

11. Шляхто Е. В., Галагудза М. М., Нифонтов Е. М. и др. // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 4. – С. 148–156.
12. Pillutla P., Hwang Y. C., Augustus A., et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2005. – № 288. – P. 1229–1235.
13. Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. // Physiol. Rev. – 2005. – № 85. – С. 1093–1129.
14. Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. // Physiol. Rev. – 2005. – № 85. – P. 1093–1129.
15. Van Bilsen M., Smeets P. J., Gilde A. J., et al. // Cardiovasc. Res. – 2004. – № 61 (2). – P. 218–226.

## ДОГОСПИТАЛЬНАЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Е. А. Сузук, И. Ю. Колесникова, И. П. Сапрыкин, С. И. Краюшкин*

**Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолГМУ**

Во всем мире ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ) являются ведущей причиной смерти. Каждый год от ИБС умирают более 7 млн человек, что составляет около 13 % от всех причин смерти [25, 30]. Заболеваемость ОИМ в Европейских странах составляет 90–312 случаев на 100 тыс. населения, на ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ (ОИМспСТ) приходится 40–142 случая на 100 тыс. населения [32], в России показатель ежегодной заболеваемости ОИМ составляет 198–302 случая на 100 тыс. населения [1]. В последние годы достигнут значительный прогресс в снижении смертности от ОИМ [16, 19], тем не менее, внедрение прогрессивных методов лечения ОИМ, в целом, и ОИМспСТ, в частности, остается актуальной задачей.

ОИМ с патофизиологической точки зрения определяется как состояние, связанное с гибелью кардиомиоцитов по причине длительной ишемии. После прекращения кровотока гибель клеток не происходит немедленно, требуется определенный период времени, при этом полный некроз клеток в зоне риска происходит через 2–4 часа или даже дольше, в зависимости от наличия коллатерального кровоснабжения, полноты окклюзии сосуда, чувствительности клеток к ишемии, их потребности в кислороде и питательных веществах [28]. Восстановление кровотока в окклюзированной артерии может радикально изменить как патоморфологическую

картину ОИМ, так и клинические исходы. В настоящее время термин ОИМ рекомендуется использовать при наличии доказательства некроза миокарда в клиническом контексте, соответствующем острой ишемии миокарда [28]. При выполнении таких условий ОИМ может быть диагностирован при наличии повышения и/или снижения уровней биомаркеров повреждения миокарда (предпочтительно сердечных тропонинов) с достижением хотя бы одного значения, превышающего 99 % верхнего референсного лимита лаборатории, в сочетании, по меньшей мере, с одним из перечисленных признаков:

- симптомы ишемии миокарда;
- новые или предположительно новые значимые изменения сегмента ST или зубца T ЭКГ, или появление блокады левой ножки пучка Гиса;
- развитие патологических зубцов Q ЭКГ;
- визуализация новой потери жизнеспособного миокарда или появление новых региональных нарушений сократимости стенок;
- обнаружения внутрикоронарных тромбов при ангиографии или аутопсии.

В клиническом контексте ОИМспСТ выставляется пациентам, имеющим симптомы ишемии миокарда в сочетании со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ, большинство таких пациентов также имеют типичный подъем уровня биомаркеров некроза миокарда и без лечения прогрессируют в Q-образующий ОИМ.

В прошлом, Q-образующий ОИМ рассматривался как синоним трансмурального инфаркта, однако более поздние исследования показали, что формирование зубца Q в большей степени зависит от размера зоны инфаркта, нежели от глубины поражения [8]. Поэтому с тактической точки зрения целесообразнее выделение ОИМспST в контексте острых коронарных синдромов (ОКС), что позволяет принимать грамотные терапевтические решения при ограниченных диагностических ресурсах. Концепция ОКС позволяет считать, что при возникновении стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ имеет место окклюзия эпикардиальной инфаркт-связанной артерии [10] и таким пациентам показано срочное восстановление ее проходимости.

Следовательно, стандартная ЭКГ в 12 отведениях является ключевым моментом в принятии клинических решений и согласно рекомендациям ESC ЭКГ должно быть зарегистрировано как можно скорее после первого контакта пациента с медицинским персоналом, возможная задержка не должна превышать 10 минут [25].

Немедленно при прекращении антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии в зоне ее кровоснабжения миокард теряет способность к адекватному сокращению. Но гистологические признаки повреждения развиваются только 6–12 часов спустя окклюзии, а гистохимические признаки могут быть обнаружены уже через 2–3 часа (рис. 1) [10].

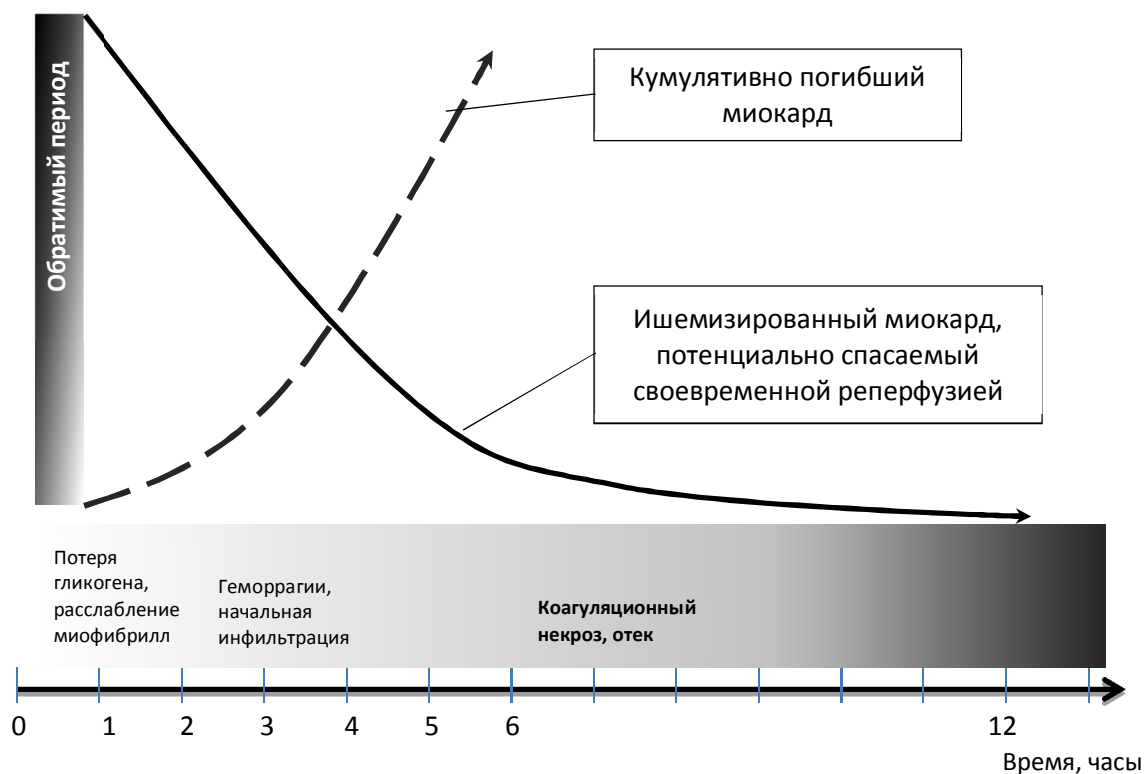


Рис. 1. Схема последовательности изменений в миокарде с течением времени после полной окклюзии коронарного сосуда

Восстановление кровотока в первые 20 минут от момента окклюзии может привести к практически полному восстановлению миокарда и предупреждению развития некроза, реперфузия в первые часы позволяет минимизировать зону некроза и восстановить сократимость большинства кардиомио-

цитов в зоне кровоснабжения инфаркт-связанной артерии (рис. 2). Очевидно, что основной целью эффективного лечения пациентов с ОИМспST является возможно скорейшее восстановление кровотока, для чего требуется перенесение части терапевтических мероприятий на догоспитальный этап.

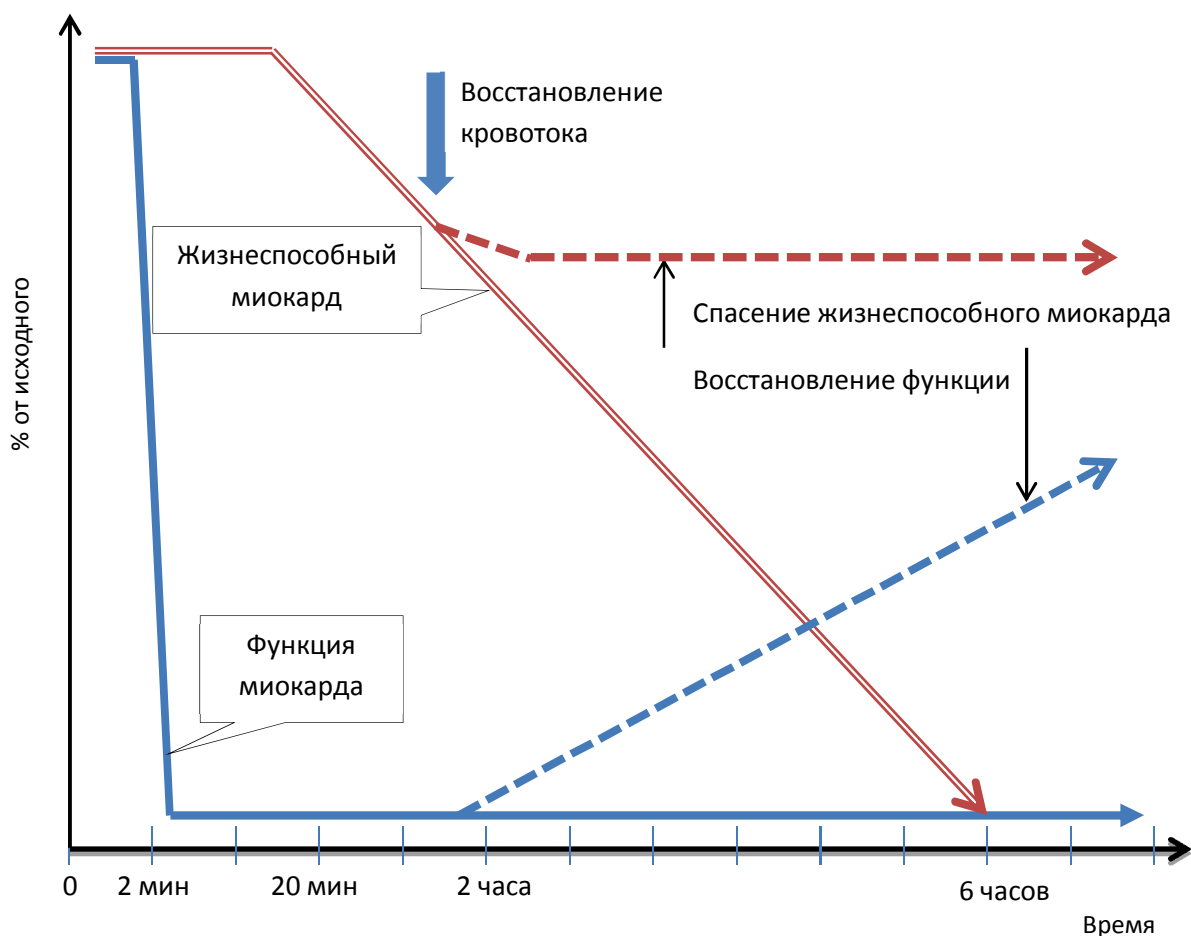


Рис. 2. Схематическое представление динамики изменения жизнеспособности миокарда и его функции во время развивающегося острого инфаркта миокарда и потенциальная обратимость при своевременном восстановлении кровотока

Принципиально, восстановление кровотока в инфаркт-связанном сосуде возможно осуществить механическим путем – при хирургическом вмешательстве, выполняемом во время катетеризации коронарных артерий при ангиографическом контроле (чрескожное вмешательство – ЧКВ) или методом фармакологической реперфузии (тромболитическая терапия – ТЛТ). В контролируемых клинических испытаниях было показано, что первичное ЧКВ является предпочтительным методом реперфузии при ОИМспST [25], однако только в том случае если хирургическое вмешательство может быть выполнено своевременно, с минимальными задержками, опытным хирургом, который выполняет не менее 75 процедур ЧКВ в год, в составе бригады, которая выполняет не менее 200 процедур в год [10]. Хирургическая служба должна быть доступна круглосуточно и ежедневно, чтобы стать компонентом системы оказания

экстренной помощи. Если ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 минут после первичного контакта с медицинским персоналом, следует рассмотреть выполнение процедуры ТЛТ, особенно, если ТЛТ может быть осуществлена персоналом бригады скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе в течение первых 2 часов после дебюта симптомов [10].

Для разрушения образовавшихся тромбов используются фибринолитические препараты, к которым относятся стрептокиназа (СК), урокиназа (УК), рекомбинантный активатор тканевого плазминогена – альтеплаза (АТ), рекомбинантные производные АТ – ретеплаза (РТ) и тенектеплаза (ТТ). Все эти препараты действуют превращая проэнзим плазминоген в активный фермент плазмин. Существует два пула плазминогена – циркулирующий и связанный с фибрином. Активаторы плазминогена, которые действуют преимущественно

на профермент, связанный с фибрином, называют «фибрин-специфическими», неспецифические активаторы плазминогена действуют на оба пула. Активация циркулирующего плазминогена может приводить

к «системному лизису», сопровождающемуся побочными эффектами. АТ и ее производные являются фибрин-специфическими, в то время как СК и УК – нет (табл. 1).

*Таблица 1*

**Сравнительная характеристика препаратов фибринолитического действия**

Показатели	Стрептокиназа	Урокиназа*	Проурокиназа (саруплаза)	Альтеплаза	Ретеплаза*	Тенектеплаза
Доза	1,5 млн ЕД за 30–60 мин	2–3 млн ЕД за 60–90 мин	До 6 млн ЕД за 60 мин	До 100 мг за 90 мин	2 введения по 10 ЕД	30–50 мг (по массе тела)
Болюс	Нет	Да	Да	Нет	Да	Да
Иммуногенность	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая	Низкая
Аллергические реакции	Частые	Редкие	Редкие	Редкие	Редкие	Редкие
Системное разрушение фибриногена	Выраженное	Выраженное	Умеренное	Небольшое	Умеренное	Минимальное
Открытие артерии через 90 минут	≈50 %	≈60 %	≈75 %	≈75 %	≈75 %	≈75 %
Возможность использования антикоагулянтов	Ограниченные	–	Да	Да	Да	Да
Цена**	\$	\$	\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$\$	\$\$\$\$\$
Торговые наименования в РФ	Стрептокиназа, Эберкиназа, Тромбофлюкс	–	Пулолаза	Актилизе	–	Метализе

\* Не одобрены в РФ для лечения острого инфаркта миокарда.

\*\* Цена относительно цены препарата стрептокиназы, которая принята за единицу.

СК, в отличие от других активаторов плазминогена, не является сама ферментом и не способствует непосредственно превращению плазминогена в плазмин. СК формирует комплекс с плазминогеном, который претерпевает конформационные изменения, в результате чего приобретает способность конвертировать другие молекулы плазминогена в плазмин. Комплекс СК-плазминоген способен активировать достаточное количество циркулирующего плазмина, чтобы нивелировать естественную антифибринолитическую активность крови. После введения СК возможно образование антител к ней, также антитела к СК могут обнаруживаться после перенесенной стрептококковой инфекции. Антитела могут уменьшить фибринолитиче-

скую активность СК. Аллергические реакции отмечаются примерно в 5 % случаев введения СК и проявляются как сыпь, лихорадка, ознобы, редко встречаются анафилактические реакции. Часто наблюдается транзиторная гипотензия, вероятно как следствие высвобождения брадикинина под влиянием плазмина. Гипотензия обычно хорошо отвечает на введение жидкостей или малых доз вазопрессоров. Начальные попытки внутривенного введения СК в 50–60 годах XX века оказались неудачными, но после исследований Е. И. Чазова и соавт. (1976) и К. Т. Rentrop и соавт. (1979) с внутрикоронарным введением СК, был разработан протокол, предусматривающий инфузию в дозе 1500000 ЕД в течение 30–60 минут. Первым крупным

рандомизированным контролируемым клиническим испытанием (РКИ) СК при ОИМ было исследование ISAM у 1741 пациента (1986 год), которое не выявило значимых различий в смертности пациентов. В исследовании GISSI-1 (1986 год) приняло участие 11712 пациентов с ОИМ продолжительностью менее 12 часов и СК продемонстрировала снижение летальности на 18 %, причем была отмечена наглядная зависимость от сроков начала терапии – если СК вводилась в течение первого часа, то снижение смертности составило 47 %, а после 6 часов никакого преимущества лечения СК не наблюдалось. В РКИ ISIS-2 (1988 год) приняло участие 17187 пациентов, и было продемонстрировано значимое уменьшение летальности при использовании СК, особенно в комбинации с аспирином – снижение на 39 %.

АТ – рекомбинантная форма одноцепочечного тканевого активатора плазминогена с молекулярной массой 68000. Плазмин воздействует на АТ, превращая ее в двухцепочечную форму. АТ взаимодействует с фибрином посредством *finger (F)* домена и имеет аффинность к фибрину намного выше, чем к фибриногену. Соответственно, каталитическая активность АТ в присутствии фибрина на несколько порядков выше, чем в присутствии фибриногена. Однако продукт распада фибрина также может стимулировать плазминогенную активность АТ, в результате происходит не только тромболитический, но и разрушение фибриногена, накопление продуктов распада фибриногена может быть ассоциировано с повышенным риском кровотечений. АТ начала изучаться при ОИМ с 80-х годов XX века, первое РКИ было опубликовано в 1984 году. Применение АТ приводит к более эффективному открытию окклюзированных коронарных артерий, нежели СК. Изучению АТ было посвящено несколько исследований групп ТАМІ (Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction) и ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Группа ТАМІ провела 10 исследований с различными терапевтическими режимами АТ и УК, параллельно группа ТІМІ исследовала АТ и СК. В целом, отмечено превосходство АТ над СК в отношении открытия окклюзированной артерии. РКИ ASSET изучило влияние АТ на смертность у 5013 пациентов с продолжительностью симптомов ОИМ менее 5 часов. Паци-

енты получали гепарин, но не аспирин. Оказалось, что АТ снижала смертность на 26 %. В исследовании LATE приняли участие 5711 пациентов с симптомами ОИМ, продолжительностью от 6 до 24 часов. Значимое снижение смертности обнаружено при продолжительности симптомов менее 12 часов – уменьшение на 26 %. В РКИ GISSI-2 введение АТ в течение 3 часов не продемонстрировало превосходства на СК в отношении снижения смертности от ОИМ, напротив, РКИ GUSTO-I, в котором изучался ускоренный режим введения АТ (две трети дозы за 30 минут), показало снижение смертности в сравнении со СК с 7,3 до 6,3 %.

УК – продукт культуры клеток почек, представляет собой двухцепочечную сериновую протеазу с молекулярным весом 34000. УК непосредственно конвертирует плазминоген в плазмин и в отличие от СК не иммуногенна, следовательно, аллергические реакции весьма редки. УК может вызывать системный лизис, так как действует на оба пула плазминогена. Проурокиназа (проУК) является рекомбинантным одноцепочечным производным УК, обладающим большей фибринспецифичностью. В отношении УК не было проведено ни одного исследования, оценивавшего влияние на смертность. Открытие инфаркт-связанной артерии УК сопоставимо со СК, но, в отличие от СК, УК не получила одобрения регуляторных органов для лечения ОИМ. Опубликовано несколько сравнительных исследований проУК со СК и АТ. В исследовании PRIMI (1989 год) открытие окклюзированной артерии было сопоставимым между проУК и СК. Сходные результаты получены и в более масштабном исследовании COMPASS (1998 год) при сравнимой 30-дневной смертности между группами проУК и СК уровень внутричерепных геморрагий в 3 раза был выше при использовании проУК. В исследовании SESAM (1997 год) степень восстановления кровотока и частота реокклюзий между проУК и АТ не различалась, но смертность в группе проУК была выше на 23,7 % по сравнению с АТ. Через год наблюдения эта разница увеличилась до 43,8 % относительного риска. В 2000 году в России была создана модифицированная молекула проУК, что позволило удлинить период полувыведения в 3 раза, до 30 минут [4]. В откры-

том наблюдении 237 пациентов с ОИМ получали проУК 20 мг болюсом и далее 60 мг с помощью внутривенной инфузии в течение одного часа. Конечные точки были суррогатными: снижение сегмента ST ЭКГ через 3 часа более чем на 50 % от исходных значений и достижение пика активности МВ-фракции креатинфосфокиназы в пределах 16 ч от дебюта симптомов. Ангиографическая оценка эффективности модифицированной проУК проводилась лишь у 21 пациента в сравнении с 30 пациентами, получавшими СК. В исследовании было отмечено, что у 28 % больных появлялись признаки системного фибринолиза.

Болюсное введение фибринолитических средств имеет очевидные преимущества перед инфузионным, такие режимы проще, снижают риск ошибочного дозирования и задержки до начала реперфузионной терапии.

РТ – рекомбинантное производное АТ, является одноцепочечным белком с молекулярной массой 39000, лишенным нескольких доменов. Это укороченное производное хуже связывается с фибрином по причине отсутствия F-домена. РТ вводится в виде двух болюсов через 30 минут. В исследовании GUSTOIII были показаны схожие показатели смертности как при использовании АТ, так и РТ в виде двойного болюса. В РФ препарат РТ не используется.

ТТ – генно-инженерный вариант АТ, создана для увеличения продолжительности жизни фермента и стойкости к инактиватору плазминогена. Для этого было осуществлено гликозилирование и модификация аминокислотной последовательности в позициях 296–299 (участок связывания инактиватора плазминогена). ТТ более фибрин-специфична, чем АТ, так как ТТ гораздо меньше связывается с продуктами распада фибрина, и, соответственно, индуцирует менее выраженный фибринолиз. ТТ изучалась в сравнении с АТ и продемонстрировала сходные параметры открытия окклюзированной артерии, а в РКИ ASSENT-2 у 16949 пациентов были получены сходные показатели смертности от ОИМ как при использовании ТТ, так и АТ.

Относительно новой концепцией ранней реперфузионной терапии можно рассматривать возможность «прерванного» ОИМспST. Под этим термином рассматривают ситуацию,

при которой у пациента с типичными симптомами и ЭКГ признаками ОИМспST наблюдается быстрое разрешение подъема сегмента ST с отсутствием или минимальным повышением креатин-фосфокиназы после получения реперфузионной терапии [29]. В исследовании ASSENT-3 [26] около 25 % пациентов, получивших фибринолитическую терапию в течение первого часа после возникновения симптомов, имели «прерванный» ОИМспST.

Преимущество ЧКВ над ТЛТ было продемонстрировано в анализе 23 РКИ, который указал на существенное снижение смертности [18], тем не менее в рамках РКИ очевидное превосходство ЧКВ так и не было продемонстрировано. Следует отметить, что в проанализированных РКИ часто пациенты получали не оптимальную ТЛТ, использовалась СК, а не более новые агенты, недостаточной была и дополнительная антикоагулянтная терапия. Кроме того, ситуация контролируемого исследования с ЧКВ является весьма искусственной, средняя задержка до ЧКВ в РКИ составляла всего 40 минут, что вряд ли достижимо в условиях реальной клинической практики. Было показано, что влияние ЧКВ на смертность сильно зависит от времени выполнения процедуры с абсолютным снижением на 0,94 % на каждые 10 минут задержки [21], так что ТЛТ оказывается не хуже ЧКВ при условии, что ТЛТ выполняется на 62 минуты раньше.

В исследовании MITI (1993 год) пациенты с ОИМспST, получившие ТЛТ в течение 70 минут от начала симптомов, имели смертность в 7 раз ниже, чем те, кому процедура была выполнена позже. В более позднем исследовании PRAGUE-2 [31] при лечении в первые три часа после дебюта симптомов ОИМспST не было отмечено значимого превосходства первичного ЧКВ над ТЛТ препаратом СК в отношении 30-дневной летальности, но преимущество ЧКВ наблюдалось у пациентов с длительностью симптомов свыше 6 часов. В исследовании CAPTIM, несмотря на то, что оно было прекращено досрочно, не было обнаружено преимущество ЧКВ над догоспитальной ТЛТ [9], более того при анализе пациентов, получивших лечение в течение первых двух часов после дебюта болевого синдрома, 30-дневная летальность после ТЛТ оказалась ниже, чем после ЧКВ [24] (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнение исходов лечения тромболитической терапией на догоспитальном этапе  
и в стационаре с первичным чрескожным вмешательством  
при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ**

Показатель	Конечные точки	Метод реваскуляризации		
		Догоспитальная ТЛТ, %	ТЛТ в стационаре, %	Первичное ЧКВ, %
<b>РКИ:</b>				
CAPTIM	30-дневная летальность	3,8		6,7
	Смертность через 1 год	5,4		7,3
WEST	30-дневная летальность	2,4		1
<b>Регистры:</b>				
USIC	Госпитальная летальность	3,3	8,0	6,7
	Смертность через 1 год	6	11	11
PURGE	Госпитальная летальность	3,4	8,0	6,7
SWEDISH	7-дневная летальность	5,9	8,8	3,5
	30-дневная летальность	7,6	11,4	4,9
	Смертность через 1 год	10,3	15,9	7,6

Наиболее известным аргументом в пользу более широкого использования догоспитальной ТЛТ является мета-анализ 6 РКИ с общим числом пациентов 6434, который продемонстрировал значимое снижение летальности на 17 % у пациентов с ОИМспST, которые получили догоспитальную ТЛТ в сравнении с ТЛТ в условиях стационара [20]. По данным регистров, отражающих ситуацию реальной клинической практики, только незначительное количество пациентов получают реперфузию сразу после дебюта симптомов ОИМ. В Австрии в первые 2 часа первичное ЧКВ получают 14,6 % пациентов, в то же время догоспитальную ТЛТ удается выполнить у 50,5 % пациентов [17]. Во Франции в первые 2–3 часа после возникновения симптомов догоспитальная ТЛТ врачевными бригадами скорой помощи выполняется 59–82 % пациентов, что в несколько раз выше, чем выполнение первичного ЧКВ в эти же сроки (8–22 %) [13]. Недавно были опубликованы результаты РКИ STREAM [7] у 1892 пациентов с ОИМспST с продолжительностью симптомов не более трех часов при невозможности выполнить первичное ЧКВ в течение одного часа. Пациенты рандомизировались на получение ТЛТ с помощью теноктепалы, либо первичное ЧКВ. При неэффективности ТЛТ выполнялась ангиография. По результатам этого исследования оказалось, что ТЛТ не уступает по эффективности первичному ЧКВ в данной группе па-

циентов – первичная конечная точка, а именно комбинация летального исхода, шока, застойной сердечной недостаточности или повторного инфаркта в течение 30 дней, наблюдалась у 12,4 % пациентов в группе ТЛТ и 14,3 % в группе первичного ЧКВ. Экстренная ангиография потребовалась 36,3 % пациентов в группе ТЛТ. Данные результаты являются дополнительным аргументом в пользу ранней ТЛТ ОИМспST, особенно в комбинации с последующим хирургическим вмешательством при недостаточной эффективности консервативных мер. Все это указывает на то, что пациенты, получившие раннюю реперфузию методом ТЛТ, имеют исходы сопоставимые, или даже лучше, чем при первичном ЧКВ.

Исходные риски летального исхода для пациентов с ОИМспST существенно разнятся. Анализ 22 РКИ показал, что при исходном риске летального исхода менее 4,5 % преимущества ЧКВ над ТЛТ не наблюдается [27]. На исходы также существенно влияет повышенный риск кровотечений, при ТЛТ более высокий риск отмечен у пожилых, при малой массе тела, перенесенном ранее инсульте и неконтролируемой артериальной гипертензии [23]. Таким образом, основное преимущество первичного ЧКВ может объясняться отбором пациентов с признаками высокого риска или противопоказаниями к ТЛТ. Для большинства же пациентов с ОИМспST наиболее важным фактором, сокращающим летальность, является





Более высокий риск летального исхода вследствие обширности инфаркта, развития кардиогенного шока указывают на предпочтительность ЧКВ, при невозможности инвазивного лечения в раннем периоде ОИМ фармаколо-

гическая реперфузия у пациентов относительно низкого риска не хуже хирургического лечения.

Основные положения практических рекомендаций в отношении ТЛТ при ОИМспST изложены в табл. 3.

Таблица 3

**Обобщение доказательных практических рекомендаций по тромболитической терапии пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ**

Рекомендация	Класс	Уровень
ТЛТ рекомендуется в течение 12 часов после начала симптомов у пациентов, не имеющих противопоказаний, если первичное ЧКВ не может быть выполнено хирургической бригадой, имеющий достаточный опыт в течение 120 минут после первого контакта с медицинским персоналом	I	A
У пациентов в раннем периоде (менее 2 часов после начала симптомов) при наличии большого инфаркта и при низком риске кровотечений следует рассмотреть ТЛТ, если время от первого контакта с медицинским персоналом до раздутия баллона при ЧКВ в инфаркт-связанной артерии может превысить 90 минут	IIa	B
ТЛТ при возможности следует начать на догоспитальном этапе	IIa	A
Рекомендуется использовать для ТЛТ фибрин-специфичный агент (тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза), нежели фибрин-неспецифичные препараты	I	B
Следует сочетать ТЛТ с пероральным приемом или внутривенным введением ацетилсалициловой кислоты (аспирина)	I	B
В дополнение к аспирину рекомендуется прием клопидогрела	I	A
Рекомендуется антикоагуляция пациентам, получающим ТЛТ, возможными антикоагулянтами являются: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Эноксапарин внутривенно, затем подкожно – предпочтительный, нежели нефракционированный гепарин, антикоагулянт. <ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов младше 75 лет: 30 мг болюс в/в, затем через 15 минут п/к в дозе 1 мг/кг массы тела (суммарная доза первых двух введений не более 100 мг).</li> <li>У пациентов старше 75 лет: п/к в дозе 0,75 мг/кг массы тела (суммарная доза первых двух введений не более 75 мг)</li> </ul> </li> <li>• Нефракционированный гепарин. <ul style="list-style-type: none"> <li>60 ЕД/кг массы тела в/в болюс (не более 4000 ЕД), затем в/в инфузия в дозе 12 ЕД/кг (не более 1000 ЕД/час). Целевой уровень аЧТВ 50–70 секунд, либо 1,5–2,0 раза выше, чем контроль.</li> <li>У пациентов, получающих ТЛТ стрептокиназой – фондапаринукс 2,5 мг в/в болюс, затем через 24 часа п/к введение 2,5 мг и далее 1 раз в сутки</li> </ul> </li> </ul>	I	A
Рекомендуется перевод (госпитализация) всех пациентов, получивших ТЛТ в центр, способный выполнить ЧКВ	I	A
При неэффективной ТЛТ (отсутствие снижения сегмента ST > 50 % через 60 минут) рекомендуется немедленное ЧКВ	I	A
При возобновлении симптомов ишемии или признаков реокклюзии после успешной ТЛТ рекомендуется ЧКВ	I	B
После успешной ТЛТ рекомендуется выполнение ангиографии для визуализации реваскуляризации	I	A
Оптимальное время выполнения ангиографии после успешной ТЛТ – через 3–24 часа после завершения процедуры ТЛТ	IIa	A

В условиях реальной клинической практики в РФ реперфузия в стационаре методом первичного ЧКВ в первые 2 часа маловероятна из-за задержек, связанных с транспортировкой, состоянием дорог, погодными

условиями, загруженностью автомагистралей, трудностями организации кардиохирургического вмешательства [2]. Доля пациентов с ОИМспST, которым в первые 2 часа после дебюта симптомов удается выполнить

ПКВ, даже по данным западных регистров, не превышает 15 %.

Одним из ограничений к проведению ТЛТ на догоспитальном этапе часто является необоснованный страх медицинских работников перед осложнениями процедуры, особенно в плане развития реперфузионных аритмий [2]. Следует отметить, что такие аритмии чаще всего непродолжительны, разрешаются самостоятельно, не оказывают существенного влияния на гемодинамику и не требуют лечения.

Фармако-инвазивный подход предполагает выполнение ЧКВ после ТЛТ при сохранении симптомов или признаках реокклюзии коронарного сосуда. В исследованиях GRACIA-1 [15] и CARESS-in-AMI [14] было показано, что системный подход к выполнению ЧКВ после ТЛТ приводил к более успешным результатам, чем только консервативное лечение. В исследовании WEST

концепция фармако-инвазивного подхода получила дальнейшее развитие, так как было продемонстрировано, что ТЛТ с использованием ТТ и последующим ЧКВ, выполненным в течение 24 часов не уступает первичному экстренному ЧКВ [7]. Фармакоэкономическое моделирование в условиях российской клинической практики показало, что экономически более целесообразной с точки зрения инкрементальных затрат на 1 спасенную жизнь, является стратегия, при которой выполняется первичное ЧКВ, если его можно осуществить в течение 120 минут после первого контакта с медицинским персоналом, а для остальных пациентов – выполнение догоспитальной ТЛТ с использованием препарата ТТ [3].

Ранняя догоспитальная ТЛТ должна стать ключевым компонентом алгоритма оказания помощи пациентам с ОИМспСТ в первые часы после дебюта симптомов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарганеева А. А., Округин С. А. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 25 (2). – P. 44–48.
2. Набережная И. Г., Маянская С. Д. // Практическая медицина. – 2011. – № 4 (52). – P. 22–28.
3. Омеляновский В. В., Деркач Е. В., Хайлов П. М. и др. // Кардиологии. – 2011. – № 7 (2). – P. 145–150.
4. Староверов И. И. Внутривенная тромболитическая терапия при инфаркте миокарда (обзор) // Терапевтический архив. – 2003. – № 75 (10).
5. Antman E. M., Morrow D. A., McCabe C. H., et al. // New England journal of medicine. – 2006. – № 354 (14). – P. 1477–1488.
6. Armstrong P. W., Committee W. S. // European heart journal. – 2006. – № 27 (13). – P. 1530–1538.
7. Armstrong P. W., Gershlick A. H., Goldstein P., et al. // The New England journal of medicine. – 2013. – № 368 (15). – P. 1379–1387.
8. Bayes de Luna A. // Journal of electrocardiology. – 2007. – № 40 (1). – P. 69–71.
9. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A., et al. // Lancet. – 2002. – № 360 (9336). – P. 825–829.
10. Braunwald's heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012.
11. Chen Z. M., Jiang L. X., Chen Y. P., et al. // Lancet. – 2005. – № 366 (9497). – P. 1607–1621.
12. Danchin N., Blanchard D., Steg P. G., et al. // Circulation. – 2004. – № 110 (14). – P. 1909–1915.
13. Danchin N., Coste P., Ferrieres J., et al. // Circulation. – 2008. – № 118 (3). – P. 268–276.
14. Di Mario C., Dudek D., Piscione F., et al. // Lancet. – 2008. – № 371 (9612). – P. 559–568.
15. Fernandez-Aviles F., Alonso J. J., Castro-Beiras A., et al. // Lancet. – 2004. – № 364 (9439). – P. 1045–1053.
16. Jernberg T., Johanson P., Held C., et al. // American Medical Association. – 2011. – № 305 (16). – P. 1677–1684.
17. Kalla K., Christ G., Karnik R., et al. // Circulation. – 2006. – № 113 (20). – P. 2398–2405.
18. Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. // Lancet. – 2003. – № 361 (9351). – P. 13–20.
19. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J., et al. // American journal of medicine. – 2011. – № 124 (1). – P. 40–47.
20. Morrison L. J., Verbeek P. R., McDonald A. C., et al. // American Medical Association. – 2000. – № 283 (20). – P. 2686–2692.
21. Nallamothu B. K., Bates E. R. // American journal of cardiology. – 2003. – № 92 (7). – P. 824–826.
22. Sabatine M. S., Cannon C. P., Gibson C. M., et al. // New England journal of medicine. – 2005. – № 352 (12). – P. 1179–1189.
23. Sinnaeve P. R., Huang Y., Bogaerts K., et al. // American heart journal. – 2006. – № 152 (4). – P. 681–689.

24. *Steg P. G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al.* // *Circulation.* – 2003. – № 108 (23). – P. 2851–2856.
25. *Steg P. G., James S. K., Atar D., et al.* // *European heart journal.* – 2012. – № 33 (20). – P. 2569–2619.
26. *Taher T., Fu Y., Wagner G. S., et al.* // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2004. – № 44 (1). – P. 38–43.
27. *Tarantini G., Razzolini R., Ramondo A., et al.* // *American journal of cardiology.* – 2005. – № 96 (11). – P. 1503–1505.
28. *Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., et al.* // *European heart journal.* – 2012. – № 33(20). – P. 2551–2567.
29. *Verheugt F. W., Gersh B. J., Armstrong P. W.* // *European heart journal.* 2006. – № 27 (8). – P. 901–904.
30. WHO Fact sheet № 310. Updated July 2013.
31. *Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D., et al.* // *European heart journal.* – 2003. – № 24 (1). – P. 94–104.
32. *Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., et al.* // *European heart journal.* – 2010. – № 31 (8). – P. 943–957.
33. *Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S., et al.* // *American Medical Association.* – 2006. – № 295 (13). – P. 1519–1530.

## НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*А. Ю. Рязанова, О. В. Магницкая, А. А. Горюшкина*

**Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ**

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [3]. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности, повышенное артериальное давление, диабет и повышенный уровень липидов [4]. В последние годы появились сообщения о нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС) как возможном факторе риска развития сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) [3, 4, 13].

НПВС – химически неоднородная группа лекарственных препаратов, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них в нашей стране можно купить без рецепта. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40 % этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [12].

По нашим данным 50,8 % пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение стационара города Волгограда в 2012 году с острым коронарным синдромом, принимали НПВС в качестве обезболивающего/противовоспалительного средства не реже одного раза в неделю [1]. Наиболее часто пациентами использовались комбинированные

препараты, содержащие парацетамол (47,1 % пациентов) и метамизол натрия (32,9 %). Также использовались ибупрофен (9,4 %), диклофенак (4,7 %), кеторолак (3,5 %) и нимесулид (2,4 %). Ни один из опрошенных пациентов не принимал коксибы или напроксен.

Хорошо известно, что широкое использование НПВС связано с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Как терапевтические, так и побочные эффекты НПВС связаны преимущественно с ингибированием локального синтеза простаноидов в слизистой оболочке ЖКТ [8].

Простаноиды (простагландины PGE<sub>2</sub>, Pgd<sub>2</sub>, Pgf<sub>2α</sub>, тромбосан A<sub>2</sub> и простаглицлин Pgl<sub>2</sub>) являются вторичными мессенджерами, способными проникать через клеточные мембраны и взаимодействовать с рецепторами, сопряженными с G-белками, расположенными в исходной или окружающих клетках [14].

Источником синтеза простаноидов является арахидоновая кислота, высвобождаемая из клеточных мембран под действием фосфолипазы A<sub>2</sub>. Из свободной арахидоновой кислоты в клетке синтезируется Pgh<sub>2</sub> под действием простагландин H синтазы, известных как циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Затем Pgh<sub>2</sub> под действием различных тканеспецифических синтаз метаболизируется до простаноидов (рис. 1) [14].