

ISSN 0022-9040

КАРДИОЛОГИЯ

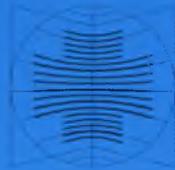
KARDIOLOGIJA

Том 47



1'2007

Ежемесячный научно-практический журнал



МедиаСфера

Применение тенектеплазы при остром инфаркте миокарда

И.С. ЯВЕЛОВ (Москва)

The Use of Tenecteplase in Acute Myocardial Infarction

I.S. YAVELOV, Moscow

В конце 2004 г. в Российской Федерации был зарегистрирован фибринолитический препарат тенектеплаза (метализе, «Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко. КГ», Германия). Ниже представлены основные факты, определившие современные представления об использовании этого препарата в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ) со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ИМСПСТ).

Тенектеплаза — мутантная форма тканевого активатора плазминогена алтеплазы, созданная с помощью генной инженерии в результате замены аминокислотных остатков на трех участках исходной молекулы. Это привело к увеличению времени полужизни препарата в плазме крови (с примерно 4 до 20 мин), повышению его фибринспецифичности и устойчивости к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1-го типа [1—7]. С практической точки зрения, первое свойство препарата позволяет не проводить достаточно длительную внутривенную инфузию, а остальные дают основания надеяться на большую эффективность и безопасность этого фибринолитика. Кроме того, тенектеплаза неиммуногенна, поэтому при необходимости может вводиться повторно.

1. Ранние исследования тенектеплазы

Исследование TIMI 10A [4] фазы I проводилось для оценки особенностей действия и поиска наилучшей дозы тенектеплазы у человека. В это несравнительное открытое клиническое испытание были включены 113 больных ИМСПСТ в первые 12 ч после появления симптомов (ишемическая боль ≥ 30 мин в сочетании с подъемами сегмента ST на $\geq 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ или остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса). Не включались в исследование больные со стандартными противопоказаниями к тромболитической терапии, а также с массой тела меньше 60 кг. Тенектеплаза вводилась внутривенно за 5—10 с в дозах от 5 до 50 мг. Одновременно использовался нефракционированный гепарин (НФГ): внутривенный болюс 5000 ЕД с последующей инфузией с начальной скоростью 1000 ЕД/кг и последующим подбором дозы в зависимости от достигнутого активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое стремились поддерживать в интервале 55—85 с. Все больные получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150—325 мг/сут.

Возраст больных, вошедших в исследование, составил в среднем 54 года, время от появления симптомов ИМСПСТ до начала лечения — в среднем 3 ч.

Период полувыведения тенектеплазы из плазмы крови в зависимости от дозы колебался от 11 ± 5 до 20 ± 6 мин.

Через 1 ч после введения препарата уровни фибриногена и плазминогена в плазме крови уменьшились в среднем на 3 и 13% соответственно. Аналогичный результат был получен через 3 ч. Содержание α_2 -антиплазмина, отражающего выраженность образования плазмина, к 3-му часу была ниже на 15—25% в зависимости от дозы препарата. По данным коронарной ангиографии, через 90 мин после начала тромболитической терапии частота полного восстановления кровотока по коронарной артерии, снабжающей кровью зону ИМ (градация 3 по критериям TIMI), зависела от дозы препарата и составляла 57 и 64% для болюсов 30 и 50 мг. При начале лечения в пределах 3 ч ИМСПСТ и позднее существенных различий в частоте реканализации коронарной артерии (градация 3, сумма градаций 2 и 3 по критериям TIMI) не было установлено.

Крупные кровотечения отмечены у 7 (6,2%) больных, причем у 6 из них источником кровотечения послужило место пункции артерии при раннем выполнении коронарной ангиографии, а у 1 больного это осложнение стало следствием операции коронарного шунтирования.

Антител к тенектеплазе через 30 сут не выявлено.

Исследование TIMI 10B [5] фазы II предназначалось для поиска оптимальной дозы тенектеплазы и определения ее воздействия на проходимость коронарной артерии при сравнении с ускоренным введением алтеплазы. Для этого в 76 стационарах были рандомизированы 886 больных ИМСПСТ в первые 12 ч после появления симптомов (ишемическая боль ≥ 30 мин в сочетании с подъемами сегмента ST $\geq 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ). Не включались в исследование больные со стандартными противопоказаниями к тромболитической терапии. Первоначально больных разделили на 3 группы: внутривенного введения болюсов тенектеплазы 30 или 50 мг за 5—10 с или ускоренной инфузии алтеплазы. В ходе изучения выяснилось, что применение тенектеплазы в дозе 50 мг сопряжено с повышенным риском внутричерепных кровотечений. Размер болюса уменьшили до 40 мг и одновременно снизили количество вводимого НФГ. В результате до или сразу после начала введения фибринолитического препарата вводился болюс НФГ 4000 ЕД с последующей инфузией с начальной скоростью 800 ЕД/ч для больных с массой тела ≤ 67 кг; болюс 5000 ЕД с последующей инфузией с начальной скоростью 1000 ЕД/ч для больных с массой тела > 67 кг. АЧТВ измерялось через 6, 12 и 24 ч после начала лечения, а также через 6 ч после каждого изменения скорости введения препарата; доза НФГ подбиралась таким образом, чтобы поддерживать значения этого показателя в интервале 55—80 с. Длительность инфузии НФГ составляла 48—72 ч. При коронарной ангиопластике в ранние сроки заболевания вводились дополнительные болюсы НФГ ≤ 2500 ЕД с целью поддержания активированного времени свертывания крови во время процедуры на

уровне 300 с. Во всех случаях больные получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150—325 мг/сут.

Средний возраст больных в исследовании составил 59,6 года, 21,5% имели массу тела <67 кг, медиана времени от появления симптомов ИМСПСТ до начала лечения составляла 2,9 ч.

По данным коронарной ангиографии, через 90 мин после начала тромболитической терапии частота полного восстановления кровотока по коронарной артерии, снабжающей кровью зону ИМ, в группах теноктеплазы в дозе 40 мг и алтеплазы оказалась практически одинаковой (62,8% против 62,7% соответственно) и была достоверно ниже при введении теноктеплазы в дозе 30 мг (54,3%; $p=0,035$). Частота реканализации коронарной артерии (градации 3, сумма граждений 2 и 3 по критериям TIMI) при начале лечения в пределах 6 ч ИМСПСТ и позднее была одинаковой в каждой группе больных. В группе теноктеплазы отмечалось достоверное увеличение эффективности при более высокой дозе препарата по отношению к массе тела больного; результаты оказались наилучшими при использовании доз около 0,5 мг/кг и выше. По частоте крупных и внутрисердечных кровотечений группы достоверно не различались; она заметно увеличивалась, когда доза теноктеплазы превышала 0,55 мг/кг. Число геморрагических осложнений markedly уменьшилось после начала более тщательного подбора дозы НФГ.

Изучение фармакокинетики, проведенное у 159 больных, показало, что период полувыведения теноктеплазы из плазмы крови составляет от $5,5 \pm 5,5$ до $21,5 \pm 8,2$ мин в зависимости от дозы, алтеплазы — $3,5 \pm 1,4$ мин. После болюса теноктеплазы первоначальная концентрация препарата в плазме крови была выше, но в целом площадь под кривой «концентрация—время» оказалась аналогичной таковой при введении болюса и 90-минутной инфузии алтеплазы. При коагулологических исследованиях была подтверждена большая фибринспецифичность теноктеплазы. Так, в первые 6 ч после введения фибринолитических препаратов снижение уровня фибриногена составляло 5—10% в группах теноктеплазы против 40% у больных, получавших алтеплазу, уровень плазминогена уменьшился на 10—15 и 50% соответственно. Потребление α_2 -антиплазмина с последующим увеличением содержания комплексов плазмин- α_2 -антиплазмин было в 4—5 раз выше после введения алтеплазы, чем при использовании любой из доз теноктеплазы.

Антитела к теноктеплазе к 30-м суткам заболевания были найдены только у 1 (0,3%) больного и не выявлялись через 1,5 мес от начала лечения.

Исследование ASSENT-1 [6] фазы II было призвано уточнить безопасность разных доз теноктеплазы у достаточно большого числа больных ИМСПСТ ($n=3235$). Болюс 30 мг получили 1705 больных, 40 мг — 1457 больных, 50 мг — 73 (после выявления опасности этой дозы в исследовании TIMI 10B ее изучение было прекращено). Частота инсультов в целом составляла 1,5%. Внутрисердечные кровотечения после введения 30 мг теноктеплазы отмечены в 0,94% случаев, после введения 40 мг препарата — в 0,62%. Частота смерти, суммы случаев смерти и несмертельного инсульта, тяжелых кровотечений в целом составляла 6,4, 7,4 и 2,8% соответственно. При этом достоверных различий между группами не было выявлено. В целом по безопасности дозы теноктеплазы 30 и 40 мг представлялись сопоставимыми с ускоренным введением алтеплазы в предшествовавших крупных клинических испытаниях.

Практическое значение предварительных исследований теноктеплазы. Результаты предварительного клинического изучения позволяли предполагать, что в лечении

ИМСПСТ однократное внутривенное болюсное введение теноктеплазы в дозе, подобранной по массе тела больного, может быть эквивалентно ускоренному режиму введения алтеплазы. При этом была продемонстрирована важность тщательного контроля дозы НФГ, от которой сильно зависела геморрагическая безопасность лечения. Была подтверждена более выраженная фибринспецифичность теноктеплазы в сравнении с алтеплазой и продемонстрировано фактическое отсутствие иммунного ответа на введение препарата. Для клинических испытаний фазы III выбрали дозу теноктеплазы, соответствующую примерно 0,5 мг/кг.

2. Теноктеплаза при медикаментозном (неинвазивном) подходе к лечению острого ИМ

Первоначально клиническая эффективность теноктеплазы при остром ИМСПСТ была установлена в исследовании ASSENT-2. В дальнейшем этот фибринолитический препарат применялся при изучении разных способов сопутствующего антитромботического лечения заболевания.

Исследование ASSENT-2 [8] было спланировано, чтобы проверить гипотезу о не меньшей эффективности (эквивалентности) болюсного введения теноктеплазы в сравнении с ускоренной инфузией алтеплазы в стационаре при ИМСПСТ. В это многоцентровое (1021 лечебное учреждение) международное (29 стран) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание были включены 16 949 больных в возрасте 18 лет и старше. К обязательным условиям относили возникновение симптомов ИМ в предшествующие 6 ч до рандомизации и непроходящие подъемы сегментов ST $\geq 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях от конечностей, $\geq 0,2$ мВ как минимум в двух смежных грудных отведениях или блокаду левой ножки пучка Гиса. Не включали в исследование больных с систолическим АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическим АД >110 мм рт.ст. при повторных измерениях, с инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, деменцией, любым известным структурным заболеванием центральной нервной системы, большой операцией или серьезной травмой в ближайшие 2 мес, серьезной травмой головы в анамнезе, любой травмой после рандомизации. Кроме того, не подходили для исследования больные, получавшие непрямые антикоагулянты со значениями международного нормализованного отношения $>1,3$, после сердечно-легочной реанимации длительностью более 10 мин в ближайшие 2 нед, при беременности и лактации.

Теноктеплаза (или плацебо) вводилась внутривенно болюсом за 5—10 с в дозе, подобранной по массе тела больного: 30 мг при массе тела <60 кг, 35 мг при массе тела 60—69,9 кг, 40 мг при массе тела 70—79,9 кг, 45 мг при массе тела 80—89,9 кг и 50 мг при массе тела 90 кг и больше. Алтеплаза (или плацебо) вводилась внутривенно болюсом в дозе 15 мг с последующей инфузией 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) за 30 мин и 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в последующие 60 мин. Практически все больные (97%) получали ацетилсалициловую кислоту внутрь в дозе 150—325 мг/сут. Всем больным на протяжении 48—72 ч внутривенно вводился НФГ: болюс 4000 ЕД и последующая инфузия с начальной скоростью 800 ЕД/ч у больных с массой тела ≤ 67 кг; болюс 5000 ЕД и последующая инфузия с начальной скоростью 1000 ЕД/ч у больных с массой тела >67 кг. Доза НФГ подбиралась таким образом, чтобы поддерживать значения АЧТВ в интервале 50—75 с. Вместе с тем в настоящее время при использовании лечебных доз НФГ рекомендуют ориентироваться на

относительный показатель — степень увеличения АЧТВ по отношению к нормальному (контрольному) для конкретной лаборатории [9]. Считается, что приведенные значения АЧТВ соответствуют его увеличению в 1,5–2 раза по сравнению с контрольным [10].

Первичной конечной точкой являлась общая смертность за 30 сут. Все данные о безопасности лечения, особенно о кровотечениях и случаях инсульта, анализировались независимой группой специалистов.

Медиана возраста у включенных в исследование больных составляла 61 год, 12% были старше 75 лет. Медиана времени от появления симптомов до начала лечения — 2,7 ч. При поступлении в стационар большинство больных не имели тяжелых проявлений сердечной недостаточности (к классу I по Killip были отнесены 88%, к классу II — 10%). Лекарственные средства, способные благоприятно повлиять на исход заболевания, использовались достаточно широко: β -адреноблокаторы в стационаре назначались в 81% случаев, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II — в 55%, статины — в 31%. Производные тиенопиридина использовались у 22% больных. За время госпитализации коронарная ангиопластика была выполнена в 24% случаев, стентирование — в 19%, коронарному шунтированию подверглись около 6% больных.

По общей смертности за 30 сут группы больных, получавших тенектеплазу и алтеплазу, достоверно не различались (6,18% против 6,15% соответственно; относительный риск — ОР — 1,0; 95% доверительный интервал — ДИ — 0,9–1,1). Этот результат соответствовал критерию эквивалентности двух сопоставлявшихся препаратов. Результат не зависел от возраста (≤ 75 или > 75 лет), пола больных, наличия ИМ в анамнезе, локализации ИМ, исходного класса по Killip, наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета. Вместе с тем в случаях, когда лечение было начато спустя более 4 ч после появления симптомов ИМСПСТ, тенектеплаза по влиянию на общую смертность заметно превосходила алтеплазу (7,0% против 9,2% соответственно, ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95; $p=0,018$).

При учете несмертельных осложнений заболевания оказалось, что при использовании тенектеплазы меньше число больных имели выраженные проявления сердечной недостаточности (класс по Killip > 1 у 6,1% против 7,0% соответственно; ОР 0,99; 95% ДИ 0,98–0,99; $p=0,026$) и подверглись операции коронарного шунтирования (5,5% против 6,2% соответственно, ОР 0,88; 95% ДИ 0,78–0,99; $p=0,049$).

По частоте инсультов и внутримозговых кровотечений группы тенектеплазы и алтеплазы статистически значимо не различались (1,78% против 1,66% и 0,93% против 0,94% соответственно). Невнутричерепные кровотечения достоверно реже возникали у больных, получавших тенектеплазу (26,4% против 28,9%; $p=0,0003$ в целом; 4,66% против 5,94%; $p=0,0002$ для крупных кровотечений; 21,76% против 22,99% для незначительных кровотечений; $p=0,055$ соответственно). В результате в группе тенектеплазы заметно реже требовалось переливание крови (4,3% против 5,5%; $p=0,0002$).

Интерпретация и практическое значение. В хорошо спланированном, достаточно крупном клиническом испытании в условиях современного лечения заболевания была доказана одинаковая эффективность тенектеплазы и алтеплазы в ранние сроки ИМСПСТ. При этом смертность была более низкой у больных, получивших тенектеплазу в период от более 4 ч до немногом более 6 ч после начала заболевания. Аналогичная тенденция отмечена и в крупном (15 059 больных) международном (20 стран) многоцентровом (807

лечебных учреждений) рандомизированном открытом исследовании GUSTO III по сопоставлению алтеплазы и менее фибринспецифичного фибринолитического препарата ретеплазы [11]. Кроме того, по данным рандомизированного двойного слепого ангиографического исследования TIMI-1, включавшего 290 больных, проходимость коронарной артерии через 90 мин после начала инфузии алтеплазы не зависела от времени начала лечения, в то время как эффективность стрептокиназы заметно уменьшалась в случаях, когда от появления симптомов ИМСПСТ до введения препарата прошло более 4 ч [12]. Эти факты легли в основу гипотезы о преимуществе фибринолитиков с большей фибринспецифичностью в поздние сроки ИМСПСТ. Предполагают, что за несколько часов тромб становится устойчивее и для успешного лизиса лучше подходит фибринспецифичный агент. В итоге эксперты Европейского кардиологического общества констатировали, что «у поздно поступивших больных (> 4 ч после начала симптомов) предпочтительнее более фибринспецифичный агент, такой как тенектеплаза или алтеплаза» (класс рекомендаций IIa при среднем уровне доказанности) [13]. Очевидно, с этой точки зрения, тенектеплаза представляется наилучшим выбором. Однако следует учитывать, что в указанных крупных клинических испытаниях не проводилось сопоставление эффективности фибринолитиков с различной фибринспецифичностью в сроки, заметно превышающие 6 ч после начала ИМСПСТ.

Вместе с тем в крупном (41 021 человек) международном (15 стран) многоцентровом (1081 лечебное учреждение) рандомизированном сравнительном исследовании GUSTO-1 [14] достоверное преимущество ускоренного введения алтеплазы в сочетании с инфузией НФГ перед стрептокиназой по влиянию на смертность в ближайшие 30 сут отмечено только при начале лечения в первые 4 ч от появления симптомов ИМСПСТ. В более поздние сроки заболевания (более 4 ч — немногим более 6 ч) данные фибринолитические препараты практически не различались по эффективности. Очевидно, эти результаты противоречат приведенной выше концепции. Причина может заключаться в том, что о существовании указанных закономерностей стало известно только благодаря анализу недостаточно многочисленных подгрупп, как правило, не сопоставимых по многим показателям, способным повлиять на результат. Как известно, подобный подход может приводить к серьезным ошибкам [15, 16].

Другим важным итогом исследования ASSENT-2 является доказательство большей геморрагической безопасности тенектеплазы. Очевидно, что наряду с удобством введения (один внутривенный болюс вместо болюса и 1,5-часовой инфузии в изменяющейся дозе), потенциально способным уменьшить количество ошибок при дозировании, это делает ее достаточно сильным конкурентом алтеплазы [13]. Однако в то же время, по современным представлениям, оба препарата требуют внутривенной инфузии НФГ под строгим и достаточно частым контролем АЧТВ, что предъявляет дополнительные требования к оснащению и организации работы лечебных учреждений.

Характерно, что у больных, получавших тенектеплазу, реже возникали крупные внемозговые кровотечения, в то время как по частоте геморрагических инсультов группы достоверно не различались. В связи с этим высказано предположение, что увеличение фибринспецифичности фибринолитических препаратов способствует уменьшению риска внемозговых кровотечений, но не влияет на частоту геморрагических инсультов.

Результаты исследования ASSENT-2 послужили основанием для начала широкого использования тенектеплазы

при ИМСПСТ. Дальнейшее изучение особенностей клинического применения этого фибринолитического препарата при медикаментозном (неинвазивном) подходе к реперфузии миокарда касалось совершенствования сопутствующего антитромботического лечения. При этом, с одной стороны, изучалась целесообразность усиления антитромбоцитарного лечения: добавления к ацетилсалициловой кислоте блокатора гликопротеинов — БГП — Пб/Ша тромбоцитов или производного тиенопиридина клопидогрела, с другой — замены краткосрочной внутривенной инфузии НФГ, требующей контроля АЧТВ, более длительными подкожными инъекциями низкомолекулярного гепарина (НМГ), не требующего обязательного контроля за показателями свертывания крови.

Исследование ASSENT-3 [17] предназначалось для сопоставления трех подходов к сопутствующему антитромботическому лечению ИМСПСТ в стационаре: сочетания стандартной дозы тенектеплазы и 48-часовой инфузии НФГ под контролем АЧТВ, стандартной дозы тенектеплазы и подкожных инъекций НМГ эноксапарина без коагулологического контроля, половинной дозы тенектеплазы в сочетании с БГП Пб/Ша тромбоцитов абиксимабом и НФГ. В это многоцентровое (575 лечебных учреждений) международное (26 стран) открытое рандомизированное клиническое испытание были включены 6095 больных в пределах 6 ч после возникновения ИМСПСТ. Критерии включения и невключения в исследование были аналогичны таковым в исследовании ASSENT-2. Кроме того, не включались в исследование больные, получившие внутривенный болюс 5000 ЕД или терапевтическую дозу НФГ подкожно в предшествующие 6 ч, имевшие тромбоцитопению ($<100\,000$ клеток в 1 мкл), а также почечную недостаточность (креатинин >221 мкмоль/л у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин).

Тенектеплаза вводилась внутривенно болюсом за 5 с в дозе, подобранной по массе тела больного, аналогично исследованию ASSENT-2. Длительность использования НФГ составляла как минимум 48 ч: внутривенный болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) с последующей инфузией с начальной скоростью 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч). В дальнейшем доза НФГ подбиралась таким образом, чтобы поддерживать значения АЧТВ в интервале 50—70 с; первый раз показатель определяли через 3 ч от начала лечения. Первая доза эноксапарина 30 мг вводилась внутривенно болюсом, после чего немедленно начинались подкожные инъекции в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч; при этом первые две дозы не должны были превышать 100 мг. Эноксапарин применялся до выписки больных или проведения процедур реваскуляризации миокарда, но не более 7 сут.

В группе сочетания половинной дозы тенектеплазы и БГП Пб/Ша НФГ вводился в уменьшенной дозе: болюс 40 ЕД/кг (максимально 3000 ЕД), последующая инфузия с начальной скоростью 7 ЕД/кг (максимально 800 ЕД) с целью поддерживать АЧТВ от 50 до 70 с. Абиксимаб вводили болюсом 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) на протяжении 12 ч.

Практически все больные (97%) получили ацетилсалициловую кислоту внутрь в начальной дозе 150—325 мг/сут, затем — 100—325 мг/сут.

Первичными конечными точками являлись сумма случаев смерти за 30 сут, рецидива ИМ в стационаре или возобновления стенокардии в стационаре (симптомы ишемии в сочетании с изменениями интервала ST—T длительно — как минимум 10 мин), а также их сочетание с внутрисердечными кровотечениями или крупными крово-

течениями другой локализации в стационаре. Оценка наличия указанных событий осуществлялась исследователями по заранее сформулированным критериям; специального комитета экспертов, не осведомленного о проводимом лечении, не было.

Так же как и в исследовании ASSENT-2, средний возраст больных составлял 61 год, 12% были старше 75 лет. Время от появления симптомов до рандомизации составляло в среднем 2,7 ч. После рандомизации до начала введения тенектеплазы в группах ее сочетания с НФГ или эноксапарином прошло в среднем 0,26 ч, при использовании абиксимаба — 0,4 ч. Эту достоверную задержку начала реперфузионного лечения связывают с большей сложностью организации использования сопутствующих препаратов (в частности, с необходимостью введения болюсов абиксимаба и НФГ до болюса тенектеплазы). При поступлении в стационар больные, как правило, не имели тяжелых проявлений сердечной недостаточности (к классу I по Killip были отнесены 88%, к классам II и III — около 11%). У большинства больных применялись β -адреноблокаторы (84%), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (65%); в период госпитализации достаточно часто использовались производные тиенопиридина (30%) и статины (50%). За время госпитализации реваскуляризация миокарда была выполнена примерно у 30% больных.

В сравнении с группой стандартного использования тенектеплазы (полная доза препарата в сочетании с НФГ) сумма случаев смерти за 30 сут, рецидива ИМ в стационаре и возобновления стенокардии в стационаре при использовании эноксапарина была достоверно меньше (15,4% против 11,4% соответственно; $p=0,0002$). Аналогичный результат был получен при одновременном учете крупных кровотечений (17,0% против 13,8% соответственно; $p=0,0037$). При этом различие между группами стало заметным уже через 48 ч, когда было прекращено введение НФГ. В основном оно было обусловлено достоверно меньшей частотой рецидива ИМ и рефрактерной к лечению ишемии в стационаре при отсутствии существенного различия в смертности. Частота внутрисердечных кровотечений в стационаре при сочетании тенектеплазы с НФГ и эноксапарином оказалась сопоставимой (0,93 и 0,88% соответственно). Существенно не различалась и частота крупных не внутрисердечных кровотечений (2,2% против 3,0%). Увеличения числа случаев тромбоцитопении не отмечено.

В сравнении с группой стандартного использования тенектеплазы сумма случаев смерти за 30 сут, рецидива ИМ в стационаре и возобновления стенокардии в стационаре при использовании половинной дозы тенектеплазы в сочетании с абиксимабом и НФГ была достоверно меньше (15,4% против 11,1% соответственно; $p<0,0001$). Аналогичный результат был получен при одновременном учете крупных кровотечений (17,0% против 14,2% соответственно; $p=0,01$). При этом так же, как и при использовании эноксапарина, различие между группами в основном было обусловлено достоверно меньшей частотой рецидива ИМ и рефрактерной к лечению ишемии в стационаре при отсутствии существенного влияния на смертность. Вместе с тем при анализе подгрупп оказалось, что риск совокупности неблагоприятных исходов при применении абиксимаба у больных старше 75 лет и при наличии сахарного диабета достоверно выше, чем при стандартном использовании тенектеплазы. Частота внутрисердечных кровотечений в стационаре была практически одинаковой (0,94% против 0,93%), а частота крупных не внутрисердечных — достоверно больше у больных, получивших абиксимаб (2,2% против 4,3%; $p=0,0002$), что

сопровождалось большей потребностью в переливании крови (2,3% против 4,2%; $p=0,001$). У больных старше 75 лет и при наличии сахарного диабета частота крупных кровотечений в группе абциксимаба была в 3 раза больше, чем при стандартном использовании тенектеплазы. Достоверно увеличилось и число случаев тромбоцитопении (1,3% против 3,2%; $p=0,0001$).

Интерпретация и практическое значение. Исследование ASSENT-3 предзнаначало не для формирования окончательного суждения о преимуществе какого-либо из сопоставлявшихся подходов, а для поиска перспективных направлений дальнейшего изучения. Его результаты указали на возможность применения тенектеплазы в сочетании с достаточно длительными (вплоть до 1 нед) подкожными инъекциями эноксапарина. Сочетание половинной дозы тенектеплазы с БГП IIb/IIIa абциксимабом и уменьшенной дозой НФГ лучше стандартного использования фибринолитика предотвращало ишемические осложнения во время госпитализации, заметно не отличалось по эффективности от достаточно длительного введения эноксапарина, но было сопряжено с заметным увеличением риска серьезных невнутричерепных кровотечений, особенно у больных старше 75 лет. Сходный результат был получен и в крупном (16 588 человек) рандомизированном исследовании GUSTO V при сопоставлении полной дозы ретеплазы в сочетании с НФГ и ее половинной дозы в сочетании с абциксимабом и НФГ [18]. По мнению экспертов Европейского кардиологического общества, эти факты свидетельствуют о нецелесообразности применения сочетания БГП IIb/IIIa с фибринолитиками у больных ИМСПСТ [13]. Аналогичное суждение зафиксировано и в материалах 7-й конференции Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [7]. Однако эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца были не столь категоричными, указав на возможность добавления абциксимаба к половинной дозе тенектеплазы или ретеплазы для предотвращения рецидива ИМ и других осложнений у некоторых больных ИМСПСТ (передняя локализация некроза, возраст <75 лет, отсутствие факторов риска кровотечений) [10]. Тем не менее они отнесли данную рекомендацию к классу IIb (предложенный подход в принципе возможен, но его целесообразность недостаточно хорошо установлена) и сочли необходимым подчеркнуть, что «в двух клинических исследованиях предупреждение рецидивов ИМ не привело к улучшению выживаемости за 30 сут и 1 год».

Исследование ASSENT-3 PLUS [19] планировалось как расширение исследования ASSENT-3. В этом многоцентровом (88 лечебных учреждений) международном (12 стран) рандомизированном открытом клиническом испытании, включавшем 1639 больных, сопоставлялись эффективность и безопасность догоспитального введения полной дозы тенектеплазы в сочетании с НФГ или НМГ.

Критерии включения и невключения в исследование, способ введения препаратов и конечные точки были аналогичны таковым в исследовании ASSENT-3. Единственным отличием являлось начало лечения догоспитально персоналом, оказывающим неотложную помощь. Это позволило уменьшить задержку до введения болюса тенектеплазы: медиана времени от появления симптомов составляла 115 мин (на 47 мин меньше, чем в исследовании ASSENT-3), причем в первые 2 ч реперфузионное лечение было начато у 53% больных.

Средний возраст больных составлял 62 года, 17% были старше 75 лет. К классу I по Killip были отнесены 73% больных, однако этот показатель не регистрировался в 21%

случаев. В большинстве случаев (90%) применялись β -адреноблокаторы, в 64% — ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II; часто использовались производные тиенопиридина (55%) и статины (72%). Реваскуляризация миокарда в стационаре была выполнена примерно у 50% больных.

При учете суммы случаев смерти за 30 сут, рецидива ИМ в стационаре и возобновления стенокардии в стационаре достоверных различий при сочетании тенектеплазы с НФГ и эноксапарином не было выявлено (17,4% против 14,2% соответственно; $p=0,08$). При одновременном учете крупных кровотечений результат оказался аналогичным (20,3% против 18,3% соответственно; $p=0,29$). Вместе с тем в группе эноксапарина в стационаре существенно чаще возникали внутричерепные кровотечения (0,97% против 2,2%; $p=0,047$), которые отмечались преимущественно в первые 2 сут после начала лечения. Неблагоприятное воздействие вмешательства касалось только больных старше 75 лет: частота внутричерепных кровотечений при применении НФГ и эноксапарина у них возросла с 0,8 до 6,7% ($p=0,01$), в то время как в более младшей возрастной группе такой закономерности не было отмечено (1,0 и 1,2% соответственно).

Интерпретация и практическое значение. Проведенное исследование является первым крупным международным рандомизированным клиническим испытанием по оценке догоспитального болюсного введения фибринолитического препарата. Полученный результат свидетельствовал о неприемлемо высокой частоте внутричерепных кровотечений у больных старше 75 лет при сочетании тенектеплазы и эноксапарина. Причина этого могла заключаться в более высоком АД у больных в начале лечения, а также ошибках дозирования тенектеплазы на догоспитальном этапе. Кроме того, увеличение частоты внутричерепных кровотечений в 1-е сутки после рандомизации могло быть связано с особенностями применения антикоагулянтов. Так, с одной стороны, лечебную дозу эноксапарина (внутривенный болюс и подкожная инъекция) вводили догоспитально, с другой — начало внутривенной инфузии НФГ в 39% случаев было отсрочено до поступления больных в стационар. Однако в итоге для догоспитального тромболизиса было рекомендовано использовать тенектеплазу в сочетании с НФГ.

Очевидно, что данных исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS недостаточно, чтобы рекомендовать сочетание тенектеплазы и эноксапарина к широкому клиническому применению. Результаты этих исследований свидетельствовали о целесообразности при дальнейшем изучении уменьшить дозу эноксапарина у пожилых больных. В итоге эксперты Европейского кардиологического общества указали, что до того, как станет возможным сформулировать какие-либо практические рекомендации по использованию НМГ одновременно с фибринолитиками, необходимо провести более крупные клинические испытания, особенно у пожилых больных [13]. Однако, анализируя те же факты, эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца констатировали, что «НМГ можно рассматривать как приемлемую альтернативу НФГ в качестве дополнения к фибринолитической терапии у больных моложе 75 лет без значимой дисфункции почек (креатинин >2,5 мг/дл у мужчин или >2,0 мг/дл у женщин). Наиболее изученный режим у лиц моложе 75 лет — сочетание полной дозы тенектеплазы с эноксапарином (внутривенный болюс 30 мг с последующими подкожными инъекциями 1 мг/кг каждые 12 ч до выписки)» [10]. Данная рекомендация отнесена к классу IIb. Аналогичное указание содержится и в материалах 7-й

конференции Американской коллегии торакальных врачей по антитромботическому лечению и тромболитической терапии [7].

Исследование **EXTRACT-TIMI 25** планировалось, чтобы окончательно установить соотношение эффективности и безопасности продленного введения НМГ эноксапарина и стандартного использования НФГ при тромболитической терапии у больных ИМСПСТ [20]. В этом рандомизированном многоцентровом (674 лечебных учреждения) международном (48 стран) двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании с использованием метода двойной маскировки участвовали 20 506 больных не моложе 18 лет. Необходимым было наличие ишемических симптомов в покое длительностью как минимум 20 мин в предшествующие 6 ч в сочетании с наличием на ЭКГ подъемов сегмента ST $\geq 0,1$ мВ как минимум в двух смежных отведениях от конечностей, $\geq 0,2$ мВ как минимум в двух смежных грудных отведениях или блокады левой ножки пучка Гиса. Кроме того, с самого начала должна была планироваться тромболитическая терапия стрептокиназой, алтеплазой, тенектеплазой или ретеплазой. Препарат выбирался по усмотрению врача, но при рандомизации учитывался тип фибринолитика, чтобы обеспечить максимальную сопоставимость больных внутри каждой подгруппы. Не включались в исследование больные с кардиогенным шоком, противопоказаниями к тромболитической терапии, получившие НМГ в предшествующие 8 ч, с уровнем креатинина в крови >220 мкмоль/л (2,5 мг/дл) для мужчин и >175 мкмоль/л (2,0 мг/дл) для женщин.

Во всех случаях рекомендовалось использовать ацетилсалициловую кислоту. При этом больным, не получившим нагрузочной дозы препарата (≥ 325 мг) в предшествующие 24 ч, первоначально следовало дать 150–325 мг препарата внутрь или 500 мг внутривенно. Поддерживающая доза должна была составлять 75–325 мг 1 раз в сутки. Другие антиагреганты (включая клопидогрел) могли применяться вместо ацетилсалициловой кислоты при наличии аллергии к ней или дополнительно, когда врач считал это необходимым.

Исследуемые препараты (один из гепаринов и плацебо) следовало ввести в период от 15 до 30 мин после начала тромболитической терапии.

Больным, рандомизированным в группу НФГ, первоначально вводился внутривенный болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД). В ближайшие 15 мин начиналась постоянная внутривенная инфузия с начальной скоростью 12 ЕД/кг·ч (максимально 1000 ЕД/ч). В последующем доза (скорость введения) подбиралась таким образом, чтобы обеспечить увеличение АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормального (контрольного) для данной лаборатории. Минимальная длительность введения НФГ или плацебо составляла 48 ч.

Доза эноксапарина корректировалась с учетом возраста больных и функции почек. У больных моложе 75 лет первоначально вводился болюс 30 мг. Через 15 мин начинали подкожные введения 1 мг/кг каждые 12 ч (2 раза в сутки), причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг. С учетом опыта предшествующих клинических испытаний, чтобы уменьшить риск геморрагических осложнений, у больных ≥ 75 лет болюс не применялся и доза препарата для подкожного введения была ниже — 0,75 мг/кг каждые 12 ч (2 раза в сутки), причем величина первых двух доз не должна была превышать 75 мг. В случаях, когда значение клиренса креатинина составляло <30 мл/мин, доза препарата уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз в сутки. Кроме того, если до включения в исследование больной

в ближайшие 3 ч уже получил ≥ 4000 ЕД НФГ, болюс эноксапарина не вводился. Длительность использования эноксапарина или плацебо составляла 8 сут или до выписки больного, если она наступала ранее. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рекомендовалось отсрочить как минимум до 48 ч после рандомизации, если не было неотложных показаний к реваскуляризации миокарда (безуспешная тромболитическая терапия, возобновляющаяся ишемия миокарда, рецидив ИМ). Вмешательство рекомендовалось проводить на фоне применения антикоагулянта, который больной уже получал в рамках исследования (была предусмотрена процедура, позволяющая не нарушать принцип маскировки). При этом в группе эноксапарина дополнительная доза 0,3 мг/кг вводилась внутривенно в случаях, когда после последней подкожной инъекции препарата прошло более 8 ч. После успешного ЧКВ по решению врача антикоагулянты можно было отменить.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти и несмертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут. Классификация тяжести кровотечений осуществлялась независимым комитетом с использованием критериев TIMI без нарушения принципа маскировки проводимого лечения.

Медиана времени от появления симптомов до начала тромболитической терапии составляла 3,2 ч. Основная масса больных получили фибринспецифичные препараты (алтеплазу — 54% больных, тенектеплазу — 19%, ретеплазу — 5%). Стрептокиназа использовалась в 20% случаев. Первую дозу исследуемых препаратов в основном вводили в пределах 30 мин после начала тромболитической терапии. Медиана длительности применения эноксапарина составила 7 сут (больше 7,5 сут у 10% больных), НФГ — 2 сут (в 10% случаев больше 3,2 сут). За время госпитализации ацетилсалициловую кислоту получали 95% больных, β -адреноблокаторы — 85%, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II — 80%, клопидогрел — 28%, статины — 69%. В первые 30 сут ЧКВ было выполнено у 23% больных (в связи с безуспешным тромболитизисом — у 2,8%, неотложно или в плановом порядке — у 20%), коронарному шунтированию подверглись 2,8% больных.

Сумма случаев смерти и несмертельного рецидива ИМ за 30 сут была меньше в группе эноксапарина (9,9% против 12,0% у получавших НФГ), и это различие оказалось высокодостоверным (снижение риска на 17%; 95% ДИ 10–23%; $p < 0,001$). Оно было достигнуто в основном за счет более редкого развития несмертельного рецидива ИМ (снижение риска на 33%; $p < 0,001$), начиная с первых 48 ч после начала исследования. Эффект достоверно не различался в подгруппах больных, перенесших ЧКВ и лечившихся только медикаментозно, у мужчин и женщин, при переднем ИМ и другой локализации некроза, наличии и отсутствии сахарного диабета, наличии и отсутствии ИМ в анамнезе, применении стрептокиназы и фибринспецифичных фибринолитиков. В абсолютном выражении преимущество эноксапарина по влиянию на сумму указанных неблагоприятных исходов, наметившееся через 48 ч (предотвращено 5 случаев смерти или несмертельного рецидива ИМ на каждую 1000 леченых больных; $p = 0,08$), заметно увеличилось к 8-м суткам (предотвращен 21 исход на каждую 1000 леченых больных; $p < 0,001$) и сохранялось неизменным вплоть до 30-х суток. Вместе с тем при оценке отдаленных результатов исследования необходимо учитывать, что в ближайший месяц реваскуляризации миокарда (преимущественно ЧКВ) подвергся каждый пятый больной.

Смертность в ближайший месяц в группе НФГ составляла 7,5%, в группе эноксапарина — 6,9% ($p = 0,11$). Потреб-

ность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии миокарда достоверно реже возникла у больных, получавших эноксапарин.

Частота крупных кровотечений (включая внутричерепные) оказалась выше у больных, получавших эноксапарин уже с первых 48 ч от начала лечения (4 дополнительных случая на каждую 1000 леченых больных; $p=0,004$), причем, несмотря на большую длительность использования НМГ, это различие к 30-м суткам серьезно не увеличилось (7 дополнительных случаев на каждую 1000 леченых больных; $p<0,001$). По частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались.

Интерпретация и практическое значение. В исследовании сопоставлялись не только два препарата, но и два подхода к применению антикоагулянтов при ИМСПСТ: краткосрочное введение НФГ и более длительное применение НМГ эноксапарина. Так же, как и в ряде других, менее крупных клинических испытаний, включая ASSENT-3, было показано, что последний подход способствует более редкому возникновению рецидивов ИМ и позволяет предотвратить возобновление ишемии миокарда (по крайней мере достаточно тяжелой, чтобы стать поводом к неотложной реваскуляризации миокарда) [17, 21, 22]. Замена НФГ эноксапарином не оказала заметного влияния на смертность, однако исследование не было спланировано для надежной оценки этого аспекта эффективности лечения. Преимущество эноксапарина перед НФГ было несомненным только в наиболее многочисленной подгруппе больных, которым вводили фибринспецифичные фибринолитики. При этом чаще всего врачи применяли алтеплазу, реже тенектеплазу и очень редко ретеплазу.

Цена за повышение эффективности лечения заключалась в увеличении частоты крупных и мелких кровотечений. При этом важно, что увеличения частоты внутричерепных кровотечений не произошло, а частота крупных кровотечений в целом оказалась достаточно низкой (менее 1% за 30 сут). Не исключено, что геморрагическая безопасность эноксапарина возросла благодаря принятым мерам предосторожности: уменьшению дозы препарата у лиц ≥ 75 лет и при клиренсе креатинина < 30 мл/мин, низкой частоте применения НФГ до начала исследования (и соответственно смены препарата после рандомизации), исключению возможности чрезмерной антикоагуляции в начале лечения и во время ЧКВ. В абсолютном выражении (число событий на каждую 1000 леченых больных) преимущество в эффективности длительного введения эноксапарина заметно превосходило опасность крупных кровотечений (5 случаев смерти или несмертельного рецидива ИМ против 4 крупных кровотечений в первые 48 ч, 21 против 6 в первые 8 сут и 21 против 7 за 30 сут).

Таким образом, в целом исследование EXTRACT-TIMI 25 показало, что у больных без высокого риска кровотечений и существенного повышения уровня креатинина в крови длительное введение эноксапарина после тромболитической терапии эффективнее предотвращает несмертельные рецидивы ИМ и возобновление тяжелой ишемии миокарда, чем краткосрочная (рекомендуемая современными руководствами) инфузия НФГ. И хотя при этом увеличивается частота возникновения геморрагических осложнений, ожидаемая польза вмешательства заметно превосходит риск. При этом, хотя чаще всего врачи вводили алтеплазу, пока нет оснований полагать, что полученный результат нельзя распространить на больных, получавших тенектеплазу.

Исследование CLARITY-TIMI 28 предназначалось для выяснения целесообразности добавления клопидогрела к

сочетанию фибринолитического препарата и ацетилсалициловой кислоты при медикаментозном (неинвазивном) подходе к реканализации коронарной артерии у больных ИМСПСТ [23]. В это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание был включен 3491 больной в возрасте 18–75 лет, госпитализированный в пределах 12 ч после возникновения ИМСПСТ.

Выбор фибринолитического средства осуществлялся лечащим врачом. В результате тенектеплаза применялась у 47% больных, ретеплаза — у 12%, алтеплаза — у 9%, стрептокиназа — у 31%. Практически все больные получали ацетилсалициловую кислоту (первая доза 150–325 мг, затем 75–162 мг/сут). Внутривенная инфузия гепарина была обязательной, если использовался фибринспецифичный тромболитик, и оставлялась на усмотрение врача в случае введения стрептокиназы. Частота применения других лекарственных средств, рекомендованных при ИМ, была достаточно высокой: во время госпитализации β -адреноблокаторы получали 89% больных, статины — 80%, ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора ангиотензина II — 72%.

Вскоре после начала введения фибринолитика (медиана времени — 10 мин) одним больным назначался клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем — 75 мг 1 раз в сутки), другим — плацебо. Прием клопидогрела или плацебо осуществлялся до выполнения коронарной ангиографии на 2–8-е (медиана — 3,5-е) сутки после рандомизации, во время которой оценивалась проходимость артерии, снабжающей кровью зону ИМ. У 6% больных коронарная ангиография не проводилась; они получали клопидогрел или плацебо до 8 сут или выписки из стационара, если она наступала раньше. Если после коронарной ангиографии по решению врача выполнялось стентирование коронарной артерии, рекомендовалось использовать клопидогрел независимо от лечения, проводимого до этого (нагрузочная доза — 300 мг, затем — 75 мг 1 раз в сутки), что было сделано в 55% случаев.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев обнаружения полной или почти полной окклюзии коронарной артерии (градации 0 и 1 по критериям TIMI), смерти или рецидива ИМ до коронарной ангиографии.

Средний возраст больных составил 57 лет, медиана времени от появления симптомов до начала тромболитической терапии — 2,7 ч.

Добавление клопидогрела уменьшало риск выявления полной или почти полной окклюзии коронарной артерии, снабжающей кровью зону ИМ, смерти или рецидива ИМ до коронарной ангиографии на 36%. На выраженность эффекта не влияли ни пол больных, ни локализация ИМ, ни тип фибринолитического агента, ни назначение гепарина. При этом, помимо существенно меньшего числа больных с полной или почти полной окклюзией артерии, снабжающей кровью зону ИМ, в группе клопидогрела достоверно чаще оказывались нормальными кровоток по коронарной артерии и перфузия миокарда, реже выявлялся внутрикоронарный тромб, были меньше средняя степень стенозирования сосуда и больше средний минимальный диаметр его просвета. Кроме того, у больных, получавших клопидогрел, частота неотложной коронарной ангиографии в первые 2 сут заболевания была достоверно ниже, а потребность в неотложной реваскуляризации миокарда во время госпитализации — достоверно меньше.

При оценке отдаленного влияния краткосрочного применения клопидогрела следует учитывать, что после обязательной коронарной ангиографии ЧКВ (в 95% случаев — стентирование) было выполнено у 57% больных, коронарному шунтированию подверглись 6%. В итоге у

больных, получавших клопидогрел, через 1 мес на 20% уменьшился риск сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ или ишемии миокарда, приведшей к неотложной реваскуляризации. Это преимущество было достигнуто в основном за счет достоверного уменьшения частоты рецидивов ИМ. По частоте кровотечений (включая внутричерепные) группы существенно не различались.

Интерпретация и практическое значение. В результате проведенного исследования было доказано, что добавление клопидогрела к фибринолитическому препарату и ацетилсалициловой кислоте обеспечивает лучшую проходимость коронарной артерии, снабжающей кровью зону ИМ, уменьшает частоту внутрикоронарного тромбоза, выявляемого при ангиографии, и способствует снижению частоты ишемических осложнений в первые несколько суток ИМСПСТ. Это положительное влияние могло быть следствием как более полноценной реканализации, так и уменьшения риска реокклюзии сосуда. Вместе с тем предельный подход, по-видимому, не ускорял реперфузию миокарда, поскольку средняя степень уменьшения подъемов сегмента ST на ЭКГ через 180 мин после начала тромболитической терапии в группе клопидогрела и плацебо заметно не различалась. Отмечено также, что использование сочетания клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой за несколько суток до ЧКВ может способствовать уменьшению не только частоты ИМ до процедуры, но и суммы случаев сердечно-сосудистой смерти и ИМ в ближайший месяц после ЧКВ [24].

В данном исследовании в большинстве случаев применялась теноктеплаза и достоверных различий в эффективности лечения в подгруппах больных, получавших различные фибринолитические препараты, не было. Соответственно полученный результат в наибольшей степени относится именно к случаям введения теноктеплазы.

В крупном клиническом испытании клопидогрела **COMMIT/CCS-2**, выполненном в Китае у более широкого контингента больных ИМСПСТ, в основном использовалась урокиназа [25].

3. Теноктеплаза и инвазивный подход к лечению острого ИМ

В трех исследованиях с использованием теноктеплазы проверялась гипотеза о возможности улучшить результаты лечения ИМСПСТ за счет введения фибринолитика за некоторое время до выполнения ЧКВ. Ожидалось, что такая тактика позволит преодолеть основное ограничение инвазивного подхода к реканализации коронарной артерии — задержку, связанную с необходимостью транспортировки больного в стационар, обладающий соответствующими возможностями и квалифицированным персоналом, которая, как представляется, особенно нежелательна в первые часы заболевания [26].

Рандомизированное исследование **CAPITAL AMI** было выполнено у 170 больных ИМСПСТ высокого риска [27]. В нем введение полной дозы теноктеплазы с последующим ЧКВ по сравнению с первичным ЧКВ было сопряжено с меньшей суммой случаев смерти, рецидива ИМ, возобновления ишемии миокарда или инсульта в ближайшие 6 мес (11,6% против 24,4%; $p=0,04$). Это различие было в основном обусловлено меньшей частотой возобновления ишемии миокарда (8,1% против 20,7%; $p=0,03$); отмечалась также тенденция к более редкому возникновению рецидива ИМ. Достоверных различий в частоте крупных кровотечений между группами не установлено. Однако поскольку это исследование было проведено у малого количества больных, его результаты не могут служить основанием для каких-либо практических выводов.

Исследование ADVANCE MI планировалось, чтобы сопоставить эффективность и безопасность ЧКВ после предварительного введения половинной дозы теноктеплазы в сочетании с БГП Пв/IIIa тромбоцитов эптифибатидом или применения эптифибатидом без фибринолитика [28]. Одновременно больные рандомизировались к введению НФГ или НМГ эноксапарина. В это клиническое испытание предполагалось включить 5640 больных, но из-за низкого темпа их набора изучение было остановлено после рандомизации всего 148 человек. Соответственно с уверенностью судить о наличии каких-либо закономерностей на полученном материале не представляется возможным.

Исследование ASSENT-4 PCI является наиболее крупным из известных в настоящее время клинических испытаний, посвященных сопоставлению первичного ЧКВ и комбинированного подхода, предусматривающего предварительное введение фибринолитика [29]. В это многоцентровое международное открытое исследование были рандомизированы 1667 больных 18 лет и старше с длительностью симптомов ≤ 6 ч и наличием признаков обширного ИМ на ЭКГ: подъемов сегмента ST во многих отведениях в совокупности как минимум на 0,6 мВ (при нижней локализации ИМ в дополнение к этому как минимум на 0,4 мВ в отведениях II, III, aVF) или остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса в сочетании с конкордантными подъемами сегмента ST как минимум на 0,1 мВ. К обязательным критериям относили также планирующееся прямое ЧКВ и ожидаемое время прибытия в лабораторию катетеризации сердца от 1 до 3 ч после рандомизации. Критерии невключения в исследование были такими же, как в исследовании ASSENT-3.

Больные были разделены на 2 группы: первичного ЧКВ и введения полной дозы теноктеплазы (аналогичной исследованиям ASSENT-2 и ASSENT-3) с последующим выполнением ЧКВ. Во всех случаях больные должны были получать ацетилсалициловую кислоту в дозе 150—325 мг/сут. НФГ вводился болюсом 70 ЕД/кг перед первичной ЧКВ и 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) при введении теноктеплазы. В последнем случае внутривенная инфузия препарата не проводилась. При необходимости была предусмотрена возможность введения дополнительного болюса НФГ перед ЧКВ с целью достичь активированного времени свертывания крови 350—400 с при первичном вмешательстве и 300—350 с во время ЧКВ после теноктеплазы. Введение БГП Пв/IIIa тромбоцитов могло осуществляться по усмотрению врача в группе первичного ЧКВ и не разрешалось в группе ЧКВ после теноктеплазы, за исключением неотложных ситуаций (крупный остаточный тромб при недостаточной реканализации коронарной артерии). При стентировании рекомендовалось как можно скорее назначить 300 мг клопидогрела с поддерживающей дозой 75 мг/сут.

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти, застойной сердечной недостаточности и шока в ближайшие 90 сут. Их критерии были определены заранее; критерии других конечных точек соответствовали ранее проведенным исследованиям ASSENT. Анализ случаев инсульта на протяжении 90 сут осуществлялся комитетом экспертов, не осведомленным о проводившемся лечении.

В исследование планировалось включить 4000 больных, однако оно было остановлено преждевременно из-за достоверно более высокой смертности в стационаре у больных, подвергшихся ЧКВ после введения теноктеплазы. В результате в группе первичной ЧКВ оказались 838 больных, в группе ЧКВ после теноктеплазы — 829. Лечение было начато в машине скорой помощи у 20% из них, в стационарах без возможности катетеризации коронарных

артерий у 35%, в стационарах, располагающих такой возможностью, у 45%.

Средний возраст больных составлял 60 лет, 12% были старше 75 лет. При поступлении в стационар больные, как правило, не имели тяжелых проявлений сердечной недостаточности (к классу I по Killip были отнесены 91%, к классам II и III — 8%). У большинства больных применялись β -адреноблокаторы (84%), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (79%) и статины (88%). БГП Пб/IIIa тромбоцитов достоверно чаще вводились в группе первичной ЧКВ (3% против <1% до катетеризации; $p < 0,0001$ и 50% против 10% во время ЧКВ; $p < 0,0001$ соответственно). Производные тиенопиридина во время ЧКВ в группах первичного ЧКВ и ЧКВ после введения тенектеплазы использовались с одинаковой частотой (63%), однако в дальнейшем их достоверно чаще назначали в группе первичного ЧКВ (91% против 87%; $p = 0,04$).

Медиана времени от начала симптомов ИМСПСТ до раздувания баллона в коронарной артерии в группе первичного ЧКВ составила 255 мин. Медиана времени от начала симптомов ИМСПСТ до введения тенектеплазы составила 153 мин, до раздувания баллона коронарной артерии прошли еще 104 мин. Частота выявления проходной коронарной артерии, снабжающей кровью зону ИМ, непосредственно перед ЧКВ была достоверно выше у больных, получивших тенектеплазу (полная проходимость у 43% против 15%, градация II по критериям TIMI у 21% против 13%; $p < 0,0001$). По частоте стентирования коронарных артерий и частоте использования стентов, выделяющих антипролиферативные вещества, группы практически не различались (93 и 22% соответственно).

Сумма случаев смерти, застойной сердечной недостаточности и шока за 90 сут оказалась достоверно больше в группе ЧКВ после введения тенектеплазы по сравнению с первичным ЧКВ (19% против 13% соответственно; ОР 1,39; 95% ДИ 1,11—1,74; $p = 0,0045$). При этом за время госпитализации в группе тенектеплазы были достоверно выше смертность (6% против 3%; $p = 0,01$) и частота инсультов (1,8% против 0; $p < 0,0001$), включая геморрагические (1,0% против 0; $p = 0,003$) и первично ишемические (0,6% против 0; $p = 0,03$). Кроме того, в ближайшие 90 сут в этой группе было достоверно больше ишемических осложнений: рецидивов ИМ (6% против 4%; $p = 0,028$) и повторных инвазивных вмешательств на той же коронарной артерии (7% против 3%; $p = 0,004$).

Интерпретация и практическое значение. Результаты исследования ASSENT-4 PCI не дают оснований рекомендовать введение полной дозы тенектеплазы в случаях, когда в ближайшие 1—3 ч будет выполнено ЧКВ. Вместе с тем небольшой промежуток времени между введением тенектеплазы и ЧКВ (у $1/4$ больных — менее 82 мин) мог оказаться недостаточным для полноценного воздействия фибринолитика. Так, частота полного восстановления кровотока перед ЧКВ в данном исследовании составляла всего 43%, в то время как в исследованиях TIMI 10A и TIMI 10B через 90 мин после введения препарата она превышала 60%. На результат исследования ASSENT-4 PCI мог повлиять и ряд особенностей сопутствующего антитромботического лечения в группе тенектеплазы. Так, отсутствие внутривенной инфузии НФГ после его болюсного введения, отсутствие предварительного назначения клопидогрела перед стентированием, которое было выполнено у большинства больных, а также запрет на широкое применение БГП Пб/IIIa могли способствовать уменьшению частоты коронарной реперфузии до ЧКВ и увеличению частоты тромботических

осложнений после него. В то же время не исключено, что при более «агрессивном» антитромботическом лечении частота геморрагических осложнений стала бы еще выше. Кроме того, предполагают, что польза скорейшей реканализации коронарной артерии может заметно уменьшиться, если после начала заболевания прошло более 2—3 ч [26, 30]. Наконец, из-за преждевременного прекращения данного клинического испытания не исключено, что полученный результат является следствием случайности.

Однако как бы то ни было, анализ накопленных фактов (17 рандомизированных исследований, включивших в совокупности 4504 больных) свидетельствует, что, несмотря на более частую реканализацию коронарной артерии после введения фибринолитика за некоторое время до ЧКВ, подобный подход не только менее эффективен, чем первичная ЧКВ, но и сопряжен с большей частотой возникновения инсультов и внутримозговых кровотечений [31]. Дополнительные данные ожидается получить в исследовании FINESSE [32].

Небольшое (212 человек) рандомизированное исследование GRACIA-2 было спланировано, чтобы сопоставить эффективность и безопасность первичного коронарного стентирования с использованием БГП Пб/IIIa тромбоцитов абциксимаба в ранние сроки ИМСПСТ и первоначального введения полной дозы тенектеплазы с коронарной ангиографией и стентированием по показаниям в пределах 12 ч после рандомизации [33]. Среднее время от начала симптомов до рандомизации в обеих группах составляло 3,2 ч; первичное ЧКВ было выполнено через $1,1 \pm 0,5$ ч после рандомизации, ЧКВ в группе предварительного введения тенектеплазы — в среднем через 7,5 ч. Достоверных различий между группами по размерам некроза миокарда (площадь под кривой концентрации фракции МВ креатинфосфокиназы, сердечного тропонина Т), частоте исчезновения подъемов сегмента ST на ЭКГ через 3 и 6 ч после рандомизации, фракции выброса левого желудочка через 6 нед, частоте крупных кровотечений, а также частоте неблагоприятных исходов в ближайшие 6 мес не было. Этот результат позволяет надеяться, что комбинированный подход с первоначальным использованием тенектеплазы как минимум не столь опасен, по крайней мере при достаточно большой задержке до выполнения ЧКВ (связанной, например, с необходимостью длительной транспортировки больного).

Заключение

Тенектеплаза — фибринолитический препарат, эффективность и безопасность которого при остром ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ хорошо охарактеризованы в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Установлено, что это лекарственное средство не уступает по эффективности ускоренному введению алтеплазы, но превосходит ее по удобству применения и геморрагической безопасности. Стандартным дополнением к тенектеплазе являются ацетилсалициловая кислота и гепарин. В последнем случае речь обычно идет о 24—48-часовой внутривенной инфузии НФГ с обязательным строгим и достаточно частым контролем АЧТВ. Вместе с тем у больных без выраженной почечной недостаточности есть свидетельства пользы замены НФГ на более длительное (около 1 нед) подкожное введение, не требующее обязательного коагулологического контроля НМГ эноксапарина. В настоящее время тенектеплаза не только широко применяется на практике, но и активно используется в исследованиях новых подходов к лечению острого ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Modi N.B., Eppler S., Breed J. et al.* Pharmacokinetics of a slower clearing tissue plasminogen activator variant, TNK-tPA, in patient with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998;79:134–139.
2. *Keyt B.A., Paoni N.F., Refino C.J. et al.* A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3670–3674.
3. *Benedict C.R., Refino C.J., Keyt B.A. et al.* New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995;92:3032–3040.
4. *Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al.* TIMI 10A Investigators. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997;95:351–356.
5. *Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al.* for the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. TNK—Tissue Plasminogen Activator Compared With Front-Loaded Alteplase in Acute Myocardial Infarction. Results of the TIMI 10B Trial. *Circulation* 1998;98:2805–2814.
6. *Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al.* Safety assessment of single bolus administration of TNK-tPA in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J* 1999;137:786–791.
7. *Menon V., Harrington R.A., Hochman J.S. et al.* Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:549S–575S.
8. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716–722.
9. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest* 2004;126:188S–203S.
10. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. 1999 Update. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). Доступно на сайте: www.acc.org.
11. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118–1823.
12. *Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R. et al.* Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142–154.
13. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
14. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:673–682.
15. *Yusuf S., Wittes J., Probstfield J., Tyroler H.A.* Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93–98.
16. *Rothwell P.M.* Treating individuals. 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365:176–186.
17. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605–613.
18. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905–1914.
19. *Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;108:135–142.
20. *Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al.* for the EXTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477–1488.
21. *Theroux P., Welsh R.C.* Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:860–864.
22. *Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R. et al.* Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirintreated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855–3867.
23. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al.* Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179–1189.
24. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction Treated With Fibrinolytics The PCI-CLARITY Study. *JAMA* 2005;294:1224–1232.
25. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607–1621.
26. *Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R. Jr.* Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? *JAMA* 2005;293:979–986.
27. *Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al.* Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417–424.
28. The ADVANCE MI Investigators. Facilitated percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: Results from the prematurely terminated Addressing the Value of facilitated ANgioplasty after Combination therapy or Eptifibatid monotherapy in acute Myocardial Infarction (ADVANCE MI) trial. *Am Heart J* 2005;150:116–122.
29. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
30. *Stone G.W., Gersh B.J.* Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet* 2006;367:543–545.
31. *Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L.* Comparison of primary and facilitated Percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
32. *Ellis S.G., Armstrong P., Betriu A. et al.* Facilitated Percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial. *Am Heart J* 2004;147:E16.
33. *Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Castro-Beiras A. et al.* Primary versus facilitated percutaneous coronary intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST-elevated myocardial infarction: the final results of the GRACIA-2 randomized trial. *Eur Heart J* 2004;25:33.

Поступила 05.09.06

Внимательно прочитайте подробную инструкцию перед применением препарата!

Краткая информация по применению:

Флаконы, содержащие сухой порошок тенектеплазы (рекомбинантный фибринспецифичный активатор плазминогена) 10000 единиц (50 мг), 8000 единиц (40 мг).

Показания: Тромболитическое лечение острого инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST либо внезапно возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса, в течение 6 часов от начала симптоматики.

Дозировка и назначение: Доза соответственно массе тела – смотри инструкцию. Максимальная доза 10000 единиц (50 мг). Вводить в виде однократного внутривенного болюса в течение 10 секунд, как можно быстрее от начала симптоматики.

Вспомогательная терапия: аспирин и в/в гепарин необходимо назначить как можно быстрее; смотри схемы в инструкции.

Противопоказания: Ситуации, увеличивающие риск кровотечения: нарушения свертываемости крови в течение последних 6 месяцев; пероральная антикоагулянтная терапия (МСИ > 1,3); повреждения ЦНС в анамнезе (в т.ч. новообразование, аневризма, внутримозговое или спинальное хирургическое вмешательство); известные геморрагические диатезы; тяжелая неконтролируемая гипертензия; большие хирургические вмешательства, биопсия паренхиматозных органов либо значительная травма в течение последних 2 месяцев; недавняя травма головы; длительная кардиопульмональная реанимация за последние 2 недели; острый перикардит/ подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; тяжелое поражение печени, включая печеночную недостаточность, цирроз, портальную гипертензию и острый гепатит; геморрагическая ретинопатия; острая пептическая язва; артериальная аневризма, артериальная/ венозная мальформация; новообразования с повышенным риском кровотечения;

гиперчувствительность к тенектеплазе или вспомогательным компонентам.

Меры предосторожности: Избегать использования жестких катетеров, в/м инъекций. Избегать при систолическом артериальном давлении > 160 мм рт.ст; цереброваскулярных заболеваниях; гастроинтестинальном или мочеполовом кровотечении за последние 10 дней; высокой вероятности тромба левых отделов сердца; возрасте > 75 лет; весе < 60 кг.

Взаимодействие: Препараты, влияющие на коагуляцию либо функцию тромбоцитов, могут повышать риск кровотечения.

Беременность и лактация: Нет данных; высокий риск вагинального кровотечения и прерывания беременности в исследованиях на животных.

Побочные эффекты: Часто – кровотечения, преимущественно поверхностные в местах инъекций либо экхимозы. Не часто (< 10%)

гастроинтестинальные либо мочеполовые кровотечения и эпистаксис (носовые кровотечения); редко (< 1%) – легочные кровотечения, ретроперитонеальные либо церебральные кровоизлияния; редко гемоперикард. Существуют сообщения о заболеваниях или случаях, связанных с лечением, таких как: гипотензия, расстройство частоты сердечных сокращений и ритма, стенокардия, рецидивирующая ишемия, сердечная недостаточность, повторный инфаркт, кардиогенный шок, перикардит, отек легких и т.п. после тромболитической терапии; подобные случаи могут быть опасны для жизни. Очень редко может возникнуть эмболия кристаллами холестерина или тромбоэмболия. Редко анафилактические реакции (например, сыпь, уртикарии, отек гортани).

Обычными являются тошнота, рвота и лихорадка.

Описание: Упаковка, содержащая шприц, наполненный соответствующим количеством воды для инъекций и флакон с лиофилизированным порошком 1 x 10000 единиц (50 мг), 1 x 8000 единиц (40 мг).

Метализе® – зарегистрированная торговая марка компании Boehringer Ingelheim International GmbH.

Схема дозировки Метализе®

Масса тела пациента (кг)	Метализе® (ЕД)	Метализе® (мг)	Соответствующий объем готового раствора (мл)
< 60	6000	30	6
≥ 60 до < 70	7000	35	7
≥ 70 до < 80	8000	40	8
≥ 80 до < 90	9000	45	9
≥ 90	10000	50	10

РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ



**РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд**

время = миокард