

# «Четвертая высота» интенсивной кардиологии

Вспоминаю, как на конференции в прошлом году, традиционно проводимой в Крыму компанией «Берингер Ингельхайм», ее старший медицинский советник Дмитрий Бутылин делился воспоминаниями о том, что в 1993 году небогатый, в общем-то, арсенал тромболитиков в Украине пополнился новым препаратом – Актилизе®. Тогда врачи отнеслись к нему с определенной долей настороженности, но прошло года два и в нашей стране Актилизе®, как и во всем мире, был признан золотым стандартом лечения инфаркта миокарда. А в 2000 году компания разработала и внедрила в практику новый тромболитик – Метализе® (тенектеплаза) с улучшенным профилем безопасности, возможностью болюсного однократного введения. В этом году приглашенные на конференцию врачи были куда более убедительны, уверены, настойчивы, нежели на первой встрече, чему способствовало обретение ими собственного опыта в проведении тромболитической терапии (ТЛТ).

После приветственного слова главы представительства компании «Берингер Ингельхайм» Эмиля Цернера, который пожелал, чтобы встреча каждому из участников конференции принесла пользу в его практической деятельности, выступил главный кардиолог МЗ Украины, профессор Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко.

Он подтвердил, что новая государственная программа, которую планирует принять Министерство здравоохранения Украины на 2005-2010 гг. по профилактике смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включает три основных направления финансирования, в которых львиная доля приходится на оказание неотложной помощи. Это – реорганизация службы неотложной помощи (скорая медицинская помощь – догоспитальный этап, обеспечение принципа «терапевтического окна»); реорганизация госпитального этапа ургентного лечения (специализированные отделения кардиореанимации, нейрососудистые отделения) с внедрением таких современных стратегий лечения, как терапевтическая (тромболитизис и другие), интервенционная (ургентная ангиопластика и стентирование) и хирургическая (при геморрагических инсультах); материально-техническое обеспечение лечебных учреждений и его стандартизация.

Минимальной диагностики и неотложной медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС), неосложненном инфаркте миокарда (ИМ) требуют до 60%, или 30 тысяч больных; при осложненном ИМ – до 40%. В первые 6 часов острого болевого синдрома в помощи нуждаются 15% пациентов, что говорит о необходимости срочного вмешательства.

Такая программа и ее финансирование крайне важны для Украины, подчеркнул профессор Ю.Н. Сиренко, поскольку показатель смертности от кардиальной патологии во всех областях страны динамично возрастает из года в год, занимая одно из первых мест в Европе и мире. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности в Украине, по данным 2004 года, – 62,2%. Специалисты подсчитали, что минимальные затраты на неотложную медицинскую помощь пациенту с неосложненным острым инфарктом миокарда (ОИМ) с использованием препаратов с доказанной эффективностью без тромболитизиса составляют для государства 98 грн., а с тромболитизисом (стрептокиназой) – 1000 грн. Сумма, заложенная в проект бюджета следующего года на лечение больных с ОКС, согласно стандартам оказания медицинской помощи в Украине почти 15 млн. грн. Так ли огромны эти затраты для многомиллионного населения страны? Конечно, нет, поэтому остается надеяться, что этот проект будет принят.

## Когда время определяет все

Доклад о возможностях ТЛТ: от теории открытия коронарной артерии к улучшению перфузии и прогноза заболевания представил участником конференции доктор медицинских наук, профессор Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины Александр Николаевич Пархоменко.

Он, в частности, отметил, что в разных странах подходы к реваскуляризации сосудов существенно отличаются. В развитых странах, например Соединенных Штатах Америки, ежегодно возрастает процент пациентов, которым проводят интервенционные вмешательства. Это относится и к Швеции, где еще три года назад процент таких вмешательств при ОИМ составлял 20%, а сегодня возрос в 2,5 раза. Произошло это в связи с созданием в стране региональных центров по тромболитизису и плановым интервенционным вмешательствам – ангиопластике и стентированию. Однако, как

показывает реальная жизнь, этого недостаточно. Статистика свидетельствует, что в США около 30-40% пациентов с ОИМ не получают никакого лечения, направленного на реваскуляризацию коронарной артерии, хотя необходимость в этом огромна.

Кроме того, сегодня в странах Европы и мира широко обсуждаются возможности догоспитальной ТЛТ: введение тромболитика непосредственно у постели больного значительно экономит время (в исследованиях – на 47 минут, в реальной клинической практике – гораздо больше) и, следовательно, увеличивает возможность открытия коронарной артерии в более ранние сроки, способствует снижению летальности. Эффективность новой технологии продемонстрирована еще в 2002 году в специально спланированном исследовании CAPTIM, где догоспитальный тромболитизис сравнивали с первичной ангиопластикой. Данные исследования стали доказательством для кардиологической общественности: в ранние сроки лечения большого ОИМ (в первые 2 часа) явное преимущество имеет ТЛТ, в более поздние сроки – первичная ангиопластика, причем продемонстрированные различия носили достоверный характер. В проведенных в дальнейшем исследованиях SHOCK и SMASH интервенционные вмешательства показали свое преимущество у пациентов с ОИМ высокого риска, особенно с кардиогенным шоком.

Тем не менее независимо от того, что у врача в руках – шприц с фибринолитическим агентом или высокооснащенная лаборатория по открытию коронарной артерии, всегда следует помнить, что с увеличением фактора времени до момента проведения реваскуляризации процент пациентов, которые умирают в стационаре, увеличивается.

Говоря о препаратах, обеспечивающих быструю, эффективную и удобную технологию проведения фибринолитической терапии, профессор А.Н. Пархоменко, безусловно, выдвинул на первое место фибриноспецифические средства, среди которых особое место занимает тенектеплаза, ее отличают целенаправленное воздействие на тромб, устойчивость к ингибитору активатора тканевого плазминогена.

Кроме того, профессор сделал акцент на том, все ли пациенты при проведении ТЛТ нуждаются в дополнительной антитромботической терапии. Ответ на этот вопрос продемонстрирован в ряде исследований, в том числе в исследовании COMMIT с участием 40 тысяч пациентов, в нем четко показано, что антитромботическая терапия эффективна только у тех пациентов, которым удалось произвести открытие коронарной артерии. В свою очередь, добавление к комбинации фибринолитического агента тенектеплазы и низкомолекулярного гепарина эноксапарина блокатора гликопротеиновых рецепторов абсиксимаба в исследовании ENTIRE-TIMI 23 не принесло ожидаемого эффекта в отношении открытия коронарной артерии.

Проанализировав еще ряд исследований последних лет, профессор А.Н. Пархоменко подчеркнул, что сегодня вопрос состоит не столько в том, чтобы в каждой больнице в отделении интенсивной кардиологии имелось современное оборудование и врач, владеющий всеми необходимыми технологиями, сколько в необходимости разработки и внедрения стандартизированных подходов к лечению больных ОИМ в реальной клинической практике с учетом индивидуальных особенностей каждого.

Свой доклад она начала со слов известного ученого J. Trent, который десять лет назад

назвал тромболитизис самым крупным достижением в лечении ОИМ после появления дефибриллятора. Но прошло время, за последние годы широкое развитие получили ангиопластика и стентирование. В связи с этим возникает закономерный вопрос: не изменилось ли место ТЛТ в интенсивной кардиологии, и если да, то насколько эти изменения существенны?

Несомненным преимуществом ТЛТ является несколько факторов. Это – простота и быстрота реперфузии (90 минут – 84% проходимость сосуда); открытие большего количества сосудов за более короткий срок, чем при проведении интервенционных вмешательств; теоретически ТЛТ, проведенная в течение первых трех часов после начала симптоматики, не уступает по эффективности ангиопластике. Из этого можно сделать вывод, что каждая процедура имеет свои плюсы и минусы, свои показания и противопоказания, а значит, ей определено и свое место в интенсивной кардиологии.

Профессор Е.А. Коваль отметила, что исходя из результатов целого ряда исследований на сегодня имеются две оптимальные терапевтические схемы ТЛТ: тромболитизис в комбинации с оптимальной адекватной терапией – эноксапарин + клопидогрель (исследования ASSENT-3, CLARITY TIMI 28, COMMIT CCS-2) и вышеуказанная схема + отсроченная ангиопластика (от 7 до 14-28 дней).

Докладчик подробно остановилась на сравнительной характеристике тромболитиков, которые в настоящее время имеются в арсенале врача-кардиолога.

Актилизе® (альтеплаза) – золотой стандарт ТЛТ в мире, он идентичен активатору плазминогена, неантигенен, фибриноспецифичен, есть возможность введения двух инфузий в течение 90 минут после болюса, требует применения гепарина. Применяется у пациентов с ОИМ, массивной тромбоэмболией легочной артерии с нестабильной гемодинамикой, острым ишемическим инсультом.

Метализе® (тенектеплаза) по эффективности сравним с альтеплазой, вызывает меньшее число нецеребральных кровотечений, неантигенен, высоко фибриноспецифичен, резистентен к ингибитору тканевого плазминогена, введение одного болюса, необходимо использование гепарина.

Далее вниманию присутствующих Е.А. Коваль предложила анализ исследования, проведенного на кафедре кардиологии ДГМА с использованием Актилизе®, стрептазы и нового тромболитика эберкиназы для сравнения их эффективности. Последние два препарата в большинстве случаев уступали Актилизе®, в частности это касалось открытия коронарных сосудов – при использовании альтеплазы открытие было более полным и быстрым. Существенные различия проявлялись у пациентов с ОКС с высоким риском осложнений, госпитализированных в поздние сроки, у них Актилизе® помогал изменить первоначальный процент открытия коронарной артерии и достичь полной резольции сегмента ST. Кроме того, нельзя забывать, подчеркнула докладчик, что эволюция и последующее удержание ST эффективнее при использовании комбинации тромболитика с низкомолекулярными гепаринами.

И, пожалуй, самое главное – общих и тромболитических осложнений при использовании альтеплазы зафиксировано крайне мало, тогда как стрептокиназа провоцировала те или иные осложнения, причем среди них были единичные случаи аллергического шока, вторичные фибрилляции предсердий, гипотензии разной степени, крапивница и так далее.

Таким образом, даже результаты небольшого клинического исследования подтверждают данные многоцентровых крупных исследований, в частности GUSTO-I, о несомненном преимуществе альтеплазы перед стрептокиназой.



Юрий Николаевич Сиренко



Александр Николаевич Пархоменко



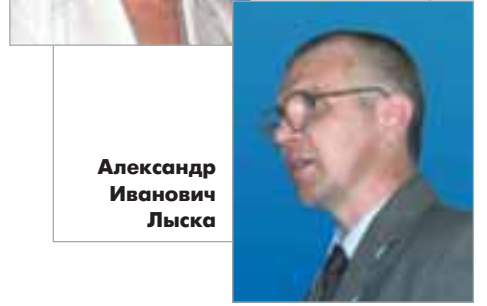
Елена Акиндиновна Коваль



Борис Иванович Голобородько



Вера Иосифовна Целуйко



Александр Иванович Лыска



Алла Ивановна Поливар



Дмитрий Юрьевич Бутылин

Доклад врача Одесской городской клинической больницы № 3, кандидата медицинских наук Бориса Ивановича Голобородько, посвященный эффективности и безопасности ранней реперфузии при ИМ, вполне мог носить и другое название. Например, «Берегите время, дорога каждая минута!». Оказывается, более 60% пациентов с ОКС обращаются за помощью слишком поздно для использования стратегии реперфузии. В то же время именно временной фактор от начала симптомов заболевания до проведения ТЛТ является ведущим в плане эффективности лечения, он не зависит ни

от качества применяемого тромболитика, ни от технологии введения, ни от города или страны заболевшего пациента.

Эти цифры говорят сами за себя: обзор многочисленных исследований, посвященных тромболитису при инфаркте миокарда, показал, что:

- 65 жизней на тысячу пациентов могут быть спасены при назначении лечения в течение первого часа от начала симптоматики;
- 37 жизней на тысячу пациентов спасают при 1-2-часовом интервале от начала симптоматики до лечения;
- 26 жизней на тысячу пациентов – при 2-3-часовом интервале;
- 29 жизней на тысячу пациентов – при 3-6-часовом интервале;
- 20 жизней на тысячу пациентов – при 7-12-часовом интервале.

Результаты исследования ASSENT-3 PLUS, целью которого была оценка возможности и эффективности проведения догоспитального тромболитиса, также поставили во главу угла временной фактор – оказалось, что ТЛТ, проведенная непосредственно у постели больного, сокращает время от начала симптоматики до лечения на 47 минут. До 25% увеличилось количество аборттированных ИМ по сравнению с 13,3%, показанными в исследовании ASSENT-3, когда время до лечения составило 2 часа 42 минуты. Что касается Украины, то такие результаты возможны только при отлаженной организации работы неотложной кардиологии на всех уровнях, накоплении опыта и знаний по проведению ТЛТ, тесном сотрудничестве кардиологов стационаров и специалистов неотложной медицинской помощи, умении доктора балансировать на грани польза/риск, отметила в заключение докладчик.

**От научных истоков – к практической деятельности**

Практические аспекты проблемы представила в своем выступлении **главный областной кардиолог г. Харькова, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко.**

Она познакомила присутствующих с результатами, полученными при проведении ТЛТ у больных с ОИМ и ишемическим инсультом (ИИ) в Харьковском региональном центре.

Гордиться харьковчанам есть чем – это единственный город, власти которого сочли возможным заложить в городской бюджет затраты на проведение тромболитиса; именно здесь впервые осуществлено введение Метализе® на догоспитальном этапе, а также Актилизе® больному ишемическим инсультом. Кроме того, и это немаловажно, в Харькове разрабатывается специальная программа, направленная на то, чтобы каждая районная больница области имела в обязательном порядке один, а областная больница – два тромболитика (по затратам это будет стрептокиназа). Параллельно с этим облздрав утвердил приказ об обучении на кафедре кардиологии Харьковской академии последипломного образования врачей из каждого района по проведению ТЛТ. Первые восемь врачей такое обучение уже прошли, еще два-три таких цикла – и в каждом районе области будет свой специалист.

Вместе с тем пока остается ряд сложных проблем, которые надо решать. В первую очередь, это диагностика инфаркта миокарда на раннем этапе и своевременная госпитализация больного ИМ в стационар. По словам В.И. Целуйко, проведенный специалистами Центра анализ показал, что чаще всего больные ИМ поступают в стационар на третьи сутки от начала заболевания. И хотя за последние годы процент таких больных снизился с 38 до 20%, цифра остается еще чрезвычайно высокой, и говорить о «терапевтическом окне» или «золотом часе» для проведения ТЛТ просто не приходится.

Большой интерес участников мероприятия вызвали клинические случаи, которые представила докладчик. Больному 52 лет в течение двух недель дважды проведена ТЛТ. Первое введение Актилизе® осуществлено по поводу ИМ, однако через две недели у больного развился достоверно подтвержденный ишемический инсульт, было принято решение о проведении повторного тромболитиса. Оба введения препарата оказались успешны, все

функции и способности пациента полностью восстановились. В 2003 году ТЛТ проведена 16-летней девочке со спинальным инсультом. Своевременное проведение тромболитиса позволило полностью восстановить нарушенные функции органов таза у больной.

В 2004 году в Харьковском тромболитическом центре было закуплено 12 доз Актилизе® и 13 доз нового тромболитика – Метализе®. В 2005 году в Харькове проведено 8 догоспитальных тромболитисов, летальность при этом составила 0%. По словам профессора В.И. Целуйко, 8 больных, конечно, – еще не статистика, однако это уверенность в том, что путь избран верный.

Далее с конкретными клиническими случаями познакомил присутствующих **врач специализированной кардиологической бригады «скорой медицинской помощи» г. Харькова Александр Иванович Лыска.**



**Обсуждение актуальных вопросов: Эмиль Цернер и Вера Целуйко**

Каждый из этих случаев по-своему уникален. Новый тромболитик Метализе® появился в Харькове 4 марта 2004 года, а через полгода – у врачей специализированной кардиологической бригады «скорой медицинской помощи».

Днем 17 августа за помощью обратился пациент 55 лет, в прошлом мастер спорта, ранее за медицинской помощью никогда не обращавшийся и не предъявлявший жалоб на боли в сердце. Он жаловался на боли за грудиной, жжение, был возбужден. Первые боли в сердце у него возникли в 2 часа ночи, затем прекратились, но возобновились в 7 утра, став невыносимыми. Несмотря на это, пациент еще 40 минут не вызывал «скорую помощь». После звонка к нему приехала обычная линейная бригада, врачи которой поставили диагноз ИМ и для его подтверждения вызвали специализированную кардиологическую бригаду. После сбора анамнеза, подтверждения диагноза и подписания информированного листа больному ему проведен тромболитис Метализе®. Через 20 минут больной был доставлен в реанимационное отделение городской клинической больницы №8, где спустя 2 часа у него наблюдалась быстрая эволюция переднего ИМ. К сожалению, несмотря на то что зона некроза электрокардиографически значительно уменьшилась, полностью избежать ИМ не удалось. На 33-й день после всех этапов реабилитации пациент был выписан из стационара. В Украине это был первый случай применения Метализе® на догоспитальном этапе.

19 декабря 2004 года пациент 36 лет обратился в «Скорую помощь». У него был верифицирован ИМ задней стенки с подъемом сегмента ST. От начала болевого синдрома до проведения ТЛТ прошло 2 часа 45 минут. Метализе® введен без осложнений, после реабилитационных мероприятий больной выписан из стационара.

11 февраля 2005 года на «Скорую помощь» позвонил 41-летний мужчина. Поскольку этот больной в анамнезе 11 месяцев назад уже перенес ИМ передней стенки и ему вводили Актилизе®, кардиологическая бригада к нему приехала, минуя этап линейной службы «Скорой помощи». Однако сократить время от начала симптоматики заболевания до проведения ТЛТ не удалось, оно составило 2 часа 45 минут.

У больного повторно диагностирован ИМ задней стенки, он с энтузиазмом воспринял введение Метализе®, препарата нового поколения. Тромболитис проведен без осложнений, больной доставлен в тромболитический центр

больницы № 8. В мае ему было успешно проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Последний клинический пример, приведенный А.И. Лыской, имеет особое значение для клинической практики, поскольку это – случай аборттированного ИМ. 1 марта 2005 года мужчина 53 лет, физически активный и ранее не предъявлявший жалоб на боли в сердце, в 6 утра неожиданно почувствовал резкую боль за грудиной и жжение. К счастью, его дочь работает фельдшером на подстанции «Скорой помощи», она вызвала кардиологическую бригаду. В результате, время от начала симптоматики до проведения ТЛТ оказалось уникальным – 55 минут, что позволило пациенту после введения Метализе® избежать развития ИМ.

Сравнивать Кременчуг с Харьковом, пожалуй, невозможно. Но и в этом небольшом городе есть энтузиасты, благодаря которым ТЛТ, начиная с прошлого года, получила свое развитие. О том, как идут дела и что конкретно сделано, поделилась с коллегами **врач отделения кардиологии городской клинической больницы № 3 г. Кременчуга Алла Ивановна Поливар.**

Она рассказала, что из 50 коек отделения больницы 20 приходится на пациентов с ИМ. Проведение тромболитиса благодаря энтузиазму и большому желанию овладеть этой



**Вручение диплома от компании «Берингер Ингельхайм» врачу А.И. Лыске**

методикой заведующего отделением О.Г. Хотя началось в 1997 году. В 2004 году было проведено два введения Метализе® и 15 доз стрептокиназы. В этом году цифры возросли: за девять месяцев – семь введений Метализе®, три Актилизе® и 23 стрептокиназы. Возраст больных, которым вводили Метализе®, – от 40 до 67 лет. Первым пациентом стал мужчина 40 лет с ИМ задней стенки, которому в июне прошлого года ввели Метализе®, затем сделали коронарографию и по ее результатам выполнили АКШ. Интересный случай: женщине 67 лет в течение года дважды проведена ТЛТ Метализе®, причем в обоих случаях время от начала симптоматики до ТЛТ сокращено до часа.

К сожалению, отметила А.И. Поливар, в Кременчуге нет бюджетной программы в отношении проведения тромболитиса, поэтому очень многое зависит от врача, его умения наладить контакт с пациентом, его родственниками, от информирования их о преимуществах тех или иных тромболитиков.

**Проще, быстрее, безопаснее**

Завершило конференцию выступление **старшего советника регионального медицинского центра стран Центральной и Восточной Европы компании, доктора Дмитрия Юрьевича Бутылина.**

Он подчеркнул, что получил колоссальное удовлетворение от атмосферы общения, прозвучавших в течение двух дней конференции вопросов и ответов, которые характеризуют живой интерес врачей к практическим аспектам проведения ТЛТ. Это значит, что все участники конференции уже имеют опыт ее применения, пусть даже небольшой.

Тромболитис, как перспективный метод лечения, стал широко применяться не только в стационарах, но и на догоспитальном этапе. Господин Бутылин в своем выступлении представил мировой опыт использования ТЛТ, подчеркнул приоритетность временного фактора.

Именно догоспитальный тромболитис следует считать выигрышем во времени во имя спасения миокарда, а значит, и жизни пациента. В известных исследованиях 90-х годов, таких как Roth et al. (1990), GREAT (1991), EMIP (1993), MITP (1993) и ряде других, более ранних, изучалась динамика общей летальности при проведении тромболитиса на догоспитальном и внутригоспитальном этапах. Достоверно было показано, что при догоспитальной ТЛТ общая внутрибольничная летальность снижалась на 17%. Безусловно, идея проведения тромболитиса непосредственно у постели больного не была бы реализована без создания тромболитика, который позволял бы это сделать.

Проще, быстрее, безопаснее – это о Метализе®, новом тромболитическом препарате, который по эффективности и безопасности не уступает Актилизе® и обладает еще более ценными качествами.

- Быстрота, простота и удобство разового болюса (5-10 секунд).
- Улучшенный профиль безопасности.
- Высокая фибриноспецифичность (уменьшение риска возникновения кровотечения).
- Большая, чем у альтеплазы, устойчивость к ингибитору плазминогена.
- Упрощенная процедура догоспитального тромболитиса.
- Сокращение времени восстановления перфузии миокарда.
- Сохранение большего объема ткани миокарда от ишемии.
- Улучшение шансов больного на выживание, сохранение нормальной функции левого желудочка, работоспособности и качества жизни в целом.

И еще одна важная цифра: в настоящее время успешный опыт применения Метализе® в многоцентровых клинических исследованиях зарегистрирован у 18 тысяч пациентов с ОИМ. Это известные во всем мире исследования – TIMI-10b, ASSENT-1, ASSENT-2, ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS, в которых непосредственно изучалась эффективность ТЛТ на догоспитальном этапе (до поступления в приемный покой или кардиореанимацию). Проанализировав ряд последних исследований, докладчик привел интересные результаты применения догоспитального тромболитиса в Швеции.

Согласно данным Национального регистра этой страны CCU-RIKS-NIA (2004), в котором приняли участие более 5300 пациентов, 3685 из них получали внутрибольничный тромболитис, 1690 – догоспитальное введение тромболитика парамедиками, что стало возможным благодаря оснащению «скорой помощи» электрокардиографом с возможностью передачи записи ЭКГ по телефону и расшифровки ее врачом в больнице. Выигрыш во времени при догоспитальной ТЛТ составил 52 минуты; летальность на 30-й день в этой группе составила 5,4 по сравнению с 8,3% при внутригоспитальной ТЛТ; летальность в течение года 6,6 против 11,7%.

В качестве еще одного показательного примера докладчик привел другую европейскую державу – Францию, где система догоспитальной ТЛТ создавалась и выстраивалась около десяти лет. Проведенный в ноябре 2000 года Национальный регистр USIC показал, что, по данным лечения 1922 пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, внутрибольничная летальность у больных с догоспитальным тромболитисом, которые поступили в стационар в период до 3,5 часа от начала развития симптоматики, составила 0%, причем 99% больных этой группы были живы к концу года после перенесенного ОИМ.

С появлением нового тромболитика Метализе® с его уникальными свойствами проведение догоспитальной ТЛТ стало возможным и в нашей стране. Такой опыт уже имеется. И пусть он пока невелик, но в каждом деле важен первый шаг. Шаг, который станет хорошим примером для подражания и движения вперед к сохранению жизни пациентов.

Подготовила Эльвира Сабадаш

