

Опыт применения отечественного тромболитика проурокиназы рекомбинантной (пууролаза) в лечении больных острым инфарктом миокарда

Вряд ли сегодня можно найти врача, интересующегося проблемами лечения больных с острыми коронарными синдромами, которого нужно было бы убеждать в целесообразности применения тромболитических препаратов у больных инфарктом миокарда (ИМ) с элевациями сегмента ST на ЭКГ.

Около 10 лет назад в результате анализа нескольких клинических испытаний (общее число пролеченных больных составило 150.000 человек) было показано, что применение тромболитиков в первые 6 часов ИМ в комбинации с аспирином спасает дополнительно жизни 50 пациентов на 1000 больных.

В середине 80-х годов госпитальная летальность в Европейских странах составляла в среднем 18 %, а по результатам опубликованного в 2002 году исследования Euro Heart Survey ACS у больных ИМ с элевациями сегмента ST снизилась до 8,4 % [1]. Связывают этот факт с широким применением тромболитических препаратов, аспирина и чрекожных внутрикоронарных вмешательств. По-видимому, заслуженно этот отрезок времени в истории неотложной кардиологии назван «эрой тромболитической терапии». Сегодня тромболитическая терапия (ТЛТ) входит в перечень стандартных мероприятий при крупно-очаговом ИМ [2, 3].

В нашей стране при проведении ТЛТ наиболее широко используется стрептокиназа (СК). Это тромболитик 1-го поколения, который наряду с известными достоинствами имеет серьезные недостатки. Один из главных – это выраженная антигенность (СК – чужеродный для организма белок), которая может привести к анафилактической реакции. В связи с этим повторно СК нельзя вводить в ближайшие 5 лет или вообще никогда. СК не обладает фибринспецифичностью, поэтому введение ее приводит к существенному снижению фибриногена в крови.

В России отечественных тромболитиков до последнего времени не было. В начале 90-х годов прошлого века в Кардиологическом научно-производственном Комплексе в лаборатории генной инженерии был разработан новый тромболитик 3-го поколения – проурокиназа рекомбинантная (пууролаза). Основой препарата является белок человека – рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа. Известно, что проурокиназа исходно представляет собой фермент, способный превращать плазминоген в плазмин. Плазмин разрушает (лизует) нити фибрина, составляющие основу окклюзирующего коронарного тромба. Рекомбинантная проурокиназа активирует только фибринсвязанный

плазминоген, т.е. действует локально в области тромба.

Наш центр, наряду с целым рядом других медучреждений, принимал участие в клинических испытаниях этого препарата. Результаты работы представлены в настоящей статье.

Мы обследовали 197 больных ИМ. При этом использовались следующие критерии включения в исследование: первые 6 часов от начала ИМ; возраст от 18 до 75 лет; ангинозный приступ продолжительностью более 30 минут; данные ЭКГ обследования: подъем сегмента ST ≥ 1 мВ в любых двух отведениях от конечностей; подъем сегмента ST ≥ 2 мВ в двух смежных грудных отведениях; информированное согласие на включение в исследование.

Пууролаза не вводилась больным при наличии общепринятых противопоказаний к ТЛТ: активного кровотечения; недавнего (в течение 4 недель) желудочно-кишечного или маточного кровотечения; обширного хирургического вмешательства или обширной травмы давностью до 4-х недель; внутрочерепного или внутриспинномозгового вмешательства давностью до 8-и недель; травмы головы до 4-х недель; реанимационных мероприятий, потребовавших интенсивного непрямого массажа сердца, продолжительностью более 10 мин, связанную с данным случаем; после пункции некомпенсируемых сосудов давностью до 2-х недель; при диабетической геморрагической ретинопатии, нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (в течение 2 лет).

В таблице 1 приведена общая клиническая характеристика больных, включенных в исследование.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	n = 197
Средний возраст	54 \pm 1,5
Локализация ИМ:	
• передняя	91 (46 %)
• нижняя	106 (54 %)
Время от начала ангинозного приступа до поступления в БИН	2,8 \pm 0,1
Время от начала ангинозного приступа до начала ТЛТ	3,5 \pm 0,1
Наличие в анамнезе:	
• ИМ	22 (11 %)
• стенокардии	87 (44 %)
• артериальной гипертонии	93 (47 %)
• сахарного диабета	30 (15 %)
• недостаточности кровообращения	14 (7 %)

Всем больным вводилась пууролаза по схеме – 2,0 млн. ед. в/в болюсом + инфузия 6,0 млн. ед. 1 час + ASA (300 мг при поступлении, далее 100 мг/сут per os) + инфузия гепарина

(в/в болюс гепарина 60 Ед/кг, но не более 4.000 Ед; далее инфузия 12 Ед/кг/час (но не более 1.000 Ед/час) 24–48 часов под контролем АЧТВ; цель – увеличение АЧТВ в 2–2,5 раза выше нормы. В дальнейшем всем больным проводилась общепринятая терапия ИМ (β-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и пр.).

Введение препарата в указанной дозе хорошо переносили все больные. Не было зафиксировано аллергических или любых других явлений непереносимости препарата.

Для оценки эффективности препарата было проведено ее сравнение со стрептокиназой. 21 больному вводилась пулолаза + АСА + гепарин и 30 больным стрептокиназа (1,5 млн. ед. в/в за 60 мин) (Streptasae, Hoechst, ФРГ) + АСА. Коронароангиография проводилась к 90-й минуте от начала ТЛТ. К этому времени коронарная артерия была проходима у 15 (71 %) больных, которым вводилась пулолаза и у 15 (50 %) больных в группе стрептокиназы.

Во всех остальных случаях сохранялась тромботическая окклюзия коронарной артерии, соответствующей локализации ИМ.

В дальнейшем достижение коронарной реперфузии у 176 больных оценивалось на основании двух косвенных признаков: снижении сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50 % от исходной элевации через три часа от начала введения тромболитика + достижение пика активности МБ фракции креатинфосфокиназы до 16 часов от начала заболевания. Восстановление коронарного кровотока отмечено у 142 (72 %) больных.

Как уже указывалось выше, рекомбинантная проурокиназа обладает свойством избирательно воздействовать на фибрин тромба и не оказывать серьезного влияния на циркулирующий в крови фибриноген (ФГ). Мы определяли уровень ФГ в крови у больных, получавших пулолазу и СК. Оказалось, что, начиная с 3-го по 24-й час после ТЛТ, уровень ФГ был достоверно ниже в группе больных, получавших СК. У пациентов, получавших лечение пулолазой, существенного снижения ФГ не отмечено (см. рисунок).

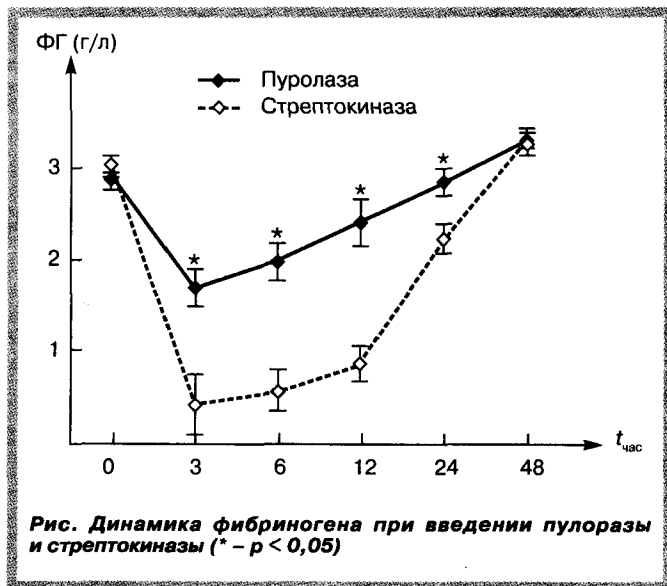


Рис. Динамика фибриногена при введении пулолазы и стрептокиназы (* – $p < 0,05$)

Общеизвестно, что наиболее частые и потенциально опасные осложнения ТЛТ – кровотечения. Даже противопоказания к введению тромболитиков (см. выше) формулируются

с учетом вероятности их возникновения. Наиболее часто в клинической практике встречаются локальные кровотечения – из мест пункции, кровоточивость десен. Гораздо опаснее так называемые «большие» кровотечения, когда речь идет о массивном внутреннем кровотечении со снижением гемоглобина более чем на 5 г/дл, что заставляет врачей прибегать к переливанию крови. Самым тяжелым осложнением остается развитие геморрагического инсульта. У обследованных нами больных «больших» кровотечений не было. «Малые» кровотечения у обследованных нами больных на фоне терапии пулолазой встречались нечасто, а в процентном отношении в сравнении с пациентами, получившими СК, эта разница значительна. Конечно, при таком относительно небольшом количестве больных можно говорить лишь об относительной безопасности развития кровотечений при ТЛТ рекомбинантной проурокиназой. Но и эти первые результаты очень обнадеживают.

Следует отметить, что и частота геморрагических осложнений существенно отличалась в обеих группах.

Больших кровотечений (гемморрагический инсульт, снижение НЬ более чем на 5 г/дл) не было (см. табл. 2).

Таблица 2. Частота развития геморрагических осложнений на фоне ТЛТ.

Кровотечения	Пулолаза (n = 157)	Стрептокиназа (n = 30)
«Малые» кровотечения:	8 (4 %)	7 (23 %)
• из мест пункций		
• кровоточивость десен	6 (3 %)	4 (13 %)
• микрогематурия	2 (1 %)	1 (3 %)
«Большие» кровотечения	0 (0 %)	0 (0 %)
Всего	16 (9 %)	12 (39 %)

Мы проследили исход заболевания у всех пациентов, которым проводилась ТЛТ пулолазой к 30 дню ИМ. Умерло 11 (5,6 %) больных, повторный ИМ развился у 7 (3,6 %) случаев, постинфарктная стенокардия у 42 (21 %), возникновение сердечной недостаточности отмечено у 25 (12,7 %) пациентов.

18 больным пулолаза вводилась в связи с повторным ИМ, через 1,5–5 лет после введения СК, 11 больным пулолаза вводилась повторно в связи с рецидивом ИМ (1 больному трижды в течение 14 дней). Явлений непереносимости препарата при повторном введении (аллергия, гипотония, кровотечения, изменения биохимических и цитологических показателей крови и пр.) пулолазы не было.

Эти наблюдения подтверждают низкую иммуногенность рекомбинантной проурокиназы и относительную безопасность ее повторного использования.

Таким образом, в России создан, прошел клиническую апробацию, зарегистрирован МЗ РФ и разрешен для лечения больных ИМ тромболитик 3^{го} поколения – рекомбинантная проурокиназа (пулолаза). Врачи получили современный эффективный тромболитик, соответствующий самым высоким требованиям и стандартам.

Литература

1. Hasai B., Begar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur. Heart. J. 2002; 15:1, 190–201.
2. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. JACC Vol. 28, No. 5, November 1, 1996:1328–428
3. Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет // Кардиология. – 1989. – № 11. – С. 11–14.