



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



19/20 [96]
2004

**АЛТЕПАЗА:
КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ,
ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРИМЕНЕНИЯ
ПРИ ОСТРОМ
ИНФАРКТЕ МИОКАРДА,
ФАРМАКО-
ЭКОНОМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

АЛТЕПАЗА: КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.А. Куприна, А.А. Упницкий, Ю.Б. Белоусов
Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Не вызывает сомнений актуальность проблемы выбора наиболее эффективной программы тромболитической терапии (ТЛТ), поскольку именно тромболитические препараты составляют основу медикаментозной терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) в первые часы после начала ангинозного приступа.

В настоящее время ИМ является основной причиной смерти больных в экономически развитых странах. Только в 1990 г., по данным ВОЗ, из 10 912 больных умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) 2 695 (25 %), причем от инфаркта миокарда погибли 1 001 человек, что составило 9,2 % [1].

По сводным данным 9 крупномасштабных рандомизированных исследований, включавших больных с подозрением на ИМ, начатая в первый час заболевания ТЛТ снижала 35-дневную смертность в среднем на 27 %, а терапия, начатая через 7–12 часов, – только на 13 %. При начале ТЛТ через 13–24 часа после начала ИМ она практически не влияла на смертность (FTT Collaborative Group 1994 г.). По расчетам Weaver W. (1995 г.), ТЛТ, начатая в 1 час после возникновения ангинозного приступа, примерно в 40 % случаев останавливает развитие ИМ, т. е. формирование необратимых изменений структуры и функций левого желудочка [2]. Однако большая часть больных ИМ по различным причинам не получает ТЛТ. Даже в США частота проведения тромболитической терапии составляет лишь 25–35 % [3].

По современным представлениям первопричиной ишемического повреждения сердечной мышцы при ИМ является более или менее быстрое уменьшение доставки кислорода к миокарду вследствие полной или частичной окклюзии крупной коронарной артерии. В большинстве

случаев окклюзия так называемой инфарктсвязанной коронарной артерии обусловлена образованием пристеночного тромба в месте атеросклеротической бляшки, в фиброзной капсуле которой возникли трещины и разрывы. Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием плазмина. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин – основное звено фибринолитической системы – образуется в результате активации его предшественника – плазминогена – под действием активаторов.

Аналогично системе свертывания, различают два пути активации плазминогена – внутренний и внешний. Ведущий внутренний механизм запускается теми же факторами, которые инициируют свертывание крови, а именно фактором ХПа, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы, активирует плазминоген [4]. Этот путь фибринолиза – базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он работает по “замкнутому циклу”, так как образующиеся первые порции калликреина и плазмина подвергаются протеолизу фактор XII, отщепляя фрагменты, под влиянием которых нарастает трансформация прекалликреина в калликреин.

Заслуживает внимания то обстоятельство, что если в свертывании крови компоненты калликреин-кининовой системы выполняют вспомогательную функцию, то в гуморальном механизме фибринолиза это один из ведущих механизмов. Активация по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена (tPA), который

синтезируется в клетках эндотелия, выстилающего сосуды. Секретция tPA из клеток эндотелия осуществляется постоянно и усиливается под влиянием разных стимулов: тромбина, ряда гормонов и лекарственных препаратов (адреналин, вазопрессин и его аналоги, никотиновая кислота), стресса, шока, тканевой гипоксии, хирургической травмы. Плазминоген и tPA обладают выраженным сродством к фибрину. При появлении фибрина плазминоген и его активатор связываются с ним с образованием тройного комплекса (фибрин-плазминоген-tPA), все составляющие которого расположены таким образом, что происходит эффективная активация плазминогена. В результате плазмина образуется прямо на поверхности фибрина; последний далее подвергается протеолитической деградации.

Вторым природным активатором плазминогена является активатор урокиназного типа, синтезируемый почечным эпителием, который в отличие от тканевого активатора не имеет сродства к фибрину. Активация плазминогена при этом происходит на специфических рецепторах поверхности клеток эндотелия и ряда форменных элементов крови, непосредственно участвующих в образовании тромба. В норме уровень урокиназы в плазме в несколько раз выше уровня tPA; имеются сообщения о важной роли урокиназного активатора в заживлении поврежденного эндотелия [5].

Образующийся под действием активаторов плазминогена плазмин – активный короткоживущий фермент (время полужизни в кровотоке – 0,1 с.); он приводит к протеолизу не только фибрина, но и фибриногена, факторов свертывания V, VIII и других белков плазмы.

Контролируют действие плазмина несколько ингибиторов, основным

из которых является быстродействующий α_2 -антиплазмин, синтезируемый в печени. Он образует неактивный комплекс со свободным плазмином, попавшим в циркуляцию. Плазмин, образованный на фибрине или на поверхности клеток, защищен от действия α_2 -антиплазмина. Из других ингибиторов фибринолиза, обладающих значительно более слабым действием, заслуживает упоминания α_2 -макроглобулин и ингибитор С1-эстеразы. Последний ингибирует фактор ХПа, калликреин и отчасти плазмин, т. е. специфически блокирует внутренний фибринолиз.

Вторым механизмом ограничения фибринолиза является ингибция активаторов плазминогена. Наиболее физиологически значимым считается ингибитор активатора плазминогена эндотелиального типа (РАI-1). Он инактивирует как тканевой, как и урокиназные типы активаторов, синтезируется в клетках эндотелия, тромбоцитах и моноцитах. Его секреция усиливается под влиянием тканевого активатора плазминогена, тромбина, цитокинов — медиаторов воспаления, бактериальных эндотоксинов. Помимо ферментной фибринолитической системы в организме существует система неферментативного фибринолиза, который осуществляется комплексными соединениями гепарина с гормонами и компонентами свертывающей системы (особенно активен комплекс гепарин-антитромбин III — адреналин). Неферментативный фибринолиз особенно важен для поддержания жидкого состояния крови и предупреждения тромбообразования при стрессовых ситуациях, поскольку он трансформирует адреналин из фактора риска в компонент противосвертывающей системы. Неферментативный фибринолиз не ингибируется антиплазминами, в связи с чем он функционирует в физиологических условиях, уравнивая субклинические сдвиги в системе гемостаза.

Фармакологическое растворение сгустков крови может быть выполнено с помощью внутривенной или

внутриартериальной инфузии активаторов плазминогена [6], среди которых в настоящее время выделяют 5 поколений. Они существенно различаются между собой по составу и происхождению, однако их активирующее действие обусловлено протеолизом одной и той же пептидной связи плазминогена. При одинаковом для всех активаторов плазминогена каталитическом принципе действия разные их виды значительно различаются по сорбционной способности, определяющей распознавание и связывание активатора с зоной тромботического поражения.

К 1 и 2 поколению относят природные активаторы плазминогена. Урокиназа и стрептокиназа — представители I поколения — не имеют заметного сродства к фибрину и приводят к интенсивной системной активации плазминогена, в отличие от tPA и проурокиназы (II поколение), обладающих выраженным сродством к фибрину и активирующих плазминоген только на поверхности сгустка.

С развитием технологии рекомбинантных ДНК и совершенствованием методов химического синтеза биомолекул было получено большое число новых производных, отличающихся от природных форм активаторов плазминогена и причисленных к 3 поколению. Модифицированная урокиназа-фибриноген обладает более выраженным тромболитическим эффектом, чем урокиназа, характеризуется пролонгированным пребыванием в кровотоке и слабым влиянием на системную активацию фибринолиза. Ретеплаза, ланотеплаза и Е6010 — мутантные формы tPA — имеют пролонгированное действие в кровотоке и повышенное тромболитическое действие при меньшем истощении гемостатических белков крови. Саруплаза — мутантная форма проурокиназы с повышенной каталитической активностью.

Химерные формы активаторов плазминогена получены методом генной инженерии. Принцип конструирования таких производных состоит в соединении каталитической части активаторов плазминоге-

на, обеспечивающей образование плазмينا, с распознающими зону тромбоза фрагментами молекул других белков, способствующими связыванию и накоплению такого агента в зоне тромбоза. Первый тип химерных молекул состоит из фрагментов моноклональных антител против фибрина и проурокиназы низкой молекулярной массы. Активация урокиназного активатора осуществляется в этой биомолекуле тромбином, что делает такую химерную форму специфичной к свежим тромбам.

Производные 2 типа химерных активаторов представляют собой фрагменты моноклональных антител против фибрина, связанные с тканевым активатором плазминогена. На модели тромбоза у обезьян этот химерный белок вызывал более эффективный тромболитический эффект по сравнению с тканевым активатором плазминогена и проурокиназой.

Химерные производные 3 типа состоят из частей tPA и каталитической части урокиназы. Эта форма осуществляет эффективный тромболитический эффект в меньших дозах, чем природные активаторы.

В химерных производных 4 типа используют в качестве распознающей части P-селектин и аннексин V. P-селектин — белок, синтезируемый эндотелием и тромбоцитами, обеспечивает адгезию тромбоцитов, ускоряя тромбообразование. Аннексин V нацеливает активатор плазминогена на тромб благодаря его способности прочно связываться с мембранами активированных тромбоцитов. В качестве каталитической части используют фрагменты tPA и проурокиназы. Эти химеры практически не ингибируются РАI-1.

Появление большого количества химерных форм ставит вопрос о реальности их применения. Сдерживающим фактором в этом направлении может быть высокая стоимость их производства и необходимость тщательной иммунологической оценки химер как принципиально новых биологических молекул.

Активаторы плазминогена 4 поколения получены с помощью комби-

нации приемов биологического и химического синтеза. Тромболитические композиции, относимые к 5 поколению, предполагают комбинированное введение разных активаторов плазминогена с комплементарным механизмом действия и фармакокинетически различным профилем, что достоверно способствует достижению эффективного тромболитического действия *in vitro*. Например, применение tPA как триггера тромболитического действия и ковалентного конъюгата урокиназа-фибриноген как средства, поддерживающего тромболитическое действие, которым он обладает благодаря пролонгированному пребыванию в кровотоке, обеспечивает на модели венозного тромбоза у собак быстрый и значимый тромболитический эффект при умеренном истощении содержания гемостатических белков крови [7]. Названная композиция состоит из невысоких доз указанных компонентов, которые в 4–20 раз меньше применяемых для монотерапии. Такое уменьшение доз может существенно снизить стоимость ТЛТ, лимитирующую ее широкое использование.

Как известно, tPA синтезируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов. Он также обнаружен в различных тканях, включая матку, яичники, легкие, простату, мышечную ткань, селезенку, печень. Впервые в изолированном и очищенном состоянии он был получен в начале 1980-х гг. Сегодня наиболее широко применяется tPA, синтезированный ДНК-рекомбинантным методом (rtPA). Такой препарат на 99 % очищен и представляет собой одно- и двухцепочечные белковые молекулы, причем при наличии двух цепей они связаны между собой дисульфидными связями, а одноцепочечные соединения образуются из последних путем частичного ферментативного расщепления. В литературе как отечественной, так и зарубежной препарат, полученный ДНК-рекомбинантным методом и представляющий собой одноцепочечный тканевой активатор плазминогена, наиболее часто обозначается как “алтеплаза” и t-PA. В настоящее время

Таблица 1. Исходы и осложнения в исследовании GUSTO-1 (n = 41021)

Показатели	AT, %	SK1, %	p	SK2, %	p
Смерть за 30 дней	6,3	7,3	0,003	7,3	0,007
Смерть за первые сутки	2,4	2,9	0,009	2,8	0,029
Все инсульты	1,6	1,4	0,32	1,2	0,03
Внутричерепные кровоизлияния	0,7	0,6	0,22	0,5	0,02

Примечание. AT – алтеплаза (3/4 100 мг за 90 минут) + гепарин в/в + аспирин (160–325 мг); SK1 – стрептокиназа + гепарин в/в + аспирин (160–325 мг); SK2 – стрептокиназа + гепарин п/к + аспирин (160–325 мг).

в России имеется алтеплаза под патентованным названием Актилизе (actilyse).

Все тромболитические препараты, как белковые соединения с коротким периодом полувыведения, вводятся внутривенно или реже – внутрикоронарно. При в/в введении алтеплаза относительно неактивна в крови, быстро распределяется с $T_{1/2}$ в α -фазе, равным 4–5 минутам, т. е. через 20 минут в плазме сохраняется менее 10 % первоначального количества препарата. $T_{1/2}$ в β -фазе оставшегося в депо количества – 40 минут. Алтеплаза активируется при связывании с фибрином и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, который и расщепляет фибриновый сгусток. Действие препарата специфично в отношении тромба, так как в обычных условиях (т. е. без образования тромба) циркулирующий плазмин активируется медленно и почти полностью нейтрализуется циркулирующими в крови антиплазминами.

Метаболизируется алтеплаза главным образом в печени (С1 плазмы – 380–570 мл/мин) путем гидролиза, а затем 80 % препарата экскретируется с мочой в виде метаболитов [10, 11]. Соответственно клиренс препарата ухудшается при нарушении функции печени, но не изменяется при почечной недостаточности.

Доказано, что основными факторами, определяющими конечный размер ИМ, являются время до реперфузии миокарда и, в меньшей степени, развитость коллатерального кровотока.

В экспериментальных исследованиях установлено, что в период 40–60 минут после перевязки крупной коронарной артерии у собак повреждается большая часть кардио-

миоцитов в субэндокардиальном слое участка миокарда, который располагается в бассейне окклюзированной артерии. При более продолжительной ишемии необратимые изменения захватывают всю толщу стенки левого желудочка, достигая в течение 3–6 часов ее субэпикардального слоя. В первые 4 часа после окклюзии коронарной артерии в зоне максимальной ишемии некротизируется около 60 % всей массы миокарда, а некроз остальных 40 % наступает в течение последующих 20 часов (Reimer К. и соавт., 1977–79) Это определяет лечебную тактику, цель которой – достижение ранней и стойкой реперфузии окклюзированной сосуда, результатом чего будут сохранение миокарда, уменьшение распространения ИМ и снижение электрической нестабильности миокарда. Восстановление проходимости поврежденного сосуда способствует улучшению остаточной функции левого желудочка, уменьшению осложнений, снижению риска связанных с ИМ заболеваемости и смертности, а также удлинению продолжительности жизни больного после перенесенного ИМ.

Реперфузия может ограничить распространение ИМ несколькими путями. Она уменьшает величину, до которой расширяется зона ИМ и перинфарктная зона. Даже если не уменьшается размер ИМ, сохранение слоя эпикарда может способствовать меньшему растяжению пораженной зоны. Путь заживления инфарктированного миокарда может быть столь же важным, как и первоначальное уменьшение размера ИМ. Поздняя реперфузия ишемизированного участка миокарда также вызывает уменьшение некроза мышечных пучков и сохранение сократи-

Таблица 2. Динамика реканализации инфарктсвязанной коронарной артерии 2–3 ст. TIMI

Сроки	АТ	СК 1	р	СК 2	р
90 минут	n = 272	n = 261	< 0,0001	n = 260	< 0,0001
	81,3 %	59,0 %		53,5%	
180 минут	n = 80	n = 76	0,58	n = 95	0,48
	76,3 %	72,4 %		71,6 %	
24 часа	n = 81	n = 72	0,24	n = 67	0,79
	88,9 %	87,5 %		82,1 %	
5–7 дней	n = 72	n = 77	0,47	n = 75	0,17
	83,3 %	90,9 %		78,7 %	

тельной функции миокарда. Наконец, реперфузия может уменьшить риск электрической нестабильности. Ранняя смерть при ИМ наступает внезапно в результате фибрилляции желудочков. Больные, у которых произошла реперфузия, по данным электрофизиологического исследования, в меньшей степени страдают желудочковыми аритмиями и у них реже наблюдается нарушение поздней реполяризации на ЭКГ [12].

Таким образом, не вызывает сомнения, что основным критерием эффективности ГЛТ является оценка состояния перфузии в пораженной коронарной артерии, которая осуществляется с помощью ангиографии, выполняемой обычно через 60 или 90 минут либо в течение периода до 72 часов после начала инфузии того или другого тромболитического средства.

В настоящее время оценка проходимость коронарной артерии проводится согласно критериям, предложенным в 1985 г. исследовательской группой TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), и определяется по степеням (от 0 до 3). Согласно этой классификации, степень проходимости коронарной артерии 0–1 говорит об отсутствии реперфузии коронарной артерии, т. е. о неэффективности тромболитического средства. При достижении степени 2–3 можно говорить о восстановлении проходимости пораженной артерии, а при степени 3 – о полном восстановлении кровотока в пораженной артерии под действием тромболитического средства.

В контролируемом исследовании TIMI 1 (1988) у небольшой группы пациентов (232 чел.) проводилось

сравнительное исследование эффективности в/в введения алтеплазы в дозе 80 мг в течение 3 часов и стрептокиназы в период до 7 часов от начала ИМ. В результате, по данным ангиографии, через 90 минут от начала лечения удалось добиться проходимость пораженной артерии (реперфузии) у 62 % пациентов, получавших алтеплазу, по сравнению с 31 % в группе стрептокиназы ($p < 0,001$). В результате исследования было доказано, что тромболитизис при внутривенном введении алтеплазы наступал раньше, чем при применении стрептокиназы [13]. Последующее наблюдение, проводившееся, правда, без учета вводимого препарата, показало, что одногодичная смертность составила 8,1 % в группе пациентов, у которых на 90 минут после начала ГЛТ инфарктсвязанная коронарная артерия была проходима, и 14,8 % – в группе больных с окклюзированной инфарктсвязанной артерией [13, 14].

В ряде других исследований были получены сходные результаты. При введении алтеплазы ($n = 85$) проходимость инфарктсвязанной артерии была ангиографически подтверждена на 90 минуте от начала введения препарата у 71 % пациентов с острым ИМ, а на 120 минуте – у 85 % [15].

Учитывая полученные результаты, было высказано предположение о целесообразности дальнейшего изучения эффективности алтеплазы, а также предложена новая схема внутривенного введения этого препарата.

В исследовании TIMI-2 (1989) 3262 пациентам алтеплаза вводилась вначале в дозе 150 мг в течение 6 часов, а затем в дозе 100 мг в течение следующих 6 часов. Удалось добиться

восстановления кровотока в инфарктсвязанной коронарной артерии у 84,7 % пациентов; однако в этом исследовании была отмечена высокая частота угрожающих жизни кровотечений (1,6 %) из-за применения на начальном этапе лечения больших доз препарата (150 мг) по сравнению с 80 мг в течение 3 часов в TIMI-1 [13, 24].

Neuhauser K. и соавт. (1989) предложили схему “ускоренного” введения алтеплазы: 100 мг в течение 90 минут, причем первые 15 мг вводят в виде болюса, а затем начинают инфузию (50 мг за 30 минут, 35 мг – за остальные 60 минут). Схема ускоренного введения алтеплазы была успешно апробирована в одном из самых крупных исследований по изучению эффективности тромболитической терапии при ИМ (GUSTO-1).

Целью исследований GISSI-2 (1990) и ISIS-3 (1992) было сравнение эффективности алтеплазы и стрептокиназы (GISSI-2) и алтеплазы и анистреплазы со стрептокиназой (ISIS-3). При лечении разными тромболитическими препаратами имела место практически одинаковая летальность. При применении стрептокиназы частота возникновения инсультов по сравнению с таковой при использовании анистреплазы и алтеплазы была ниже [16, 17].

В 1993 г. было организовано широко-масштабное исследование GUSTO-1, целью которого являлось сравнение эффективности использования алтеплазы по новой ускоренной схеме введения и стрептокиназы, включая и различные варианты сочетания этих препаратов как друг с другом, так и с одновременным в/в или п/к введением гепарина, а также с приемом аспирина.

Результаты исследований (табл. 1 и 2) наглядно продемонстрировали значительное повышение частоты реканализации инфарктсвязанной артерии при ускоренном введении алтеплазы в сравнении со стрептокиназой в наиболее значимом временном интервале – 90 минут (81,3 и 59 % соответственно). Также было отмечено, что к 180 минуте от начала введения этих препаратов их эф-

фективность становится практически идентичной (76,3 и 72,4 % соответственно). Тем не менее было выявлено значительное снижение смертности среди пациентов, получавших алтеплазу (совокупно на 14 %), при незначительном увеличении в этой группе риска развития внутричерепного кровоизлияния (0,7 против 0,6 % при введении стрептокиназы) [18–20].

В других контролируемых исследованиях в/в введение алтеплазы оказывало у больных ИМ такой же эффект, как и внутрикоронарное введение стрептокиназы. У больных ИМ в случаях раннего (в течение 2,5 часов от начала заболевания) применения алтеплазы функция левого желудочка улучшалась к 21 дню [21]. При введении алтеплазы в течение первых пяти часов от начала заболевания было отмечено повышение выживаемости больных к 30 дню заболевания и увеличение фракции выброса левого желудочка на 10–22 день после развития ИМ [22]. При этом реже возникали такие осложнения, как кардиогенный шок, фибрилляция желудочков и перикардиты. Препарат по сравнению со стрептокиназой относительно редко вызывал гипотонию. Реокклюзия пораженного сосуда у больных ИМ после в/в введения алтеплазы отмечалась менее чем в 10 % случаев (Verstraete M. и соавт., 1987) [23, 24].

С 1994 по 1996 г. в 1474 больницах США лечение алтеплазой получили 71 253 госпитализированных больных острым ИМ. Из их числа терапию в сроки до 2 часов от начала заболевания проводили у 39 % пациентов, с 2,1 до 4 часов – у 36 %, с 4,1 до 6 часов – у 12 % и позднее – у 13 %. Внутрибольничная летальность и частота развития стойких желудочковых аритмий прогрессивно возрастали по мере задержки начала лечения алтеплазой; наименьший риск летального исхода отмечался при самом раннем применении препарата (до 2 часов от начала заболевания). Не было отмечено связи между временем применения алтеплазы и риском развития в течение госпитализации таких осложнений, как пов-

торный ИМ, ишемия миокарда, кардиогенный шок, эпизоды больших кровотечений, инсульт и внутричерепные кровоизлияния [24]. Данные о повышении внутрибольничной летальности у больных острым ИМ при их более позднем поступлении в больницу и задержке начала применения алтеплазы подтвердили результаты, полученные ранее в исследовании GUSTO-1.

Согласно ангиографическим данным, у 886 больных острым ИМ (исследование TIMI 10B, 1999) в/в введение больших (от 0,52 до 1,24 мг/кг) и средних (от 0,4 до 0,51 мг/кг) доз алтеплазы в ускоренном режиме дозирования оказывало лучший эффект в отношении исходов заболевания, чем лечение малыми дозами препарата (от 0,2 до 0,39 мг/кг) [26–28].

Современная схема применения алтеплазы (Актилизе) при остром ИМ выглядит следующим образом:

- режим 90-минутного (ускоренного) введения показан пациентам со сроком заболевания, не превышающим 6 часов, и последовательно включает: 15 мг в виде в/в болюса, 50 мг в виде в/в инфузии в первые 30 минут, 35 мг в виде в/в инфузии в следующие 60 минут (общая доза 100 мг);
- режим 3-часового введения показан больным с 6–12-часовым сроком заболевания и последовательно включает: 10 мг в виде в/в болюса, 50 мг в виде в/в инфузии за первый час, затем по 10 мг за каждые 30 минут до общей дозы 100 мг.

Максимально допустимая доза Актилизе составляет 100 мг.

Вспомогательную терапию аспирином и гепарином при остром ИМ рекомендуется назначать как можно раньше перед введением Актилизе.

Противопоказаниями к применению Актилизе, также как и других тромболитиков, являются геморрагические синдромы, манифестирующее или недавнее массивное внутреннее кровотечение, кровоизлияние в мозг. Препарат также не следует применять в течение 2 месяцев после операции на головном или спинном мозге, при тяжелой неконтролируе-

мой артериальной гипертензии, бактериальном эндокардите, остром панкреатите.

Вследствие фибринолитических свойств Актилизе может возникать кровотечение, обычно ограниченное местом инъекции. В таких случаях нет необходимости прерывать лечение. Однако при угрозе возникновения опасного для жизни кровотечения ТЛТ следует прервать. Благодаря короткому периоду полувыведения Актилизе и минимальному влиянию препарата на свертывающую систему крови, восполнение факторов свертывания обычно не требуется [29, 30].

Фармакоэкономические аспекты применения алтеплазы. Не секрет, что основной причиной гораздо более широкого применения в нашей стране стрептокиназы, нежели алтеплазы, является более высокая стоимость последней. Действительно, при подсчете прямых экономических затрат при использовании схемы ТЛТ, включающей алтеплазу, будут заведомо выше, чем при применении схемы со стрептокиназой. Однако полный анализ эффективности лекарственной терапии с использованием фармакоэкономических методов, включающих учет косвенных затрат, показал явные экономические преимущества применения алтеплазы перед стрептокиназой.

Фармакоэкономический анализ, проведенный по результатам исследования GUSTO-1, показал следующее. За год наблюдений затраты на одного пациента из группы получавших алтеплазу в среднем оказались на 2845 долл. США выше, чем при использовании стрептокиназы. Однако показатель смертности за первый год в группе пациентов, лечившихся алтеплазой, был на 1,1 % (на 11 на 1000) ниже, чем в группе больных, получавших стрептокиназу. Использование этих данных при дальнейших расчетах показало, что применение алтеплазы позволило сэкономить 32 678 долл. на каждый сохранный год жизни пациента [31].

Сходные данные, отражающие экономические преимущества применения алтеплазы в качестве тромболи-

тического средства, были получены в ряде других зарубежных исследований, проводившихся с использованием различных методов фармакоэкономического анализа [32–34].

К сожалению, особенностью всех этих исследований является невозможность прямого приложения зарубежных данных к условиям отече-

ственного здравоохранения, так как структура прямых и косвенных затрат в России существенно отличается от таковой в других странах [35]. В этой связи не вызывает сомнений необходимость дальнейшей разработки методологических основ стандартизации результатов фармакоэкономических исследований в усло-

виях России. В свете вышеизложенного весьма актуальным представляется проведение фармакоэкономического исследования алтеплазы в российских условиях, результаты которого могут стать дополнительным и весьма веским аргументом в пользу более широкого, нежели сегодня, использования этого препарата.

РЕФЕРАТ

Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты

На сегодняшний день тромболитические препараты составляют основу медикаментозной терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) в первые часы после начала ангинозного приступа. Важное место в тромболитической терапии принадлежит активаторам плазминогена, из числа которых наиболее широко применяется алтеплаза (Актилизе), синтезированная ДНК-

рекомбинантным методом. Рассматривается клиническая фармакология алтеплазы и результаты ее клинического применения по данным крупных контролируемых исследований. В них было продемонстрировано, что алтеплаза эффективнее стрептокиназы снижает смертность при остром ИМ и повышает частоту реканализации инфарктсвязанной артерии. Приводятся современные схемы использования алтеплазы, обсуждаются фармакоэкономические аспекты использования этого препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алперт Дж., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Практическое руководство. Пер. с англ. М., 1994. С. 468.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д. В. Клиническое применение антитромботических препаратов. 1998. С. 117.
3. Кардиология в таблицах и схемах. Под ред. М. Фрида и С. Грайнс. М., 1996. С. 113.
4. Гемостаз / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. СПб., 1999. С. 117.
5. Панченко Е.П. Тромболитические средства. Часть 3 // Клиническая фармакология и терапия. 1998. № 7. С. 84–88.
6. Максименко А.В., Тищенко Е.Г., Добровольский А.Б. Стратегия тромболитической терапии: сочетание активаторов плазминогена. Тромболитические композиции // Химико-фармакологический журнал. 1998. Т. 32. № 4. С. 12–13.
7. Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Комбинированный тромболитический препарат – новое направление исследования активаторов плазминогена третьего поколения // Вопросы биологической медицинской и фармакологической химии. 2000. № 1. С. 1–10.
8. Максименко А.В. Активаторы плазминогена третьего поколения. Новое направление изучения // Биоорганическая химия 1999. Т. 25. № 8. С. 563–71.
9. Рожченко Л.В. Тромболитическая терапия в со-
- временной нейрохирургической практике. 2001. № 3.
10. Seifried E, Tanswell P, Ellbrck D, et al. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas* 1989;61:497–501.
11. Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K-L, et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of Alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1071–75.
12. Бокарев И.Н., Довголис С.А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда // РМЖ. 1998. Т. 6. № 3.
13. The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618–27.
14. Gore JM, Sloan M, Price TR, et al, and the TIMI Investigators. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the thrombolysis in myocardial infarction study. *Circulation* 1991;83:448–59.
15. Topol EJ, Morriss DC, Smalling RW, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of a new form of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (Activase®) in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;9:1205–13.
16. GISSI-2. A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65–71.
17. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: A randomized comparison of streptokinase vs. tissue plasminogen activator vs. anistreplase and of aspirin plus heparin vs. aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:753.
18. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–82.
19. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1615–22.
20. Califf RM, White HD, van de Werf F, et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. *Circulation* 1996;94:1233–38.
21. Rourke M, Baron D, Keogh A, et al. Limitation of

- myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Circulation* 1988;77:1311-5.
22. Guerci AD, Gerstenblith G, Brinker JA, et al. A randomized trial of intravenous tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction with subsequent randomization to elective coronary angioplasty. *New Engl J Med* 1987;317: 1613-8.
23. Verstaete M. Third Generation Thrombolytic drugs. *Am J Med* 2000;109:52-58.
24. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2002. С. 687.
25. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2002. С. 735.
26. *Clinical Cardiology. Bolus Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial infarction.* *JAMA* 2001;286(4).
27. Cannon CP, McCabe CH, Gibson M, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: primary results of the TIMI I 10B trial. *Circulation* 1997;96:1-206.
28. Gibson M, Cannon CP, van de Werf FJ, et al. A randomized prospective comparison of T-PA with TNK using the TIMI frame count: Results of TIMI 10B. *Circulation* 1997;96(suppl.):1-330.
29. ВРІ no.0002-03 dated 20.01.1998.
30. Из инструкции по применению препарата Actilese компании Boeringer Ingelheim
31. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost Effectiveness of Thrombolytic Therapy with Tissue Plasminogen Activator as Compared with Streptokinase for Acute Myocardial Infarction. *New Engl J Med* 1995;332:1418-24.
32. Lee TH. Cost Effectiveness of Tissue Plasminogen Activator. *N Engl J Med* 1995;332:1443-44.
33. Understanding Costs and Cost-Effectiveness in Critical Care. Report from the Second American Thoracic Society Workshop on Outcomes Research. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:540-50.
34. Mayer SA, Copeland D, Bernardini GL, et al. Cost and Outcome of Mechanical Ventilation for Life-Threatening Stroke. *Stroke* 2000;31:2346-53.
35. Авксентьева М.В., Воробьев П.Ф., Герасимов В.Б., Горохова С.Г., Кобина С.А. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). 2000. С. 73.

 **Актилизе**[®]
алтеплаза

**Достоверное уменьшение смертности
при остром инфаркте миокарда***



Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании Берингер Ингельхайм
Адрес: 119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1.
Тел.: +7 495 411 78 01, Факс: +7 495 411 78 02

 **Boehringer
Ingelheim**