

# СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*М.Г. Шаранова, О.А. Шаранова, С.В. Губкин*

*3-я кафедра внутренних болезней БГМУ, Городская станция скорой медицинской помощи г. Минск*

Тромболитическая терапия (ТЛТ) в лечении острого периода инфаркта миокарда (ИМ) с момента своего появления заняла достаточно прочную позицию в ряду других методов, таких как: первичное чрескожное коронарное вмешательство (ПЧКВ) - ангиопластика со стентированием и без; экстренное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Но до сих пор отношение к «золотому стандарту» терапевтического лечения ИМ в разных странах мира неоднозначно. Например, в скандинавских странах, Бельгии, Франции, Германии, Италии, Великобритании и некоторых странах Восточной Европы (Сербии, Литве, Венгрии, Польше) ПЧВ при ИМ с элевацией сегмента ST проводятся значительно чаще, чем ТЛТ. А в Словении и Чехии помощь больным оказывается почти исключительно интервенционными методами. В то же время в России, Украине, Румынии, Болгарии, Словакии и Латвии тромболитическая терапия преобладает над ПЧВ по частоте применения в неотложной кардиологии. Существенно разнятся и показатели охвата пациентов реперфузионным лечением: от 8% в России и Украине до 95% в Латвии. Причины такого расхождения разнообразны: это существенные различия в транспортной доступности (например, между Скандинавией и небольшими по территории густонаселенными странами), в возрастном составе больных, в экономических возможностях [7].

4-июля 2008 года в г. Будапеште (Венгрия) проходил Международный конгресс по стратегиям лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ), в рамках которого состоялись заседания национальных рабочих групп по актуальным проблемам оказания помощи пациентам с ОИМ. В рамках конгресса была затронута тема о ситуации по рассматриваемым вопросам в Республике Беларусь.

В Беларуси распространенность ИМ среди мужчин и женщин примерно одинакова, при этом средний возраст больных составляет около 64 лет. Алгоритм оказания неотложной помощи пациентам с ИМ аналогичен таковому в других постсоветских странах: вызов бригады скорой помощи, снятие пациенту ЭКГ и определение дальнейшей тактики лечения.

В г. Минске реперфузионная терапия проводится примерно 32% пациентам с ИМ, причем в 27% случаев вводится стрептокиназа, в 2% выполняется первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), в остальных случаях назначается низкомолекулярный гепарин в комбинации с аспирином. Если тромболитическая терапия проводится со стрептокиназой, то пациенту также назначается аспирин и низкомолекулярный гепарин. В последнее время все чаще осуществляется догоспитальная тромболитическая терапия.

Связи с неинформативностью идентификации биомаркеров кардиального некроза на догоспитальном этапе для проведения тромболитической терапии выполняется оценка клинических данных и ЭКГ. При выявлении инфаркта осуществляется тромболитическая терапия, вводится низкомолекулярный гепарин и назначается аспирин.

В последние годы за счет реперфузионной терапии в догоспитальных условиях удалось увеличить положительные исходы ИМ на 3%. В 2007 г. чрескожные коронарные вмешательства осуществлялись в трех больницах города Минска, хотя на сегодня

потребность в этой процедуре как минимум в пять раз выше.

Наиболее серьёзные проблемы, с которым столкнулась реализация золотого стандарта ТЛТ в Беларуси, это:

- недостаточное информирование пациентов о необходимой тактике поведения при возникновении первых признаков инфаркта миокарда;
- отсутствие у большинства врачей скорой медицинской помощи достаточного опыта в проведении тромболитической терапии;
- невозможность использования новейших тромболитических препаратов для увеличения эффективности проводимого тромболиза.

Решение первых двух проблем очевидно: подключение средств массовой информации и проведение специальных семинаров, лекций, тренингов для врачей скорой помощи.

Нельзя не указать также на важность повышения сотрудничества между врачами скорой помощи и кардиологами стационаров в определении индивидуальной стратегии лечения больных с острым инфарктом миокарда.

При разработке национальных руководств и стандартов в лечении ИМ широко используются последние результаты регистров и клинических испытаний. В стране все больше используются современные технические средства связи, телемедицинские подходы. Однако ситуация с оказанием помощи пациенту с ОИМ в Беларуси все же требует улучшения [2].

Действительно, если руководствоваться данными исследований кафедры скорой медицинской помощи БелМАПО на базе инфарктного отделения БСМП, выявляется большое количество случаев поступления больных с некупированным болевым синдромом (16,7%), причём 44,9% больных обращались за помощью позднее 6 часов, из них 15,9% - позднее 24 часов, что значительно снижает эффективность тромболитической терапии, или делает невозможным её эффективное проведение. Наличие противопоказаний к проведению тромболиза у ряда пациентов, обратившихся в первые часы от начала заболевания, отказ врача от применения методики по субъективным причинам (страх перед возможными осложнениями, особенно на догоспитальном этапе), приводит к снижению количества больных, у которых данная методика была применена до 30-33%.

Приведенные данные свидетельствуют о больших возможностях по снижению количества осложнений и летальности у больных инфарктом миокарда путем улучшения качества оказания помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях и службой скорой медицинской помощи, просвещения и обучения населения в целях овладения принципами само- и взаимопомощи, как можно более раннего обращения за помощью при болях в грудной клетке [8].

В настоящее время в мире проведены и проводятся различные крупные исследования, основной целью которых является:

- создание наиболее безопасных и эффективных тромболитических препаратов;
- выработка новых более простых режимов тромболиза.

Известно, что эффект тромболитической терапии связан с восстановлением проходимости пораженной артерии вследствие лизиса в ней тромба, ограничением зоны некроза, сохранением жизнеспособности и электрической стабильности миокарда, функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшением осложнений ОКС с подъемом интервала ST, смертности.

Т.о., проведение своевременного системного тромболиза позволяет не только ограничить очаг некроза и снизить летальность, но и способствует электрической

стабилизации миокарда, уменьшая частоту регистрации поздних потенциалов сердца и желудочковых нарушений ритма в более поздние сроки [4].

На сегодняшний день существует три поколения тромболитиков. К первому поколению относится стрептокиназа (1953 г.), ко второму – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена - альтеплаза (ТАП, коммерческое название – «Актилизе»), к третьему – теноктеплаза («Метализе», 2000 г.). Эффективность тромболитической терапии у больных ИМ доказана была еще в 1986 г. после проведения исследований GISSI-1 (1986) и ISIS-2 (1988).

Характеристика идеального тромболитического препарата и его выбор практическим доктором определяется высокой частотой реперфузий, низкой вероятностью реокклюзий, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием препарата на летальность, экономической эффективностью. Маркеры эффективного тромболитического лечения оцениваются через 90 минут и включают снижение сегмента ST более 50%, раннее многократное увеличение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ КФК, миоглобин, тропонин), значительное уменьшение интенсивности, либо исчезновение болевого синдрома, появление реперфузионных аритмий.

Неэффективный тромболитический эффект включает в себя раннюю реокклюзию инфаркт-связанной артерии, что встречается у 15% пациентов и ассоциируется с трехкратным увеличением смертности в сравнении с показателем у больных, у которых происходит эффективная ТЛТ [2, 3, 6]

В начале 80-х годов R. Schroder с группой исследователей разработал методику системного тромболитического лечения, которая оказалась столь же эффективной, как и внутрикoronарное введение тромболитических препаратов и открыла новые перспективы в лечении ИМ благодаря значительному сокращению времени от появления первых симптомов болезни до начала лечения.

Основным средством ТЛТ, применяемым в Беларуси, является стрептокиназа (СК), 1 500 000 Ед которой вводится в 100 мл физиологического раствора внутривенно в течение 30-60 минут с предварительным введением 90-120 мг преднизолона или 75-150 мг гидрокортизона внутривенно. Стрептокиназа за долгую историю применения в Республике Беларусь, прежде всего, стала препаратом, внедрение которого в практическую медицину под методическим руководством лаборатории неотложной кардиологии Института кардиологии (зав. лабораторией профессор, д.м.н. Полонецкий Л.З.) открыло в стране эру тромболитического лечения, и изменило психологию врачей в пользу агрессивной тактики у больных ОКС с подъемом интервала ST.

Однако, активно развивающиеся технологии медикаментозного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии требуют внимательного отношения к результатам многоцентровых исследований, свидетельствующих о значительных достижениях в области увеличения частоты реперфузий, уменьшения частоты реокклюзий, риска развития осложнений и летальности [1].

Характеристика тромболитических препаратов трёх поколений (Ross AM, Clin Cardiol., 1999):

Показатель	Стрептокиназа	Альтеплаза (tPAI)	Тенектеплаза (rTAP)
Молекулярный вес	47 000	65 000	65 000
Тип активации плазминогена	непрямой	прямой	прямой
Фибриноспецифичность	-	+++	++++
T1/2, мин	20	4-6	20
Скорость тромболизиса	++	+++	++++
Системные эффекты	++++	+	-
Введение гепарина	нет	да	да
Устойчивость ИАП-I	нет	нет	да
Артериальная гипотензия	да	нет	нет
Аллергические реакции	да	нет	нет

Согласно табличным данным, очевидно превосходство перед стрептокиназой препаратов второго и третьего поколений.

Альтеплаза и тенектеплаза:

- 1) - являются прямыми активаторами плазминогена, а также обладают высокой фибриноспецифичностью, за счёт чего значительно сокращается время эффективного тромболизиса;
- 2) - обладают минимальным системным действием – что значительно снижает риск развития таких серьёзных осложнений ТЛТ, как кровотечение и внутричерепное кровоизлияние (геморрагический инсульт);
- 3) - могут быть применены при пониженном давлении у больного, поскольку не оказывают выраженного гипотензивного действия;
- 4) - не аллергенны, и могут применяться повторно (в отличие от стрептокиназы, повторное введение которой за период менее двух лет от момента предыдущей инфузии запрещено).

Кроме того, тенектеплаза является единственным тромболитиком, абсолютно устойчивым к ингибитору активатора плазминогена первого типа - что позволяет проводить тромболизис этим препаратом путём однократного болюсного введения. А сравнительный анализ тенектеплазы и альтеплазы показал, что Метализе не потенцирует или потенцирует в незначительной степени коллагенсенсibilizированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболизиса по сравнению с альтеплазой.

По результатам многоцентровых рандомизированных исследований ASSENT-I и ASSENT-II, опубликованных в 1999 году, показано, что оба тромболитических средства — Метализе и Актилизе — при применении у больных с инфарктом миокарда эквивалентно высокоэффективны. Несомненным преимуществом Метализе при использовании его у этой категории пациентов является улучшенный профиль безопасности препарата и возможность его однократного болюсного введения.

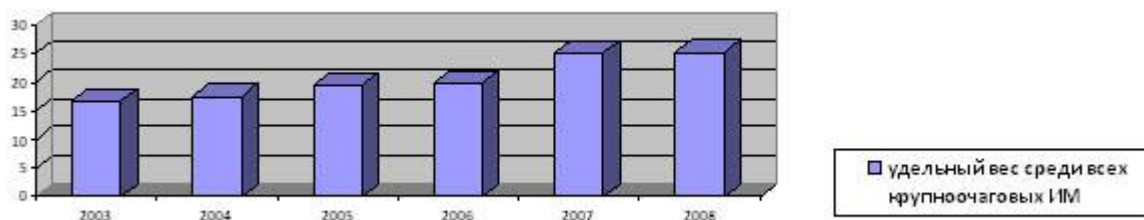
В многоцентровом рандомизированном исследовании ASSENT-II, в котором приняли участие 16 949 пациентов с ОИМ, использовали альтеплазу в дозе 100 мг, вводимую в течение 90 минут, и тенектеплазу в дозе от 30 до 50 мг в соответствии с массой тела пациента, назначаемую в виде единичного внутривенного болюса в течение 5-10 секунд. Получены следующие результаты: показатели общей 30-дневной смертности у пациентов, получавших лечение обоими тромболитиками, практически не отличались (6,15% — при назначении Актилизе и 6,18% — Метализе), но в отношении критерия безопасности, уменьшения развития неблагоприятных побочных эффектов, риска возникновения внутричерепных кровоизлияний, нецеребральных кровотечений, лучший эффект

достигнут в группе Метализе, что имеет важное значение в плане улучшения эффективности и безопасности проводимой терапии.

Поскольку Метализе является тромболитическим средством, которое можно успешно вводить больному на догоспитальном этапе, а догоспитальный тромболитизис продолжает оставаться актуальной проблемой во всем мире, большой интерес представляют недавно опубликованные данные нового исследования ASSENT-III PLUS, которые четко подтверждают клиническое значение этого вида терапии. В исследовании показано, что время от начала симптоматики до лечения было сокращено на 47 минут по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре. Метаанализ исследований, посвященных тромболитизису, свидетельствует о преимуществах применения этой терапии на догоспитальном этапе — результаты лечения были улучшены на 17% (в 17% случаев при проведении тромболитизиса с помощью Метализе в период до 2 часов от начала симптомов наблюдался так называемый прерванный инфаркт миокарда, ассоциирующийся с минимальным поражением миокарда) [9].

Таким образом, появление тромболитика третьего поколения – Метализе – значительно повысило возможности проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе за счёт простоты введения препарата и сравнительно более высокого уровня безопасности при отсутствии побочных эффектов.

В Республике Беларусь проведение реперфузии коронарных артерий с применением тромболитической терапии, в том числе на этапе скорой медицинской помощи, обязательно по клиническим протоколам, утверждённым приказом Министерства здравоохранения РБ от 13.06.2006 №484. Практически метод ТЛТ внедрён в клиническую практику бригад СМП в городе Минске в 1985-1987 годах, но в большинстве регионов страны на данном этапе остаётся невоплощённым. Тем не менее, в г. Минске бригады СМП с каждым годом всё активнее применяют метод ТЛТ, что наглядно демонстрирует следующая диаграмма [5]:



Частота проведения ТЛ-терапии у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда на этапе скорой медицинской помощи.

В Республике Беларусь для проведения тромболитизиса используются только препараты первого и второго поколения (стрептокиназа и альтеплаза), причём бригадами скорой помощи альтеплаза практически не используется, будучи доступной преимущественно лишь в условиях стационара. Метализе не является зарегистрированным в Республике Беларусь препаратом, и поэтому случаев его использования в стране на сегодня нет. По данным московского исследования, проведённого в Центре неотложной кардиологии НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского А.П. Голиковым, в котором сравнивалась эффективность тромболитической терапии тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы при инфаркте миокарда, Актилизе превосходит стрептокиназу по эффективности восстановления коронарного кровотока (88% случаев восстановления кровотока в группе Актилизе и 68% - стрептокиназы) и достигает пика

своего терапевтического действия при раннем применении (в первые 6 часов от начала клиники ОИМ) [3]. В то же время, согласно предоставленным выше данным, Метализе превосходит даже небывалый терапевтически эффект, достигнутый применением для ТЛТ тканевого активатора плазминогена.

Тромболизис на догоспитальном этапе позволяет спасти больше жизней больных острым инфарктом миокарда, но соотношение риск/польза должно быть чётко определено врачом в каждом конкретном случае. Это соотношение определяется не только временем начала введения тромболитиков, но и возможностью профилактики таких грозных осложнений как кардиогенный шок и/или фатальные аритмии. В случае высокой вероятности возникновения этих осложнений рекомендуется проводить тромболизис на догоспитальном этапе независимо от времени доставки больного в ближайший стационар, поскольку транспортировка таких больных, как правило, ухудшает их состояние и повышает уровень летальности при последующем проведении ТЛТ в стационаре [6].

Подводя итоги, можно выделить основные актуальные проблемы по вопросу догоспитального тромболизиса в Республике Беларусь:

- повышение частоты догоспитальной ТЛТ как наиболее эффективного метода борьбы с инфарктом миокарда;
- улучшение базы тромболитических препаратов на этапе скорой медицинской помощи с постепенной заменой стрептокиназы тканевым активатором плазминогена (Актилизе);
- внедрение в медицинскую практику и активное использование новых тромболитиков третьего поколения (rТАП).

## Литература

1. Тромболизис сегодня / Н. П. Митьковская, И. Н. Алексиевская // Медицинский журнал. 2008. Том 24, № 2.
2. Тромболизис и интервенционные методы лечения при ИМ: на пути к новым результатам в неотложной кардиологии / Г. Киттел [и др.] // Здоровье Украины. 2007. № 9.
3. Сравнительная оценка ТЛТ ТАП и стрептокиназы у больных ИМ / А. П. Голиков // Кардиология. 2001. Том 41, № 3.
4. Системный тромболизис: клинико-функциональная оценка электрической нестабильности сердца / И. П. Татарченко [и др.] // Кардиология. 2005. Том 45, № 2.
5. Эффективность ТЛТ, проведённой бригадами СМП в остром периоде ИМ: материалы Республиканской науч.-практ. конф. № 2 «О результатах работы службы СМП в 2008 году», февраль 2009 / В. В. Веселов [и др.] // УЗ «ГССМП» г. Минск, ГУ «БелМАПО», 2009.
6. Использование методов диагностики фатальных осложнений у больных ИМ для определения целесообразности проведения системного тромболизиса на догоспитальном этапе: науч.-практ. конф. «Современные технологии организации и управления в службе СМП» / Е. Е. Ипатьев, А. А. Москвин. Челябинск, 2009.
7. Лечение острого инфаркта миокарда: разные страны, похожие проблемы / Ольга Татарченко // Здоровье Украины. 2008. № 17.

8. Болевой синдром у больных острым инфарктом миокарда / В. Н. Тарасевич. Кафедра скорой медицинской помощи, БелМАПО, г. Минск, РБ.
9. Метализе® – новая эра тромболитической терапии острого инфаркта миокарда / Эльвира Сабадаш // Здоровье Украины. 2004. № 98.