

## МЕСТО СИСТЕМНОГО ТРОМБОЛИЗИСА В СОВРЕМЕННОЙ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Аверков О. В.<sup>1,2</sup>, Павликова Е. П.<sup>1</sup>, Тюлькина Е. Е.<sup>2</sup>

В аналитической статье кратко представлена история тромболитической терапии при инфаркте миокарда, рассмотрены преимущества и ограничения современных методов реперфузионного лечения. Несмотря на доминирующее положение первичных чрескожных внутрикоронарных вмешательств, тромболитическая терапия остается важнейшим элементом начального ведения многих больных. Ее использование актуально для России, где наличие труднодоступных или малонаселенных областей, городов с неудачной транспортной инфраструктурой и проблемами организации здравоохранения не позволяет реализовать оптимальную инвазивную стратегию в требуемый временной интервал. Привлечено внимание к улучшению возможностей тромболитической терапии за счет догоспитального тромболитического и широкого использования фармакоинвазивного подхода.

**Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 77–83**

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, реперфузионное лечение, тромболитичес.

<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова, Москва; <sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Аверков О. В.\* — доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы № 15 имени О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Павликова Е. П. — к.м.н., врач-кардиолог, Тюлькина Е. Е. — проф. кафедры, каф. пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

ОИМ — острый инфаркт миокарда, ИМспСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПЧКВ — первичное чрескожное внутрикоронарное вмешательство.

Рукопись получена 23.07.2014

Рецензия получена 28.07.2014

Принята к публикации 04.08.2014

## THE PLACE FOR SYSTEMIC THROMBOLYSIS IN MODERN REPERFUSION METHODS FOR MYOCARDIAL INFARCTION

Averkov O. V.<sup>1,2</sup>, Pavlikova E. P.<sup>1</sup>, Tyulkina E. E.<sup>2</sup>

The analytic article provides a brief history of thrombolytic therapy in myocardial infarction and discusses benefits and restrictions of contemporary reperfusion methods of treatment. Albeit dominating position of primary transcatheter interventions, thrombolytic therapy remains the main part for primary stage of treatment, especially in hard accessible and remote areas. Its usage especially important for Russia where such territories and cities with out of date infrastructure make impossible to follow optimal standards of care during permitted time window. The attention spotted on the improvement of thrombolytic therapy by pre-hospital thrombolysis and broad usage of pharmacoinvasive approach.

**Russ J Cardiol 2014; 9 (113): 77–83**

**Key words:** myocardial infarction, reperfusion strategy, thrombolysis.

<sup>1</sup>City Clinical Hospital № 15 n.a. O. M. Filatov, Moscow; <sup>2</sup>Russian Peoples Friendship University, Moscow, Russia.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ), как правило, вызван тромбозом одной из ветвей коронарных артерий сердца на поверхности осложненной (поврежденной) атеросклеротической бляшки [1, 2]. Полная острая окклюзия артерии ведет к трансмуральным ишемии и некрозу миокарда, а в момент развития сопровождается подъемом сегмента ST на ЭКГ. Быстрое, полное и стойкое восстановление проходимости артерии — основа лечения ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМспСТ). В результате подобной реперфузии уменьшается зона некроза миокарда, сохраняется его способность к сокращению, снижаются заболеваемость и смертность больных.

Существует два основных метода коронарной реперфузии при ИМспСТ: лекарственный — с использованием так называемых фибринолитических средств и механический — с помощью первичных чрескожных внутрикоронарных вмешательств (ПЧКВ). К настоящему времени общепризнано преимущество, а, значит, и предпочтительность ПЧКВ. Основываясь

на многочисленных доказательствах, все крупные экспертные сообщества в своих рекомендациях указывают ПЧКВ в качестве метода первого выбора в лечении ИМспСТ [3, 4]. Как следствие, число и доля больных ИМспСТ, подвергнутых ПЧКВ, неуклонно растут [5, 6] и в некоторых странах приближаются к абсолютному большинству. Все это создает впечатление, что эволюция реперфузионной терапии при ОИМ предусматривает полный отказ от тромболитического в самое ближайшее время. Однако логистические ограничения ПЧКВ — прежде всего, низкая распространенность и доступность ангиографических лабораторий, вместе с неспособностью многих существующих лабораторий выполнять ПЧКВ должным образом, а также высокая стоимость подобной помощи, создают условия для сохранения тромболитической терапии в качестве основного метода реперфузии при ИМспСТ. Это положение особенно актуально для стран с обширной территорией, большой долей сельского населения и неудачной организацией догоспитальной и инвазивной

помощи больным ОИМ. К таким странам, без сомнения, относится Россия, где учреждения с возможностями выполнения ПЧКВ существуют лишь в некоторых крупных городах или в отдельных “хорошо финансируемых” регионах.

#### **История тромболитической терапии при ИМспST**

С того времени, как De Wood et al. [7], убедительно показали присутствие полной тромботической коронарной окклюзии в первые часы трансмурального ОИМ, реперфузионная терапия прошла непростой путь от внутрикоронарного тромболитика к системному (внутривенному), а от последнего — к механической реканализации артерии. На этом пути достижения тромболитической терапии в снижении смертности в абсолютных цифрах выглядят настолько внушительными, что последующее совершенствование реперфузионного лечения за счет ПЧКВ представляется сравнительно небольшим, но очевидным шагом в сторону улучшения исходов лечения больных ОИМ.

Уже двадцать лет назад в результатах мета-анализа девяти крупных (более 1000 больных в каждом, всего 58600) рандомизированных исследований тромболитической терапии при ОИМ клиническая эффективность этой терапии была более чем убедительной. Абсолютное снижение смертности при сравнении с отсутствием тромболитика составило 30 на 1000 больных, доставленных в стационар в первые 6 часов, и 20 на 1000 больных, получивших тромболитик в пределах 7–12 часов от начала симптомов. Введение тромболитика через 12 и более часов от начала ОИМ убедительной эффективности не продемонстрировало. Польза от использования тромболитика доказана для пациентов ИМсп ST и с подозрением на ОИМ, проявляющийся блокадой левой ножки пучка Гиса. Она не зависела от возраста, пола, артериального давления, частоты сердечных сокращений, предшествующих инфарктов миокарда и наличия сахарного диабета [8].

Убедительные основания для использования системного тромболитика при ОИМ существуют почти 30 лет. Рассматривая в качестве финального доказательства целесообразности использования лекарства влияние на смертность, доказательную базу в эволюции системной тромболитической терапии при ОИМ можно условно разделить на три важных этапа.

Первый этап, с началом в 1986г, связан с демонстрацией клинической эффективности тромболитика с использованием стрептокиназы. В крупном итальянском исследовании GISSI-I [9] с включением 11712 больных на уровне снижения смертности с 13% до 10,7% ( $p=0,0002$ , относительный риск 0,81, 95%-й доверительный интервал: 0,72–0,90) была убедительно продемонстрирована целесообразность внутривенного введения стрептокиназы при ОИМ. Получив подтверждение в крупном международном исследовании ISIS-2 [10], ее использование быстро стало доминирующей стратегией в ведении больных с ОИМ.

Появившиеся на последующих этапах тромболитики, создавались с целью преодолеть некоторые из серьезных ограничений стрептокиназы: антигенность и связанные с ней аллергические и системные (гипотония и брадикардия) реакции, а также способность вызывать не только разрушение фибрина в составе тромба, но и снижать уровень фибриногена в системном кровотоке, создавая угрозу кровотечения. Кроме того, важным преимуществом некоторых новых тромболитиков перед стрептокиназой оказалась возможность болюсного введения вместо внутривенной инфузии.

Вторым этапом в эволюции тромболитической терапии ОИМ является успех тканевого активатора плазминогена (алтеплазы), вводимого в так называемом ускоренном режиме, при прямом сравнении со стрептокиназой в исследовании GUSTO, проходившем с участием 41000 больных [11]. Сравнительно невысокая частота внутривенных кровотечений при использовании алтеплазы в сочетании с внутривенной инфузией гепарина (0,72%) оказалась достоверно выше, чем при использовании стрептокиназы в сочетании с подкожным или внутривенным введением гепарина (0,49 и 0,54%, соответственно). Другие побочные эффекты, свойственные стрептокиназе, такие как аллергические и анафилактические реакции, стойко пониженное артериальное давление, встречались при использовании алтеплазы значительно реже. Кроме того, полученная в более ранних исследованиях информация о большей частоте полноценного восстановления проходимости артерии, кровоснабжающей зону ОИМ, при использовании алтеплазы в результатах данного сравнения режимов тромболитической терапии реализовалась в меньшей, чем при использовании стрептокиназы, частоте большинства осложнений ОИМ: застойной сердечной недостаточности, кардиогенного шока, желудочковых аритмий, блокад сердца и случаев асистолии сердца. Главное достижение исследования GUSTO: первый и последний раз в истории сравнения тромболитиков зарегистрировано преимущество одного средства перед другим на уровне смертности: на каждую 1000 больных с ОИМ замена стрептокиназы на алтеплазу приводила к предотвращению 10 смертельных исходов (за 30 дней наблюдения).

Внутривенное введение алтеплазы в ускоренном режиме, ставшее на долгое время “золотым стандартом” тромболитической терапии ОИМ, имеет недостаток в виде непростого дозирования: за болюсным введением части дозы следует инфузия препарата с изменяющейся скоростью введения. Необходимость изменения скорости введения и индивидуализации дозы с учетом массы тела больного требуют использования устройств, обеспечивающих точное дозирование. Поэтому третий и скорее всего последний этап в совершенствовании тромболитической терапии ОИМ связан не с улучшением эффективности, а с упрощением введения тромболитика. Изменение молекулы тканевого активатора плазминогена привело к появлению препаратов с замедленным

клиренсом, что позволяло отказаться от внутривенной инфузии и вводить лекарство в виде болюса. Оказалось, что двукратное болюсное введение ретеплазы с интервалом в 30 минут ничем не хуже ускоренного введения алтеплазы в исследовании GUSTO III, проходившем с привлечением более 15000 больных [12].

Но вершиной эволюции тромболитиков, используемых при ОИМ, следует признать еще одно производное тканевого активатора пламиногена — теноктеплазу. В исследовании ASSENT-II [13], включавшем почти 17000 больных, использование теноктеплазы в виде однократного внутривенного болюса, величина которого зависела от массы тела больного, не уступало по эффективности алтеплазе, вводимой в ускоренном режиме, но давало значительно меньше крупных внечерепных кровотечений. Дополнительным плюсом теноктеплазы оказалось снижение риска смерти у больных ОИМ, леченных тромболитиком через 4 и более часов после начала ОИМ: с 9,2% при использовании алтеплазы до 7% при использовании теноктеплазы.

Четыре упомянутых выше тромболитика (стрептокиназа, алтеплаза, ретеплаза и теноктеплаза), обоснованно считаются проверенными на эффективность/безопасность и рекомендуются к использованию при ОИМ. Разрешенные к применению в России проурокиназа и стафилокиназа не имеют доказательств эффективности и безопасности должного уровня и поэтому отсутствуют в Европейских и американских рекомендациях по ведению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [3, 4]. Основания для использования этих средств — результаты небольших местных исследований, имевших, в силу своих размеров, в качестве оцениваемых критериев эффективности не клинические события, а так называемые суррогатные, как правило, ангиографические конечные точки. Появление в стационарах России стафилокиназы, отсутствующей и в Российских рекомендациях 2013 года, характеризует не столько общую тенденцию по пресловутому “импортзамещению”, сколько полную безответственность отечественных разрешающих инстанций, всерьез рассматривающих в качестве исследования III фазы открытое сравнение “эффектов” стафилокиназы (2 группы) и алтеплазы (1 группа) у нескольких десятков больных [14]. С позиций простейшей медицинской статистики подобное число больных, подвергнутых лечению в рамках клинического исследования, неспособно предоставить объективной информации не только о безопасности нового тромболитика, но не годится даже для выбора дозы лекарства для дальнейшего изучения, т.е. для II-ой фазы клинических испытаний.

К сожалению производителей новых тромболитических средств и, несмотря на попытки этих производителей обозначать эпизодически появляющиеся средства для тромболитизиса как представителей очередного нового поколения, эволюцию тромболитизиса при ОИМ следует признать завершённой примерно 15 лет назад. Среди

причин прекращения интереса производителей к тромболитическим средствам, прежде всего, прогресс механической реперфузии, лишенной недостатков тромболитической терапии.

Среди основных недостатков тромболитической терапии:

1. Достаточно длинный список противопоказаний. Доля больных с противопоказаниями, как правило, превышает 10% [15].

2. Сохраняющиеся сомнения в целесообразности использования этого метода у лиц крайней возрастной категории (старше 85 лет).

3. Существенное снижение эффективности в прямой зависимости от времени, прошедшего от начала ОИМ. Подобная зависимость от времени не столь очевидна в случае выполнения первичных ЧКВ. Показано, что польза от тромболитической терапии существенно выше у лиц, подвергнутых тромболитизису в первые 2 часа от начала симптомов [16].

4. Риск кровотечения. Крупные кровотечения случаются у 4–13 из 100 больных ОИМ, подвергнутых тромболитической терапии [13, 17], при этом 1 больной из 100 имеет внутримозговое кровоизлияние [13]. Предикторами внутримозгового кровоизлияния являются старческий возраст, низкая масса тела, женский пол, известная цереброваскулярная болезнь и артериальная гипертензия в момент поступления [18].

5. Неполноценное “открытие” артерии, препятствующее ограничению зоны некроза и создающее угрозу рецидива ОИМ [19].

#### **Первичные ЧКВ или тромболитическая терапия при ОИМ**

Многие исследования показали превосходство механической реперфузии перед фармакологической [20]. Восстановление коронарного кровотока с помощью первичного ЧКВ достигается у 90% больных с ИМспST, что существенно выше, чем 40–60% после введения тромболитика. Преимущество на уровне ангиографических результатов сопровождается лучшими клиническими результатами даже тогда, когда для проведения ЧКВ требуется перевод больного из одного стационара в другой [21, 22]. Мета-анализ 23 сравнительных исследований показал снижение смертности с 7% у получивших тромболитик до 5% у леченных с помощью первичных ЧКВ [20]. Основными недостатками первичных ЧКВ считаются их ограниченная доступность и задержка с реализацией вмешательства. При транспортировке больных из дома на большие расстояния или в условиях тяжелой дорожной ситуации, например пробок, а также при переводе из стационара без возможностей для выполнения ЧКВ, задержка с выполнением процедуры может быть очень существенной [26].

Действующие с 2012г Европейские рекомендации определяют позицию ЧКВ как преимущественную (перед тромболитической терапией) при условии, что ее выполнение возможно в пределах 90 минут от первого

контакта медиков с больным [3]. Реализация соблюдения этого временного интервала невозможна во многих странах, в основном из-за длительности транспортировки больного и из-за нестыковок в работе на различных уровнях и в различных элементах системы оказания помощи больным с ОИМ [23, 24].

Очевидные преимущества своевременно выполненного первичного ЧКВ перед системным тромболитизмом при ОИМ привели к тому, что серьезных исследований, посвященных оценке новых тромболитиков, новых режимов их дозирования и сопутствующей антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии не проводится уже более 10 лет. В отличие от тромболитической терапии возможности первичных ЧКВ при ОИМ за последние годы существенно улучшались. Среди этих улучшенных возможностей: использование более безопасного доступа через лучевую артерию, тромбоаспирация, смена простой ангиопластики коронарным стентированием с постоянным совершенствованием используемых стентов, новые антитромбоцитарные средства и новые подходы к антикоагуляции в связи с ЧКВ.

С одной стороны, разрыв в эффективности между механической реперфузией и тромболитизмом при ОИМ, благодаря непрерывному совершенствованию ЧКВ, увеличивается год от года. С другой стороны, условным достоинством тромболитической терапии при ОИМ с позиций практического врача становится более быстрая организация реперфузии, не только за счет доступности и простоты использования тромболитика, но и за счет отсутствия необходимости принимать решение о выборе антиагрегантов и антикоагулянтов, опции которых при первичных ЧКВ в последние годы достаточно многочисленны. В случае тромболитизма с сопутствующей антитромботической терапией все предельно просто: нагрузочные дозы аспирина и клопидогрела и антикоагулянт в виде эноксапарина в случае использования фибринспецифичного тромболитика или фондапаринукса в случае применения стрептокиназы.

Несмотря на длительное отсутствие новостей в антитромботическом сопровождении тромболитизма при ОИМ, два элемента в организации тромболитической терапии оставляют для нее шансы на широкое использование, несмотря на очевидную предпочтительность правильно организованных первичных ЧКВ.

Эти элементы: догоспитальный тромболитизм и фармакоинвазивная стратегия, сочетание которых существенно сокращает преимущество первичных ЧКВ перед тромболитизмом.

**Сокращение задержки с реперфузией — ключ к спасению погибающего миокарда**

Учитывая, что эффективность тромболитической терапии имеет четкую обратную зависимость со временем от начала симптомов до начала лечения [16], соотношение эффективности тромболитизма и первичного ЧКВ определяется величиной временного интервала от начала симптомов до начала лечения. В нескольких исследова-

ниях и регистрах, сравнивавших первичные ЧКВ и тромболитизм при ОИМ, смертность больных при сравнении этих двух подходов к реперфузии была сопоставима, если лечение больного начиналось в пределах 2–3 часов [21, 25]. Однако в мета-анализе 22 рандомизированных исследований, лечение с помощью первичных ЧКВ, сравниваемое с тромболитической терапией, было связано с меньшей смертностью независимо от времени от начала симптомов до начала лечения [26].

#### **Догоспитальный тромболитизм**

Догоспитальное применение тромболитика очень существенно укорачивает время от начала симптомов до начала лечения и дает гораздо лучшие клинические результаты, чем введение тромболитика в стационаре [27]. В рандомизированном исследовании САРТИМ, посвященном сравнению первичного ЧКВ и догоспитального тромболитизма (с проведением при необходимости спасительной ЧКВ) [28, 29] показана сходная частота неблагоприятных исходов. Регистровые исследования подтверждали эти данные [30]. Более того у больных, получивших тромболитик в пределах двух часов от начала ОИМ, отмечена тенденция к меньшей, чем при использовании ЧКВ, смертности [29, 31].

Эффективность первичных ЧКВ, как и эффективность тромболитизма, зависит от временных характеристик и снижается по мере увеличения времени ишемии миокарда [32, 33]. Более того, хотя первичные ЧКВ в целом более эффективны, чем тромболитическая терапия, преимущество ЧКВ перед тромболитизмом уменьшается по мере увеличения задержки с выполнением ЧКВ. Из рандомизированных исследований известно, что задержка на 80–120 минут сводит к нулю преимущество ЧКВ в отношении выживаемости больных [26, 34, 35]. Данные регистра показали, что приемлемая продолжительность задержки с выполнением ЧКВ может варьировать в зависимости от риска неблагоприятного исхода у больного [36]. Среди факторов, определяющих этот риск, помимо длительности симптомов, возраст и локализация ОИМ.

#### **Фармакоинвазивный подход: сочетание тромболитизма и ЧКВ**

Попытки сочетать достоинства тромболитической терапии (в виде доступности и возможности быстрого применения) с преимуществами ЧКВ (в виде более надежного восстановления коронарного кровотока), достаточно многочисленны. Исследования с так называемым подготовленным (facilitated) ЧКВ, когда последнее выполнялось фактически на максимуме действия тромболитика, потерпели фиаско [37, 38], приведя к запрету на подобный подход [3, 4].

Если тромболитизм безуспешен, т.е. отсутствуют признаки реперфузии, экстренное, так называемое спасительное (rescue) ЧКВ является лучшим подходом к решению этой проблемы [39]. ЧКВ в этом случае должно быть выполнено как можно быстрее. Именно поэтому больные ОИМ, подвергнутые тромболитизму, не дожидаясь

результатов лечения, должны быть немедленно транспортированы в учреждение с возможностью выполнения ЧКВ [3, 4].

Стратегия ведения больных ИМспСТ, при которой через несколько часов после успешного тромболитического лечения выполняется обязательная ангиография и ЧКВ по ее результатам, получила название фармакоинвазивного подхода. В отношении подобного подхода, в отличие от подготовленной ЧКВ, имеются многочисленные доказательства успешности у больных с ИМспСТ [40–46].

Оптимальный временной интервал от введения тромболитика до выполнения ЧКВ пока не определен. Ясно только, что очень ранние ангиография и ЧКВ, как это имело место в случае подхода с подготовленной ЧКВ в исследовании ASSENT-4, могут быть опасны за счет увеличения риска кровотечений и ишемических событий [37].

Тем не менее, недавние исследования с выполнением ангиографии через 2–3 часа после тромболитического лечения показали лучшие исходы лечения при сравнении с более поздним выполнением ангиографии/ЧКВ [43, 44, 46]. Возможно, это связано с растущим использованием при ЧКВ доступа через лучевую артерию, снижающим риск геморрагических осложнений ЧКВ, а также с появлением новых антитромботических средств, сопровождающих ЧКВ и снижающих риск ишемических событий.

В действующих рекомендательных документах указано, что ангиографию и ЧКВ по ее результатам следует выполнить через 3–24 часа после тромболитического [3, 4].

Таким образом, оптимальной стратегией с применением тромболитического при ИМ, является фармакоинвазивный подход. Это не означает, что при отсутствии возможности выполнить ангиографию в требуемые сроки, больной с показаниями к реперфузии должен остаться без тромболитической терапии.

#### **Роль тромболитического в эпоху первичных ЧКВ**

Российские рекомендации, равно как европейские и американские, ясно указывают, что первичное ЧКВ является предпочтительным методом реперфузии у больных с ИМспСТ. Одновременно указываются условия, соблюдение которых приведет к реализации преимуществ ЧКВ. Если эти условия не соблюдаются, то приоритет ЧКВ перед тромболитическим утрачивает силу. Среди этих условий — выполнение ЧКВ опытной командой в пределах 90 минут после первого контакта с врачом или парамедиками.

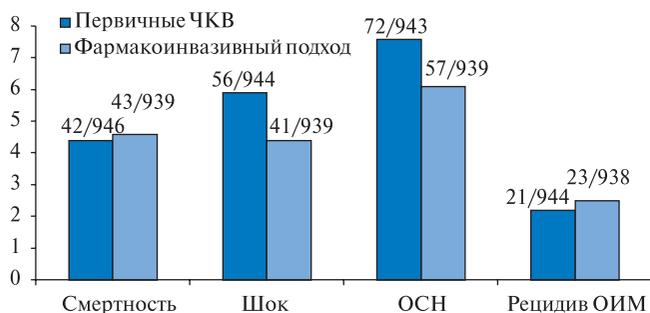
Если первичное ЧКВ не может быть выполнено в пределах рекомендуемого времени, при отсутствии противопоказаний следует начать тромболитическую терапию, лучше — на догоспитальном этапе. В случае кардиогенного шока следует применить первичное ЧКВ вне зависимости от задержки с его выполнением.

Таким образом, роль тромболитической терапии в лечении ОИМ все еще остается значительной. Особенно важна она для стран с труднодоступными и/или малонаселенными областями с большой вероятностью

длительного пути к учреждению с возможностями для ЧКВ и невозможностью реализовать инвазивную стратегию в требуемый временной интервал. В этой ситуации в качестве метода начальной реперфузии следует выбрать тромболитическую терапию, а затем пытаться реализовать фармакоинвазивную стратегию. Тромболитическая терапия должна быть доступной и в городах, в том числе в крупных, особенно с неудачной транспортной инфраструктурой, особенно тогда, когда речь идет о первых часах большого, например переднего, ОИМ у больного с низким риском кровотечения. Основные аргументы для предпочтения тромболитической терапии в этих условиях: длительное время транспортировки, неотлаженные и затянутые во времени переводы больных в стационары с ЧКВ, высокая вероятность занятости ангиографической операционной. Риск длительного ожидания ЧКВ по прибытии в центр для интервенций достаточно велик, если учреждение, претендующее на выполнение первичных ЧКВ, имеет только одну рентгенооперационную [36, 47]. Принципиально важно во всех случаях начальной реперфузионной терапии в виде системного тромболитического создать условия для выполнения обязательных ангиографии и ЧКВ. Если тромболитический проведен в больнице без круглосуточной и компетентной ангиографической службы, больной, получивший (и даже получающий тромболитик), должен быть переведен в стационар с возможностями для ЧКВ.

#### **Догоспитальный тромболитический в рамках фармакоинвазивного подхода — результаты исследования STREAM**

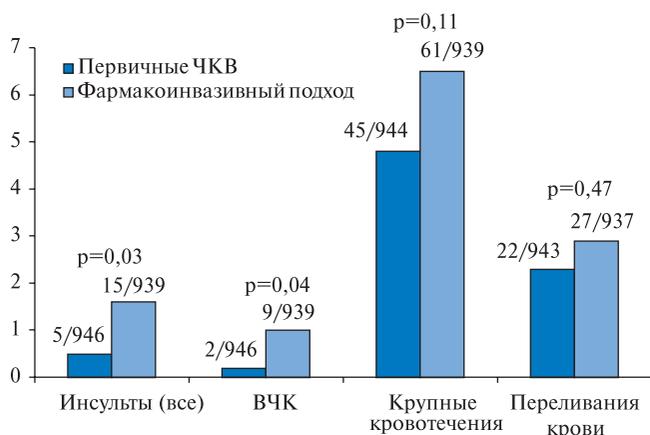
Эволюция тромболитиков при ОИМ прекратилась, но поиск места для тромболитической терапии в условиях доминирования первичных ЧКВ продолжается. В сравнительно недавно представленном исследовании STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) сравнивались первичное ЧКВ и догоспитальный тромболитический. 1892 больных ИМспСТ с симптомами болезни длительностью менее 3-х часов и невозможностью организовать первичное ЧКВ в течение часа после контакта с медицинским персоналом были рандомизированы к выполнению первичного ЧКВ и к фармакоинвазивному подходу в виде догоспитального тромболитического с помощью *лучшего на сегодняшний день тромболитика — тенектеплазы* — с последующим выполнением ангиографии и ЧКВ [48]. Главной конечной точкой наблюдения выбрали сумму смертей, случаев шока, застойной сердечной недостаточности и рецидивов ОИМ за 30 дней. Частота этих событий была незначимо ниже у больных с фармакоинвазивной стратегией: 116 событий у 939 больных (12,4%) против 135 событий у 943 больных (14,3%), леченных с помощью первичных ЧКВ [49]. Сопоставление отдельно частоты компонентов главной конечной точки (рис. 1) показывает очень близкие значения смертности и рецидива ОИМ, но и отчетливую тенденцию к снижению частоты случаев кардиогенного шока и сердечной недостаточности при использовании фармакоинвазивного подхода. Справедливости



**Рис. 1.** Частота (%) основных компонентов конечной точки в исследовании STREAM.

**Примечание:** над каждым из столбиков – абсолютное число событий/число больных вошедших в анализ для каждой из групп.

**Сокращения:** ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.



**Рис. 2.** Частота (%) событий, характеризующих безопасность лечения в исследовании STREAM.

**Примечание:** над каждым из столбиков – абсолютное число событий/число больных вошедших в анализ для каждой из групп. Выше (общая цифра для двух столбиков) – значение p для статистической разницы между группами.

**Сокращения:** ВЧК – внутричерепные кровотечения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

ради следует сказать, что во всех традиционных аспектах геморрагической безопасности, группа больных, леченных с помощью первичных ЧКВ, представляется более благополучной (рис. 2). Особенно тревожный тренд в сторону неприемлемо высокой частоты внутричерепных кровотечений при фармакоинвазивном подходе был переломлен в ходе исследования за счет изменения дозы теноктеплазы у больных старческого возраста (свыше 75 лет) — она была уменьшена вдвое. Различия в частоте внутричерепных кровотечений после изменения протокола исследования выглядели уже не столь удручающими: 0,5% при фармакоинвазивном подходе и 0,3% при использовании первичных ЧКВ. Будет ли модификация дозы тромболитика в рамках фармакоинвазивного подхода у больных старческого возраста обязательной, покажет очередное обновление рекомендательных документов. Вероятность, что результаты исследования STREAM каким-то образом отразятся в рекомендательных документах — как минимум Европейских и Российских — достаточно велика еще и потому, что главный координа-

тор исследования STREAM Frans Van de Werf многие годы определяет содержание рекомендаций Европейского общества кардиологов по ИМспСТ. Влияние результатов этого исследования на Российские рекомендации может определяться не только тем, что они, как правило, следуют за Европейскими, но еще и тем, что Россия была второй страной (после Франции) по числу больных, включенных в исследование STREAM. Последний факт указывает на возможность реализации фармакоинвазивного подхода, представленного в STREAM, в России. Справедливости ради следует сказать, что данные исследования STREAM не имеют никакого отношения к ведению больных ОИМ в отсутствие возможностей для круглосуточного выполнения ЧКВ: неотложные ангиография и ЧКВ в связи с неэффективностью тромболитической терапии в данном исследовании потребовались у каждого третьего больного (36,3%).

### Важнейшее условие для успеха любой реперфузионной терапии при ОИМ

К настоящему времени нет никаких сомнений в том, что своевременная реперфузия любым из разрешенных методов гораздо важнее для исходов лечения, чем выбор одного из методов реперфузии [50]. Общепризнанная обязательность ангиографии и ЧКВ после тромболитической терапии и фактор времени, как основной элемент эффективной реперфузии при ОИМ, делают одним из важнейших условий сохранения роли тромболитической повсеместное создание и рациональное использование структур и систем по оказанию помощи больным с ОИМ. Подобные структуры подразумевают координируемое взаимодействие догоспитальных служб, стационаров с возможностями и без возможностей для первичных ЧКВ при условии постоянного объективного отслеживания задержек с транспортировкой, переводами и началом лечения больных с ОИМ.

### Заключение

Несмотря на доминирующее положение первичных ЧКВ в реперфузионном лечении ИМспСТ, тромболитическая терапия остается важнейшим элементом начального ведения многих больных. Использование тромболитической терапии особенно актуально для стран с труднодоступными и/или малонаселенными областями, а также для городов с неудачной транспортной инфраструктурой, т.е. с условиями, не позволяющими реализовать инвазивную стратегию в требуемый временной интервал. Все эти негативные условия имеют место в России. Сочетание их с низкой доступностью ангиографических лабораторий, способных выполнять ЧКВ с соблюдением всех требований, делает тромболитическую терапию особенно актуальной в нашей стране, где дополнительными факторами, расширяющими возможности тромболитической терапии, могут стать широкое использование догоспитального тромболитика и фармакоинвазивного подхода, оптимальным тромболитиком для которых является *тенектеплаза*.

## Литература

- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
- Antman EM, Braunwald E. ST elevation myocardial infarction: Pathology, Pathophysiology and Clinical Features in Braunwald's Heart Disease — A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th Edition, Published by Elsevier 2008;1210.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- O Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: e78–140.
- Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2012, 308 (10), 998–1006.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries, *Eur Heart J*, 2014 [Epub ahead of print].
- DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897–902.
- 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 randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311–22.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous fibrinolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397–402.
- 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: 349–60.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four fibrinolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.
- GUSTO III investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–23.
- Assessment of the safety and efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single bolus tenecteplase compared with front loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT- 2 double blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716–722.
- Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Study of new native drug of fortelesyne in patients with acute myocardial infarction. *Siberian medical journal* 2012; 27 (1): 27–32. Russian (Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и соавт. Исследование нового отечественного препарата фортелезин у больных с острым инфарктом миокарда. *Сибирский медицинский журнал* 2012; 27 (1): 27–32).
- Van de Werf F, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–45.
- Boresma E, Mass ACP, Decker JW, et al. Early thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Lancet* 1996; 348: 771–5.
- Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, et al. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997; 95: 2508–16.
- Gore JM, Granger CB, Simoons ML, et al. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-I trial. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Circulation* 1995; 92: 2811–8.
- Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993; 88: 1361–74.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
- Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate fibrinolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicenter trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24: 94–104.
- Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733–42.
- Mehta RH, Bufalano VJ, Pan W, et al. Achieving rapid reperfusion with primary percutaneous coronary intervention remains a challenge: insights from American Heart Association's Get With the Guidelines program. *Am Heart J* 2008; 155: 1059–67.
- Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRM) –3/4 analysis. *Circulation* 2005; 111: 761–7.
- Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2398–405.
- Boersma E. Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis 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: 779–88.
- Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital fibrinolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 2686–92.
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al. on behalf of the CAPTIM study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825–29.
- Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851–6.
- Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al. for the USIC 2000 investigators. Impact of prehospital fibrinolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome. Results from the French nationwide USIC 2000 registry. *Circulation* 2004; 110: 1909–15.
- Bonnefoy E, Steg PG, Boultie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009; 30: 1598–606.
- De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 991–7.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223–5.
- Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 100–1.
- Terkelsen CJ, Lassen JF. Treatment delays in ST elevation myocardial infarction. *Br Med J* 2008; 336: 401–2.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006; 114: 2019–25.
- 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): randomised trial. *Lancet* 2006; 367: 569–78.
- Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with STElevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2205–17.
- Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758–68.
- Danchin N, Coste P, Ferreres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118: 268–76.
- Scheller B, Hennen B, Hammer B et al. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 634–41.
- Fernandez-Avilis F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1045–53.
- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 417–24.
- Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after fibrinolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicenter trial. *Lancet* 2008; 371: 559–68.
- Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 360: 2705–18.
- Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after fibrinolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of STElevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 102–10.
- Huber K, Goldstein P, Danchin N, et al. Network models for large cities: the European experience. *Heart* 2010; 96: 164–9.
- Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160: 30–35.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379–87.
- Lambert L, Brown K, Segal E, et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2010; 303: 2148–55.