

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФАРМАКОИНВАЗИВНОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

С.Р. Гиляревский^{1*}, М.В. Голшмид¹, И.М. Кузьмина²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Рассматривается роль фармакоинвазивной тактики в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Приводятся мнения экспертов, отраженные в последнем варианте клинических рекомендаций, а также результаты клинических исследований, в ходе выполнения которых эффективность применения тромболитической терапии в ранние сроки после развития инфаркта миокарда сравнивалась с использованием первичного чрескожного коронарного вмешательства. Обсуждается место фармакоинвазивной тактики в реальной клинической практике.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, клинические рекомендации, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(6):643-649

Use of pharmacoinvasive approach to the treatment of patients with ST segment elevation acute coronary syndrome: state of the problem

S.R. Gilyarevskiy^{1*}, M.V. Golshmid¹, I.M. Kuz'mina²

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129010 Russia

Role of pharmacoinvasive tactics in the treatment of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction is considered. The expert opinions reflected in the final version of the guideline are given, as well as the results of clinical trials in which the efficacy of thrombolytic therapy at early stage after acute myocardial infarction onset compared with primary percutaneous coronary intervention. The place of pharmacoinvasive tactics in real clinical practice is discussed.

Keywords: ST segment elevation acute myocardial infarction, clinical guidelines, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(6):643-649

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilyarevsky@rambler.ru

Введение

При решении вопроса о необходимости написания статьи о роли фармакоинвазивной тактики лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с точки зрения здравого смысла необходимо просто обратиться к последнему варианту клинических рекомендаций [1] и оценить, в какой степени они отвечают на поставленный вопрос. И если такой ответ может быть получен при обращении к современным клиническим рекомендациям, то опять же, с точки зрения обычной логики, отпадает необходимость в написании статьи с подробным обоснованием указанной тактики.

Однако реальная практика не подтверждает такое мнение. В реальной клинической практике, особенно в некоторых регионах нашей страны, на том или ином этапе распространяются прямо противоположные мнения о роли тромболитической терапии (ТЛТ) у больных

с ОИМпST. Они варьируют от необходимости выполнения ТЛТ у всех больных с таким типом острого ИМ, независимо от доступности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), до полного отрицания правомочности выполнения ТЛТ при доступности в регионе первичного ЧКВ.

Такая ситуация, сложившаяся в нашей стране, отчасти обусловлена так называемым дихотомическим мышлением, которое досталось нам в наследство от марксистско-ленинской философии, распространенной в течение многих лет на территории нашей страны. Под дихотомическим мышлением подразумевают мышление в абсолютных категориях, расположенных на асимптотах проявления объекта исследования, таких как «да-нет», «хорошо-плохо». Опасность такого мышления состоит в построении высказываний, трактовка которых будет однозначной, что в жизни и науке часто оказывается невозможным. В качестве одного из решений предлагается использовать более гибкие типы мышления. Таким образом, в статье будет представлена попытка представить существующий в современной кардиологии гибкий подход к использованию ТЛТ при лечении больных с ОИМпST в качестве составляющей так называемого фармакоинвазивного подхода. При последнем на начальном этапе предпринимается попытка достижения реперфузии миокарда с помощью ТЛТ

Сведения об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент той же кафедры

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

с последующим выполнением коронароангиографии (КАГ) в течение 24 ч, и решением вопроса о возможности механических вмешательств на коронарных артериях (в основном, ЧКВ со стентированием). В первую очередь, обратимся к современным клиническим рекомендациям.

Роль фармакоинвазивной тактики в соответствии с клиническими рекомендациями

В последнем варианте клинических рекомендаций по тактике лечения больных Европейского общества кардиологов, которые были опубликованы в 2012 г. [1], роль фармакоинвазивной тактики определяется следующим образом.

Если первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин после первого контакта больного с медицинским персоналом, который представляет собой опытную бригаду неотложной скорой помощи, следует учитывать возможность выполнения ТЛТ, особенно в тех случаях, когда ее можно применить на догоспитальном этапе (например, в машине скорой помощи) [2-4] и в течение первых 120 мин после развития клинических проявлений заболевания [5,6]. При выполнении ТЛТ в случае ее неэффективности следует учитывать необходимость применения так называемого спасительного ЧКВ.

По данным как рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и регистров, отсрочка в выполнении первичного ЧКВ сопровождается ухудшением клинических исходов. Продолжительность отсрочки в выполнении ЧКВ можно рассчитать как разницу между теоретической продолжительностью периода между первым контактом с медицинским персоналом до раздувания баллона или до начала выполнения ТЛТ (т.е. разница между продолжительностью периода «дверь-баллон» и периодом «дверь-игла»).

Вопрос о том, в какой степени отсрочка выполнения ЧКВ уменьшает преимущества последней по сравнению с ТЛТ, изучался в ходе выполнения многих анализов.

Однако в связи с отсутствием специальных исследований, посвященных таким вопросам, следует с осторожностью относиться к интерпретации результатов вторичных анализов данных об участниках каких-либо исследований. По данным, полученным в ходе РКИ, рассчитанное время отсрочки выполнения ЧКВ, при котором уменьшаются преимущества механического вмешательства, составляет от 60 до 110 мин. По данным другого анализа преимущества первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ отмечались при продолжительности периода отсрочки 120 мин [7]. Результаты анализа данных о 192509 больных, включенных во 2-4 Национальный регистр инфаркта миокарда США (NRMИ – National Registry of Myocardial Infarction) показали, что средняя рас-

считанная продолжительность периода отсрочки ЧКВ, при которой смертность при использовании двух тактик достижения реперфузии была сопоставимой и достигала 114 мин. Полученные в ходе выполнения такого исследования данные также свидетельствовали о том, что продолжительность периода отсрочки существенно варьировала в зависимости от возраста больных, продолжительности периода после развития клинических проявления и локализации инфаркта. Так, при передней локализации ИМ у больных моложе 65 лет и продолжительности периода после развития клинических проявлений менее 2 ч отсрочка составляла менее 1 ч, а при другой локализации инфаркта у больных старше 65 лет и продолжительности периода после развития клинических проявлений более 2 ч отсрочка достигала почти 3 ч. Несмотря на то, что эти данные были получены в ходе выполнения ретроспективного анализа данных регистра, а указанное время отсрочки было неточным, результаты данного исследования позволяют предположить, что скорее индивидуальный, а не единый подход более приемлем для выбора оптимальной тактики вмешательства, направленного на достижение реперфузии, в тех случаях, когда нет возможности быстро выполнить ЧКВ. При оценке качества лечения больных с ОИМnST следует считать, что выполнение первичного ЧКВ (введение проводника в коронарную артерию) во всех случаях должно быть выполнено в течение 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом. У больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития инфаркта миокарда и имеющих большую площадь миокарда с высоким риском поражения, отсрочка выполнения ЧКВ может быть меньше (<60 мин). Для больных, которых доставляют непосредственно в стационар, где возможно выполнение ЧКВ, оптимальная тактика лечения включает выполнение первичного ЧКВ в течение 60 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Несмотря на отсутствие специальных исследований, эксперты считают, что у таких больных допустимая отсрочка в выполнении ЧКВ составляет только 90 мин. Следует, тем не менее, отметить, что указанные отсрочки в выполнении первичного ЧКВ касаются критериев оценки качества лечения больных с ОИМnST, и отличаются от максимально допустимой отсрочки в выполнении ЧКВ (120 мин). Таковая считается обоснованной при отборе больных для выполнения первичного ЧКВ, а не немедленного проведения ТЛТ как предпочтительной тактики достижения реперфузии.

Таким образом, коротко указанные мнения экспертов, выражены в следующих рекомендациях:

- ТЛТ рекомендуется в течение 12 ч после развития клинических проявлений инфаркта миокарда в отсутствие противопоказаний, если выполнение первичного ЧКВ не может быть выполнено опытной

- бригадой врачей в течение 120 мин после первого контакта с медицинским персоналом (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [8,9].
- У больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки (менее 2 ч) после развития клинических проявлений заболевания, в случае больших размеров инфаркта миокарда и низкого риска развития кровотечения, следует учитывать возможность выполнения ТЛТ, если продолжительность периода между первым контактом с медицинским персоналом и раздуванием баллона превышает 90 мин (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [4, 5, 9].
 - По возможности ТЛТ должна начинаться на догоспитальном этапе (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [3, 4, 10].
 - В первую очередь рекомендуется применять препараты со специфичным действием на фибрин (тенектеплаза, алтеплаза или ретеплаза) (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [10, 12].

Преимущества тромболитической реперфузионной терапии

Какие же преимущества тромболитической реперфузионной терапии отмечают авторы клинических рекомендаций? Эксперты рассматривают ТЛТ как важную составляющую тактики достижения реперфузии, особенно в тех случаях, когда у больных с ОКСпСТ первичное ЧКВ не может быть выполнено в рекомендуемые сроки. Преимущества выполнения ТЛТ у больных подтверждены: по сравнению с применением плацебо за счет такой терапии можно предотвратить примерно 30 смертельных исходов в ранние сроки после развития ИМ на каждые 1000 леченных больных в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений инфаркта. В целом наиболее выраженные преимущества применения ТЛТ отмечаются у больных, имеющих максимальный риск развития неблагоприятных исходов, несмотря на то, что относительное снижение риска у больных с разным риском может быть сходным. Следует отметить, что преимущества применения ТЛТ отмечались также и у больных пожилого возраста. Так, в подгруппе больных (n=3300) старше 75 лет, которые обращались за медицинской помощью в течение 12 ч после развития клинических проявлений заболевания при наличии либо подъема сегмента ST, либо блокады левой ножки пучка Гиса при использовании ТЛТ смертность снижалась статистически значимо [13].

Остановимся подробнее на мнении экспертов об оптимальных сроках применения ТЛТ. Результаты анализа РКИ, включавших более 6000 больных, в ходе выполнения которых ТЛТ применялась либо на догоспитальном этапе, либо после доставки больного в стационар, свидетельствовали о статистически значимом

снижении (на 17%) относительного риска (ОР) смерти в ранние сроки после развития ИМ при догоспитальном использовании тромболитической терапии [3]. В ходе выполнения мета-анализа 22 исследований более выраженное снижение смертности было отмечено при применении ТЛТ в течение первых 2 ч после развития клинических проявлений ИМ. Такие данные подтверждают обоснованность начала ТЛТ на догоспитальном этапе лечения в тех случаях, когда имеются показания для использования такого метода реперфузионной терапии. Результаты вторичного анализа данных, полученных в ходе выполнения нескольких РКИ, а также данные регистров подтвердили клинические преимущества выполнения ТЛТ на догоспитальном этапе [5, 14-16]. В отчетах о результатах большинства таких исследований сообщалось о сходной частоте развития неблагоприятных исходов при применении ТЛТ и первичного ЧКВ при условии возможности раннего выполнения КАГ и ЧКВ в случае необходимости выполнения такого вмешательства (особенно при недостаточной эффективности ТЛТ).

На момент опубликования клинических рекомендаций по тактике ведения больных с ОИМпСТ еще не были получены результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction) [17]. Последнее выполнялось для ответа на вопрос о том, приводит ли выполнение ТЛТ по сравнению с первичным ЧКВ к сходным или лучшим клиническим эффектам у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития клинических проявлений ИМ. В связи с этим целесообразно подробнее рассмотреть результаты этого исследования.

Эффективность применения фибринолитической терапии с использованием тенектеплазы по сравнению с первичной ЧКВ в ранние сроки инфаркта миокарда

Еще раз напомним, что, несмотря на то, что в соответствии с современными клиническими рекомендациями при лечении больных с ОИМпСТ предпочтительным подходом к достижению реперфузии считается первичное ЧКВ, его эффективность зависит от своевременности его выполнения [1, 18]. Во многих регионах возникает проблема транспортировки больных в те стационары, где имеется возможность выполнения ЧКВ в соответствующие учреждения [19]. Несмотря на попытки решения данной проблемы, большинству больных ОИМпСТ, первоначально госпитализированных в стационары, где не проводят ЧКВ, в последующем такие вмешательства в рекомендованные сроки так и не выполняются [20]. Такая отсрочка в последующем обуславливает соответствующее увеличение частоты развития различных осложнений и смертности.

Цель международного многоцентрового проспективного открытого исследования исследования STREAM состояла в проверке гипотезы о том, что тактика лечения больных ОИМпST, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после начала клинических проявлений ИМ, частота развития неблагоприятных исходов в случае применения тактики лечения, включающей выполнение ТЛТ тенектеплазой на догоспитальном этапе в сочетании с применением современных антиагрегантов и антикоагулянтов, а также при своевременно выполненной КАГ сравнима по исходам с таковой при выполнении первичного ЧКВ в течение 30 дней наблюдения.

В исследование были включены мужчины и женщины, которые обращались за медицинской помощью в течение 3 ч после начала клинических проявлений заболевания, при наличии на зарегистрированной ЭКГ признаков ОИМпST (подъем сегмента ST изоэлектрической линии ≥ 2 мм не менее чем в 2-х последовательных отведениях ЭКГ от конечностей или грудных), у которых невозможно было выполнить первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта больного с медицинским персоналом.

В соответствии с результатами рандомизации, выполняемой до госпитализации больных, в группе начальной тактики лечения с использованием ТЛТ (группа ТЛТ) больным вводили тенектеплазу на фоне применения антиагрегантов и антикоагулянтов с последующим выполнением КАГ в течение 6-24 ч. В случаях, когда выраженность подъема сегмента ST в отведении ЭКГ, в котором она была максимальной, уменьшалась менее чем на 50%, а также при наличии клинических признаков неэффективной реперфузии в течение 90 мин после завершения ТЛТ, выполнялось так называемое спасительное ЧКВ.

Эффективность ЧЛТ и первичного ЧКВ сравнивали в соответствии с локальными рекомендациями, которые включают раннее сопутствующее использование антиагрегантов и антикоагулянтов, а также применение, в случае необходимости, ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов. Доза тенектеплазы зависела от массы тела (30 мг – при массе тела от 55 до 60 кг, 35 мг – при массе от 60 до 70 кг, 40 мг – при массе от 70 до 80 кг, 45 мг – при массе от 80 до 90 кг, и 50 мг – при массе тела 90 кг или более). Применение тенектеплазы сочетали с введением низкомолекулярного гепарина эноксапарина (30 мг внутривенно болюсом с последующим подкожным введением в дозе 1 мг на 1 кг массы тела; у больных в возрасте 75 лет или старше – 0,75 мг на 1 кг массы тела) каждые 12 ч. Больным в возрасте 75 лет или старше эноксапарин не вводили внутривенно болюсом. Антиагрегантная терапия включала прием клопидогрела в насыщающей дозе 300 мг (такая насыщающая доза

не применялась у больных в возрасте 75 лет или старше) с последующим приемом ацетилсалициловой кислоты (по 150-325 мг/сут.), которую затем использовали длительно по 75-325 мг/сут. Выполнение экстренной КАГ в группе ТЛТ допускалось в любое время при наличии признаков нестабильной гемодинамики, электрической нестабильности миокарда, утяжеления ишемии, а также в случае увеличения выраженности подъема сегмента ST или в отсутствие его динамики, при которых, по мнению исследователя, требуется немедленное ЧКВ.

Рандомизацию выполняли с использованием интерактивной голосовой системы. В конечном итоге все больные доставлялись в лечебные учреждения, в которых имелась возможность выполнения ЧКВ. Для исследовательских центров, располагавшихся на базе государственных больниц, в которых такой возможности не было, в случае необходимости перевода в лечебные учреждения, в которых была возможность выполнения ЧКВ, организовывали транспортировку больных авиационным транспортом.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя общей смертности, частоты развития кардиогенного шока (КШ), застойной сердечной недостаточности (ЗСН) или повторного ИМ в течение 30 дней после рандомизации. Кроме того, отдельно учитывали частоту развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. Также учитывали частоту развития ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния (ВЧК), кровотечений другой локализации и частоту развития других тяжелых неблагоприятных исходов.

В ходе выполнения исследования были получены следующие результаты.

В целом были рандомизированы 1892 больных. В большинстве случаев (у 81% больных) рандомизация была выполнена на этапе транспортировки в машине скорой помощи. Исходные характеристики больных обеих групп были сходными, за исключением наличия застойной сердечной недостаточности, которая чаще отмечалась в группе первичного ЧКВ.

Медиана продолжительности периодов между рандомизацией и периодом, в течение которого развились симптомы ИМ, и произошел первый контакт с медицинским персоналом, была сходной в обеих группах. Медиана продолжительности периода между развитием клинических проявлений ИМ и началом реперфузионной терапии (введение тенектеплазы болюсом или введение проводника в артерию) в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ достигала 100 и 178 мин, соответственно ($p < 0,001$). Как и предполагалось, медиана продолжительности периода до выполнения КАГ в группе ТЛТ была больше, чем в группе первичного ЧКВ: она достигала 2,2 ч у 36% больных группы ТЛТ, у ко-

торых было выполнено спасительное или неотложное ЧКВ, и 17 ч у остальных 64% больных этой группы.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель общей смертности, частоты развития кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности или повторного ИМ в течение 30 дней после рандомизации, в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ развились у 12,4 и 14,3% больных, соответственно [ОР=0,86 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,68 до 1,09; $p=0,21$]. Результаты расчета 95% ДИ ОР развития таких исходов в группе ТЛТ позволяют исключить относительное увеличение частоты неблагоприятных исходов на 9% (или абсолютное увеличение риска на 1,1%) по сравнению с выполнением первичного ЧКВ. Хотя в данном исследовании заранее не определялись границы ДИ для анализа (в ходе которого проверялась гипотеза о не меньшей эффективности ТЛТ по сравнению с ПЧВКА), следует отметить, что обычно допустимые верхние границы ДИ для анализа такого типа находятся в диапазоне от 15 до 20% [17,21]. Частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в заранее определенных подгруппах была сходной с частотой, установленной в ходе выполнения анализа в целом. Не выявлено статистически значимых взаимодействий между определенными характеристиками больных и применяемой тактикой лечения.

Следует отметить тенденцию к увеличению частоты развития КШ и ЗСН в группе первичного ЧКВ по сравнению с группой ТЛТ. Частота развития других неблагоприятных клинических исходов была сходной в обеих группах. По данным первой КАГ, выполненной до ЧКВ, в группе ТЛТ статистически значимо чаще выявлялась проходимость коронарных артерий.

Частота развития инсульта в обеих группах была очень небольшой, но частота развития как ВЧК, так и первичного ишемического инсульта в группе ТЛТ была статистически значимо выше, чем в группе первичного ЧКВ. После снижения дозы теноктеплазы у больных в возрасте 75 лет или старше (в соответствии с поправкой к протоколу) случаи ВЧК не регистрировались (такой исход не развился ни у одного из 97 больных указанного возраста), в то время как до принятия поправки к протоколу в этой возрастной подгруппе ВЧК развились у 3 (8,1%) из 37 больных. Не отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития тяжелых кровотечений, отличные от ВЧК, которые в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ развились у 6,5 и 4,8% больных, соответственно ($p=0,11$). Частота переливания крови также была сходной в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ, и достигала 2,9 и 2,3%, соответственно ($p=0,47$).

Таким образом, результаты исследования STREAM позволили сделать вывод о том, что выполнение ТЛТ на

догоспитальном этапе в сочетании со своевременно выполненной КАГ приводит к эффективной реперфузии миокарда у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития клинических проявлений ОИМпСТ, но у которых невозможно выполнение первичного ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта с медицинским персоналом. Однако выполнение ТЛТ сопровождалось небольшим увеличением частоты развития ВЧК.

Следует отметить, что применяемый в ходе исследования STREAM подход обеспечивал существенное уменьшение продолжительности периода между появлением симптомов ИМ до реперфузии с помощью одной из применяемых тактик. Причем предполагалось, что возможная отсрочка достижения реперфузии при использовании первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ будет составлять более 1 ч.

Представляет интерес сравнение продолжительности периода между развитием симптомов заболевания до реперфузии в группах соответствующей тактики в исследовании STREAM и исследовании DANAMI-2 (Danish Trial in Acute Myocardial Infarction 2) [5], которое было наиболее крупным из ранее выполненных исследований. В исследовании DANAMI-2 установлены преимущества первичного ЧКВ по сравнению с ТЛТ, выполняемой после госпитализации. В исследовании STREAM медиана продолжительности периода между рандомизацией и применением вмешательства, направленного на достижение реперфузии, в группе ТЛТ и группе первичного ЧКВ достигала 100 и 178 мин, соответственно, что было более чем на 1 ч меньше медианы соответствующих периодов в исследовании DANAMI-2. Более того, продолжительность периода между применением ТЛТ и выполнением ЧКВ в исследовании DANAMI-2 была существенно меньше, чем в исследовании STREAM.

Следует отметить, что в обеих группах исследуемая тактика лечения применялась в сочетании с современной лекарственной терапией.

В ходе выполнения исследования довольно быстро (после включения в исследования примерно 20% от предполагаемого числа больных) стало очевидным увеличение риска развития ВЧК в группе ТЛТ у больных в возрасте 75 лет или старше. Это стало основанием для снижения дозы теноктеплазы у таких больных, что в последующем обусловило приемлемую безопасность применения теноктеплазы в этой возрастной группе.

При обсуждении результатов исследования следует сопоставить их с данными, полученными в ходе выполнения исследования ASSENT-4 PCI (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention) [16]. В последнем сравнивалась эффективность применения фармакоинвазивной тактики по сравнению с первичным

ЧКВ. Исследование ASSENT-4 PCI было прекращено досрочно в связи с увеличением частоты развития инсульта и тромботических осложнений в ранние сроки после вмешательства при обязательном выполнении у всех больных ЧКВ в течение 1-3 ч после проведения ТЛТ, независимо от наличия или отсутствия признаков ее эффективности. Следует также отметить, что в отличие от применения оптимальной дополнительной лекарственной терапии, которая была определена в протоколе исследования, в исследовании ASSENT-4 PCI тактика применения антиагрегантов и антикоагулянтов не была соблюдена.

Полученные в ходе выполнения исследования STREAM данные подтверждают результаты других исследований, в которых ТЛТ применялась в очень ранние сроки после развития клинических проявлений ОИМпСТ [22], а также сочеталась с частым выполнением дополнительной реваскуляризации [23].

Авторы исследования отмечают ряд преимуществ и недостатков STREAM. Оно было первым проспективным исследованием с включением достаточно большого числа больных, у которых результаты лечения оценивались после его применения в ранние сроки после развития клинических проявлений заболевания. В реальной клинической практике таких больных достаточно много. Учитывая несколько факторов, включая доступность финансирования, тенденцию к увеличению частоты выполнения первичного ЧКВ, а также ограниченные возможности рандомизации и применения ТЛТ на догоспитальном этапе, авторы выбрали средний размер выборки и поисковый статистический подход к анализу полученных данных без выдвижения первичной гипотезы. Поскольку из исследования были исключены больные ОИМпСТ, у которых имелась возможность выполнения первичного ЧКВ в течение 1 ч после первого контакта с медицинским персоналом, полученные в ходе исследования STREAM результаты не могут распространяться на таких больных. Точно так же нельзя определенно высказаться по поводу применимости полученных результатов у больных ОИМпСТ, которые обращаются за медицинской помощью более чем через 3 ч после начала клинических проявлений ИМ, или больных, характеристики которых не соответствуют критериям включения в данное исследование.

Полученные в ходе исследования STREAM результаты свидетельствуют о возможности достижения эффективной реперфузии в случае применения ТЛТ с помощью тенектеплазы на догоспитальном этапе или в ранние сроки при использовании современной антитромботической терапии в сочетании со своевременным выполнением КАГ у больных ОИМпСТ, которые обращаются за медицинской помощью в течение первых 3 ч после развития симптомов ИМ, но при невозможности выполнения ЧКВ в течение 1 ч после первого кон-

такта с медицинским персоналом. Однако следует отметить, что такая тактика сопровождается небольшим увеличением риска развития ВЧК.

Безопасность выполнения фибринолитической терапии

Следует отдельно остановиться на мнении экспертов по поводу безопасности выполнения ТЛТ [1]. Выполнение ТЛТ сопровождается небольшим, но статистически значимым увеличением частоты развития инсульта. Причем, такое увеличение отмечается в первые сутки после применения ТЛТ. Случаи раннего развития инсульта после выполнения ТЛТ в основном обусловлены развитием геморрагического инсульта. В более отдаленные сроки инсульты чаще обусловлены тромбозами или эмболиями. Пожилой возраст, низкая масса тела, женский пол, сосудисто-мозговое заболевание в анамнезе, а также повышенный уровень систолического и диастолического артериального давления относят к наиболее значимым прогностическим факторам развития внутричерепного кровоизлияния [24]. В более поздних исследованиях частота развития ВЧК в целом составляла 0,9-1% [11]. Частота развития тяжелых кровотечений других локализаций составляла 4-13%. Следует отметить, что применение стрептокиназы может сопровождаться развитием артериальной гипотонии, но тяжелые аллергические реакции отмечаются редко. Повторного назначения стрептокиназы следует избегать, поскольку образование антител приводит к уменьшению активности препарата и увеличению риска развития аллергических реакций.

Сравнение фибринолитических препаратов

В ходе выполнения исследования GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries) [12] применение тканевого активатора плазминогена алтеплазы в сочетании с внутривенным введением нефракционированного гепарина (с подбором его дозы с помощью оценки активированного частичного тромбопластинного времени) приводило к уменьшению числа смертельных исходов на 10 из каждых 1000 леченых больных по сравнению с использованием стрептокиназы. Однако это сопровождалось увеличением числа инсультов на 3 из каждых 1000 пролеченых больных, только один из которых приводил к стойкому развитию неврологических симптомов. Изучено несколько тканевых активаторов плазминогена. Имеются данные о том, что введение болюсом одной дозы тканевого активатора плазминогена тенектеплазы обуславливает сходное снижение смертности в течение 30 дней по сравнению с ускоренным протоколом введения алтеплазы, но сопровождается статистиче-

ски значимым снижением частоты развития кровотечений, не связанных с ВЧК, и меньшей потребности в переливании крови. По мнению экспертов [1], использование тенектеплазы имеет преимущество в связи с облегчением его применения на догоспитальном этапе лечения.

Следует еще раз напомнить, что применение ТЛТ (при отсутствии противопоказаний) рекомендовано в течение 12 ч от начала симптомов при невозможности выполнения первичного ЧКВ в течение 90 мин от назначения ТЛТ и в течение 120 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Чем в более поздние сроки (особенно после 6 ч) больной обращается за медицинской помощью, тем в большей степени может быть обоснованной транспортировка больного для выполнения первичного ЧКВ, а не выполнения ТЛТ. Последнее обусловлено снижением эффективности и клинических преимуществ ТЛТ с увеличением периода от начала клинических проявлений инфаркта. В таких случаях при позднем обращении больного, по мнению экспертов, допустима более длительная отсрочка вмешательства при транспортировке больного для выполнения первичного ЧКВ.

При наличии требуемого оборудования и имеющего соответствующие навыки медицинского персонала или парамедиков (за рубежом), которые могут оценить изменения электрокардиограммы и передать их для анализа в медицинское учреждение, ТЛТ должна начинаться

на догоспитальном этапе. ТЛТ следует начинать в течение 30 мин после первого контакта с медицинским персоналом. Для больных, которые доставляются в стационар, реально начинать ТЛТ в течение 30 мин (время «дверь-баллон»). Во всех случаях целесообразно использовать препараты, специфично действующие на фибрин [1]. В связи с указанными требованиями очевидно предпочтительное использование тенектеплазы в качестве фибринолитического препарата при лечении больных с ОКСпСТ.

Заключение

Таким образом, «дихотомическое» отношение к использованию ТЛТ при лечении больных с ОКСпСТ неправомерно. Напротив, в настоящее время эксперты предлагают достаточно гибкий алгоритм принятия решения о выборе метода достижения реперфузии у больных с таким типом ИМ. Причем, соответствующее применение ТЛТ или использование фармакоинвазивной тактики, обеспечивающей оптимальные сроки реперфузии, во многих случаях остается единственным подходом к улучшению результатов лечения больных с таким тяжелым и смертельно опасным заболеванием, как ОИМпСТ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Steg P.G., James S.K., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
2. Bonnefoy E., Steg P.G., Boutitie 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.
3. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-292.
4. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A., et al. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
5. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
6. Pinto D.S., Frederick P.D., Chakraborti A.K., et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-21.
7. Boersma E. 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.
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909-45.
9. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K., et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
10. Bjorklund E., Stenestrand U., Lindback J., et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146-52.
11. Van De Werf F., Adgey J., Ardissino D., et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-22.
12. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:673-82.
13. White H.D. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356:2028-30.
14. Danchin N., Coste P., Ferrieres 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.
15. Kalla K., Christ G., Karnik R., et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
16. 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.
17. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
18. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., 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-e140.
19. Armstrong P.W., Boden W.E. Reperfusion paradox in ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2011;155:389-91.
20. Roe M.T., Messenger J.C., Weintraub W.S., et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:254-63.
21. Kaul S., Diamond G.A., Weintraub W.S. Trials and tribulations of non-inferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1986-95.
22. Brouwer M.A., Martin J.S., Maynard C., et al. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (the Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] Randomized Trial). *Am J Cardiol* 1996;78:497-502.
23. Westerhout C.M., Bonnefoy E., Welsh R.C., et al. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J* 2011;161:283-90.
24. Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W., et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253-61.

Поступила: 27.11.2015

Принята в печать: 07.12.2015