

Е.А. Коваль, д.м.н., профессор, Днепропетровская медицинская академия

Оценка сравнительной эффективности стратегий реперфузии в Украине в условиях рутинной клинической практики

В Украине смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) непрерывно возрастает и сегодня занимает около 65% в структуре общей смертности, при этом на долю смертности от ишемической болезни сердца приходится 67%. В Днепропетровской области, которая может служить примером индустриально развитого региона Украины, удельный вес смертности от ССЗ за 2011 год составил 67%, несмотря на общее снижение показателя на 2,7%.

В Днепропетровской области, которая может служить примером индустриально развитого региона Украины, удельный вес смертности от ССЗ за 2011 год составил 67%. В г. Днепропетровске за прошедший год зарегистрировали 1764 случая острого инфаркта миокарда (ИМ), в одной трети случаев это были больные трудоспособного возраста, однако летальность от ИМ удалось снизить до 8,9% (для сравнения — в Украине этот показатель составил в среднем 12-14%), в том числе за счет внедрения ранней реперфузии миокарда как фармакологической (162 госпитальных и 7 догоспитальных тромболитисов, так и механической (первичное чрескожное коронарное вмешательство — ЧКВ, которое проводится в новом, открытом в 2010 году специализированном центре). Как видим, только интенсивное и настойчивое последовательное внедрение в практику современных стандартов лечения ИМ даст возможность в будущем существенно улучшить выживаемость больных, особенно в условиях реформирования системы здравоохранения и прежде всего неотложной помощи. Ранняя помощь при остром ИМ — сложная организационная проблема, вовлекающая много сторон: больных и их родственников, догоспитальные бригады СМП, врачей реанимационного отделения и интенсивной терапии: реаниматологов, кардиологов и др., кроме того, это очень значимый вопрос материального обеспечения.

В условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения тяжело осуществить в сжатые сроки медицинскую помощь вообще, а тем более первичное ЧКВ или тромболитическую терапию (ТЛТ) всем больным с острым ИМ. В такой ситуации необходимо определить наиболее доступный и реально осуществимый метод реперфузии миокарда и попытаться максимально повысить его эффективность путем воздействия на все возможные значимые факторы. Для Украины в условиях острой нехватки специализированных центров, в которых можно было бы осуществить первичное ЧКВ, а также финансовой недоступности этой процедуры для многих пациентов таким методом является ТЛТ. Широкое внедрение комбинированной фармакоинвазивной

стратегии сегодня можно рассматривать как оптимальное, но пока малореальное направление для большинства пациентов с ИМ в нашей стране в сравнении с ТЛТ.

В связи с этим, возникает вопрос — как улучшить результаты ТЛТ как более доступного метода реперфузии, а также как первого шага к первичному ЧКВ? Безусловно, наиболее важными факторами в повышении эффективности ТЛТ являются:

- проведение ранней ТЛТ (догоспитальный тромболитис vs госпитальный);
- а также правильный выбор тромболитика и адьювантной терапии.

Эффективность ранней ТЛТ (<3 ч от развития симптомов) по данным исследований PRAGUE-2, CAPTIM, Венского регистра в отношении снижения показателя 30-дневной летальности была сопоставима с таковой при проведении первичного ЧКВ. Результаты Венского регистра (Huber K. et al., 2009) показали, что одногодичная выживаемость (2003-2004) больных с ИМ, получивших ТЛТ с использованием тромболитика третьего поколения тенектеплазы (Метализе) на догоспитальном этапе в течение 2 ч от начала симптомов, равнялась таковой при применении первичного ЧКВ, что подтверждается и аналогичными данными по 5-летней выживаемости в исследовании CAPTIM (Bonnefooy E. et al., 2009). В исследовании TRANSFER-AMI 6-месячная смерть или повторный ИМ одинаково часто ($p=0,36$) развивались как при ранней ТЛТ, так и при рутинном раннем ЧКВ (Cantor W.J. et al., 2009). Также по частоте развития жесткой конечной точки (смерть + повторный ИМ + инсульт) в течение 30 дней не было зафиксировано разницы между ЧКВ и ранней ТЛТ в исследовании NORDIS-TEM1 (Bohmer E. et al., 2010). Одним из патогенетических обоснований отсутствия подобной разницы могут служить работы Francione M. et al. (2009), оценивших миокардиальную перфузию, в том числе отдельно размер ИМ, максимальное потребление кислорода, наличие отека миокарда и состояние микроциркуляции по данным МРТ в зависимости от сроков реперфузии. Оказалось, что для ухудшения микроциркуляции миокарда, развития и прогрессирования его отека решающее значение имеют

именно сроки восстановления кровотока: по всем показателям (кроме отека) наблюдалось достоверное ухудшение при наступлении реперфузии в сроки более 90 мин (оптимальная ТЛТ) в сравнении с 360 минутами (оптимальное ЧКВ). Таким образом, даже за рубежом, несмотря на требования современных руководств по реперфузионной терапии при ИМ, многие больные получают реперфузию путем ЧКВ достаточно поздно.

Следует отметить, что ТЛТ во всех странах является актуальной значимой альтернативой ЧКВ, когда проводится быстро. Данные исследований и реальной клинической практики в Европе и Америке подтверждают, что ранний фармакоинвазивный подход (ТЛТ +

рутинной клинической практики на примере отделения интенсивной терапии кардиологического профиля с учетом вида используемого тромболитика и сопутствующей антитромбиновой терапии. Кроме того, дополнительно был изучен ряд факторов протеолиза при ТЛТ, а также начато их изучение при ЧКВ.

В процессе работы нами также проанализирована частота применения отдельных препаратов в лечении острого ИМ. Для анализа отбирали только пациентов с ИМ, которые были полностью обследованы и пролечены в различные периоды времени: 2000, 2002-2005, 2010 гг. Результаты анализа представлены в таблице.

Таблица. Частота применения отдельных препаратов в схемах ТЛТ

Препарат	Частота применения	
	Абсолютное значение	%
Стрептокиназа	231 (192)	75,5 (83,1)
Альтеплаза	72	23,5
Тенектеплаза	4	1
Нефракционированный гепарин	44	14,3
Оригинальный эноксапарин	162	52,8
Фондапаринукс	81	26,4
Бивалирудин	20	6,5

ЧКВ) является лучшим в сравнении только с первичным ЧКВ. Но все же для достижения цели — тканевой реперфузии, а не только восстановления кровотока в магистральной артерии, без ЧКВ, а также оптимальной адьювантной терапии нам не обойтись. Исследование Sullivan S. et al. (2011), в котором определяли гистологическую структуру тромба, аспирированного во время первичного ЧКВ, проведенного в разные сроки от момента начала симптомов, показало, что в течение первых 3 ч тромб состоит преимущественно из тромбоцитов с небольшим количеством нестабилизированного фибрина и легко подвергается ТЛТ. Однако тромбы с длительностью существования более 6 ч состоят уже из ригидного фибрина, стабилизированного фибрином (XIII фактор) и поэтому могут успешно устраняться преимущественно при применении ЧКВ.

Тем не менее в Украине эффективное лечение острого коронарного синдрома без ТЛТ сегодня нереально, и правильное решение задачи состоит в выборе схем терапии при ТЛТ, основанной на результатах оценки доказательной базы, а также в оптимизации практических аспектов применения этого метода.

Мы провели выборочный сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем ТЛТ в условиях

Как видно из таблицы, по частоте использования альтеплазы уступает, к сожалению, стрептокиназе, что обусловлено финансовой составляющей проблемы. Низкая частота применения тенектеплазы связана с тем, что внедрение догоспитального тромболитиса находится только на начальных этапах и отсутствие четко отработанной системы, позволяющей обеспечить своевременный контакт специалиста с пациентом, а также поздняя обращаемость больных за медицинской помощью не позволяют использовать этот метод у большого количества пациентов с ИМ. Так, результаты анализа качества лечения больных, госпитализированных в больницу скорой помощи г. Днепропетровска за период с 07.12.09 по 21.12.09 с предварительным диагнозом ОКС и включенных в Европейское блиц-исследование ОКС (2009) и сравнительная оценка с данными более ранних европейских исследований — ACS-I (Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I) (2002), ACS-II (2004) показано, что основным фактором задержки с началом лечения является позднее обращение больных за медицинской помощью. Так, в Украине остается очень длительным время от начала симптомов до момента госпитализации, но преимущественно за счет задержки обращения больного за медицинской



Е.А. Коваль



помощью, а не за счет скорости ее предоставления. Аналогичные результаты показал и одновременно проведенный в г. Киеве опрос, где подобная задержка со стороны больных объяснялась недооценкой состояния (33%), самолечением (24%), наличием подобных симптомов ранее (14%) и т.п.

Критерии оценки эффективности ТЛТ включали:

- быстроту и полноту резольюции болевого синдрома и элевации сегмента ST;
- динамику МВ-КФК;
- наличие ретромбозов, кровотечений, гипотензии, аллергических реакций и иных значимых клинических исходов.

Дополнительно исследовались микропрепараты миокарда (20 случаев), процессы протеолиза на основании оценки характера фрагментации фибронектина и активности металлопротеиназ MMP-2 и 9 (64 случая в динамике).

Согласно косвенной клинической оценке эффективности реперфузии полная резольюция болевого синдрома наблюдалась в 70% случаев, частичная – в 27% случаев и отсутствовала у 4% пациентов. Частота реперфузионных аритмий была значительной, однако тяжелые, прогностически значимые аритмии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия) были нечастыми – в 5%. Согласно ЭКГ-критериям по средней сумме позитивных отклонений сегмента ST от изолинии исходная выраженность и объем ишемического повреждения миокарда были более значительными в группе альтеплазы и тенектеплазы и составили в среднем $12,8 \pm 1,2$ мм, а в группе стрептокиназы – $6,9 \pm 0,9$ мм (преобладание нижней локализации), однако степень восстановления кровотока была лучшей в группе альтеплазы. Учитывая частое (в 93% случаев) формирование зубца Q, несмотря на проведенную реперфузию (при его отсутствии при поступлении) на 5-7-е сутки после применения стрептокиназы, а также сравнительную частоту формирования комплекса QS после ТЛТ стрептокиназой и альтеплазы (63,1 и 12,5%), результаты проведенной ТЛТ стрептокиназой в 50% случаев можно оценить только как удовлетворительные, но не сопоставимые с результатами, полученными при применении альтеплазы (75%), которые оценивались как хорошие и отличные. Отмечу, что наш опыт работы с разными препаратами стрептокиназы показал, что при их использовании конечная частота формирования QS в зоне кровоснабжения инфарктзависимой артерии варьирует от 56 до 83%. Если исходить из косвенного эквивалента TIMI по степени полноты резольюции сегмента ST, то резольюция от 75 до 100% (TIMI 2-3) при применении альтеплазы наблюдалась в 69% случаев, из них полная резольюция (TIMI 3) в 10% случаев; при применении стрептокиназы полная резольюция отмечалась в 5% случаев. Неэффективная ТЛТ (TIMI 0-1) наблюдалась в 2% случаев в группе альтеплазы, и в 24% случаев – при применении стрептокиназы, что, возможно, также связано с характером адьювантной терапии.

В качестве адьювантной антикоагулянтной терапии при использовании стрептокиназы в 85% применялся фондапаринукс, а при применении альтеплазы – оригинальный эноксапарин. Следует констатировать, что эноксапарин и фондапаринукс применяются сегодня в качестве рутинного сопровождения ТЛТ, вытеснив более ранний стандарт в виде нефракционированного гепарина (который использовался нами

ранее). Такой подход является более рациональным, учитывая частоту использования для ТЛТ препаратов стрептокиназы. У пациентов, получивших ТЛТ, частота значимых гемморрагических осложнений была низкой – 1,6%, из них в двух случаях потребовалось переливание крови и использование кровезаместителей. Наиболее частым, «рутинным» осложнением при применении стрептокиназы была гипотония разной степени: от 54 до 68% (в разные годы), а также довольно частая рвота – в среднем в 20% случаев. Истинные аллергические реакции при применении стрептокиназы были редки (2%).

Результаты, полученные в ходе проведенного исследования, позволили нам сделать следующие выводы.

- Установлена более высокая эффективность при сравнимой безопасности ТЛТ альтеплазы на фоне адьювантной терапии эноксапарином в условиях превалирования позднего (>3 ч) поступления пациентов с ИМ для проведения ТЛТ в Украине и низкой частоты догоспитальной ТЛТ.

- У больных ИМ с исходно высоким гемморрагическим риском следует только при невозможности первичной ЧКВ избрать ТЛТ стрептокиназой и фондапаринуксом.

- Кардинальной рутинной стратегией, направленной на оптимизацию ведения пациентов с острым ИМ, в Украине остается ТЛТ, которую необходимо проводить как можно быстрее любым доступным препаратом.

- В ближайшее время требуется решение проблемы широкого внедрения в клиническую практику догоспитального тромболитика путем усовершенствования системы организации оказания медицинской помощи пациентам с ИМ и мобилизации ресурсов на региональном уровне.

- Необходима максимальная активация усилий по внедрению ЧКВ в рутинную практику.

К ограничениям проведенных исследований следует отнести их открытый, одноцентровой характер, отсутствие рандомизации, последовательное, а не параллельное исследование групп согласно появлению и апробации схем ТЛТ в реальной клинической практике.

3

tnk металізе[®]
тенектеплаза



Металізе[®] – ранній тромболізіс – сучасна стратегія реперфузії

- tnk Одномоментний в/в болюс (5-10 сек)¹**
- tnk Дозування в залежності від маси тіла пацієнта¹**
- tnk Доказана ефективність^{2,3}**
- tnk Добре вивчений профіль безпеки³**



Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.

**Boehringer
Ingelheim**

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування; 2. 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: 716-22.; 3. Saran RK., Sethi R., Nagori M. Tenecteplase - the best among the equals. Indian Heart J. 2009; 61:454-458.

Представництво компанії Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмБХ енд Ко КГ:
м. Київ, 01054, вул. Тургенєвська 26, тел.: (044) 494-12-75, факс (044) 494-12-71
Реєстраційне посвідчення: № UA/8168/01/01

МП.35/03/11