

ВЗГЛЯД НА ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Каюмов Л.Х., Саидова Л.Б.,

Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан.

✓ Резюме

Статья посвящена современным представлениям о применении тромболитических средств. Несмотря на достижения инвазивных методов лечения, системный тромболитизис по-прежнему остаётся важнейшим подходом к ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Приводятся данные ряда исследований тромболитиков в сочетании с другими тромболитическими вмешательствами, вместо него и в дополнение к нему. Указывается важность фармакокинетического профиля фибринолитического препарата на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъём сегмента ST, тромболитизис, стрептокиназа, догоспитальный этап.

KASALXONAGA QADAR BO'LGAN BOSQICHDA ST-SEGMENT KO'TARILISHI BILAN O'TKIR KORONAR SINDROMDA TROMBOLITIK DAVO

Qayumov L.X., Saidova L.B.,

Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston.

✓ Rezyume

Maqola trombolitik vositalardan foydalanishning zamonaviy tushunchalariga bag'ishlangan. Invaziv davolash usullarining rivojlanishiga qaramay, tizimli trombolizis ST segmentining ko'tarilishi bilan o'tkir miokard infarkti bo'lgan bemorlarni davolashda eng muhim yondashuv bo'lib qolmoqda. Trombolitiklarni boshqa trombolitik aralashuvlar bilan bir qatorda, uning o'rniga va unga qo'shimcha ravishda olib borilgan bir qator tadqiqotlar ma'lumotlari keltirilgan. Kasalxonaga qadar bo'lgan bosqichda fibrinolitik preparatning farmakokinetik profilining ahamiyati ko'rsatilgan.

Kalit so'zlar: miokard infarkti, ST segmentining ko'tarilishi, trombolizis, streptokinaza, kasalxonaga qadar bo'lgan bosqich.

A LOOK AT THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) WITH ST SEGMENT RISE AT THE PREHOSPITAL STAGE (LITERATURE REVIEW)

Kayumov L.X., Saidova L.B.,

Bukhara State Medical Institute, Uzbekistan.

✓ Resume

The article is devoted to modern concepts of the use of thrombolytic agents. Despite advances in invasive therapies, systemic thrombolysis remains the most important approach in the management of patients with acute ST elevation myocardial infarction. Data from a number of studies of thrombolytics in combination with other thrombolytic interventions, instead of and in addition to it, are presented. The importance of the pharmacokinetic profile of the fibrinolytic drug at the prehospital stage is indicated.

Key words: myocardial infarction, elevation of the ST segment, thrombolysis, streptokinase, prehospital stage.

Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания и острый коронарный синдром (ОКС), в частности, - актуальная проблема здравоохранения большинства стран мира, в том числе и в Узбекистане, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения этой патологии. Экспертами ВОЗ прогнозируется дальнейший рост кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни.

Смертность от инфаркта миокарда в России составляет 45 случаев на 100 тыс. населения, средняя летальность колеблется от 16 до 28%. По информации Научно-практического общества скорой медицинской

помощи (ННПОСМП) в России ежедневно вызывают скорую медицинскую помощь по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) около 25 тысяч больных ИБС [13].

Острый коронарный синдром (ОКС) - любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию.

Подъем сегмента ST - как правило, следствие трансмуральной ишемии миокарда и возникает при развитии полной окклюзии магистральной коронарной артерии. Стойкий подъем сегмента ST, сохраняющийся более 20 минут, связан с острой полной тромботической окклюзией коронарной артерии. ОКС с подъемом ST диагностируется у больных с ангинозным приступом или дискомфортом в грудной клетке и изменениями на ЭКГ в виде стойкого подъема сег-

мента ST либо "новой", т.е. впервые (или предположительно впервые) возникшей полной блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) на ЭКГ. ОКС - это рабочий диагноз, используемый в первые часы и сутки заболевания, тогда как термины инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС) применяются для формулирования окончательного диагноза в зависимости от того, будут ли выявлены признаки некроза миокарда.

Проблема выбора наиболее эффективного и безопасного метода лечения острого коронарного синдрома (ОКС) в отдельных группах пациентов (учитывая пол, возраст и т.д.), как частой формы обострения ИБС, до конца не решена. На данный момент времени в клинической и теоретической кардиологии актуальным представляется поиск новых и совершенствование имеющихся методов лечения ОКС, основным из которых продолжает оставаться реперфузия миокарда. Существует необходимость грамотного распределения дорогостоящих методик фармакологической реваскуляризации, научно-обоснованной организации лечебно-диагностического процесса при поступлении в стационар больного, четкого выбора стратегии лечения и медикаментозного арсенала для различных категорий пациентов. Сегодня на рынке имеется множество тромболитических препаратов, рекомендованных к использованию для реперфузионной терапии у лиц с ОКС, однако, открытым остается вопрос целесообразности, эффективности и безопасности их применения у отдельных категорий больных, в частности, у лиц пожилого и старческого возраста, составляющих большинство пациентов с указанной патологией [14].

В настоящее время наиболее эффективными, патогенетически обоснованными методами лечения острого инфаркта миокарда являются тромболитическая терапия (ТЛТ) и коронарная ангиопластика. Экстренная ангиопластика в Узбекистане проводится только в нескольких медицинских центрах крупных городов (Ташкент, Самарканд, Бухара), поэтому этот метод лечения практически влияет на статистику исходов заболевания в целом по стране. Казалось бы, тромболитическая терапия, которая требует значительно меньших финансовых и организационных затрат, должна проводится повсеместно, но даже она выполняется далеко не во всех медицинских учреждениях в силу ряда причин. К основным из них следует отнести недостаточную обеспеченность лекарственными средствами с этой направленностью действия, присутствием ряда иногда фатальных осложнений, возникающих на фоне её проведения. Именно поэтому до сих пор злободневны решения задач дальнейшего совершенствования методик и внедрения тромболитической в практическое здравоохранение.

Более чем 20-летний опыт применения тромболитической терапии позволил сфокусировать внимание врачей не кардиологических специальностей на её ключевых позициях и обозначить чёткий алгоритм лечебной тактики при данной нозологии. Считаем целесообразным отразить алгоритм лечения в последовательности, которая встречается на догоспитальном этапе наиболее часто.

Обезболивание - проведение обезболивания является неотъемлемой частью комплексной терапии ОКС не только по этическим соображениям, но также вследствие избыточной симпатической активации

при ноцицептивном раздражении. Это приводит к усилению вазоконстрикции, усилению потребности миокарда в кислороде, повышению нагрузки на сердце. При неэффективности применения аэрозольных форм нитратов рекомендуется безотлагательное внутривенное введение морфина гидрохлорида 2-4 мг + 2-8 мг каждые 5-15 мин или 4-8 мг + 2 мг каждые 5 мин или по 3-5 мг до купирования боли. При систолическом артериальном давлении (АД) выше 90 мм рт.ст. следует начать внутривенную инфузию нитроглицерина в дозе 20-200 мкг/минуту. В случае выраженной потребности европейскими авторами считается показанным внутривенное введение небольших доз бензодиазепинов, однако в большинстве случаев применение опиоидных анальгетиков позволяет добиться удовлетворительных результатов [8].

Ацетилсалициловая кислота - нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ЦОГ-2. Абсолютно всем пациентам с ОКС как можно раньше следует принять нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) 160-325 мг некишечнорастворимых форм под язык. Допустимой альтернативой является использование внутривенной формы АСК (250-500 мг) и АСК в виде ректальных суппозиториях. Противопоказаниями к применению нагрузочной дозы являются активные желудочно-кишечные кровотечения, известная гиперчувствительность к АСК, тромбоцитопения, тяжелая печеночная недостаточность. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска смерти, рецидивов ОКС, разрывам миокарда и другим осложнениям [2].

При возникновении ОКС все препараты из групп НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует отменить. В дальнейшем неопределенно долгое время все пациенты должны получать низкие дозы АСК (75-160 мг) каждый день [1].

Клопидогрел - добавление клопидогрела к АСК на догоспитальном этапе значительно улучшает клинические исходы, уменьшает заболеваемость и смертность пациентов с ОКС. Дозировка клопидогрела различается в зависимости от типа ОКС и вида проводимого лечения. В дальнейшем дозировка клопидогрела составляет 75 мг. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии (АСК плюс клопидогрел) также различается в зависимости от типа ОКС и подхода к лечению (инвазивный/неинвазивный) и составляет 4-52 недели (как минимум 4 недели, в идеале - 1 год) [3].

Антитромботическая терапия (Гепарины) - являются стандартным звеном антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС. Введение нефракционированного гепарина рекомендуется начинать с внутривенного болюсного введения (не более 5000 ЕД при ОКС без подъема сегмента ST и 4000 ЕД при ОКС с подъемом сегмента ST) с дальнейшим переходом на внутривенную инфузию со скоростью 1000 ЕД/час и контролем активированного частичного тромбопластинного времени через каждые 3-4 часа. Использование низкомолекулярных гепаринов позволяет избежать лабораторного контроля, облегчает схему гепарино-терапии. Среди представителей группы наиболее изученным является эноксапарин [11].

Показано, что сочетанное применение эноксапарина и тромболитической терапии сопряжено с дополнительными клиническими преимуществами для

пациента. Кроме того, если предполагается проведение антикоагулянтной терапии более 48 часов, то использование нефракционированного гепарина сопряжено с высоким риском формирования тромбоцитопении. Эноксапарин при неинвазивной стратегии лечения ОКС применяют по следующей схеме: внутривенный болюс 30 мг, далее подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8 го дня болезни [9].

Первые 2 дозы для подкожного введения не должны превышать 100 мг. У лиц старше 75 лет начальная внутривенная доза не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки. При инвазивном подходе к лечению ОКС для введения эноксапарина необходимо помнить следующее: если после подкожной инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительное введение не требуется. Если этот срок составляет 8-12 часов, то непосредственно перед процедурой следует ввести эноксапарин внутривенно в дозе 0,3 мг/кг [10].

Другие лекарственные препараты (бета-адреноблокаторы) - с целью снижения потребности миокарда в кислороде при ОКС необходимо назначение бета-адреноблокаторов. На догоспитальном этапе целесообразно применение внутривенных форм бета-блокаторов как для быстроты наступления клинического эффекта, так и для возможности быстрого уменьшения эффекта при возможном возникновении побочных эффектов. Ингибиторы АПФ - в течение первых 24 часов от развития ОКС целесообразно применение препаратов из группы блокаторов активности системы ренин-ангиотензин ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина. Однако начало такой терапии рекомендуется после госпитализации пациента в стационар [12].

При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ (STEMI) введение тромболитических средств рекомендуется во всех случаях, когда нет возможности выполнить чрескожное эндоваскулярное лечение в течение 2 часов от начала симптомов (класс рекомендации 1A), а при низком риске кровотечения - в течение 90 минут (класс 2B), то есть на догоспитальном этапе [4].

Однако на фоне новых представлений о лечении STEMI нельзя забывать о прямой эффективности тромболитических средств. Образование тромба на атеросклеротической бляшке происходит в связи с её эрозией или изъязвлением. Бляшки высокого риска с большим активным липидно-некротическим ядром имеют высокие шансы к истощению анти-тромботических механизмов на своей поверхности. В норме от внутрисосудистого тромбообразования человека защищает гликокаликс эндотелия, содержащий оксид азота, простациклин, гепарин, тромбомодулин, а также система естественных антикоагулянтов (гепарин, ингибиторы факторов свёртывания, антитромбин, протенины C, S, Z и другие вещества). При преобладании факторов риска (стрессов, курения, дислипидемии, высокого уровня липопротеина, а, сахарного диабета и других) происходит активация гемостаза в области бляшки с сопутствующей слабостью естественной антикоагулянтной и фибринолитической системы. В образовавшийся тромб встраивается антиплазмин, модифицирует фибрин, и последний становится устойчив к действию плазмина. Механизм

действия фибринолитических средств сходен: все они активируют естественный плазминоген с образованием плазмина, который и растворяет тромб [5,6]. Но на этом сходство заканчивается.

Препараты первого поколения - стрептокиназа и урокиназа -, как указывают Frenzl et al. (2011), имеют историческое значение. Они не фибринспецифичны. Индуцируя фибринолиз, они снижают уровень фибриногена, факторов свёртывания крови и фактора фон Виллебранда. Стрептокиназа также имеет ограничения, связанные с иммунизацией [7].

Препараты второго поколения - альтеплаза и проурокиназа - неиммуногенны, однако их важным недостатком является короткий период полувыведения, составляющий 4-5 минут для альтеплазы и 7 минут - для проурокиназы [7].

Альтеплаза, к тому же, обладает свойством модифицировать гематоэнцефалический барьер, что может повышать риск геморрагических инсультов. К третьему поколению фибринолитических средств (активаторов плазминогена) относятся ретеплаза и тенектеплаза. Их самым заметным отличием является увеличенный период полувыведения, позволяющий применять их в виде болюса, а не инфузии. Есть и более существенные различия. Препарат четвёртого поколения - десмотеплаза - при лечении инфаркта миокарда не применяется [6].

Выводы

Несмотря на смещение акцента терапии острого инфаркта миокарда с подъёмом ST на ЭКГ в сторону эндоваскулярного лечения, актуальность фибринолитических препаратов продолжает оставаться высокой. Период в значительной степени эмоционально обусловленного приоритета чрескожных вмешательств перед тромболизом, кажется, закончился. Современные данные, в том числе, данные коротких исследований в реальной популяции красноречиво свидетельствуют об эквивалентной эффективности системного тромболиза по сравнению с другими видами лечения. Более того, стратегия FAST-PCI (введения "подготовительных" малых доз фибринолитических препаратов перед выполнением, например, инвазивной процедуры) даёт ещё больше возможностей по ведению больных, однако требует дальнейшего изучения. Среди тромболитических препаратов преимущество принадлежит новым препаратам и устойчивостью к действию антиплазмина - стрептокиназы и тенектеплазмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Available on <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93>
2. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in highrisk patient. Br. Med. J. 2002. V. 324. P 71
3. Dudek D., Rakowski T., and Dziewierz A. et al. PCI after lytic therapy: when and how? Eur Heart J Suppl 2008; 10(suppl J): J15-J20
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal, 2012;33:2569-619.
5. Frenzl A, Csiba L. Pharmacological and non-pharmacological recanalisation strategies in acute ischaemic stroke. Front Neurol, 2011; 2:32.

6. Frenzl A, Csiba L. Pharmacological and non-pharmacological recanalisation strategies in acute ischaemic stroke. *Front Neurol*, 2011
7. Murray V, Norrving B, Sandercock PAG, et al. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med*, 2010;
8. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29(23):2909-45)
9. Кашталап В.В., Кочергина А.М., Кочергин Н.А. и др. Кровотечения при инвазивной тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом: распространенность, современные подходы к оценке риска и профилактике (обзор литературы). *Русский Медицинский Журнал*. 2016; 12:739-43
10. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации. МЕДИ Экспо; 2009
11. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(6)
12. Чазов Е.И., Бойцов С.А., Ипатов П.В. Задача крупного масштаба. Совершенствование технологии лечения ОКС как важнейший механизм снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. *Современные медицинские технологии* 2008;(1):35-8
13. Юневич Д.С. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии актилизе у пациентов пожилого и старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Д.С. Юневич, С.Б. Аксентьев, Л.В. Денискина, О.В. Фокина, Ю.М. Копылова // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. - 2014. - №2. - С.101-110.
14. Юневич Д.С. Эффективность и безопасность различных схем системного медикаментозного тромболизиса при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старческого возраста [Текст] / Д.С. Юневич // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. - 2016. - № 4. - С. 32-41.

Поступила 09.11. 2020