

Г. Г. Максименя, А. Д. Карман

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРОМБОЛИЗИСА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данное обзорное сообщение дает определение понятия «тромболизис» и представляет сравнительную клинико-фармакологическую характеристику препаратов для его проведения. Автором оценивается степень предполагаемой пользы и риска развития тяжелых осложнений проводимой тромболитической терапии, рекомендуются меры для профилактики и купирования осложнений, возникающих во время проведения тромболизиса, определяются наиболее опасные сочетания фибринолитических препаратов с препаратами других фармакологических групп.

Ключевые слова: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ОИМ- острый инфаркт миокарда, ИМ- инфаркт мозга, ТЛТ-тромболитическая терапия, АПСАК-ацетилированный плазминоген-стрептокиназный комплекс, СК-стрептокиназа, ТАП-тканевой активатор плазминогена, ТНК-тенектеплаза.

G. G. Maksimenya, A. D. Karman

CLINICO-PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF DRUGS FOR THROMBOLYSIS

This overview report provides a definition of the concept of «thrombolysis» and presents a comparative clinical and pharmacological characterization of preparations for the meeting.

The authors evaluated the degree of the proposed use and the risk of severe complications conducted thrombolytic therapy, recommended measures for the prevention and relief of complications arising during thrombolysis, identifies the most dangerous combination of fibrinolytic drugs with other drugs pharmacological groups.

Key words: PE-pulmonary embolism, AMI-acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, cerebral infarction, APSAK-acetylated plasminogen-streptokinase complex, IC-streptokinase, t-PA- tissue plasminogen activator, TNK-tenecteplase.

Тромболизис – это растворение (разрушение, лизис) тромба с помощью лекарственных средств и восстановление кровотока по перекрытому тромбом кровеносному сосуду.

Причинами затруднения движения крови по сосудам могут быть следующие:

- формирование на месте атеросклеротической бляшки кровяного сгустка – тромба, полностью перекрывающего кровоснабжение в зоне ответственного сосуда;

- отрыв части тромба, образовавшегося на стенках крупных артерий и с током крови попадание его в мелкие сосуды лёгких, мозга, сердца, почек, затрудняя движение в них.

Различают тромбозы артериальные и венозные, а тромбоемболии – системные, легочные и парадоксальные. Зона поражения при тромбозе зависит от калибра перекрытого тромбом сосуда. Если это крупный сосуд – возникает обширный очаг поражения, который может оказаться фатальным для человека, он погибает быстро, не дождавшись помощи. В остальных случаях успех лечения зависит от того насколько быстро удастся восстановить кровоток в зоне поражения. (1)

Восстановить кровоток при внезапной закупорке сосуда можно с помощью нескольких методов – тромболизиса, ангиопластики со стентированием или экстренного аортокоронарного шунтирования.

Но решить эту проблему в кратчайшее время позволяет только **медикаментозный тромболизис**, поскольку именно эта процедура наиболее проста и доступна в исполнении.

В начале 80-х годов R. Schroder с группой исследователей разработал методику **системного тромболизиса**, которая оказалась столь же эффективной, как и **внутрисосудистое введение тромболитических препаратов** и открыла новые перспективы в лечении тромбозов. Чем раньше проведена процедура тромболизиса, тем лучше результат. Допустимые сроки ее проведения – не позже 6 часов от начала болевого синдрома. Тромболизис может быть выполнен специально обученной бригадой скорой медицинской помощи даже на догоспитальном этапе (системный) или в плановом порядке через специальный длинный катетер препараты вводятся непосредственно в пораженный сосуд в условиях ангиографической операционной (внутрисосудистое введение). Венозные тромбы легче лизируются, чем артериальные, поэтому, например, при лечении ТЭЛА требуются гораздо меньшие дозы тромболитических препаратов, чем при лечении ОИМ. В первом случае причиной заболевания служит венозный по происхождению тромб. Во втором случае фибриновый тромб образуется в месте пораженной атеросклерозом коронарной артерии.

Тромболизис используется не только при инфаркте миокарда, но и при других заболеваниях обусловленных тромбозом: ишемический инсульт, тромбоемболия легочной артерии, тромбоемболия периферических артерий. Не рекомендуется применение тромболитических препаратов для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, так как частичный лизис венозного тромба может повысить риск развития ТЭЛА.

Имеются и противопоказания к тромболитической терапии: высокое артериальное давление, активное кровотечение или массивная кровопотеря, геморрагический инсульт (то есть кровоизлияние в мозг, вследствие разрыва сосуда или маленькой аневризмы артерии головного мозга), тяжелые заболевания печени, недавнее язвенное кровотечение.

Для тромболизиса используется комбинированная терапия, включающая применение всех **трех групп антитромботических препаратов: фибринолитиков, антикоагулянтов и антиагрегантов**. Однако основную роль в проведении данной операции играют фибринолитики. (9)

Фибринолитики (тромболитики) – лекарственные препараты, разрушающие (растворяющие) свежие (еще не подвергшиеся организации) тромбы подразделяются на:

1. Фибринолитики с прямым механизмом действия, т. е. действующие на *in vivo* и *in vitro* – протеазы: фибринолизин (плазмин), трипсин, химотрипсин;

2. Фибринолитики с непрямым механизмом действия, т. е. действующие только *in vivo* (активаторы плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена). Данная группа препаратов может быть представлена следующими поколениями:

- I поколение – системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (батроксобин, тромбовазим, стафилокиназа, стрептокиназа, урокиназа, стрептодеказа, анистреплаза, десмокиназа);

- II поколение – фибриноселективные тромболитики: рекомбинантная стафилокиназа, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена – альтеплаза, рекомбинантная проурокиназа;

- III поколение – измененные и усовершенствованные методом генной инженерии препараты, полученные из альтеплазы и другие активаторы плазминогена: фибрин-специфичная форма – тенектеплаза, негликозилированная форма – ретеплаза, препараты с длительным периодом полувыведения – ланотеплаза, ацетилированный комплекс «стрептокиназа + плазминоген», обеспечивающий направленную доставку к тромбу, фибринактивированный человеческий плазминоген и др.;

- IV поколение – композиции тромболитиков («урокиназа-плазминоген» и др.).

3. Фибринолитически активные препараты, способствующие освобождению тканевого активатора плазминогена (никотиновая кислота, ксантинола никотинат).

Препарат стрептокиназы появился в 1953 году. Клинический опыт использования фибринолитиков в программе лечения ОИМ начинается с 1956 года, когда Клифтон с сотрудниками впервые применили плазмин, а Джонсон с коллегами в 1959 году использовали стрептокиназу. Академик Е. И. Чазов в 1962 году для лечения ОИМ внедрил в клиническую практику фибринолизин. При его же активном участии был синтезирован и предложен для практической неотложной кардиологии препарат стрептокиназы фиксированный на декстранах – стрептодеказа (продолжительный тромболитик), который был впервые применен в 1983 году. Эффективность тромболитической терапии у больных с ИМ была доказана в 1986 году после проведения исследований GISSI-1

и подтверждена в 1988 году (исследования ISIS-2). Создан и начал использоваться в клинической практике для проведения ТЛТ препарат тенектеплазы с 2000г. В 2008г в Республике Беларусь была разрешена к применению при инфаркте мозга альтеплаза.

Фибринолитики с прямым механизмом действия

Фибринолизин (*Fibrinolysin human*) – протеолитический фермент, выделенный из плазмы донора или крупного рогатого скота. Выпускается препарат в виде порошка во флаконах, содержащих по 10, 20, 30 и 40 тысяч ЕД, глазных пленок. Как протеолитический фермент он расщепляет фибрин, действуя на поверхности тромба и ликвидируя лишь фибринные тромбы в течение первых дней их образования, растворяя свежие нити фибрина в венах, приводя к реканализации сосудов. Продукты деградации фибрина обладают антикоагулянтными свойствами, так как ингибируют полимеризацию мономеров фибрина и образование тромбопластина.

Применяется препарат наружно, местно для промывания, спринцевания, капельного введения в рану, в виде компрессов. Режим дозирования зависит от показаний и применяемой лекарственной формы. Зарегистрирована форма выпуска в виде пленок глазных, назначается при тромбозе сосудов сетчатки. **Используется в рассасывающих глазных пленках и для очищения раневых поверхностей.** (5, 10)

Фибринолитики с непрямым механизмом действия

Действуют только *in vivo* (они, являясь активаторами плазминогена, усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена).

Плазмин разрушает сгустки фибрина, приводит к деградации фибриногена и других белков плазмы крови. После окончания инфузии фибринолитический эффект данных препаратов наблюдается только в течение нескольких часов, однако удлинение тромбинового времени может сохраняться до 24 часов вследствие одновременного снижения уровня фибриногена и увеличения числа циркулирующих продуктов деградации фибрина и фибриногена. Препараты имеют особую фармакокинетику – у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс их не изменяется), у больных с заболеваниями печени их клиренс замедляется.

Побочные эффекты их можно подразделить на: аллергические реакции (покраснение кожи, крапивницу, бронхоспазм, озноб, боли в спине, снижение АД, редко анафилактический шок), нарушения гемостаза (кровотечения из мест инъекций, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из печени, кровоизлияния в мозг, в перикард), разрыв миокарда, аритмии, отек легкого.

Не следует назначать данные препараты: при тромбозе глубоких вен с давностью 14 дней и более, при инфаркте миокарда с давностью 24 часа и более, при окклюзионных поражениях центральных артерий сетчатки с давностью 6–8 часов и более и вен с давностью 10 дней и более, при хронических окклюзионных заболеваний артерий в связи с отсутствием ожидаемого эффекта.

Следует оценить потенциальную пользу и возможный вред от применения их пациентам с недавно перенесенными тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями, оперативными вмешательствами, травмами, биопсией, при трудно контролируемой артериальной гипертензии, аритмиях, а также при изменении сосудов глазного дна 3–4 степени, септическом тромбозе, тяжелых атеросклеротических поражениях сосудов, тяжелом сахарном диабете, выраженных нарушениях печени и почек, поджелудочной железы. Беременным женщинам и при кормлении грудью в первые 18 недель после родов препараты назначаются только по жизненным показаниям. (5, 10)

Для проведения тромболитической терапии из значительного числа фибринолитиков используются следующие:

Первое поколение фибринолитиков непрямого действия

Стрептокиназа (*Streptokinase*) – ферментный белок из культуры различных штаммов *Streptococcus haemolyticus*. Выпускается препарат во флаконах с лиофилизированным порошком для инъекций по 100000, 250000, 500000, 750000 и 1500000 МЕ. Стрептокиназа способна проникать внутрь тромба (активируя в нем фибринолиз), что выгодно отличает ее от фибринолизина. Она наиболее эффективна при действии на тромб, который образовался не более семи дней назад. При внутривенном введении препарата уровень плазменного фибриногена снижается за 24–36 часов, максимальный эффект наступает через 45 минут, сохраняется 24 часа.

Для проведения тромболитической терапии 1 500 000 ЕД ее вводится в 100 мл физиологического раствора в/венно в течение 30–60 минут с предварительным введением 90–120 мг преднизолона или 75–150 мг гидрокортизона для снижения риска развития аллергических реакций. Это необходимо потому, что стрептокиназа является антигеном стрептококка, на который у человека (особенно у больных ИБС) имеется достаточно высокий титр антител. В крови любого человека циркулируют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковых инфекций в популяции. Аллергические реакции возникают даже при первом введении стрептокиназы. В дальнейшем титр антител постепенно нарастает и через несколько недель достигает пика, превышающего исходный уровень в 1000 раз. У части больных титр антител возвращается к норме через 6 мес, однако во многих случаях он остается увеличенным в течение 2–4 лет. Противострептокиназные антитела становятся причиной не только аллергических реакций, но и толерантности к стрептокиназе. Эффективность тромболитической терапии зависит от титра антител.

Для необходимого тромболитического эффекта суммарная доза стрептокиназы должна составлять не менее 1,5 млн ЕД, так как 0,5 млн ЕД может связываться с антителами и элиминироваться из кровотока.

С точки зрения возможности образования антител, стрептокиназу не следует вводить лицам, ранее ее получавшим (лучше ввести ретеплазу или тенектеплазу). Тромболитическая терапия (ТЛТ) в данном случае должна сопровождаться приемом препарата ацетилсалици-

ловой кислоты для уменьшения роста адгезии и агрегации тромбоцитов. Применять гепарин при тромбозисе стрептокиназой не обязательно.

Стрептокиназа пока еще является основным средством для проведения тромболитика.

Стрептокиназа по сравнению с алтеплазой вызывает меньше внутримозговых кровоизлияний (0,5% против 0,7%), поэтому при высоком их риске некоторые кардиологи предпочитают стрептокиназу (например, у пожилых пациентов с инсультами в анамнезе и тяжелой артериальной гипертензией).

Урокиназа (Urokinase) – препарат, получаемый из культур клеток почек эмбриона человека, из мочи или методом генной инженерии. Выпускается он во флаконах по 5000, 25 000, 100 000, 250 000, 500 000, 1 000 000 МЕ

Урокиназа более селективно, чем стрептокиназа, активирует плазминоген, связанный с фибрином тромбов, лизирует преимущественно фибрин, а не факторы свертывания крови. Однако при ее применении не исключены кровотечения. Урокиназа как фермент человека не стимулирует продукцию антител и редко вызывает аллергические побочные эффекты. Период полужизни урокиназы – 15–20 мин. После парентерального введения препарата гипокоагуляционные сдвиги отмечаются через 3–6 часов. Выводится он с мочой, период полувыведения составляет не более 20 минут. **Эффективность урокиназы повышается при повторном введении в комбинации с небольшими дозами гепарина** (внутривенно капельно гепарин по 5000–10000 ЕД каждые 12 часов под контролем АЧТВ).

В случае истощения плазминогена (тяжелый атеросклероз, рецидивирующая тромбоэмболия, инфаркт миокарда, ожирение, гиперлипидемия) рекомендовано введение больших доз препарата длительным курсом в комбинации со свежезамороженной плазмой и препаратами плазминогена. **Урокиназа может применяться для проведения внутрикоронарного тромболитика.** При ОИМ проводят инфузию урокиназы в коронарную артерию – 6000 МЕ/мин продолжительностью до 2 час или осуществляют внутривенное капельное введение в дозе 2–3 млн. МЕ в течение 45–90 мин. При тромбозе периферических артерий препарат вводят внутриартериально (в тромб) 4000 МЕ/мин длительно.

Анистреплаза (Anistreplase) – АПСАК-ацетилированный плазминоген – стреп-токиназный комплекс представляет собой неактивный комплекс стрептокиназы и плазминогена человека, в котором к активному центру молекулы плазминогена ковалентно присоединена ацетильная группа. АПСАК не взаимодействует с плазминогеном до тех пор, пока в результате спонтанного деацетилирования в крови не будет восстановлена его ферментативная активность. T_{1/2} АПСАК составляет 70–120 мин,

что значительно больше, чем у стрепто или урокиназы. Благодаря более длительному T_{1/2} АПСАК можно назначать в виде однократного болюса. В большинстве сравнительных исследований частота 90минутной проходимости инфарктсвязанной коронарной артерии при лечении АПСАК была выше, чем при применении стрептокиназы. Рекомендуемая доза АПСАК для лечения ОИМ составляет 30 мг (или 30 ЕД), которые вводят в виде внутривенного болюса в течение 2–5 мин.

Второе поколение фибринолитиков непрямого действия

Рекомбинантные и генноинженерные препараты могут быть использованы в случаях, когда противопоказана стрептокиназа (при стрептококковой инфекции, аллергии).

Алтеплаза (Alteplase). Выпускается препарат во флаконах с порошком по 0,02 и 0,05г. Рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена (ТАП) выделяют из ткани матки человека и культуры клеток человеческой меланомы. В последние годы для клинического применения ТАП получают ДНКрекомбинантным методом, это гликопротеин (содержит 527 аминокислот). Алтеплаза считается избирательным тромболитиком, поскольку воздействует в основном на плазминоген, связанный с фибрином.

Значимый период полувыведения (T_{1/2}) составляет 4–5 минут, таким образом, через 20 минут в плазме остается менее 10% от исходного количества препарата, а для оставшегося количества препарата T_{1/2} составляет около 40 минут. Алтеплаза остается относительно неактивной в системе циркуляции, активируется связываясь с фибрином сгустка, способна растворять тромбы, устойчивые к другим тромболитикам, не вызывает образования антител, реже провоцирует развитие гипотензии или шока. **Однако алтеплаза существенно дороже стрептокиназы** (2200 против 300 долларов США).

Применение ТАП наиболее целесообразно при аллергических реакциях на СК в анамнезе или при недавнем (до 6 месяцев) ее введении, у больных молодого возраста и при исходной артериальной гипотензии.

На догоспитальном этапе оказания помощи первые 10 мг препарата вводят болюсом, затем 50 мг капельно в течение часа и 40 мг в течение 2 часов. ТАП рекомендован к применению в первые 180 мин после развития ИМ, обусловленного окклюзией артерии среднего и крупного диаметра, при отсутствии геморрагического компонента в очаге ишемии и зоны обширной гиподенсивности на КТ/МРТ головного мозга, превышающей 1/3 области средней мозговой артерии, при значениях системного артериального давления не выше 180/110 мм рт. ст. Следует использовать дозу 0,9 мг/кг, максимально – 90 мг/сут. (10% дозы вводится внутривенно струйно, оставшиеся 90% – внутривенно капельно в течение 60 мин.). (7, 8)

Таблица 1. Сравнительные характеристики фибринолитиков

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	Анистрептаза	Алтеплаза
T _{1/2} (мин)	15–25	15–20	70–120	4–8
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Непрямое	Прямое
Антигенные свойства	+	–	+	–
Избирательная активность в отношении фибрина	минимальная	умеренная	минимальная	умеренная

Третье поколение фибринолитиков непрямого действия

Такие недостатки как, короткий T_{1/2}, низкая фибринолитическая активность, нередкое развитие реокклюзии и т.д., способствовали разработке новых фибринолитических препаратов на основе использования ДНКрекомбинантного метода. Были получены из альтеплазы – теноктеплаза, ланотеплаза, ретеплаза, химеры между ретеплазой и урокиназой, моноклональные антифибриновые антитела.

Теноктеплаза (Tenecteplase) – ТНК. Выпускается препарат во флаконах с лиофилизатом по 30,40,50 мг. Рекомбинантный активатор плазминогена, генетически модифицированный, его преимущества:

- введение препарата характеризуется быстротой, простотой и удобством (разовый болюс за 5–10 секунд),
- высокая фибриноспецифичность, что гарантирует уменьшение риска возникновения кровотечений,
- большая, чем у ТАП устойчивость к ингибитору активатора плазминогена, в результате чего препарат быстрее проникает вглубь тромба и действует длительней (T_{1/2} = 20 минут), сокращает время восстановления перфузии миокарда, сохраняет большой объем ткани миокарда от ишемии, улучшает шансы больного выжить, сохранить нормальную функцию левого желудочка, работоспособность, качество жизни.

После растворения фибрина в результате применения теноктеплазы, возможно возникновение кровотечения в местах недавно выполненных пункций и инъекций. Поэтому тромболитическое лечение требует тщательного наблюдения за зонами возможного возникновения кровотечения (включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать применения жестких катетеров, в/м инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения. Коронарный тромбозис может сопровождаться возникновением аритмии, связанной с реперфузией. Тромбоэмболические осложнения чаще наблюдаются у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, в т.ч. при митральном стенозе или фибрилляции предсердий.

Анализ клинической эффективности и безопасности ТНК и ТАП в исследовании ASSENT-2 продемонстрировал сходные результаты достижения реперфузии миокарда. Однако меньше **внечерепных и церебральных кровотечений**. Смертность при тромбозисе, начатом спустя 4 ч и более после появления боли оказалась ниже при применении теноктеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают теноктеплазу наиболее привлекательным препаратом для применения. (11,12)

Выбор дозы теноктеплазы может основываться на приблизительной оценке массы тела пациента (непосредственное взвешивание не обязательно): 0,53 мг/кг массы тела – оптимальная доза ТНК. Максимальная доза препарата рассчитывается в зависимости от массы тела и не должна превышать 10000 ЕД (50 мг теноктеплазы). Теноктеплазу можно вводить однократно струйно.

До болюса ТНК рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты а) в дозе 150–325 мг (разжевать), после введения ТНК вводится нефракционированный ге-

парин болюсом 60 МЕ/кг в максимальной дозе 4.000 МЕ, с последующей инфузией 1.000 МЕ/час на протяжении 24–48 часов (целевое АЧТВ–50–75 сек).

Стандартная схема введения препарата не проста и требует постоянного контроля медицинского персонала, тем не менее, многочисленные результаты исследований содержат информацию о весьма эффективном применении ТАП на **догоспитальном** этапе: первые 10 мг препарата вводят болюсом, затем 50 мг капельно в течение часа и 40 мг в течение 2 часов. При ОИМ можно назначить 15 мг внутривенно струйно, затем 50 мг в виде внутривенных инфузий в первые 30 мин, с последующей инфузией 35мг в течение 60 мин до достижения максимальной дозы 100 мг.

Противопоказано применение данного препарата при заболеваниях, сопровождающихся значительными кровотечениями в течение последних 6 мес, при геморрагическом диатезе, одновременном приеме пероральных антикоагулянтов (МНО более 1,3), заболеваниях ЦНС в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге), тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии, крупных оперативных вмешательствах, биопсии паренхиматозного органа или значительной травме в течение последних 2 мес (в т. ч. травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенных черепно-мозговых травмах, длительной или травматичной сердечно-легочной реанимации (более 2 мин) в течение последних 2 нед, тяжелых нарушениях функции печени: циррозе, портальной гипертензии (в т. ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активном гепатите.

В следующих случаях следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и риска кровотечения: систолическое АД более 160 мм рт. ст., инсульт или преходящее НМК в анамнезе, недавно перенесенное кровотечение из ЖКТ или мочеполовых путей (в течение последних 10 дней), цереброваскулярные заболевания; недавно выполненная в/м инъекция (в течение последних 2 дней), пожилой возраст (старше 75 лет), низкая масса тела (менее 60 кг), беременность, период лактации.

Анализ клинической эффективности и безопасности ТНК и ТАП в исследовании ASSENT-2 продемонстрировал сходные результаты достижения реперфузии миокарда. Однако **меньше внечерепных и церебральных кровотечений**. Смертность при тромбозисе, начатом спустя **4 ч и более после появления боли оказалась ниже** при применении теноктеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают теноктеплазу наиболее привлекательным препаратом для ТЛТ в клинике.

Характеристика идеального тромболитического препарата и его выбор практическим доктором определяется:

- высокой частотой реперфузий,
- низкой вероятностью реокклюзий,
- низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов,
- благоприятным влиянием препарата на летальность,
- экономической эффективностью.

Таблица 2. Сравнительная характеристика препаратов для проведения тромболиза

Препарат и показания	Источник получения	Побочные эффекты	Сочетания с другими препаратами
Стрептокиназа Пациенты старше 75 лет с инсультами в анамнезе и тяжелой артериальной гипертензией, с небольшим задним ОИМ, когда с момента инфаркта прошло более 4 часов.	Ферментный белок из культуры различных штаммов <i>Streptococcus haemolyticus</i>	Эффект медленный. Аллергические реакции, гипотония	Преднизолон или дексаметазон. Ацетилсалициловая кислота.
Урокиназа Внутрикоронарный тромболизис, тромбоз периферических артерий	Из культур клеток почек эмбриона человека или синтезируемый из мочи.	Не исключены кровотечения	Гепарин. Свежезамороженная плазма.
Стрептодеказа Тромбоз вен сетчатки глаза	Ферментный белок из культуры различных штаммов <i>S. haemolyticus</i>	Ретромбоз. Аллергические реакции, гипотония	Гепарин. Дексаметазон.
Проурокиназа Офтальмологическая практика.	Биосинтетический препарат урокиназы	Кровотечения и кровоизлияния	Ингибиторы фибринолиза, СЗП при кровотечении. Гепарин.
Алтеплазе Аллергия в анамнезе на СК, применение СК ранее 6 мес., молодые пациенты с артериальной гипотензией	Биосинтетический препарат человеческого активатора плазминогена	Реоклюзии, кровотечения, аллергические реакции(редко)	С ингибиторами АПФ-усиление риска аллергических реакций.
Тенектеплаза Стационарный тромболизис для пациентов моложе 75 лет с передним или обширным ОИМ, когда прошло не более 4 часов. Если предыдущие 3–6 мес больной получал СК или АПСАК	Измененный методом генной инженерии препарат ТАП.	Наружные (из мест инъекций) и внутренние кровотечения	Ацетилсалициловая кислота до введения и гепарин после введения. Несовместим с раствором декстрозы

В таблице указаны международные названия препаратов.

Препараты, способствующие освобождению тканевого активатора плазминогена. Никотиновая кислота (Nicotinic acid) и Ксантинола никотинат (Xantinol nicotinate) для тромболиза не применяются.

Кроме фибринолитиков в процессе проведения тромболиза для потенцирования их действия и профилактики осложнений могут быть использованы препараты группы антикоагулянтов и антиагрегантов. С одной стороны они усиливают эффект фибринолитической терапии и уменьшают риск ретромбоза, с другой стороны сочетание их увеличивает вероятность развития кровотечений.

Фибринолитики и антикоагулянты

При применении большого количества фибринолитиков в организме компенсаторно усиливаются процессы свертывания крови. Поэтому все эти препараты необходимо вводить вместе с прямым ингибитором тромбина **гепарином**. Он может быть использован сразу (через 4–5 ч) после тромболиза или в ходе его проведения. Блокируя тромбин выделяющийся при тромболизе из тромба, данный препарат предотвращает рецидив окклюзии артерии после ТЛТ и тромбоэмболические осложнения. Он не влияет на проходимость коронарных артерий в период тромболиза и на летальность от тромбозов. Особенно показан гепарин тяжелым больным с острой левожелудочковой недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью и тромбофлебитом ног. Гепарин сразу вводят

внутривенно болюсом струйно – 5000–10 000 ЕД, затем – внутривенно капельно в суточной дозе 40 000 ЕД (скорость 1000 ЕД/ч) в течение 1 дня под контролем (через каждые 6 ч) АЧТВ, которое должно удлиниться в 1,5–2 раза. Если АЧТВ увеличилось менее чем в 2 раза, то скорость введения гепарина повышают. Лучше гепарин вводить непрерывно (в инфузомате), ибо прерывистое его введение вызывает больше геморрагических осложнений. Затем назначают подкожно гепарин по 5000 ЕД, каждые 4 ч в течение 3–4 дней.

Гепарины с низкой молекулярной массой, такие как **эноксапарин, далтепарин, надропарин и др.**, оказывают также положительное влияние на прогноз для жизни пациентов и снижают смертность при проведении ТЛТ.

Фибринолитики и антиагреганты

Тромболитическая терапия (ТЛТ) должна сопровождаться приемом препарата ацетилсалициловой кислоты для уменьшения роста адгезии и агрегации тромбоцитов. Препарат ускоряет ТЛТ, повышает ее активность и предотвращает клинические рецидивы. Совместное использование тромболиза и ацетилсалициловой кислоты снижает летальность от ОИМ на 50%. Назначают препарат (если нет противопоказаний) сразу в дозе 160–325 мг. Его необходимо разжевать и запить водой, последующая доза – 0,1 г/сут может быть назначена неопределенно долгое время. Имеет смысл применение препарата сразу

с первых суток ИМ (для блокирования образования тромбосана А2 в тромбоцитах и угнетения их агрегации) независимо от того, проводят ли тромболизис.

Для большего эффекта можно комбинировать назначение ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем (начальная доза 300 мг, потом 75 мг/сут). Противопоказания к приему аспирина – повышенная чувствительность, кровоточащая язва (но не язвенная болезнь), тяжелые заболевания печени и бронхоспазм у больных с аспиринной бронхиальной астмой. В таких случаях назначают только **клопидогрель**.

Клопидогрель 75 мг/сут рекомендуются при обширном поражении передней стенки левого желудочка, особенно если при эхокардиографическом исследовании выявлен тромб в его полости; при аневризме сердца; при повторном О ИМ; при наличии системных или легочных тромбоэмболий или указаний на них в анамнезе; при сердечной недостаточности; при мерцательной аритмии; при наличии осложнений или сопутствующих заболеваний, требующих длительного пребывания на постельном режиме; у больных пожилого возраста; у больных с не осложненным ОИМ при отсутствии убедительных признаков коронарной реперфузии.

Введение новых антитромбоцитарных лекарственных средств – **абиксимаба, тирофибана и эптифибатида** (представителей группы антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), блокирующих агрегацию тромбоцитов на 90%, на фоне ТЛТ ускоряет открытие артерии и снижает риск ее реокклюзии. Эти препараты также могут быть использованы в течение 12 ч всем больным, которым проводится ЧТКА (чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика).

Необходимо дальнейшее изучение комбинации быстродействующих тромболитиков с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами, которые могут предотвратить повторный тромбоз. Применение уменьшенных доз тромболитиков в сочетании с сильным антитромбоцитарным препаратом восстанавливает антеградный кровоток так же эффективно, как и полные дозы тромболитиков, но с меньшей частотой реокклюзии и повторного ОИМ.

Вместе с тем единого мнения относительно необходимости дополнительной гепаринотерапии при ТЛТ не существует, прежде всего, по причине увеличения риска геморрагических инсультов, особенно у больных артериальной гипертензией, у пациентов моложе 65 лет.

Кровотечения после тромболизиса

Самое тяжелое осложнение тромболизиса – **внутричерепное кровоизлияние**, оно возникает примерно у 1 из 200 (0,5%) больных, получающих стрептокиназу, и у 1 из 140 (0,7%) – получающих алтеплазу. (7,8) Основные факторы риска внутримозгового кровоизлияния – возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, низкий вес, женский пол и нарушения свертывания крови (например, на фоне варфарина). О внутримозговом кровоизлиянии следует думать при сильной головной боли,

нарушениях зрения, появлении очаговых симптомов, острой спутанности сознания и судорогах. При сильном подозрении на внутримозговое кровоизлияние тромболизис прекращают, отменяют все антикоагулянты и антиагреганты и срочно проводят КТ или МРТ, после чего больного показывают нейрохирургу. Хирургическая декомпрессия может спасти жизнь. Даже при своевременной диагностике и правильном лечении смертность при данном диагнозе превышает 60%, а у больных старше 75 лет – 90% (7,8).

В случае возникновения серьезного кровотечения, в особенности, внутримозгового кровоизлияния, одновременное введение гепарина должно быть немедленно прекращено. Следует помнить о возможности назначения протамина, если гепарин был назначен в течение 4 ч до возникновения кровотечения. В редких случаях, когда перечисленные меры консервативного лечения являются неэффективными, может быть показано рациональное введение трансфузионных препаратов: криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов. Инфузию криопреципитата желательнее проводить до достижения концентрации фибриногена около 1 г/л. Возможно также применение антифибринолитических средств: аprotинин, эпси-лонаминаокапроновая кислота.

После тромболизиса возможны также желудочно-кишечные, забрюшинные кровотечения, а также кровотечения из мест пункции, однако при ранней диагностике и правильном лечении эти кровотечения не опасны.

Другими осложнениями тромболизиса являются: гипотония (у 10% больных); аллергические реакции; лихорадка и реперфузионные аритмии.

В нашей стране для проведения тромболизиса обычно используют фибринолитик 1-го поколения стрептокиназу (из-за ограниченных финансовых возможностей), ее эффективность составляет 40%. Реже применяют дорогостоящие: ТАП и тенектеплазу. При раннем введении они лучше «открывают» коронарные артерии, чем стрептокиназа. Появление отечественных препаратов третьего поколения, клинические испытания которых уже ведутся в республике, дадут возможность более активно их использовать при проведении ТЛТ, снизят экономические затраты на ее проведения.

Выводы

1. При использовании препаратов фибринолитического действия, а также комбинаций их с антикоагулянтами и антиагрегантами следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и риска развития тяжелых осложнений проводимой ТЛТ.

2. Необходимо внедрение догоспитального тромболизиса отечественными препаратами третьего поколения фибринолитиков (оборудовать реамобили средствами для транспортировки и хранения данных препаратов).

3. Новые варианты сочетания фибринолитиков, антикоагулянтов и антиагрегантов могут значительно уменьшить побочные эффекты и улучшить прогноз при проведении ТЛТ.

Литература

1. Амосова, Е. Н., Дыкун, Я. В., Мишалов, В. Г. Руководство по тромболитической терапии. Киев, 1998. 162 с.
2. Бова, А. А., Лысый Ю. С. Антитромбическая терапия у больных с фибрилляцией предсердий. Военная медицина 2010. № 4. С. 111–116.
3. Варшавский, С. Ю. и др Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе. Клиническая медицина 1991, т 69, № 4. С. 38–40.
4. Владимирская, Т. Э., Адзерихо И. Э, Швед И. А. Тромболитическая терапия венозного тромбоза с применением наноконтейнеров: экспериментальное исследование. Флебология, 2014, № 3, том 8. С. 25–30.
5. Государственный реестр лекарственных средств, том 1, 2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г), Москва 2006 г.». Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития., Россия 2006 г.
6. Дзяк, Г. В., Коваль, Е. А. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии // Укр. кардіол. журн. 2004. № 1. С. 15.
7. Журавков, Ю. Л. и др. Применение альтеплазы при проведении тромболи-зиса в остром периоде инфаркта мозга. Военная медицина 2011. № 3. С. 47–49.
8. Журавков, Ю. Л., Станишевский А. Л., Королева А. А., Валуевич Я. И., Минзар И. А., Опыт фармакологической реперфузии при инфаркте мозга: успехи и неудачи. Медицинские новости 2013. № 1. С. 82–84.
9. Кевра, М. К., Гавриленко Л. Н., Королевич М. П., Максимиеня Г. Г., Таганович Н. Д. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств, БГМУ, 2009 г. С. 46–47.
10. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача, Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, М., 2003 г., 794 с.
11. Митьковская, Н. П., Алексиевская И. Н. Тромболизис сегодня. Медицинский журнал, 2008, № 2. С. 7–11.
12. Митьковская, Н. П., Станкевич Т. В., Патеюк И. В. и др. Тромболизис теноктеплазой у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Медицинская панорама, 2012, № 3. С. 45–48.
13. Митьковская, Н. П., Абельская И. С., Сиренко В. И. и др. Реперфузионная тактика при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST и экстренная медицинская помощь в современных условиях. Минск, 2013 г.
14. Перелеч, Н. Б. и др. Влияние системной тромболитической терапии на клинико-динамические показатели у больных с острым инфарктом миокарда., Клиническая медицина 1991, № 1, Том. 69. С. 51–53.
15. Цеденова, Е. А., Волов, Н. А., Лебедева, А. Ю., Гордеев, И. Г. Оценка эффективности хирургического и консервативного методов лечения больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию // Российский кардиологический журнал. 2007. № 12/1. С. 24–25.
16. Чарная, М. А., Морозов Ю. А. Современный взгляд на тромболитическую терапию при остром инфаркте миокарда (обзор литературы) РНЦХ им. Ак. Петровского РАМН, М.
17. Anderson, HV, Smalling, RW, Henry, TD. Drug-eluting stents for acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1931.
18. Antman, EM, Hand, M, Armstrong, PW et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction) // J Am Coll Cardiol. 2008.
19. Daemen, J, Tanimoto, S, Garcia-Garcia, HM et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus-and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries) // Am J Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 1027.
20. Kastrati, A, Dibra, A, Spaulding, C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction // Eur Heart J. 2007. Vol. 28. P. 2706.
21. Ratcliff, AT, Peppe, C. Thrombolysis or primary angioplasty? Reperfusion therapy for myocardial infarction in the UK // Postgraduate Medical Journal. 2008. Vol. 84. P. 73–77.