

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е.В. Константинова^{1,2}, Н.А. Шостак¹, М.Ю. Гиляров^{2,3}

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²Региональный сосудистый центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115149, Москва, Ленинский проспект, 8;

³кафедра неотложной и профилактической кардиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью и высоким процентом инвалидизации и смертности. Неустраняемая тромботическая окклюзия соответствующей артерии приводит к формированию очага ишемического повреждения в ткани сердца или головного мозга. Экстренная реперфузия способствует уменьшению очага некроза, делает обратимым процесс его формирования, снижает смертность больных. В статье рассматриваются основные направления реперфузионной терапии в лечении больных с острой ишемией миокарда и головного мозга: медикаментозный — с помощью тромболитических препаратов, механический — с помощью первичных интервенционных вмешательств и комбинация этих методов. Каждый способ реперфузии обсуждается с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся рекомендаций, возможностей реальной клинической практики. Дается оценка препарату теноктеплаза с точки зрения его эффективности, безопасности и возможностей быстрого введения, что позволяет применять его в любом стационаре и на догоспитальном этапе. Проведение догоспитального тромболитического лечения максимально «приближает» реперфузионную терапию к пациенту, а значит, способствует сокращению времени до начала реперфузии и спасению максимально большого объема миокарда. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. С позиции доказательной медицины анализируются результаты рандомизированных клинических исследований, изучавших возможности лекарственных и механических методов восстановления кровотока. Обсуждаются причины того, что, несмотря на имеющиеся противопоказания, ограниченную эффективность, риск геморрагических осложнений, тромболитическая терапия остается методом выбора догоспитальной реперфузии и альтернативой первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при невозможности его выполнения в установленные сроки у больных с инфарктом миокарда и единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Описаны преимущества нового — фармакоинвазивного — подхода в лечении больных с острым коронарным синдромом и возможные перспективы его применения в лечении пациентов с ишемическим инсультом. Приводятся и обсуждаются основные результаты крупного исследования STREAM, показавшие, что сочетание раннего догоспитального тромболитического лечения с введением теноктеплазы и последующим ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме в случаях, когда прошло не более 3 ч после появления первых симптомов заболевания и нет возможности выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Установленные недостатки эффективности и безопасности такого метода стимулируют поиск новых подходов и новых фибринолитических препаратов. Теноктеплаза представляется вероятной альтернативой аalteплазы в лечении больных ишемическим инсультом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реперфузия, первичное интервенционное вмешательство, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивный подход, теноктеплаза, клинические исследования, исследование STREAM

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12

CURRENT REPERFUSION THERAPY POSSIBILITIES IN MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIC STROKE

E.V. Konstantinova^{1,2}, N.A. Shostak¹, M.Yu. Gilyarov^{2,3}

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²Moscow Regional Vascular Center, N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department;
8 Leninsky Prospekt, Moscow, 115149, Russia;

³Department of Emergency and Preventive Cardiology, Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bld. 4 Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Myocardial infarction and ischemic stroke remain to be of the greatest medical and social importance because of their high prevalence, disability, and mortality rates. Intractable thrombotic occlusion of the respective artery leads to the formation of an ischemic lesion focus in the tissue of the heart or brain. Emergency reperfusion serves to decrease a necrotic focus, makes its formation reversible, and reduces patient death rates. The paper considers main reperfusion therapy lines: medical (with thrombolytic drugs) and mechanical (with primary interventions) one and their combination in treating patients with acute myocardial and cerebral ischemia. Each reperfusion procedure is discussed in view of its advantages, disadvantages, available guidelines, and possibilities of real clinical practice. Tenecteplase is assessed in terms of its efficacy, safety, and capacities for bolus administration, which allows its use at any hospital and at the pre-hospital stage. Prehospital thrombolysis permits reperfusion therapy to bring much closer to the patient and therefore aids in reducing time to reperfusion and in salvaging as much the myocardial volume as possible. The rapidest recovery of myocardial and cerebral perfusion results in a decreased necrotic area and both improved immediate and late prognosis. The results of randomized clinical trials studying the possibilities of the medical and mechanical methods to restore blood flow are analyzed in the context of evidence-based medicine. The reason why despite the available contraindications, limited efficiency, and the risk of hemorrhagic complications, thrombolytic therapy remains the method of choice for pre-hospital reperfusion, an alternative to primary percutaneous coronary intervention (PCI) if it cannot be carried out in patients with myocardial infarction at the stated time, and the only treatment ischemic stroke treatment that has proven its efficiency and safety in clinical trials is under discussion. The benefits of a novel pharmacoinvasive approach to treating patients with acute coronary syndrome, as well as possible promises for its use to manage patients with ischemic stroke are depicted. The main results of a large STREAM trial, showing that early prehospital thrombolysis in conjunction with tenecteplase administration and subsequent PCI enables effective myocardial reperfusion in patients with ECG ST-segment elevation acute coronary syndrome within 3 hours after the occurrence of the first symptoms of the disease and in the absence of a chance of doing primary PCI within one hour after the first medical contact, are given and discussed. Reperfusion therapy for ischemic stroke now implies the preference of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. The established inadequate efficiency and safety of this technique lend impetus to a search for new approaches and novel fibrinolytic agents. Tenecteplase is a probable alternative to alteplase in treating patients with ischemic stroke.

Key words: myocardial infarction, ischemic stroke, reperfusion, primary intervention, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive approach, tenecteplase, clinical trials, STREAM trial

Введение

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью, высоким уровнем инвалидизации и смертности, тенденцией к «омоложению» в последние годы. В России ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения занимают соответственно 1-е и 2-е места в структуре общей смертности, а инсульт остается главной причиной инвалидизации взрослого населения.

Сопоставление основных этапов ишемического повреждения миокарда и головного мозга

Несмотря на очевидные различия в строении, функции, кровоснабжении сердца и головного мозга при сопоставлении основных этапов ишемического повреждения этих органов можно обнаружить много общих этиологических и патогенетических механизмов. Например, причиной развития инфаркта миокарда и половины всех случаев ишемических инсультов является атеротромбоз кровоснабжающей артерии.

К возникновению острого коронарного синдрома (ОКС) чаще приводит образование тромба над поврежденной атеросклеротической бляшкой в коронар-

ной артерии. При анализе летальных исходов больных ОКС установлено, что примерно в 25 % случаев тромбоз был связан с эрозией эндотелия, а в остальных — с разрывом бляшек. Разрыв бляшки в коронарной артерии обычно происходит в самом слабом месте (плечевой участок), где покрышка наиболее тонкая и самая большая инфильтрация воспалительными клетками. Кроме того, плечевые области покрышки бляшки в наибольшей степени подвергаются нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки высокотромбогенное содержимое ее сердцевины взаимодействует с клетками крови и свертывающей системой, что приводит к окклюзии сосуда и последующему формированию ишемии дистальнее места окклюзии. К развитию атеротромботических инсультов также может приводить разрыв богатых липидами атером, однако в каротидных артериях тромб «смывается» током крови с покрышки бляшки с формированием артерио-артериальных эмболий. Кроме того, причиной ишемического инсульта может быть тромб-эмбол, сформировавшийся в полости сердца [1, 2].

Неустраняемая окклюзия соответствующей артерии приводит к формированию очага ишемического повреждения в ткани сердца или головного мозга. При помощи современных визуализирующих методик

было установлено, что формирование 50 % окончательного объема инфаркта головного мозга происходит в течение первых 90 мин от начала развития инсульта, 80 % — в течение 360 мин, в связи с чем первые 3–6 ч получили название терапевтического окна, внутри которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными. Такая же линейная зависимость между временем, прошедшим от начала прекращения кровотока в инфаркт-зависимой артерии, и объемом очага повреждения прослеживается при инфаркте миокарда: к концу первого часа формируется 20 % окончательного объема некроза, к концу второго — 50 %, к концу четвертого — 80 % [3, 4].

Методы реперфузионной терапии: сравнительная характеристика

Закономерно первоочередной задачей лечения больного инфарктом миокарда и ишемическим инсультом является быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт- или инсульт-зависимой артерии, что предотвращает дальнейшее развитие и распространение зоны повреждения.

В настоящее время существуют только 2 метода реперфузии: медикаментозный — с помощью тромболитических препаратов и механический — с помощью первичных интервенционных вмешательств или та или иная комбинация этих методов. В каждом конкретном случае врач выбирает способ реперфузии с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся Рекомендаций, накопленного опыта, возможностей лечебного учреждения и транспортировки больного.

К преимуществам тромболитической терапии (ТЛТ) относятся простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, большой опыт проведения в реальной клинической практике, возможность ее применения в любом стационаре, а у больных с инфарктом миокарда — и на догоспитальном этапе, что позволяет существенно сократить время до начала реперфузионной терапии. К недостаткам ТЛТ следует отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая развитие геморрагического инсульта у 0,4–0,7 % больных инфарктом миокарда. У пациентов с ишемическим инсультом при проведении ТЛТ существует риск развития такого грозного осложнения, как симптомная геморрагическая трансформация очага ишемического повреждения головного мозга, нередко приводящего к гибели пациента. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания, особенно у больных с ишемическим инсультом. Необходимо отметить, что ожидаемого эффекта от проведения ТЛТ удается достичь не всегда: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80 % случаев (в зависимости от используемого препарата) у больных инфарктом миокарда и в 40–60 % случаев у больных ишемическим инсультом. После проведения ТЛТ

могут также наблюдаться ранние (в первые сутки — у 5–10 % больных) и поздние (у 30 % больных) повторные окклюзии коронарных артерий [3]. Частота реокклюзий при проведении ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом к настоящему моменту не определена, но имеются данные, что менее чем у половины пациентов с инсультом спустя 24 ч после введения фибринолитика имела место полная реканализация в окклюзированном сосуде [5].

Методом выбора механической реперфузии у больных инфарктом миокарда является баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии. Альтернативой фибринолизису у больных с ишемическим инсультом является механическая тромбоэмбоэкстракция, выполняемая при помощи специальных устройств, позволяющих проводить тромбоэктомию, аспирацию или эндоваскулярное разрушение тромба или устанавливать временный эндоваскулярный шунт.

К преимуществам механических методов реперфузии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) относится более эффективное восстановление проходимости окклюзированных артерий (95–98 %), меньшая частота ранних и поздних реокклюзий, меньшая частота геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [5]. У больных ишемическим инсультом убедительных данных о наличии преимуществ первичных интервенционных методов по сравнению с ТЛТ с позиций доказательной медицины пока не получено [6].

Согласно современным рекомендациям, у больных с ИМпST на ЭКГ первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 ч от начала заболевания при условии, что оно может быть выполнено в первые 120 мин от момента первого врачебного контакта опытным врачом-ангиохирургом [7, 8].

Попытки выполнять всем пациентам с ИМпST первичное ЧКВ для восстановления кровотока пока не удалось даже в странах Западной Европы и США, в России же возможности его применения еще более ограничены. Стремление любой ценой выполнить пациенту ЧКВ, переведя его в лечебное учреждение, которое имеет такую возможность, приводит к парадоксальному результату — отказу от проведения тромболизиса в разумные сроки, а следовательно, к задержке проведения реперфузии.

Таким образом, ТЛТ остается методом выбора реперфузионной терапии и должна быть проведена всем пациентам с ИМпST в первые 12 ч от начала заболевания при невозможности выполнения первичного ЧКВ в установленные Рекомендациями сроки (класс рекомендаций IA) [7, 8].

У больных с ишемическим инсультом эффективность и безопасность интра- и экстракраниальной

ургентной ангиопластики и/или стентирования достаточно не исследованы и системная (внутривенная) ТЛТ является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности (класс рекомендаций IA) [9, 10].

История тромболитической терапии при острой ишемии миокарда и головного мозга

Любопытно, что первые работы, в которых ТЛТ была предложена как метод лечения инфаркта миокарда и ишемического инсульта, были независимо опубликованы в 1958 г. [11, 12].

Дальнейшее изучение ТЛТ как метода лечения ишемического инсульта было ограничено долгие годы ввиду невозможности четкой клинической дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением головного мозга и внутримозговым кровоизлиянием, являющимся противопоказанием к проведению тромболиза. В 90-е годы XX века, когда в клинической практике стали широко использоваться компьютерные томографы и была показана высокая эффективность ТЛТ при инфаркте миокарда, данный метод обрел актуальность и при ишемическом инсульте.

У больных инфарктом миокарда эффективность и безопасность ТЛТ изучались в большом количестве исследований, результаты которых позволили судить о наличии показаний, противопоказаний, оптимальных сроках проведения фибринолиза, преимуществах и недостатках конкретных тромболитических (фибринолитических) препаратов.

Фибринолитики различаются по механизмам действия и селективности воздействия на фибрин. Прямым активатором пламиногена является альтеплаза (рекомбинантный тканевый активатор пламиногена). Применение альтеплазы изучалось в ряде клинических исследований, результаты которых позволили рекомендовать ее для лечения пациентов как с ИМпСТ, так и с ишемическим инсультом.

Тенектеплаза была создана с применением рекомбинантной ДНК-технологии как производное альтеплазы путем замены 3 аминокислотных последовательностей в молекуле ДНК. Создание тенектеплазы было обусловлено стремлением получить препарат, сохраняющий достоинства альтеплазы, но не имеющий некоторых ее недостатков. Полученные структурные особенности препарата оказались удачными с точки зрения его безопасности, эффективности и простоты применения.

Преимущества тенектеплазы по эффективности, безопасности и возможности болюсного введения

Тенектеплаза обладает наибольшей специфичностью (селективностью) к фибрину не только по сравнению с альтеплазой, но и по сравнению с другими молекулами, используемыми в клинической практике. Высокая специфичность к фибрину ассоциирована

с меньшим риском тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается пламиноном на фибриновом субстрате, что позволяет избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α_2 -антиплазмина. Тенектеплаза более устойчива к влиянию ингибитора активатора пламиногена I типа (PAI-1). Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании альтеплазы [13].

По сравнению с альтеплазой тенектеплаза имеет более низкий клиренс из плазмы крови, т.е. больший период полувыведения, что позволяет применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии.

Время является ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. Для того чтобы максимально «приблизить» реперфузионную терапию к пациенту, а значит, уменьшить время до реперфузии и спасти максимально больший объем миокарда, необходимо провести ТЛТ на догоспитальном этапе. В одном из первых исследований, посвященном изучению эффективности догоспитального тромболиза, было показано, что при проведении его больным ИМпСТ госпитальная смертность составила 3,3 %, тогда как при проведении ТЛТ в стационаре — 8 %, а при отсутствии реперфузионной терапии — 12,2 %, однолетняя выживаемость больных составила 94, 89 и 79 % соответственно [14].

Для практического широкого внедрения догоспитального тромболиза необходимо наличие препарата с возможностью болюсного введения, такого как тенектеплаза.

Данные рандомизированных клинических исследований

В ряде клинических исследований (TIMI-10A, TIMI-10B, ASSENT 1, ASSENT 2) изучалась эффективность и безопасность тенектеплазы у больных ИМпСТ. Было показано, что тенектеплаза не уступала по эффективности альтеплазе, при этом обладая преимуществом по способу введения. Результаты исследования ASSENT 2 показали и другие преимущества тенектеплазы — снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности, зарегистрированное в течение года наблюдения [15–17].

Возможность дальнейшего повышения эффективности тенектеплазы за счет применения дополнительной терапии была изучена в исследованиях ASSENT 3, ASSENT 3 PLUS, ENTIRE-TIMI 23, INTEGRITI [18–21]. В исследованиях ASSENT 3, ASSENT 3 PLUS, ENTIRE-TIMI 23 была показана польза дополнитель-

ного назначения эноксапарина при введении теноктеплазы и преимущества такой комбинации перед дополнительным назначением нефракционированного гепарина. Добавление к терапии теноктеплазой антагонистов гликопротеиновых рецепторов IIb–IIIa, по результатам исследований ASSENT 3, ENTIRE-TIMI 23 и INTEGRITI, сопровождалось увеличением риска тяжелых кровотечений у больных ИМпСТ.

У больных ишемическим инсультом, согласно рекомендациям Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), Европейской инсультной организации (European Stroke Organization – ESO) и Американской инсультной ассоциации (American Stroke Association – ASA), ТЛТ является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии.

Однако догоспитальная ТЛТ у больных с инсультом не проводится, так как до ее начала необходимо выполнить нейровизуализацию и исключить противопоказания к ее проведению. Доказанная эффективность ТЛТ при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта позволяет рекомендовать уточнять причину его развития после решения вопроса о назначении реперфузионной терапии. Согласно существующим Рекомендациям, системный тромболизис у больных ишемическим инсультом должен быть выполнен с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Эффективность и безопасность альтеплазы при остром ишемическом инсульте изучались в ряде крупных рандомизированных исследований: NINDS, ECASS I, ECASS II, ECASS III, EPITHET и др. [22–26]. Несмотря на установленную в них эффективность рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, имеются данные, что менее половины пролеченных больных с окклюзией крупной мозговой артерии имели признаки реканализации в инсульт-связанном сосуде после ТЛТ и через 24 ч наблюдения. Даже после своевременно проведенной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена до 40 % больных ишемическим инсультом остаются тяжело инвалидизированы или погибают. Накапливается все больше данных, что применение альтеплазы может сопровождаться некоторыми специфическими негативными эффектами для ишемизированного участка головного мозга – его геморрагической трансформацией и отеком, прежде всего за счет способности альтеплазы активировать матриксные металлопротеиназы (ММП). Экспериментальные данные показали, что применение ингибитора ММП до введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена крысам с ишемическим инсультом сопровождалось достоверным снижением частоты отека мозга и геморрагической трансформации [27, 28].

Все перечисленное диктует необходимость поиска новых возможностей ТЛТ у больных ишемическим инсультом. Все чаще высказываются мнения, что воз-

можной альтернативой альтеплазе будет теноктеплаза с учетом ее профиля безопасности и удобства применения. При моделировании ишемического инсульта у животных ТЛТ теноктеплазой сопровождалась более быстрой и стойкой реперфузией, чем ТЛТ альтеплазой в эквивалентных дозах, с меньшей частотой геморрагической трансформации очага повреждения [29].

Пилотное клиническое исследование продемонстрировало, что применение теноктеплазы у 88 больных с ишемическим инсультом не сопровождалось дозозависимым увеличением частоты геморрагической трансформации ишемического очага при применении теноктеплазы в дозе от 0,1 до 0,4 мг/кг [30]. Попытка применить в лечении больных ишемическим инсультом дозу теноктеплазы, привычную для больных ИМпСТ (0,5 мг/кг), оказалась неудачной, так как частота геморрагических осложнений возрастала, а дополнительных преимуществ не наблюдалось [31].

В дальнейшем стало очевидно, что помимо дозы препарата на эффективность и безопасность ТЛТ у больных ишемическим инсультом влияет выбор критериев отбора пациентов. Наиболее перспективно восстановление кровотока в тех случаях, когда зона пенумбры («ишемической полутени», в которой снижен уровень кровотока, однако в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют функциональные, но не структурные изменения) превышает ядерную зону ишемического инсульта («сердцевину»). Согласно современным рекомендациям, преобладание зоны пенумбры над зоной некроза более 20 % (mismatch-несоответствие) является показанием для проведения ТЛТ.

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности теноктеплазы 0,1 мг/кг ($n = 25$), теноктеплазы 0,25 мг/кг ($n = 25$) и альтеплазы 0,9 мг/кг ($n = 25$) в 6-часовом терапевтическом окне. Реперфузионную терапию получали больные с mismatch-несоответствием по данным перфузионной компьютерной томографии (КТ) и окклюзией инсульт-связанного сосуда по данным КТ-ангиографии. После ТЛТ теноктеплазой у больных с инсультом наблюдалось более быстрое и полное восстановление кровотока в артерии, более выраженный регресс неврологического дефицита и меньшее число геморрагических осложнений [32].

С 2012 г. началось крупное открытое проспективное рандомизированное исследование NOR-TEST (The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial), целью которого явилось сопоставление эффективности и безопасности ТЛТ альтеплазой и теноктеплазой у больных ишемическим инсультом. Окончание этого исследования намечено на осень 2016 г. Возможно, его результаты позволят рекомендовать более широкое применение теноктеплазы в клинической практике как эффективного, безопасного и удобного в при-

менении препарата ТЛТ при развитии ишемического инсульта [33].

Установленные преимущества и перспективы фармакоинвазивной стратегии

У больных ИМпСТ жесткие временные требования начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда обуславливают необходимость применения ТЛТ в тех случаях, когда нет возможности в адекватные сроки провести ЧКВ. Несмотря на некоторые логистические сложности, связанные с территориальными, транспортными, организационными и финансовыми особенностями в некоторых странах, включая Российскую Федерацию, в настоящее время применение ЧКВ становится все более доступным, хотя и не всегда в первые часы заболевания. В связи с этим представлялось целесообразным использование обоих методов реперфузии: проведение догоспитального тромболизиса с применением удобной в использовании тенектеплазы (позволяет получить выигрыш во времени) с последующим ЧКВ для достижения стойкого эффекта реперфузии.

Такой подход, получивший название фармакоинвазивной стратегии, был применен в ряде клинических исследований. В то время как результаты нескольких сравнительно небольших исследований (CAPITAL-AMI, WEST, GRACIA-2, NORDISTEMI) подтвердили эффективность и безопасность фармакоинвазивного подхода в лечении больных ИМпСТ, результаты крупного исследования ASSENT 4 PCI поставили вопрос о целесообразности такого подхода [34–38]. Последующий анализ и обсуждение полученных во всех указанных исследованиях результатов позволили предполагать, что краеугольным камнем успеха фармакоинвазивной стратегии является выбор оптимального интервала времени между введением тромболитика и выполнением ЧКВ у больных после эффективного системного тромболизиса. В перечисленных клинических исследованиях среднее время с момента инъекции тенектеплазы до ЧКВ составило: в исследовании CAPITAL-AMI – 84 мин, GRACIA-2 – 3–12 ч, NORDISTEMI – 163 мин, ASSENT 4 PCI – 104 мин, в исследовании WEST ЧКВ выполнялось в течение первых суток. Среди перечисленных исследований, в которых была показана эффективность фармакоинвазивного подхода, только в исследовании CAPITAL-AMI интервал времени тромболизис–ЧКВ был коротким, однако и результаты этого исследования показали снижение только частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии и отсутствие положительного влияния на летальность, частоту инсультов или больших кровотечений. Полученные данные клинических исследований, и прежде всего ASSENT 4 PCI, позволили рекомендовать проведение

ЧКВ не ранее чем через 100 мин после предшествующей ТЛТ.

В связи с отсутствием ответа на вопрос, обеспечивает ли догоспитальный тромболизис в сочетании со своевременным ЧКВ результат для пациента с ИМпСТ, сопоставимый с результатом первичного ЧКВ в ранние сроки заболевания, было организовано и проведено крупное открытое проспективное рандомизированное исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) с участием 1892 пациентов с ИМпСТ [39]. Целью исследования STREAM стало сравнение 2 реперфузионных стратегий в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных ИМпСТ, для которых нет возможности незамедлительно выполнить первичное ЧКВ, и уточнение возможностей применения фармакоинвазивного подхода. В исследование включались пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ в течение 3 ч после появления симптомов, которым невозможно было сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: 1) первичное ЧКВ; 2) догоспитальная ТЛТ с помощью внутривенного болюсного введения тенектеплазы в комбинации с клопидогрелем и эноксапаринном с последующим ЧКВ. При наличии признаков неэффективного тромболизиса больным 2-й группы выполняли «спасительное» ЧКВ. При эффективной ТЛТ ЧКВ выполняли через 6–24 ч после введения тенектеплазы. Медиана времени от появления симптомов до первого медицинского контакта не различалась в обеих группах. Медиана времени от начала симптомов до реперфузии – ТЛТ или ЧКВ составила 100 и 178 мин соответственно. Проведение «спасительного» ЧКВ в группе ТЛТ потребовалось 36,3 % пациентов, остальным пациентам коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после ТЛТ. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или повторный инфаркт миокарда, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 (12,4 %) из 939 пациентов в группе ТЛТ и 135 (14,3 %) из 943 в группе первичного ЧКВ. В группе ТЛТ возникло больше внутричерепных кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0 % по сравнению с 0,2 %; $p = 0,04$). После того как 21 % запланированных больных были включены в исследование, была принята поправка к Протоколу исследования, согласно которой доза тенектеплазы у больных в возрасте 75 лет и старше была уменьшена наполовину. После коррекции дозы тенектеплазы у пациентов 75 лет и старше частота внутричерепных кровоизлияний в группе ТЛТ составила 0,5 % против 0,3 % ($p = 0,045$) в группе ЧКВ. Частота невнутричерепных кровотечений в 2 группах лечения не различалась.

Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы в сочетании с современными антитромботическими препаратами и последующей своевременной ангиографией и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных ИМпСТ, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболизис при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений.

В 2004 г. в журнале Stroke была опубликована лекция J.P. Broderick, представленная на чтениях, посвященных памяти Уильяма Фейнберга. J.P. Broderick, в частности, сказал: «Прогресс в лечении острого инсульта, вероятнее всего, будет следовать теми же путями, что и в кардиологии... Лечение острого ишемического инсульта в 2025 г. будет во многом напоминать лечение инфаркта миокарда» [40]. Невозможно не заметить, что уже сейчас применяются многие общие подходы и одни и те же группы препаратов в лечении и вторичной профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта: антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тромболитики. При этом путь развития реперфузионной терапии в острой сосудистой патологии сердца и головного мозга также имеет очевидные параллели.

В настоящее время разрабатывается стратегия, при которой ТЛТ у больных ишемическим инсультом комбинируется с механической тромбэктомией, в том числе в тех случаях, когда окклюзирована магистральная церебральная артерия, а ТЛТ оказалась неэффективной.

Опубликованные в 2013 г. результаты исследования по сравнению 2 стратегий реперфузионной терапии у больных ишемическим инсультом: ТЛТ альтеплазой и ТЛТ альтеплазой с последующим выполнением эндоваскулярного вмешательства не показали существенных различий между группами по выживаемости и частоте геморрагических осложнений [41]. Однако, учитывая противоречивый опыт и сложности исследования фармакоинвазивной стратегии у больных

ИМпСТ, представляется необходимым воздержаться от окончательных выводов до получения результатов других исследований, в частности продолжающегося исследования NOR-TEST, в котором часть пациентов с ишемическим инсультом проходит bridging therapy — внутриартериальный тромболизис с последующей механической эмболектимией.

Заключение

Таким образом, несмотря на имеющиеся противопоказания, ограниченную эффективность, риск геморрагических осложнений у больных ИМпСТ, ТЛТ остается методом выбора догоспитальной реперфузии, альтернативой ЧКВ при невозможности его выполнения в установленные сроки и единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

В лечении больных ИМпСТ стремление объединить преимущества по времени, которые предоставляет ТЛТ на догоспитальном этапе, и полный стойкий эффект реперфузии, достигаемый во время ЧКВ, привели к созданию фармакоинвазивного подхода. Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы и последующим ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных ИМпСТ, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболизис при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений.

Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Установленные недостатки эффективности и безопасности такого метода стимулируют поиск новых подходов и новых фибринолитических препаратов. Вероятной альтернативой альтеплазы в лечении больных ишемическим инсультом может оказаться тенектеплаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В. и др. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности механизмов реализации ишемического повреждения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(S20):3–10. [Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Konstantinova E.V. et al. Atherothrombosis of carotid and coronary vessels: peculiarities of mechanisms of ischemic damage implementation. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Neuroscience and Psychiatry Journal 2007;107(S20):3–10. (In Russ.)].
2. Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B. et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. Stroke 2007;38(10):2698–705.
3. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. В кн.: Руководство по кардиологии в 4 т. Т. 3. Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. С. 155–382. [Ruda M.Ya., Shakhnovich R.M. Acute coronary syndrome. In: Manual of cardiology in 4 volumes. Vol. 3. Ed. by

- Acad. E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014. Pp. 155–382. (In Russ.).
4. Hill M.D., Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. *Lancet* 1998;352 Suppl 3: S11110–4.
 5. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. Acute ischemic stroke. *Neurology* 2009;72(10):915–21.
 6. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10):914–23.
 7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569–619.
 8. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, 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(4): e78–140.
 9. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Dis* 2008;25(5):457–507.
 10. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al.; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647–52.
 11. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E., Sherry S. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. *Trans Assoc Am Physician* 1958;71:287–96.
 12. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. *J Am Med Assoc* 1958;167(14):1705–9.
 13. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2001;21(2):207–17.
 14. Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. *Circulation* 2004;110(14):1909–15.
 15. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997;95(2):351–6.
 16. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998;98(25):2805–14.
 17. Sinnaeve P., Alexander J., Belmans A. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146(1):27–32.
 18. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605–13.
 19. Antman E.M., Louwrenburg H.W., Baars H.F. et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105(14):1642–9.
 20. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(2):135–42.
 21. Giugliano R.P., Roe M.T., Harrington R.A. et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1251–60.
 22. Demchuk A.M., Hill M.D., Barber P.A. et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36(10):2110–5.
 23. Fiorelly M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort. *Stroke* 1999;30(11):2280–4.
 24. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke* 2006;37(4):973–8.
 25. de Los Rios la Rosa F., Khoury J., Kissela B.M. et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke* 2012;43(6):1591–5.
 26. Picanço M.R., Christensen S., Campbell B.C. et al. Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes. *Int J Stroke* 2014;9(3):266–9.
 27. Ning M., Furie K.L., Koroshetz W.J. et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology* 2006;66(10): 1550–5.
 28. Copin J.C., Merlani P., Sugawara T. et al. Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats. *Exp Neurol* 2008;213(1):196–201.
 29. Chapman D.F., Lyden P., Lapchak P.A. et al. Comparison of TNK with wild-type tissue plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model. *Stroke* 2001;32(3): 748–52.
 30. Haley E.C. Jr., Lyden P.D., Johnston K.C. et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36(3):607–12.
 31. Haley E.C. Jr., Thompson J.L., Grotta J.C. et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke* 2010;41(4):707–11.
 32. Parsons M., Spratt N., Bivard A. et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2012;366(12):1099–107.
 33. Logallo N., Kvistad C.E., Nacu A. et al. The Norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST): randomised controlled trial of tenecteplase vs. alteplase in acute ischaemic stroke. *BMC Neurology* 2014; 14:106.
 34. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):417–24.
 35. Armstrong P.W.; WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27(13): 1530–8.
 36. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28(8):949–60.
 37. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M. et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided

management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55(2):102–10.

38. 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(9510):569–78.

39. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160(1):30–5.e1.

40. Broderick J.P., William M. Feinberg
Lecture: stroke therapy in the year 2025:
burden, breakthroughs and barriers
to progress. *Stroke* 2004;35(1):
205-11.

41. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368(10): 893–903.



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



**Книги и наши издания
можно заказать и приобрести
в редакции по адресу:**

**г. Москва, Каширское ш., 24,
стр. 15**

и по телефону:

+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:

abv@abvpress.ru