

ТЕНЕКТЕПАЗА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Н.А. Новикова*, А.Е. Удовиченко

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова.
119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Тенектеплаза: новые возможности системной тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Н.А. Новикова*, А.Е. Удовиченко

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

Обсуждают возможности и преимущества применения нового тканевого активатора плазминогена – тенектеплазы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. Основным фактором ее успешного применения является время. Подробно освещены сравнительные исследования тенектеплазы с другим тканевым активатором плазминогена. Сравнивают эффективность тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств. Приводят данные многоцентровых рандомизированных клинических исследований о возможности сочетания тенектеплазы с эноксапарином и нефракционированным гепарином в стационаре. Представлены данные по безопасности применения тенектеплазы при лечении ОКС с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

РФК 2010;6(6):837-842

Tenecteplase: new possibilities for systemic thrombolytic therapy of acute coronary syndrome with ST-segment elevation

N.A. Novikova*, A.E. Udovichenko

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Possibilities to use and advantages of a new tissue plasminogen activator (tenecteplase) in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation are discussed. The main factor of tenecteplase successful implementation is the time. Comparative studies of tenecteplase and other tissue plasminogen activator are presented. Efficacy of thrombolytic therapy and percutaneous coronary interventions is compared. Data from multicenter randomized clinical trials about combined use of tenecteplase and enoxaparin and unfractionated heparin in the hospital is discussed. Data about safety of tenecteplase in treatment of ACS with ST segment elevation is given.

Key words: acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):837-842

Автор, ответственный за переписку: nanovikova@mail.ru

Введение

Стойкий подъем сегмента ST на ЭКГ является отражением острой окклюзии коронарной артерии, чаще всего тромботической. Основной целью лечения в этой ситуации является быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в коронарной артерии. Общеизвестным является тот факт, что любые попытки восстановления коронарного кровотока оправданы только в первые 12 часов от начала клинической картины заболевания. Поэтому главным вопросом, который должен решить врач, диагностировавший острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST, является вопрос о возможностях и методах реперфузии.

Методы восстановления коронарного кровотока при ОКС с подъемом сегмента ST

На сегодняшний день мы имеем лишь 2 метода реперфузии: медикаментозный – с помощью фибрино-

литических препаратов, и механический – с помощью первичных чрескожных коронарных вмешательств. Первичным чрескожным коронарным вмешательством считаются баллонная ангиопластика или стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, выполненные в течение первых 12 часов от начала клинической картины инфаркта миокарда без предшествующего применения тромболитических препаратов.

У каждой из этих тактик есть свои преимущества и недостатки. К преимуществам тромболитической терапии относится простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, возможность ее проведения как на догоспитальном этапе (существенное сокращение времени до начала реперфузионной терапии), так и в любом стационаре. К ее недостаткам следует отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт у 0,4–0,7% больных, а также недостаточную эффективность: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80% случаев (в зависимости от используемого препарата) [13]. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания: через 6 часов проведение тромболитической терапии (ТЛТ) практически не имеет смысла. После проведения ТЛТ отмечается также развитие ранних (в первые сутки – у 5–10% больных) и поздних (у 30% больных) повтор-

Сведения об авторах:

Новикова Нина Александровна – д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Удовиченко Анна Евгеньевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Первой Университетской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ных окклюзий коронарных артерий [13].

К преимуществам первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) относится более эффективное восстановление проходимости коронарных артерий (95-98%), небольшая частота ранних и поздних повторных окклюзий коронарных артерий, меньшая частота инсультов, в том числе геморрагических. Существенным недостатком ЧКВ у больных с ОКС с подъемом сегмента ST являются серьезные организационные сложности: в России существует немного центров с большим опытом работы, в которых выполняется не менее 200 ангиопластик в год и имеются круглосуточные бригады интервенционных кардиологов, каждый из которых выполняет не менее 75 этих вмешательств в год (общепринятые международные требования). Кроме того, недостатком ЧКВ является неизбежная потеря времени при подготовке к операции, тем более при транспортировке больного в центр, располагающий возможностями ЧКВ. Наконец, необходимо отметить достаточно высокую стоимость проведения ЧКВ.

В настоящее время, несмотря на все более широкое применение ЧКВ, тромболитическая терапия продолжает оставаться основным методом реперфузии. Это связано с жесткими временными требованиями для начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что выполнение ЧКВ предпочтительно только в том случае, если время от первого контакта пациента с медицинским персоналом до первого раздувания баллона составляет <2 часов [1].

Ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты, является время. Скорейшее восстановление перфузии миокарда приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза при инфаркте миокарда. Поскольку расширение зоны некроза при ИМ нарастает лавинообразно, совершенно справедливо высказывание: «Время — это миокард». Наибольшее количество жизней удается спасти при начале реперфузионной терапии в течение 1 часа от возникновения симптомов ИМ. Этот час назван «золотым» часом тромболитизиса. При проведении тромболитизиса в первые 30-60 минут могут быть спасены 60-80 жизней на 1000 пролеченных больных, в период от 1 до 3 часов — 30-50 жизней [2].

Более того, восстановление коронарного кровотока в течение 1 часа от начала развития симптомов в ряде случаев может предотвратить развитие ИМ или сделать размеры некроза минимальными («прерванный инфаркт миокарда»). Таким образом, решение о возможности и методе восстановления коронарного кро-

вотока должно быть принято как можно раньше, желательно на догоспитальном этапе.

Догоспитальная ТЛТ — это метод, позволяющий максимально «приблизить» реперфузионную терапию к пациенту, а значит — уменьшить время до реперфузии и спасти максимально больший объем миокарда. Препарат, используемый для догоспитальной ТЛТ, должен обладать рядом характеристик, наиболее важной из которых наряду с высокой эффективностью является удобство в применении.

Препарат тенектеплаза, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является очень удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена. Изменение трех аминокислотных последовательностей в молекулу ДНК привело к увеличению фибринолитической активности в отношении богатых тромбоцитами тромбов, увеличению резистентности к ингибитору активатора плазминогена-1 (PAI-1) и времени полужизни препарата в плазме крови. По сравнению с другими молекулами, используемыми в клинической практике, тенектеплаза обладает самой высокой фибриноспецифичностью. Повышение специфичности к фибрину приводит к снижению риска тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате. За счет этого удается избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α_2 -антиплазмина [3]. Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании алтеплазы. Вышеописанные свойства представляют большой интерес при лечении пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Они позволяют применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии и предотвращают инактивацию препарата в участках коронарного тромба, богатого тромбоцитами [4,5].

Применение тенектеплазы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Первый опыт применения тенектеплазы при ОКС с подъемом сегмента ST был получен в исследованиях TIMI-10A и TIMI-10B, в которых было показано дозозависимое увеличение частоты полного восстановления кровотока (TIMI-3) при применении тенектеплазы в дозе от 5 до 50 мг [6,7].

Безопасность применения тенектеплазы при ОКС с подъемом сегмента ST была изучена в исследовании ASSENT-1 [8,9], в которое были включены 3235 пациентов, получавших болюсную инъекцию тенектеплазы в дозе 30, или 40, или 50 мг. Общая частота развития инсультов в течение 30 дней составила 1,5%, а внутривенных кровоизлияний (ВЧК) — 0,8%, что не от-

личалось от частоты инсультов в контрольной группе. Тяжелые кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, развились у 1,4% пациентов в группе теноктеплазы и у 7% пациентов в группе алтеплазы. Необходимо отметить, что в исследованиях TIMI-10B и ASSENT-1 было показано, что с целью уменьшения риска ВЧК при назначении теноктеплазы требуется назначение меньших доз гепарина [10].

В крупном многоцентровом исследовании ASSENT-2 было проведено сравнение эффективности и безопасности теноктеплазы и алтеплазы. 16 949 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение первых 6 часов после появления симптомов получали либо болюс теноктеплазы в течение 5-10 секунд с коррекцией дозы в зависимости от массы тела, либо инфузию алтеплазы в ускоренном режиме в сочетании с аспирином и сниженной дозой нефракционированного гепарина [11]. Первичной конечной точкой в этом исследовании была 30-дневная общая летальность. Не было выявлено различий между теноктеплазой и алтеплазой ни в летальности (6,18% по сравнению с 6,15%), ни в частоте развития инсульта, включая ВЧК (0,93% по сравнению с 0,94%, соответственно). Кроме того, в группе, где применялась теноктеплаза, частота кровотечений была достоверно ниже (26,43% по сравнению с 28,95%, $p=0,0003$), в том числе больших кровотечений (4,68% по сравнению с 5,94%, $p=0,0002$) и потребности в гемотрансфузии (4,25% по сравнению с 5,49%, $p=0,0002$). Что особенно важно, у женщин из группы высокого риска (старше 75 лет и весом менее 67 кг) частота ВЧК была ниже в группе теноктеплазы (1,14% по сравнению с 3,02%), хотя и недостоверно [12]. Теноктеплаза была эффективна и безопасна во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, локализации инфаркта, класса по шкале Killip и наличия сахарного диабета. Интересно отметить, что в случае проведения тромболитической терапии позднее 4 часов после развития симптомов в группе теноктеплазы летальность была значимо ниже по сравнению с группой пациентов, получивших алтеплазу (7,0% по сравнению с 9,4%, $p=0,018$). Этот результат может быть связан с большей фибринспецифичностью теноктеплазы. Кроме того, было показано, что теноктеплаза снижает риск развития острой сердечной недостаточности (класс по Killip > 1 6,1% по сравнению с 7,0%, $p=0,025$).

Таким образом, результаты исследования ASSENT-2 свидетельствуют о том, что однократное болюсное введение теноктеплазы столь же эффективно и безопасно, как и более сложная схема инфузии алтеплазы. При этом удается получить дополнительные преимущества — снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности. Эти положительные результаты сохраняются в течение 1 года [13, 14].

Дополнительная антитромботическая терапия и инвазивные процедуры

Улучшения эффективности тромболитической терапии можно также добиться за счет дополнительного назначения клопидогрела [15] и эноксапарина [16], особенно в ранние сроки.

Возможность дальнейшего повышения эффективности теноктеплазы за счет применения дополнительной терапии была изучена в исследованиях ASSENT-3 и ENTIRE-TIMI 23 [17, 18]. В этих исследованиях была показана возможность болюсного введения теноктеплазы и дополнительного назначения эноксапарина.

В исследовании ASSENT-3 6095 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в течение первых 6 часов после появления симптомов получали либо полную дозу теноктеплазы в сочетании с нефракционированным гепарином (НФГ), либо полную дозу теноктеплазы в сочетании с эноксапарином, либо половинную дозу теноктеплазы в сочетании с НФГ и ингибитором рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов абциксимабом (АБЦ). Было продемонстрировано преимущество эноксапарина и комбинированного применения НФГ и АБЦ по сравнению с НФГ по влиянию на первичную конечную точку (30-дневная летальность/внутригоспитальные повторные инфаркты миокарда/внутригоспитальная рефрактерная ишемия). При применении эноксапарина и при комбинированном использовании НФГ и АБЦ она была достоверно ниже и составила 11,4% и 11,1% по сравнению с 15,4% на фоне применения НФГ. При оценке безопасности и эффективности (внутригоспитальные ВЧК/больших кровотечений/30-дневная летальность/внутригоспитальные повторные инфаркты миокарда/внутригоспитальная рефрактерная ишемия) также было выявлено значимое снижение риска как в группе эноксапарина (13,7% по сравнению с 17,0%, $p=0,0037$), так и в группе, где применялись НФГ и АБЦ (14,2%, $p=0,01416$). Между тем, назначение АБЦ сопровождалось увеличением риска тромбоцитопении по сравнению с эноксапарином и с НФГ (3,2% по сравнению с 1,2% и 1,3%, соответственно, $p=0,0001$), а также сопровождается повышением стоимости лечения [19].

Сходные результаты были получены в менее крупном исследовании ENTIRE-TIMI 23 [18]. Дополнительное назначение эноксапарина при применении теноктеплазы по сравнению с НФГ приводило к снижению комбинированной частоты смертей/инфаркта миокарда за период 30 дней (4,4% по сравнению с 15,9%, $p=0,005$). Назначение АБЦ не приводило к дальнейшему снижению этой конечной точки, однако сопровождалось увеличением риска тяжелых кровотечений (5,2% по сравнению с 2,4% при применении только НФГ и 8,5% по сравнению с 1,9% при применении только энок-

сапарина). Увеличение частоты больших кровотечений также было выявлено в исследовании INTEGRITI при сочетании половинной дозы теноктеплазы с другим антагонистом гликопротеиновых рецепторов IIB-IIIА энтифибатином [20]. Таким образом, результаты исследований GUSTO-V [21], ASSENT-3 [19], ENTIRE-TIMI-23 [18] и INTEGRITI [20] указывают на то, что антагонисты GPIIb-IIIa не должны применяться одновременно с тромболитиками.

Эффективность и безопасность эноксапарина по сравнению с НФГ после тромболитической терапии теноктеплазой на догоспитальном этапе были изучены также в исследовании ASSENT-3-PLUS [22], в которое были включены 1639 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. В этом исследовании 53% больных получили лечение в течение первых 2 часов от начала симптомов.

Назначение эноксапарина сопровождалось снижением частоты повторных инфарктов миокарда (3,5% по сравнению с 5,8%, $p=0,028$), однако увеличением общей частоты развития инсультов (2,9% по сравнению с 1,3%, $p=0,026$) и ВЧК (2,20% по сравнению с 0,97%, $p=0,047$). Увеличение частоты ВЧК наблюдалось в группе пациентов в возрасте старше 75 лет, преимущественно у женщин. Совместный анализ результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3-PLUS подтвердил пользу применения эноксапарина по сравнению с НФГ в комбинации с теноктеплазой [19,22]. Комбинированная конечная точка, включавшая летальные исходы, повторные инфаркты миокарда и рефрактерную ишемию, составила 12,2% и 16,0%, соответственно ($p<0,001$), а первичная конечная точка эффективность/безопасность (ВЧК и тяжелые кровотечения) 15,0% и 18,0% ($p=0,003$) [23]. Среди 1049 пациентов, которым потребовалась экстренная реваскуляризация, преимущество эноксапарина было еще более выраженным (15,4% по сравнению с 10,1%, $p=0,013$). Больше число инсультов при применении эноксапарина (1,3% по сравнению с 0,9%) не было значимым и было связано с большей частотой ВЧК у женщин старше 75 лет в исследовании ASSENT-3-PLUS.

Учитывая эти наблюдения, в крупном исследовании EXTRACT-TIMI 25 у пациентов в возрасте старше 75 лет внутривенная болюсная инъекция эноксапарина не проводилась, а поддерживающая доза была снижена на 25% [16].

Значение ЧКВ, проводимого непосредственно после ТЛТ (так называемой "облегченной" коронарной ангиопластики) после применения теноктеплазы впервые было изучено в исследовании CAPITAL-AMI [24]. 170 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST из группы высокого риска, которым была проведена тромболитическая терапия теноктеплазой, в последующем получали либо ЧКВ, либо только консерва-

тивное лечение. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, повторные инфаркты миокарда, рецидивирующую нестабильную стенокардию или инсульт в течение 6 месяцев. Среднее время с момента возникновения симптомов до введения теноктеплазы составило 120 минут, а среднее время с момента развития симптомов до проведения ЧКВ – 215 минут. В целом было выявлено снижение частоты первичной конечной точки при проведении немедленной ЧКВ с 21,7% до 9,3% ($p=0,03$), так и через 6 месяцев с 24,4% до 11,6% ($p=0,04$). Это было связано со снижением частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии. Различий в летальности, частоте инсультов или больших кровотечений выявлено не было [24].

Эти обнадеживающие результаты стали стимулом для планирования более крупного исследования ASSENT-4 PCI [25]. Исследование было разработано с целью оценки возможностей улучшения прогноза при применении облегченной теноктеплазой коронарной ангиопластики у пациентов, у которых предполагается задержка в выполнении ЧКВ на 1-3 часа. Исследование было открытым; в качестве первичной конечной точки оценивали частоту летальных исходов, хронической сердечной недостаточности или шока в течение 90 дней. Хотя изначально планировалось участие 4000 больных, в исследование были включены только 1667 пациентов. Исследование было досрочно остановлено комиссией по мониторингу данных и безопасности в связи с повышением госпитальной летальности у пациентов из группы облегченной теноктеплазой коронарной ангиопластики (6% по сравнению с 3%, $p=0,0105$). Среднее время с момента инъекции теноктеплазы до первого «раздутия баллона» составило 104 минуты. Полное восстановление кровотока (TIMI-3) до проведения ЧКВ было достигнуто у 43% пациентов, получавших теноктеплазу, и у 15% пациентов из контрольной группы ($p<0,0001$). В группе, где применялась облегченная процедура, было выявлено увеличение частоты первичной конечной точки в течение 90 дней (19% по сравнению с 13%, $p=0,0045$), а также увеличение частоты инсультов (1,8% по сравнению с 0%, $p<0,0001$). По ретроспективной оценке, такие разочаровывающие результаты были обусловлены предполагаемым протромботическим эффектом тромболиза или, что выглядит более убедительным, риском формирования кровоизлияний в бляшку при раздувании баллона в течение первых 2 часов после проведения тромболиза. Тем не менее, риск смерти через 90 дней при проведении облегченной теноктеплазой процедуры ЧКВ, был ниже при рандомизации на этапе скорой помощи (относительный риск 0,74, 95% ДИ 0,24–2,30) и увеличивался в основном при включении пациентов в стационарах, имеющих возможность для проведения ЧКВ (относительный риск 1,62, 95% ДИ 0,94–2,81).

В результате этих наблюдений были подняты серьезные методологические проблемы, связанные с проведением ЧКВ в исследовании ASSENT-4 PCI. Так, 45% пациентов были включены в исследование в стационарах, имеющих возможность для проведения ЧКВ [25]. Подобный дизайн исследования вряд ли подходит для определения наилучшей стратегии лечения пациентов на самых ранних этапах оказания медицинской помощи, в частности на догоспитальном этапе.

Оценка значения облегченной тенектеплазой ЧКВ была проведена также в рандомизированном открытом исследовании WEST [26] по анализу пригодности метода лечения (feasibility study). В WEST были включены 304 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST из общей популяции (40% пациентов были включены на догоспитальном этапе). Все пациенты получали аспирин и эноксапарин и были рандомизированы для получения либо тенектеплазы, либо тенектеплазы с последующим проведением ЧКВ в течение 24 часов (включая неотложную ЧКВ при неэффективной реперфузии), либо для проведения первичного ЧКВ. При оценке комбинированной конечной точки, включавшей летальные исходы, повторный инфаркт миокарда, рефрактерную ишемию, хроническую сердечную недостаточность, кардиогенный шок или тяжелые желудочковые аритмии, различий между тремя группами выявлено не было (25% по сравнению с 24% и по сравнению с 23%) [26].

Таким образом, данные исследования WEST подтверждали результаты исследования CAPTIM. Тромболитическая терапия тенектеплазой в короткие сроки после развития симптомов инфаркта миокарда (возможно на догоспитальном этапе) не менее эффективна, чем первичное ЧКВ, особенно при наличии возможностей для преследующего выполнения ЧКВ у пациентов с рецидивом ишемии или у больных высокого риска.

Сравнение применения тенектеплазы с последующим проведением ЧКВ в течение 3-12 часов (так называемый "фармакоинвазивный" подход) и первичных ЧКВ было проведено у 212 пациентов, включенных в исследование GRACIA-2 [27].

Самыми важными, с клинической точки зрения, стали результаты этого исследования в сочетании с результатами ASSENT-4 PCI, которые указывают на то, что для достижения оптимальных результатов рутинная ЧКВ после введения тенектеплазы должна быть отложена на 3-12 часов.

Прекрасным подтверждением эффективности «фармакоинвазивного» подхода в лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST стали результаты исследования NORDISTEMI [28]. 266 больных, которым в первые часы инфаркта миокарда была проведена тромболитическая терапия тенектеплазой, получали аспирин, эноксапарин и клопидогрел (в первые сутки в нагрузочной

дозе 300 мг). Затем они транспортировались для проведения ЧКВ. Больным, вошедшим в группу раннего инвазивного лечения, ЧКВ проводилось в первые сутки (среднее время ТЛТ-ЧКВ — 163 минуты). Больным, вошедшим в группу «консервативного» лечения, ЧКВ проводилась в ближайшие дни (среднее время ТЛТ-ЧКВ — 3,0 дня). Ранняя инвазивная стратегия после тромболитика по сравнению с консервативной снижала частоту ишемических событий в течение 12 месяцев, но различия не достигали статистической значимости (относительный риск 0,72, $p=0,19$). Тем не менее, ранняя инвазивная стратегия приводила к уменьшению числа смертей, повторных инфарктов и инсультов в течение года наблюдения (6,0% по сравнению с 15,9%, $p=0,01$). Не было существенных различий в частоте кровотечений в обеих группах [28].

Заключение

В настоящее время все больше усилий прилагается для организации догоспитальной помощи больным с ОКС с подъемом сегмента ST, чтобы максимально эффективно и рано восстановить коронарный кровоток и сохранить жизнеспособный миокард.

Хотя в последние годы все шире внедряются чрескожные коронарные вмешательства, до повсеместного их применения еще очень далеко, поэтому роль тромболитиков в спасении жизни пациентов с ИМ остается главенствующей. В настоящее время подавляющее большинство больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST во всем мире, в том числе и в Российской Федерации, в качестве реперфузионной терапии получают тромболитические препараты.

Более 27 000 пациентов были включены в различные исследования, в которых изучались такие проблемы, как стратегия реперфузии, сравнение тенектеплазы с другими тромболитиками, выбор наилучшей дополнительной антитромботической терапии, а также оптимальная тактика лечения после введения препарата. Тенектеплаза является наиболее фибринспецифичным из доступных тромболитических агентов. Тенектеплаза — единственный из доступных в России тромболитиков, который вводится внутривенно за 5-10 секунд, что существенно облегчает ее применение на догоспитальном этапе. Тенектеплаза так же эффективна, как алтеплаза, однако применение тенектеплазы сопровождается меньшим риском тяжелых кровотечений.

Кроме того, в настоящее время тенектеплаза используется во многих протоколах по догоспитальной тромболитической терапии, таких как Венский Регистр STEMI [30], протокол по ОКС с подъемом сегмента ST клиники Мейо [31] и французский регистр FAST-MI [32].

Получены также данные об эффективности и безопасности "фармакоинвазивного" подхода. Проведение чрескожных коронарных вмешательств в течение

первых суток после догоспитального тромболитического лечения. Таким образом, применение тенектеплазы на догоспитальном этапе является реальной и просто реализуемой возможностью обеспечения своевременной реперфузии у многих пациентов с острым инфарктом миокарда.

Таким образом, применение тенектеплазы на догоспитальном этапе является реальной и просто реализуемой возможностью обеспечения своевременной реперфузии у многих пациентов с острым инфарктом миокарда.

Литература

1. ECS Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29(23): 2909-2946
2. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348(9030): 771-775
3. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2001; 21:207-217.
4. Vakili B.A., Kaplan R., Brown D.L. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171-2176.
5. Collen D., Stassen J.M., Yasuda T. et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost* 1994; 72:98-104.
6. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. 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.
7. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation* 1998; 98:2805-2814.
8. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117:296-329.
9. Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *The ASSENT-1 Investigators. Am Heart J* 1999; 137:786-91.
10. Giugliano R.P., McCabe C.H., Antman E.M. et al. Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 2001; 141:742-750.
11. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354:716-722.
12. Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W. et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22:2253-2261.
13. Melandri G., Vagnarelli F., Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 249-256
14. Sinnaeve P.A., Alexander J.B., Belmans A.C. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:27-32.
15. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al; the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
16. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al; the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-1488.
17. 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. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al., the ENTIRE-TIMI 23 Investigators. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction: Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105:1642-1649.
19. Kaul P., Armstrong P.W., Cowper P.A. et al. Economic analysis of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT-3) study: costs of reperfusion strategies in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149:637-644.
20. Giugliano R.P., Roe M.T., Harrington R.A. et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatid and reduced dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: Results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1251-1260.
21. Topol E.J. 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.
22. 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 randomised trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108:135-142.
23. Armstrong P.W., Chang W.C., Wallentin L. et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006; 174:1421-1426.
24. Le May M.R., Wells G.A., Labina 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.
25. 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): randomised trial. *Lancet* 2006; 367:569-578.
26. Armstrong P.W., WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006; 27:1530-1538.
27. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28:949-960.
28. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M., Arnesen H., Halvorsen S. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances. Results of the NORDSTEMI (NORwegian intervention on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:102-110
29. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:708S-775S.
30. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006; 113:2398-2405.
31. Ting H.H., Rihal C.S., Gersh B.J. et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. *Circulation* 2007; 116:729-736.
32. Danchin N., Coste P., Ferrieres J. et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008; 118:268-276

Поступила 15.12.2010
Принята в печать 16.12.2010