

Достижения и перспективы тромболитической терапии в Украине: от медленной инфузии к молниеносному болюсу

Ранняя помощь больным с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST является сложной организационной проблемой, успешное решение которой зависит от многих факторов: уровня квалификации персонала бригад скорой медицинской помощи и отделений интенсивной терапии, материального обеспечения и возможностей этих подразделений, а также от самих пациентов.

Проблемы, связанные с проведением реперфузионной терапии, не теряют актуальности во всем мире, несмотря на значительные достижения здравоохранения развитых стран в этой области. Для Украины, где внедрение передовых методов лечения ОКС происходит гораздо медленнее по сравнению со странами Западной и Восточной Европы, эти вопросы актуальны вдвойне. Принципы современной стратегии оказания помощи пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST и ближайшие задачи отечественной кардиологической службы в этой сфере медицины обсуждались в ходе мастер-класса, проведенного в рамках XI Национального конгресса кардиологов Украины (27-30 сентября, г. Киев).

Заместитель главного врача Одесской городской клинической больницы № 3, кандидат медицинских наук Борис Иванович Голобородько в выступлении остановился на современных направлениях стратегии лечения ОКС с подъемом сегмента ST.



— О том, что организация помощи пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST требует дальнейшего совершенствования во многих европейских странах, свидетельствуют данные регистра GRACE, согласно которым на

период 2004 г. до 35% пациентов с ОКС не были охвачены этим видом лечения. К сожалению, в Украине наряду с Россией наблюдается наибольшее отставание в этом вопросе по сравнению с остальными странами Восточной Европы (Eagle et al., Lancet, 2002). Несмотря на то что начиная с 2008 г. в нашей стране наблюдается динамичное увеличение частоты проведения чрескожных вмешательств и тромболитической терапии (ТЛТ) пациентам данной категории, ситуация в области оказания квалифицированной медицинской помощи при ОКС улучшается крайне медленно.

Следует отметить, что в последние годы дискуссии, посвященные сравнению эффективности фармакологического и инвазивного методов реперфузии миокарда при ОКС с подъемом сегмента ST, утратили остроту в связи с получением убедительных доказательств в отношении преимуществ фармакоинвазивной стратегии лечения. Данная стратегия предполагает использование обоих видов реперфузии в качестве наиболее эффективного инструмента для снижения частоты осложнений и смертности пациентов с ОКС.

Именно фармакоинвазивная стратегия оказания помощи пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST будет отрабатываться в исследовании STREAM, цель которого — оценка целесообразности проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение первых 3 ч после начала симптомов ОКС пациентам, которым возможно проведение тромболитической на догоспитальном этапе, а также определение частоты осуществления ангиопластики по жизненным показаниям или отсроченной ранней коронарной ангиографии после тромболитической. При планировании этого исследования был учтен опыт предыдущих попыток совмещения

фармакологических и механических методов реперфузии миокарда и определения их оптимальной последовательности.

В соответствии с дизайном этого исследования пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, которые не могут быть гарантированно подвергнуты первичному ЧКВ в период до 60 мин от начала симптомов, рандомизированы в две группы: для проведения неотложного ЧКВ в центре интервенционной кардиологии и для ТЛТ (путем болюсного введения тенектеплазы) на догоспитальном этапе. В обеих группах также будут назначаться ацетилсалициловая кислота и антикоагулянтная терапия.

В случае отсутствия позитивной динамики (50% снижение сегмента ST) в течение ближайших 90 мин после введения тенектеплазы на догоспитальном этапе пациентам должна быть проведена ангиопластика по жизненным показаниям. При сохранении симптоматики или в других клинически сложных случаях рекомендовано проведение ранней ангиографии.

В качестве критериев эффективности терапии используются такие показатели, как общая смертность, шок и сердечная недостаточность, рецидив инфаркта миокарда (ИМ) и повторная госпитализация вследствие специфических причин. Критерии безопасности наряду с другими осложнениями будут учитывать развитие мозгового инсульта, внутричерепного кровотечения, постперфузионной фибрилляции желудочков.

Возможно, что в будущем результаты этого исследования послужат основанием для дальнейшего совершенствования организационной стратегии реперфузии миокарда при ОКС с подъемом сегмента ST.

Это тем более важно, если учесть, что именно организационные моменты во многих ситуациях при оказании медицинской помощи пациентам с ОКС играют ведущую роль.

Однако, несмотря на примирение между сторонниками фармакологической и механической реперфузии миокарда при ОКС, в реальной клинической практике нередко возникает вопрос о выборе между этими двумя видами реперфузии. В этих случаях, так же как и при необходимости выбора препарата для ТЛТ, данный вопрос решается в соответствии со стратегией, рекомендованной Европейским обществом кардиологов (ESC), согласно которой выбор вида реперфузионной терапии и препарата для ТЛТ зависит от времени, прошедшего от начала симптомов до госпитализации больного.

Вывод о том, что время решает все, звучит и в рекомендациях экспертов Американской кардиологической коллегии (American College of Cardiology) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association), согласно которым эффективное и своевременное использование любого метода реперфузионной терапии является более важным, чем выбор самого метода.

Согласно рекомендациям ESC проведение ТЛТ при ОКС с подъемом сегмента ST в случае невозможности проведения первичного ЧКВ в первые 2 ч от начала симптомов предполагает осуществление догоспитального тромболитического, который представляется оптимальным мероприятием с точки зрения сокращения времени до начала лечения. Об этом свидетельствуют данные регистра USIC (2003), демонстрирующие существенные преимущества догоспитальной

ТЛТ в отношении снижения уровня 30-дневной смертности по сравнению с тромболитическим, проведенным в условиях стационара, и первичным ЧКВ (3,2% против 9,2 и 7,9% соответственно). В более позднем исследовании Huber и соавт. (регистр Vienna STEMI) подтвердили преимущества раннего тромболитического (в первые 2 ч) по сравнению с первичным ЧКВ в отношении снижения уровня смертности.

В Украине в условиях существования экономических и транспортных проблем и отсутствия развитой сети лечебных учреждений с возможностью проведения ЧКВ объединение двух стратегий реперфузии миокарда во многих ситуациях является невозможным, и проведение ТЛТ в таких случаях является единственным шансом для спасения больного. О том, что использование этого вида реперфузии может существенно изменить ситуацию в отношении частоты развития осложнений и смертности при ОКС, подтверждает клиническая практика.

Так, согласно данным анализа осложнений при ОКС с подъемом сегмента ST, у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии ГКБ № 3 г. Одессы, которым проводилась ТЛТ, в 2-3 раза реже возникали жизнеугрожающие осложнения (фибрилляция желудочков, кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада), в 3-4 раза реже — рецидивы ИМ, более чем в 2 раза снизилась смертность.

Анализ динамики летальности пациентов данной категории в ГКБ № 3 показал четкую зависимость величины этого показателя от частоты проведения ТЛТ; в итоге использование ТЛТ обеспечило его двукратное снижение по сравнению с периодом, предшествовавшим внедрению фармакологической реперфузии миокарда в нашей клинике.

Таким образом, результаты, полученные в отдельно взятой клинике, еще раз подтверждают, что ключевым вопросом в совершенствовании системы оказания медицинской помощи пациентам с ОКС является региональное развитие отделов кардиологии и роль организаторов. В условиях большей доступности для украинских пациентов ТЛТ по сравнению с ЧКВ особую роль приобретает догоспитальный и очень ранний госпитальный тромболитический.

О путях оптимизации результатов ТЛТ как самостоятельного метода и как первого шага к ЧКВ в рамках осуществления фармакоинвазивной стратегии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST во время выступления сообщила **доктор медицинских наук, профессор Днепропетровской государственной медицинской академии Елена Акиндиновна Коваль**.



— Эффективность ТЛТ определяется многими факторами, и самый важный из них — время, когда осуществлена процедура.

Так, в исследовании PRAGUE-2, в котором сравнивали эффективность ТЛТ и первичной ЧКВ в отношении влияния на 30-дневную смертность, уровень

этого показателя в группах ТЛТ и ЧКВ при условии проведения тромболитического и ЧКВ в период до 3 ч от начала симптомов, оказался сопоставимым. Однако при сокращении времени проведения процедур до 2 ч (Vienna STEMI, CAPTIM) ТЛТ продемонстрировала преимущество перед инвазивным вмешательством.

Более того, согласно данным регистра Vienna STEMI, преимущества ранней (до 2 ч) ТЛТ перед ранним ЧКВ в отношении выживаемости продолжали сохраняться на протяжении года. Этот же регистр показал, что использование ранней ТЛТ у пациентов с планирующимся ЧКВ обеспечивает двукратное снижение частоты развития кардиогенного шока.

Такие результаты не удивительны, если принимать во внимание данные, свидетельствующие о сохранении в ряде случаев после проведения ЧКВ снижения миокардиальной перфузии, проявляющегося последующим увеличением размера ИМ, отеком, нарушениями микроциркуляции (M. Francone et al., 2009).

Важность ТЛТ как первого шага в осуществлении фармакоинвазивной стратегии еще раз подтвердили результаты недавнего исследования TRANSFER-AMI, в котором сравнивали две тактики лечения у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST — стандартную ТЛТ при помощи тенектеплазы и ТЛТ с последующим ЧКВ в течение 6 ч. Данные этого исследования продемонстрировали важные, но не драматические преимущества фармакоинвазивной стратегии перед ТЛТ.

Не были драматическими и отличия, наблюдавшиеся при сравнении эффективности фармакоинвазивной стратегии и догоспитальной ТЛТ тенектеплазой у пациентов с ОКС и в более позднем норвежском исследовании NORDISTEMI: при анализе частоты смерти, взятой в качестве отдельной конечной точки, результаты оказались сопоставимыми в обеих группах.

Значимую роль фармакологической реперфузии подтвердил также анализ данных французского регистра FAST-MI, согласно которому уровень выживаемости в течение года при использовании догоспитальной и ранней госпитальной ТЛТ сопоставим с таковым при осуществлении ЧКВ.

Таким образом, данные исследований и реальной клинической практики подтверждают, что ранний фармакоинвазивный подход является лучшим в сравнении с проведением только ЧКВ, и ближайшей задачей специалистов и организаторов здравоохранения является обеспечение своевременного осуществления этой стратегии. При этом проведение догоспитальной и ранней госпитальной ТЛТ является достойной альтернативой фармакоинвазивного лечения ОКС с подъемом ST при невозможности его использования. В связи с этим следует проанализировать факторы, от которых зависит своевременность оказания медицинской помощи пациентам с ОКС.

Сравнительная характеристика времени поступления больных с ОКС с элевацией сегмента ST в кардиореанимационные отделения г. Днепропетровска (КР1) и г. Днепропетровска (КР2) показывает, что среднее время от первого обращения до момента госпитализации больных составляет 98±80 и 63±30 мин соответственно. В г. Киеве этот промежуток времени в среднем составляет 133±99 мин, тогда как, согласно данным Европейского регистра острого коронарного синдрома 2002 и 2004 гг. (Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes — ACS I и ACS II), в европейских странах это время не превышает 50 и 42 мин соответственно. Таким образом, в Украине четко

прослеживается зависимость времени госпитализации от величины населенного пункта и влияние транспортных проблем на своевременность оказания помощи больным ОКС.

Однако нельзя забывать, что очень многое зависит и от осведомленности пациентов. Так, среднее время от развития первых симптомов до момента госпитализации в КР1 составляет 250 мин, в КР2 – 197 мин; в стационары г. Киева – в среднем 450 мин, в европейские клиники (по данным ACS I и ACS II) – 210 и 170 мин соответственно. Это очень важно, так как согласно результатам регистра FAST-MI частота последующей реперфузии коррелирует со временем первого звонка пациента – чем раньше сделан звонок, тем выше частота последующей процедуры, которая составляет порядка 70% при поступлении сообщений в течение 3 ч от развития симптомов и 12% – в течение суток и более.

Следующий важный фактор – оснащенность реанимационных бригад, осуществляющих транспортировку пациента с ОКС в стационар. Например, во Франции высокооснащенные передвижные бригады службы скорой медицинской помощи (SAMU) при необходимости обеспечивают проведение ТЛТ не более чем через 36 мин после поступления вызова.

Несмотря на достижения в организации высококвалифицированной помощи пациентам с ОКС в западных странах, часть больных поступает в стационар достаточно поздно. В нашей стране таких пациентов большинство. В этих ситуациях на первый план выступает выбор тромболитика, который должен быть сделан в пользу более современного, качественного и безопасного препарата.

Это утверждение базируется, в частности, на результатах исследований, в которых сравнивались эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов у больных с ОКС. Так, тромболитик первого поколения стрептокиназа, показавшая преимущества перед плацебо в отношении 30-дневной смертности больных ОКС (исследования GISSI-1 и ISIS-2), продемонстрировала более низкую эффективность по сравнению с тромболитиком второго поколения – альтеплазой (Актилизе®, «Берингер Ингельхайм») в исследовании GUSTO-I, в котором смертность на протяжении 30 дней наблюдения соответственно составила 6,3 и 7,3%, при этом различия сохранялись в течение года. Кроме того, сегодня известно, что применение фибриннеспецифических тромболитиков чаще приводит к возникновению нецеребральных кровотечений и к большему количеству осложнений при проведении ЧКВ по сравнению с фибринспецифическими препаратами.

Анализ осложнений у пациентов КР1 и КР2, которым на протяжении 2009 г. была проведена ТЛТ, показывает, что наиболее частыми осложнениями при использовании стрептокиназы являются гипотония и нарушения ритма сердца.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что стрептокиназа является эффективным и приемлемо безопасным препаратом для проведения ТЛТ, улучшающим прогноз пациентов. Однако, учитывая время от обращения за медицинской помощью до начала тромболитического препарата третьего поколения (гипотонии, аритмии, рвоты), осуществление тромболитического с помощью этого препарата является целесообразным только на госпитальном этапе.

Препаратом же выбора на догоспитальном этапе сегодня является тромболитический препарат третьего поколения с улучшенным профилем безопасности – тенектеплаза (Метализе®, «Берингер Ингельхайм»).

В исследовании ASSENT-2 было показано, что при сопоставимой эффективности альтеплазы и тенектеплазы у поздно пролеченных больных ОКС тенектеплаза

является более безопасным препаратом, вызывающим меньшее количество тяжелых внутричерепных кровотечений.

Высокая специфичность и безопасность, возможность болюсного введения, обеспечение за счет этого более быстрого открытия артерии и восстановления кровотока делают тенектеплазу препаратом выбора в самых сложных клинических ситуациях, в том числе и при использовании у пациентов с планирующимся ЧКВ, при позднем поступлении в стационар, а также в группе самого высокого риска развития осложнений – у пожилых пациентов (старше 75 лет) со сниженным весом.

Важную роль в формировании отдаленных результатов у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST играет адьювантная терапия, предполагающая использование

антиромбиновых и антиромбоцитарных препаратов. Выбор этих препаратов определяется видом тромболитика, который был введен пациенту, и выбранной стратегией лечения ОКС.

К препаратам антиромбинового ряда относится прежде всего эноксапарин, который значительно превосходит нефракционированный гепарин (НФГ) в отношении безопасности независимо от вида применявшегося тромболитика, поскольку длительное применение НФГ (до 8 сут в соответствии с современными рекомендациями ESC) сопряжено с высоким риском развития тромбоцитопении и кровотечений. Однако в отдельных клинических ситуациях (возраст старше 75 лет, наличие хронической почечной недостаточности) предпочтительным является НФГ.

Эффективность другого антикоагулянта – фондапаринукса, который может быть использован только при фармакологической стратегии терапии у больных без планируемых ЧКВ, является сопоставимой с таковой НФГ. То же самое необходимо отметить и в отношении бивалирудина.

В качестве антиромбоцитарной терапии используется ацетилсалициловая кислота в дозе 160-325 мг/сут; клопидогрель в нагрузочной дозе (кроме пациентов старше 75 лет) и в дальнейшем в дозе 75 мг/сут.

Данные относительно применения новых антикоагулянтных препаратов прасургреля и тикагрелора у пациентов, которым была проведена ТЛТ, сегодня отсутствуют.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



метализе®

тенектеплаза

Метализе® – ранній тромболізіс – сучасна стратегія реперфузії

- Одномоментний в/в болюс (5-10 сек)¹**
- Дозування в залежності від маси тіла пацієнта¹**
- Максимальна ефективність²**
- Максимальна безпека³**

Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування. 2. Huber K. et al., Eur.Heart J., 2005
3. The ASSENT-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase... Lancet 2001; 358:605-613

Представництво компанії Берингер 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

MTL004/01/10