглы» [32–34].

Среди путей повышения эффективности ТЛТ и борьбы с ретромбозом важным представляется поиск оптимальных комбинаций тромболитиков с пре-

паратами антикоагулянтного действия. В настоящее время гепарин, также как и аспирин, — обязательный препарат для сопровождения ТЛТ альтеплазой (как фибринспецифичного агента). Для стрептокиназы (как фибриннеспецифичного агента) применение гепарина не является обязательным [35]. Исследуются и низкомолекулярные гепарины для использования при тромболитизисе [35], наиболее приблизившиеся к гепарину результаты показал лишь эноксипарин, хотя у больных после 75 лет он, по сравнению с гепарином, чаще вызывает тяжелые кровотечения. Одновременно ведутся исследования по сопровождению ТЛТ непрямыми антикоагулянтами, ингибиторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, пентасахаридов и других агентов. Назначение этих препаратов одновременно с тромболитиками направлено, в первую очередь, на ограничение роста тромба, а также на создание атромбогенной поверхности после растворения тромба с помощью тромболитического препарата.

Тромболитическая терапия продолжает оставаться бурно развивающейся областью лечения ИМ. Есть основания ожидать, что создание новых тромболитических препаратов и усовершенствование способов введения существующих, а также оптимизация антитромботической терапии позволят в будущем обеспечить полноценное восстановление кровотока в ИЗКА и добиться дальнейшего улучшения прогноза этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. О कोरोков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. О कोरोков. — М.: Мед. литература, 2002. — Т. 6. — 449 с.
2. Лишневская В. Ю. Влияние коронарного морфофункционального состояния миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда / В. Ю. Лишневская, Н. Н. Коберник // Новости медицины и фар-

мации. — 2006. — № 14 (196). — С. 16-17

3. Следзевська І. К. Принципи реабілітації хворих після перенесеного інфаркту міокарда / І. К. Следзевська // Здоров'я України. — 2006. — № 10 (1403). — С. 16-17.

4. Солейко Л. П. Оценка влияния тромболитической терапии на лечение и прогноз инфаркта миокарда / Л. П. Солейко, В. П. Башинская, Е. В. Солейко // Лікарська справа. — 2001. — № 5-6. — С. 182.

5. Новикова И. А. Тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда и ее влияние на отдаленный прогноз / И. А. Новикова // Рос. мед. журнал. — 2001. — № 6. — С. 19-21.

6. Предикторы отсутствия реперфузии при ранней тромболитической терапии острого инфаркта миокарда / Воробьева Н. М., Шалаев С. В., Копылова Л. Н. и др. // Фарматека. — 2005. — № 10 (105). — С. 12-15.

7. White H. Thrombolytic therapy in therapy in elderly / H. White // Lancet. — 2000. — N 356. — P. 2028-2030.

8. Stenestrand U. Thrombolysis is beneficial in elderly acute myocardial infarction patients / U. Stenestrand, L. Wallentin; the RIKS-HIA Group // J. Am. Coll. Cardiol. — 2001. — Vol. 37 (2). — P. 323A.

9. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an In TIME II substudy / Morrow D. A., Antman E. M., Giugliano R. P. et al. // Lancet. — 2001. — N 358. — P. 1571-1575.

10. The GISSI-1 (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptichinasi nell'Infarto miocardico) // Lancet. — 1986. — Vol. 1. — P. 397-402.

11. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase. Oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. — 1988. — Vol. 2. — P. 349-360.

12. The ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 753-770.

13. The GUSTO Angiographic Investigation. The comparative effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 1615-1622.

14. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized



trials of more 1000 patients // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 311-322.

15. *The AJMS* (Trials Study Group). Long-term effects of intravenous anti-streptase in acute myocardial infarction: final report of the AJMS study // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 427.

16. *The AngloScandinavian Study of Early Thrombolysis*. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET Study: the Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis / Wilcox R. G., Van der Lippe G., Olsson C. G. et al. // *Lancet*. — 1990. — Vol. 335. — P. 1175.

17. *The USIM* investigators // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 68. — P. 585-592.

18. *The EMERAS* // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342. — P. 767-772.

19. *The LATE* (Late Assessment of Thrombolytic Efficacy) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1993. — Vol. 342 (8874). — P. 759-766.

20. *Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: The 7 ACCP Conference* // *Chest*. — 2004. — Vol. 126 (3). — P. 549-575.

21. *Амосова Е. Н.* Руководство по тромболитической терапии / Е. Н. Амосова, Я. В. Дыкун, В. Г. Мишалов. — К., 1998. — 171 с.

22. *Панченко Е. П.* Тромболитические препараты в лечении больных острым инфарктом миокарда

/ Е. П. Панченко // *Атмосфера*. — 2001. — № 1. — С. 16-19.

23. *Comparative efficacy of thrombolytics in acute myocardial infarction: a systematic review* / Y. Dunder, R. Hill, R. Dickson, T. Walley // *Q. J. Med.* — 2003. — Vol. 96. — P. 103-113.

24. *The GISSI-2* (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) // *Lancet*. — 1990. — Vol. 336. — P. 65-71.

25. *The GUSTO* investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 673-682.

26. *Голиков А. П.* Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы у больных острым инфарктом миокарда / А. П. Голиков // *Кардиология*. — 2001. — № 3. — С. 10-12.

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

28. *A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction* / Granger C. B., White H. D., Bates E. R. et al. // *Amer. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 1220-1228.

29. *Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour* / E. Boersma, A. E. Maas, J. W. Deckers, M. L. Simoons // *Lancet*. — 1996. — Vol. 348. — P. 771-775.

30. *Gibbons R. J., Roberts R. S., Christian T. F. et al. (CORE)* // *Heart*. — 2000. — Vol. 84. — P. 142-148.

31. *Лагута П. С.* Антитромботическая терапия при ИБС / П. С. Лагута, Е. П. Панченко // *Кардиология*. — 2002. — № 4. — С. 11-15.

32. *Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis* / Morrison L. J., Verbeek P. R., McDonald A. C. et al. // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283. — P. 2686-2692.

33. *Сыволап В. Д.* Проведение тромболитической терапии инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: клиническая эффективность, влияние на внутрисердечную гемодинамику / В. Д. Сыволап, З. В. Лашкул // *Укр. кардіол. журнал*. — 2000. — № 3. — С. 13-16.

34. *Комбинация эндоваскулярных процедур и догоспитальной системной тромболитической терапии при лечении больных острым инфарктом миокарда* / Иоселиани Д. Г., Элькис И. С., Соловьев О. П. и др. // *Кардіологія*. — 2005. — № 3. — С. 4-9.

35. *Староверов И. И.* Современное лечение больных инфарктом миокарда / И. И. Староверов // *Кардіологія*. — 2002. — № 3. — С. 33-34.

