

# Проблемы тромболизиса в начале XXI века

Явелов И. С., ФГУ «НИИ физико-химической медицины Росздора», Москва

## Резюме

Доказано, что тромболитическая терапия существенно снижает смертность, ее эффективность у больных без серьезных противопоказаний заметно превосходит риск геморрагических осложнений. Результаты тромболитической терапии можно улучшить за счет использования более активных препаратов, совершенствования сопутствующего лечения, а также сокращения времени задержки до начала лечения. В ряде случаев наилучшие результаты лечения ожидаются при сочетании тромболитической терапии и последующего чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

## Summary

Thrombolytic therapy has been demonstrated to considerably reduce mortality; its efficacy markedly exceeds the risk of hemorrhagic complications in patients without serious contraindications. Results of thrombolytic therapy can be improved by using more efficient drugs, improving concomitant treatment, and reducing the delay to the treatment onset. In a number of cases, a combination of thrombolytic therapy and subsequent transcatheter coronary intervention (TCI) may provide the best outcome.

Тромболитическая эра началась в конце 1980-х годов, когда в ряде контролируемых клинических испытаний было доказано, что внутривенное введение фибринолитических препаратов в ранние сроки ИМ способно благоприятно повлиять на смертность при приемлемой частоте серьезных кровотечений [1]. Наиболее крупным из них является рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ISIS-2, результаты которого были опубликованы в 1988 г. [2]. В нем участвовали 17187 человек с подозрением на острый ИМ. Части из них вводилось плацебо, другие получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 162,5 мг 1 раз/сут, стрептокиназу в дозе 1,5 млн. ЕД на протяжении 1 часа или их сочетание. Изучение начиналось в первые 24 после начала заболевания. В результате оказалось, что даже при таких широких критериях отбора больных (большой временной интервал без учета изменений на ЭКГ при выборе метода лечения), введение стрептокиназы приводило к достоверному снижению риска сосудистой смерти в ближайшие 5 недель на 25%, что соответствовало предотвращению 28 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных. При сочетании стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой эффективность лечения удваивалась, а частота геморрагических осложнений оставалась достаточно низкой (1 дополнительный геморрагический инсульт и 3 серьезных кровотечения, требующих переливания крови, на каждую 1000 леченных). Кроме того, у получавших сочетание стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой реже возникали рецидивы ИМ и отмечалось меньше случаев останова кровообращения (на 11 и 25 случаев на каждые 1000 леченных соответственно). С этого времени сочетание ацетилсалициловой кислоты и фибринолитика стало основой лечения ИМ. Результаты длительного наблюдения за больными показали, что положительное воздействие тромболитической терапии на смертность, достигнутое в начале лечения ИМ, сохраняется, как минимум, на протяжении 10 лет [3].

При дальнейшем анализе накопленных фактов стало очевидным, что пользу от тромболитической терапии получают больные с подъемами сегмента ST или блокадой ножки пучка Гиса на ЭКГ, лечение которых начинается в пределах 12 часов после начала заболевания [1, 4]. Эти представления во многом основываются на результатах объединенного анализа 22 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 50246 человек. В качестве фибринолитика использовалась стрептокиназа или эквивалентные ей по эффективности

режимы тромболитической терапии (АПСАК, урокиназа, инфузия тканевого активатора плазминогена на протяжении 3 часов). При начале лечения в первый час после возникновения ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМПСТ) в ближайшие 35 суток удавалось предотвратить 65 случаев смерти на каждую 1000 леченных, при начале лечения через  $\geq 1$ –2 часа – 37, через  $\geq 2$ –3 часа – 26,  $\geq 3$ –6 часов – 29, через  $\geq 6$ –12 часов – 18 ( $p < 0,001$ ). По совокупным данным, широкое использование указанных режимов тромболитической терапии было сопряжено с риском возникновения примерно 4 инсультов на каждую 1000 леченных больных (из них 2 смертельных, 1 инвалидизирующий и 1 неинвалидизирующий) и примерно 7 серьезных внечерепных кровотечений (включая угрожающие жизни и требующие переливания крови) [5]. Таким образом, у правильно отобранных больных польза тромболитической терапии намного превосходит риск геморрагических осложнений. Представленные факты опровергают бытующее мнение о том, что тромболитическая терапия показана только в пределах 6 часов после начала ИМПСТ. Такое суждение противоречит и современным рекомендациям по лечению ИМПСТ [6, 7]. Кроме того, иногда высказывают сомнения в целесообразности тромболитической терапии у больных ИМПСТ нижней локализации. Действительно, выраженность положительного влияния на смертность у этих больных меньше, чем при наличии блокады ножки пучка Гиса или передней локализации поражения. Однако в исследовании ISIS-2 в данной подгруппе больных сочетание стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой предотвращало 34 смертельных исхода на каждую 1000 леченных, и это достоверное влияние намного превосходило опасность геморрагических осложнений [2].

Следующее заметное достижение в использовании фибринолитиков при ИМПСТ относится к 1993 г., когда появились результаты крупнейшего рандомизированного сравнительного исследования GUSTO-1, включавшего 41 021 больного. В нем проводилось сопоставление четырех режимов тромболитической терапии, которые включали стандартное использование стрептокиназы и ускоренное введение альтеплазы ( $\leq 100$  мг в дозе, подобранной по весу, за 1,5 часа) [8]. При этом в дополнение к стрептокиназе у части больных осуществлялись подкожные инъекции нефракционированного гепарина (НФГ), у других НФГ вводился в виде внутривенной инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на протяжении  $\geq 48$  ч. Альтеплаза во всех случаях сочеталась с внутривенной инфузией НФГ. В результате оказа-

## СПИСОК СТАНДАРТНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	иАПФ	Недостоверно	НД
Ренин–ангиотензин–альдостероновая система	РААС	Острый коронарный синдром	ОКС
Ангиотензин II	АII	Сахарный диабет	СД
Антагонисты кальция	АСа <sup>2+</sup>	Сердечно–сосудистые заболевания	ССЗ
Артериальная гипертония	АГ	Факторы риска	ФР
Артериальное давление	АД	Фракция выброса	ФВ
Систолическое АД	САД	Функциональный класс	ФК
Диастолическое АД	ДАД	Холестерин	ХС
Инфаркт миокарда	ИМ	Хроническая сердечная недостаточность	ХСН
Ишемическая болезнь сердца	ИБС	Частота сердечных сокращений	ЧСС
Левый желудочек	ЛЖ	Электрокардиограмма	ЭКГ
Нестероидные противовоспалительные препараты	НПВП	Эхокардиография	ЭхоКГ

лось, что ускоренное введение альтеплазы в сочетании с внутривенной инфузией НФГ по сравнению со стрептокиназой позволяло достоверно уменьшить риск смерти на 14 %, причем преимущество возникало уже в первые 24 ч после начала лечения и сохранялось при длительном наблюдении [9]. Это соответствовало предотвращению 10 смертельных исходов на каждую 1000 леченных больных ценой дополнительного возникновения примерно 2 геморрагических инсультов. У получавших альтеплазу достоверно реже возникали умеренные кровотечения и аллергические реакции. Кроме того, течение заболевания было более благоприятным – у меньшего числа больных отмечались клинические признаки выраженной сократительной дисфункции ЛЖ (сердечная недостаточность, стойкая АГ и кардиогенный шок), атрио-вентрикулярные блокады высокой степени, асистолия, а также серьезные аритмии (фибрилляция желудочков, мерцание и трепетание предсердий). При этом частота возникновения повторных ИМ и постинфарктной стенокардии не увеличилась. Преимущество ускоренного введения альтеплазы перед стрептокиназой по влиянию на смертность особенно отчетливо проявлялось у больных моложе 75 лет, при первом ИМ и более раннем начале лечения (в пределах 4 часов после начала заболевания). Наиболее вероятной причиной преимущества альтеплазы, вводимой в течение 1,5 часов, перед стрептокиназой является более быстрое и полноценное восстановление проходимости коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ [10]. Результаты исследования GUSTO-1 стали основанием для замены стрептокиназы на сочетание 1,5-часового введения альтеплазы и 24–48 часовой инфузии НФГ в широкой врачебной практике. Однако нельзя не отметить, что сравнения эффективности и безопасности стрептокиназы и 1,5 часового введения альтеплазы в сроки, заметно превышающие 6 часов после начала ИМПСТ, в достаточно крупных исследованиях с клиническими конечными точками не проводилось.

Результаты дальнейшего изучения фибринолитических препаратов во многом оказались разочаровывающими – ни одно из новых лекарственных средств и ни один из измененных режимов введения фибринолитиков не смогли превзойти по эффективности 1,5-часовую внутривенную инфузию альтеплазы. Так, при введении альтеплазы двумя болюсами по 50 мг с интервалом 30 минут имелась тенденция к увеличению смертности и частоты геморрагических инсультов по сравнению с 1,5-часовой инфузией препарата, что привело к досрочному прекращению клинического испытания (исследование COBALT, 7 169 больных) [11]. При использовании рекомбинантной формы проурокиназы саруплазы больные в 3 раза чаще умирали от разрыва миокарда и имелась тенденция к более частому возникновению инсульта по сравнению со стрептокиназой (исследование COMPASS, 3 089 больных) [12]. В результате производство препарата было прекращено. Ланотеплаза (производное альтеплазы, вводится внутривенно в виде болюса) не отличалась от альтеплазы по влиянию на смертность, но достоверно чаще приводила к возникновению геморрагических инсультов (исследование In TIME-II, 15 078 больных) [13]. В итоге производство ланотеплазы также было прекращено. Ретеплаза (производное альтеплазы с меньшей фибрин-специфичностью и возможностью введения в виде двух внутривенных болюсов) по влиянию на смертность, частоту серьезных и внутричерепных кровотечений не уступала стрептокиназе (исследование INJECT, 6 010 больных) [14, 15] и альтеплазе (исследовании GUSTO III, 15 059 больных) [16]. Наконец, фибринолитик тенектеплаза (производное альтеплазы с большей фибрин-специфичностью и возможностью введения в виде внутривенного болюса) оказался равным своему прототипу по эффективности и частоте возникновения внутричерепных кровотечений, но достоверно реже способствовал возникновению серьезных внечерепных геморрагических осложнений (исследование ASSENT-2, 16 949 больных) [17]. Таким образом, производные альтеплазы, рекомендуемые в настоящее время к широкому применению при ИМПСТ, обладают большим удобством применения (ретеплаза, тенектеплаза), имеют преимущество в безопасности лечения (тенектеплаза), но не превосходят альтеплазу по эффективности [6, 7].

В результате основной прогресс в области реперфузионного лечения ИМПСТ в начале этого века связан не с появлением новых фибринолитиков, а с совершенствованием сопутствующей

шего антитромботического лечения и внедрением инвазивных подходов к восстановлению проходимости коронарных артерий.

### Возможности повышения эффективности тромболитической терапии

После появления результатов исследования ISIS-2 ацетилсалициловая кислота стала обязательным компонентом лечения ИМПСТ, на фоне которого осуществляются все последующие медикаментозные и инвазивные вмешательства [5, 6].

*Антикоагулянты. Целесообразность добавления НФГ к фибринолитикам остается под вопросом. Специально спланированных контролируемых исследований, которые могли бы дать определенный ответ, проведено не было. При добавлении подкожного введения НФГ к стрептокиназе в крупных исследованиях GISSI-2 и ISIS-3 единственным достоверным эффектом было увеличение частоты крупных кровотечений (3,2 на каждую 1000 леченных) [18, 19]. При мета-анализе 26 рандомизированных исследований, выполненных на больных острым ИМ и включавших в совокупности 68000 больных, 93% из которых получали фибринолитик (в основном стрептокиназу), добавление НФГ к ацетилсалициловой кислоте за время госпитализации на каждую 1000 леченных позволяло предотвратить в среднем 5 смертей ( $p=0,03$ ), 3 повторных ИМ ( $p=0,04$ ) и 1 тромбозомболию легочной артерии ( $p=0,01$ ) [20]. Этот небольшой положительный эффект сопровождался высокостатистическим увеличением числа серьезных кровотечений (в среднем 3 на каждую 1000 леченных). Мета-анализ 4 рандомизированных исследований добавления внутривенной инфузии НФГ к стрептокиназе, АПСАК или 3-часовой инфузии тканевого активатора плазминогена при ИМПСТ, включавших в совокупности 1239 больных, не выявил преимуществ подобного подхода по влиянию на частоту рецидивов ИМ или смерти во время госпитализации [21]. При этом риск крупных и внутривенных кровотечений достоверно не увеличился, но в 1,5 раза возросла частота незначительных кровотечений. Вместе с тем, с одной стороны, увеличению частоты серьезных кровотечений в ряде исследований могло способствовать применение слишком высокой дозы НФГ, с другой – по некоторым косвенным данным польза от краткосрочного применения препарата все-таки не исключена [4, 13]. В настоящее время внутривенная инфузия НФГ на протяжении 24–48 часов под контролем АЧТВ рассматривается как стандартное дополнение к 1,5-часовому введению альтеплазы или ее производных [5, 6]. Однако в основе этих рекомендаций лежат результаты исследования GUSTO-1, где именно такой режим применения альтеплазы превосходил по эффективности стрептокиназу, и соображения, основанные на особенностях фармакологического действия препаратов этой группы, а не клинические доказательства целесообразности такого подхода [6, 22].*

Результаты крупных контролируемых исследования последних лет содержат косвенные свидетельства в пользу достаточно длительного (1-недельного) применения антикоагулянтов у больных, получающих фибринолитические препараты. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании CREATE, включавшем 15570 больных ИМПСТ, подкожное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) ревипарина на протяжении 1 недели привело к достоверному снижению общей смертности и частоты рецидивов ИМ [23]. Применение ревипарина позволяло предотвратить 14 случаев смерти, рецидива ИМ или инсульта на каждую 1000 леченных в первую неделю лечения и 18 таких событий в ближайший месяц после возникновения 5 серьезных кровотечений. Эти результаты можно распространить на больных, получавших тромболитическую терапию (в основном с помощью стрептокиназы или урокиназы), которые составляли 73% участников исследования.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном клиническом испытании EXTRACAT-TIMI 25, в котором участвовали 20506 больных ИМПСТ, сопоставлялась эффективность и безопасность 1-недельного подкожного введения НМГ эноксапарина и внутривенной инфузии НФГ длительностью  $\geq 48$  часов под контролем АЧТВ [24]. Сумма случаев смерти и несмертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 суток после начала исследования оказалась достоверно ниже у получавших эноксапарин. Это различие было достигнуто в основном за счет более редкого возникно-

вения рецидива ИМ. Преимущество эноксапарина наметилось уже через 48 часов (предотвращено 5 случаев на каждую 1000 леченных), заметно увеличилось к 8 суткам (предотвращено 21 случай) и сохранялось неизменным вплоть до 30 суток после начала исследования. При этом представляется, что продленное использование эноксапарина не влияло на выраженность реперфузии миокарда, но предупреждало реокклюзию коронарной артерии. Полученные результаты относятся как к случаям использования фибрин-специфичных препаратов (тенектеплазы, альтеплазы), так и стрептокиназы. Частота крупных кровотечений была достоверно выше у получавших эноксапарин уже с первых 48 часов от начала лечения (4 дополнительных случая на каждые 1000 леченных), причем, несмотря на большую длительность использования НМГ, это различие к 30-м суткам серьезно не увеличилось (7 дополнительных случаев на каждые 1000 леченных). Очевидно, ожидаемая польза здесь заметно превосходила риск геморрагических осложнений. Кроме того, частота крупных кровотечений у больных, получавших стрептокиназу, не увеличилась.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном клиническом испытании OASIS-6 участвовали 12092 больных ИМПСТ [25]. Тромболитическую терапию получили 45% из них, при этом в двух третях случаев вводилась стрептокиназа. При этом 1-недельное подкожное введение синтетического пентасакарида фондапаринукса при введении стрептокиназы сопоставлялось с плацебо, при введении фибрин-специфичных фибринолитиков – с внутривенной инфузией НФГ на протяжении 24–48 часов под контролем АЧТВ. При применении фондапаринукса риск смерти или рецидива ИМ в ближайший месяц по сравнению с применением плацебо достоверно уменьшился на 17%, что соответствует предотвращению 28 таких событий на каждую 1000 леченных. При этом частота серьезных кровотечений не увеличилась. Есть основания полагать, что полученный результат имеет отношение прежде всего к случаям введения стрептокиназы. Из-за малого количества изученных больных, составлявших одну из разнородных подгрупп исследования OASIS-6, с уверенностью судить о результатах сопоставления фондапаринукса и НФГ при использовании различных фибрин-специфичных фибринолитиков не представляется возможным.

В целом есть основания полагать, что у больных без серьезного нарушения функции почек и исходно высокого риска кровотечений в сочетании со стрептокиназой можно ожидать пользы 1-недельного применения ревипарина, фондапаринукса или эноксапарина, а в сочетании с фибрин-специфичными препаратами (альтеплаза, тенектеплаза) – от эноксапарина. При этом увеличения частоты серьезных кровотечений либо не ожидается (фондапаринукс, сочетание стрептокиназы и эноксапарина), либо с учетом положительного влияния на исходы заболевания она представляется приемлемой (ревипарин, сочетание фибрин-специфичных фибринолитиков и эноксапарина). В случаях, когда на фоне продолжающегося введения антикоагулянта необходимо выполнить чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), полученные факты свидетельствуют о возможности использования эноксапарина [26].

*Антиагреганты. Результаты исследований последних лет показали, что увеличению эффективности тромболитической терапии при ИМПСТ способствует раннее применение клопидогрела. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CLARITY-TIMI 28 был изучен 3491 больной ИМПСТ в возрасте не старше 75 лет (в основном получавших тенектеплазу и стрептокиназу). В этих условиях добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте способствовало улучшению проходимости коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, и снижению частоты сохраняющегося тромбоза сосуда в ближайшую неделю после начала лечения [27]. По-видимому, подобный эффект достигался в основном за счет предотвращения реокклюзии реканализованной коронарной артерии. Этому воздействию соответствовала меньшая частота ишемических осложнений. Применение клопидогрела за несколько дней до стентирования коронарных артерий способствовало снижению риска тромботических осложнений до вмешательства и в ближайший месяц после него [28]. В целом проведенное исследование показало, что если в ближайшую неделю после тромболитической терапии выполняется коронарная ангиография, а затем у подходящих больных про-*

*проводится реваскуляризация миокарда (в основном стентирование коронарных артерий), краткосрочное применение клопидогрела способствует достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В ближайший месяц ожидается уменьшение суммы случаев смерти, рецидива ИМ и потребности в неотложной реваскуляризации миокарда на 20%, что соответствует предотвращению 67 таких событий на каждую 1000 леченных.*

При неинвазивном лечении ИМПСТ во время госпитализации целесообразность использования клопидогрела была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании COMMIT/CCS-2, включавшем 45 852 больных без ограничения возраста [29]. Клопидогрел применяли до 4-й недели заболевания или более ранней выписки (в среднем 2 недели). Тромболитическая терапия (в основном урокиназой) была проведена у половины больных. В итоге сумма серьезных неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ, инсульт) была достоверно ниже у получавших клопидогрел: риск возникновения совокупности этих событий уменьшился на 9%, и за короткое время удалось предотвратить 9 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченых. Этот эффект распространялся на больных, получавших и не получивших фибринолитическую терапию и был достигнут за счет достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую 1000 леченых) и рецидивов ИМ (3 на каждую 1000 леченых).

Таким образом, хотя положительное влияние краткосрочного добавления клопидогрела к стандартному лечению ИМПСТ в крупном исследовании COMMIT/CCS-2 оказалось не столь выраженным, как в исследовании CLARITY-TIMI 28, данные о клинической эффективности нового подхода были распространены на более широкий контингент больных ИМПСТ, которые лечатся медикаментозно. Кроме того, впервые было получено доказательство положительного воздействия вмешательства на смертность, которое по величине оказалось сопоставимо с преимуществом 1,5-часового введения альтеплазы перед стрептокиназой [8]. После 1993 г., когда были опубликованы результаты исследования GUSTO-1, это первое вмешательство, способствующее дополнительному снижению смертности больных при неинвазивном лечении ИМПСТ. Не менее важно, что положительного эффекта можно добиться без увеличения частоты серьезных кровотечений.

Сочетание половинной дозы фибринолитика (ретеплазы, тенектеплазы) с внутривенной инфузией блокатора гликопротеинов Пб/Ша тромбоцитов абциксимабом и уменьшенной дозой НФГ изучалось в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях GUSTO V (16 588 человек) и ASSENT-3 (6 065 человек). Такой подход лучше, чем стандартное использование фибринолитика, предотвращал ишемические осложнения во время госпитализации, но не приводил к улучшению выживаемости и был сопряжен с заметным увеличением риска серьезных кровотечений, особенно у больных старше 75 лет [30–33]. Соответственно, применение блокаторов гликопротеинов Пб/Ша тромбоцитов при фибринолитической терапии в настоящее время не рекомендуется [6, 7].

*Догоспитальный тромболизис. Сравнительная простота использования фибринолитиков (введение в вену, для начала которого достаточно выяснить жалобы, анамнез, провести физикальное обследование и зарегистрировать ЭКГ) позволяет сократить время от появления симптомов до начала реперфузионного лечения за счет проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе.*

Мета-анализ 8 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 6 607 больных, выполненный в 1998 г., продемонстрировал достоверное снижение риска смерти в течение ближайшего месяца при догоспитальном введении фибринолитика на 17%, что соответствовало предотвращению 21 смертельного исхода на каждую 1000 леченных [34]. Данные регрессионного анализа показали, что такого результата можно добиться за счет уменьшения задержки до начала лечения на 60 мин [35]. Практически идентичный результат был получен позднее при мета-анализе 6 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 6 434 больных [36]. В нем снижение риска госпитальной смерти также было достоверным и составляло 17%, что соответствовало предотвращению примерно 16 смертей на каждую 1000 леченных. При этом тром-

болитическая терапия была начата в первые 4–6 часов ИМПСТ, на догоспитальном этапе в среднем на 60 мин раньше лечения в стационаре. В настоящее время проведение догоспитального тромболизиса при ИМПСТ рекомендуется при наличии соответствующего оснащения (квалифицированный персонал, возможность зарегистрировать и интерпретировать ЭКГ, наличие дефибриллятора) [6, 7]. Очевидно, применение фибринолитиков с более простым режимом дозирования (внутривенные болюсы ретеплазы или тенектеплазы) заметно упрощает лечение и может способствовать уменьшению частоты ошибок. При этом до появления новых фактов на догоспитальном этапе фибрин-специфичные препараты следует сочетать с НФГ [37].

### Ограничения тромболитической терапии

Основная проблема, связанная с использованием фибринолитиков – повышенный риск кровотечений, включая внутричерепные. Известно, что их частота увеличивается с возрастом (старше 65 и особенно 75 лет), у больных женского пола, с низкой массой тела (менее 65–70 кг), при использовании фибрин-специфичных фибринолитиков, слишком высоких доз гепарина, а также сопутствующей патологии, включенной в список абсолютных и относительных противопоказаний к фибринолитической терапии. Разработаны модели, позволяющие оценить риск внутричерепных кровотечений [7]. Очевидно, в случаях, когда опасность геморрагических осложнений слишком высока, от тромболитической терапии приходится отказаться.

Недостатком стрептокиназы является ее антигенность. После однократного использования препарата через 3–4 суток в крови могут появиться антитела, которые способны сохраняться, как минимум, 10 лет [6]. С этим связаны представления о нецелесообразности повторного введения стрептокиназы: с одной стороны, ожидается снижение эффективности лечения, с другой – опасаются аллергических реакций. Однако на практике многие больные получают стрептокиназу повторно и не имеют тяжелых осложнений. При введении препарата возможно возникновение артериальной гипотензии, что связывают с образованием брадикинина. Для ее устранения обычно достаточно уменьшения скорости введения или временного прекращения инфузии стрептокиназы, перевода больного в горизонтальное положение или приподнимания ног. С другой стороны, стрептокиназа – единственный фибринолитик, который разрешено вводить без одновременной инфузии НФГ [6, 7]. При этом риск геморрагических осложнений наименьший [2].

Частота полноценного восстановления кровотока по коронарным артериям при введении фибринолитиков заметно уменьшается при более позднем начале лечения [38], что особенно выражено при использовании стрептокиназы [39]. В крупных клинических исследованиях отмечено, что при начале тромболитической терапии в срок от 4 до чуть более 6 часов ИМПСТ фибрин-специфичные фибринолитики оказывали более выраженное положительное влияние на смертность (тенектеплаза превосходила альтеплазу, а альтеплаза ретеплазу) [16, 17]. Эти факты легли в основу гипотезы о преимуществе фибринолитиков с более выраженной фибрин-специфичностью в поздние сроки ИМПСТ [6]. Однако при сопоставлении альтеплазы со стрептокиназой эффект был обратным – достоверное преимущество альтеплазы по влиянию на смертность отмечено только при начале лечения в первые 4 часа от появления симптомов ИМПСТ [8]. Причина может заключаться в том, что о существовании указанных закономерностей стало известно только благодаря анализу подгрупп, как правило, недостаточно многочисленных и не сопоставимых по многим показателям, способным оказать влияние на результат. Как известно, подобный подход может приводить к серьезным ошибкам [40, 41].

При кардиогенном шоке инвазивная реваскуляризация миокарда заметно эффективнее тромболитической терапии [7, 42–44]. Однако если инвазивное лечение недоступно или требует слишком долгого ожидания, необходимо ввести фибринолитик. Предполагают, что тромболитическая терапия станет эффективнее, если до ее начала удастся повысить АД [45]. Наиболее низкая смертность в подгруппах больных с кардиогенным шоком отмечалась при использовании стрептокиназы (64,9% против 78,1%;  $p < 0,05$ ) [8, 18]. Высказывается предположение, что низкое перфузионное давление в коронарных арте-

риях может препятствовать местному лизису тромба с помощью фибрин-специфичного агента и что в данном случае основную роль играет системный фибринолитический эффект [45].

### Тромболитическая терапия и инвазивная реканализация коронарных артерий

Инвазивная реканализация (ангиопластика, стентирование) обеспечивает лучшее восстановление проходимости коронарной артерии, которая в дальнейшем реже подвергается реокклюзии [38]. Однако этот подход, как правило, сопряжен с большей задержкой во времени. Кроме того, особые требования предъявляются к качеству оказания медицинской помощи в стационаре, где проводится инвазивное лечение ИМПСТ, а также опытности персонала, осуществляющего подобные вмешательства [7, 46].

Первичное (прямое) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Объединенный анализ 22 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности 7739 больных ИМПСТ, показал, что первичное ЧКВ по сравнению с тромболитической терапией обеспечивает достоверное снижение смертности в ближайшие 4–6 недель (20 на каждую 1000 леченных). Уменьшилась также частота несмертельных рецидивов ИМ (40 на каждую 1000 леченных) и инсульта (10 на каждую 1000 леченных) [47]. При этом преимущество первичного ЧКВ отмечалось при введении различных фибринолитиков и со временем возрастало. Если для проведения первичного ЧКВ требовался перевод в другой стационар, результат оказывался аналогичным [48, 49]. Мета-анализ 13 рандомизированных исследований показал, что снижение смертности при проведении первичного ЧКВ ожидается только в случаях, когда задержка между началом тромболитической терапии и раздуванием баллона в коронарной артерии не превышает 1 часа [50]. Полагают, что в первые 2–3 часа ИМПСТ главное – как можно быстрее устранить окклюзию коронарной артерии. В более поздние сроки заболевания положительное воздействие на смертность не так сильно зависит от задержки начала реперфузионного лечения и предпочтение отдают подходу, обеспечивающему наилучшую проходимость сосуда [51]. Эти представления положены в основу современных рекомендаций по лечению ИМПСТ. Так, в первые 3 часа после начала заболевания первичное ЧКВ считают предпочтительным только в случаях, когда время от первого контакта с медперсоналом до выполнения вмешательства не превышает 90 минут, а ожидаемая задержка инвазивного лечения в сравнении с началом тромболитической терапии укладывается в 1 час [6, 7]. В более поздние сроки заболевания, а также у больных с выраженной сердечной недостаточностью (отек легких, кардиогенный шок) предпочтение советуют отдать первичному ЧКВ. Однако не исключено, что с появлением новых факторов некоторые из указанных позиций будут пересмотрены [52].

Подготовленное ЧКВ. Предполагалось, что преодолеть основное ограничение инвазивного подхода к реперфузионной терапии при ИМПСТ (задержка начала лечения) позволит комбинированный подход, предусматривающий предварительное введение фибринолитика. Однако результаты клинического изучения оказались разочаровывающими. Так, в рандомизированном открытом исследовании ASSENT-4 PCI в первые 6 часов ИМПСТ больные были разделены на две группы: одним вводилась полная доза теноктеплазы с последующим ЧКВ, другим выполнялось первичное ЧКВ без предварительного введения фибринолитика [53]. В исследование планировалось включить 4000 человек, однако оно было остановлено преждевременно после набора 1667 больных из-за достоверно более высокой смертности и частоты инсультов в стационаре

у лиц, подвергшихся ЧКВ после введения теноктеплазы. Кроме того, в ближайшие 90 суток в этой группе больных возникало существенно больше рецидивов ИМ (6% против 4%) и чаще требовались повторные инвазивные вмешательства на той же коронарной артерии (7% против 3%). Не исключено, что на результаты сравнения оказали влияние небольшой промежуток времени между введением теноктеплазы и ЧКВ (у четверти больных менее 82 минут), а также особенности сопутствующего антитромботического лечения. Однако анализ накопленных фактов (17 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 4504 больных) свидетельствует, что несмотря на более частую реканализацию коронарной артерии после введения фибринолитика незадолго до ЧКВ, подобный подход не только менее эффективен, чем первичная ЧКВ, но и сопряжен с большей частотой возникновения инсультов и внутричерепных кровотечений [54, 55]. Поэтому до получения дополнительных данных (продолжается исследование FINESSE) такой комбинированный подход не может быть рекомендован к применению на практике [56].

С другой стороны, есть свидетельства, что выполнение ЧКВ несколько позднее, в пределах первых суток после фибринолитической терапии, по крайней мере, достаточно безопасно. Так, в рандомизированном исследовании GRACIA-1 у 500 больных подход, предусматривающий выполнение коронарной ангиографии и реваскуляризацию миокарда при наличии показаний в пределах суток после фибринолитической терапии, сопоставлялся со стандартным ведением больных, когда инвазивные процедуры осуществлялись только при возобновлении ишемии миокарда [57]. В результате задержка от начала фибринолитической терапии до коронарной ангиографии, в 80% случаев закончившейся стентированием, составила 16,5 часов. При этом отрицательного воздействия инвазивного подхода на исходы заболевания и частоту геморрагических осложнений отмечено не было, а за время пребывания в стационаре и в ближайший год реже возобновлялась ишемия миокарда, требующая повторных госпитализаций или реваскуляризации миокарда.

Спасительное ЧКВ. Наилучший способ ведения больных, у которых после введения фибринолитика нет неинвазивных признаков реперфузии миокарда, не определен. Данные небольшого рандомизированного исследования REACT (427 человек) свидетельствуют о нежелательности повторного введения фибринолитика и указывают на целесообразность инвазивного лечения (коронарная ангиография с последующим спасительным ЧКВ), даже если для этого требуется транспортировка в другое лечебное учреждение [58, 59].

Таким образом, нет сомнений, что скорейшее восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии лежит в основе неотложного лечения ИМПСТ. При этом убедительно доказано, что тромболитическая терапия обладает существенным положительным воздействием на смертность и ее эффективность у больных без серьезных противопоказаний заметно превосходит риск геморрагических осложнений. Основным преимуществом данного подхода является его общедоступность (внутривенное введение препарата, для начала которого достаточно выяснить жалобы, анамнез, провести физикальное обследование и зарегистрировать ЭКГ). Кроме того, существуют фибринолитики с доказанной эффективностью и невысокой стоимостью (стрептокиназа). Результаты тромболитической терапии можно улучшить за счет использования более активных препаратов, совершенствования сопутствующего лечения, а также уменьшения времени задержки до начала лечения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348 (9030):771–775.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet*. 1988;2 (8607):349–360.
- Baigent C, Collins R, Appleby P et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ*. 1998;316 (7141):1337–1343.
- Явелов И. С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. *Фарматека*. 2003;6:14–24.
- Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343 (8893):311–322.
- Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003;24 (1):28–66.
- ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте [www.acc.org](http://www.acc.org).
- White HD, Barbash GI, Califf RM et al, for the GUSTO-I Investigators. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I Trial. *Circulation*. 1996;94 (8):1826–1833.
- Califf RM, White HD, Van de Werf F et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation*. 1996;94 (6):1233–1238.
- The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993;329 (22):1615–1622.
- A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction. The Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337 (16):1124–1130.
- Tebbe U, Michels R, Adgey J et al. Randomized, double-blind study comparing saruplase with streptokinase therapy in acute myocardial infarction: the COMPASS Equivalence Trial. Comparison Trial of Saruplase and Streptokinase (COMASS) Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31 (3):487–493.
- The INTIME-II Investigators. Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; INTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21 (24):2005–2013.

14. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet*. 1995;346 (8971):329–336.
15. Wilcox RG. Clinical Trials in Thrombolytic Therapy: What Do They Tell Us? INJECT 6-Month Outcomes Data. *Am J Cardiol*. 1996;78 (Suppl 12A):20–23.
16. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;337 (16):1118–1123.
17. 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. *Lancet*. 1999;354 (9180):716–722.
18. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet*. 1990;336 (8707):71–75.
19. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1992;339 (8796):753–770.
20. Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336 (12):847–860.
21. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of the Randomized Trials. *Circulation*. 2005;112 (25):3855–3867.
22. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J*. 2007;28 (7):880–913.
23. Yusuf S, Mehta SR, Xie C et al. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA*. 2005;293 (4):427–435.
24. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al, for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2006;354 (14):1477–1488.
25. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA*. 2006;295 (13):1519–1530.
26. PCI-ExTRACT-TIMI 25 data: Enoxaparin appears safe and effective. *Позитивно* Hughes S. [www.theheart.org](http://www.theheart.org).
27. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2005;352 (12):1179–1189.
28. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Effect of Clopidogrel Pretreatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics The PCI-CLARITY Study. *JAMA*. 2005;294 (10):1224–1232.
29. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled Trial. *Lancet*. 2005;366 (9497):1607–1621.
30. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358 (9282):605–613.
31. Topol EJ; GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet*. 2001;357 (9272):1905–1914.
32. Lincoff AM, Califf RM, Van de Werf F et al. Mortality at 1 year with combination platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition and reduced-dose fibrinolytic therapy vs conventional fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: GUSTO V randomized trial. *JAMA*. 2002;288 (17):2130–2135.
33. Savonitto S, Armstrong PW, Lincoff AM et al. Risk of intracranial haemorrhage with combined fibrinolytic and glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in acute myocardial infarction. Dichotomous response as a function of age in the GUSTO V trial. *Eur Heart J*. 2003;24 (20):1807–1814.
34. White H, Van de Werf F. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1998;97 (16):1632–1646.
35. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329 (6):383–389.
36. Morrison L, Verbeek PR, McDonald AC et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis. *JAMA*. 2000;283 (20):2686–2692.
37. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003;108 (2):135–142.
38. Grines CL, Serruys P, O'Neill WW. Fibrinolytic Therapy Is It A Treatment of the Past? *Circulation*. 2003;107 (20):2538–2542.
39. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76 (1):142–154.
40. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*. 1991;266 (1):93–98.
41. Rothwell PM. Treating individuals. 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365 (9454):176–186.
42. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341 (9):625–634.
43. Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. SHOCK Investigators. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA*. 2001;285 (2):190–192.
44. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early Revascularization and Long-term Survival in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2006;295 (21):2511–2515.
45. Menon V, Hochman J. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Heart*. 2002;88 (5):531–537.
46. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44 (3):671–719.
47. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361 (9351):13–20.
48. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J*. 2003;24 (1):21–23.
49. Dalby M, Bouzamondo AV, Lechat P, Montalescot G. Transfer for Primary Angioplasty Versus Immediate Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2003;108 (15):1809–1814.
50. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92 (7):824–826.
51. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR. Pharmacological Facilitation of Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction Is the Slope of the Curve the Shape of the Future? *JAMA*. 2005;293 (8):979–986.
52. Boersma E, and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27 (7):779–788.
53. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet*. 2006;367 (9510):569–578.
54. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367 (9510):579–588.
55. Stone GW, Gersh BJ. Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet*. 2006;367 (9510):543–546.
56. Ellis SG, Armstrong P, Betriu A et al. Facilitated Percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J*. 2004;147 (4):E16.
57. Fernandez-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364 (9439):1045–1053.
58. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353 (26):2758–2768.
59. Явлов И. С. Целесообразность срочной ангиопластики при безуспешной тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда: результаты исследования REACT. *Кардиология* 2006;46 (2):70–72.