

Фармакотерапевтическая стратегия реваскуляризации как ведущий фактор успешности проведения тромболитической терапии

18–19 октября 2012 г. в Институте биохимии им. А.В. Палладина Национальной академии наук Украины прошел первый украинско-российский семинар «Протеины системы гемостаза в норме и при патологиях человека», организованный Национальной академией наук Украины и Российским фондом фундаментальных исследований.



Известно, что благодаря усилиям ученых ведущих лабораторий мира на сегодня получены данные о структуре и функции белков системы гемостаза, участвующих в функционировании системы свертывания крови и фибринолиза, а также канцерогенезе. В частности, расшифрованы механизмы ферментативного превращения фибриногена в мономерный фибрин, его спонтанной полимеризации с образованием трехмерной сети, которая является каркасом тромба, стабилизации сети фибрина с помощью фактора XIIIa, активации плазминогена и разрушения полимерного фибрина плазмином. Показана ключевая роль компонентов системы активации плазминогена в контроле миграции и инвазии опухолевых клеток. Результаты фундаментальных исследований позволили расшифровать молекулярные механизмы формирования и разрушения тромбов, которые сопутствуют различным заболеваниям сердечно-сосудистой системы и другим патологиям, таким как сахарный диабет. Достигнуты значительные успехи в выяснении роли отдельных компонентов системы активации плазминогена в опухолевых клетках. В настоящее время широко проводятся исследования молекулярных механизмов, обеспечивающих взаимодействие белков системы гемостаза с клетками крови и эндотелия, осуществляется поиск партнеров урокиназы на поверхности клеток и ее внутриклеточных мишеней. Полученная информация используется в клинической практике для проведения антитромботической и тромболитической терапии (ТЛТ), для предотвращения повторных тромботических и геморрагических осложнений, для создания соответствующих диагностических, профилактических и лечебных препаратов. Настоящий семинар является первой украинско-российской научной встречей, на которой представлены результаты теоретических и практических достижений украинских

и российских исследователей в области науки о гемостазе и обсуждены перспективы будущего плодотворного сотрудничества.

Следует отметить, что большинство докладов, прозвучавших на семинаре, дают возможность увидеть, какое влияние оказывает проведение фундаментальных исследований в этой области на успех диагностики, лечения и профилактики болезней сердечно-сосудистой системы и онкологических заболеваний. И чтобы наши читатели смогли сами в этом убедиться, мы начинаем серию публикаций, посвященных тематике семинара, с доклада **Александра Пархоменко**, члена корреспондента Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, профессора, руководителя отдела реанимации и интенсивной терапии ГП «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» «Фундаментальные и клинические аспекты проведения тромболитической терапии при острых коронарных синдромах».

Проблема острых коронарных синдромов, связанных с полной и неполной окклюзией коронарной артерии, вызванной ее тромбозом, становится все более актуальной, поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения Украины. От того, как обеспечить первичную и вторичную профилактику, зависит очень много. На сегодня известно, что окклюдированный тромбоз, вызывающий полную окклюзию коронарной артерии, сопровождается не только накоплением фибрина, но и всех форменных элементов крови, а также компонентов плазмы крови, и для того чтобы восстановить проходимость коронарной артерии, сегодня по-прежнему во всем мире применяют ТЛТ. Следует отметить, что ТЛТ как метод раннего восстановления проходимости коронарной артерии широко используется в клинической практике, несмотря на развитие интервенционных вмешательств, требующих наличия специального оборудования, расходных материалов и определенной квалификации медперсонала. Поэтому чрезвычайно важно проведение ТЛТ в первые часы после развития коронарной ок-

клюдии (на догоспитальном этапе, сразу при поступлении в стационар), а также понимание механизмов развития резистентности к ней.

После разрыва атеросклеротической бляшки запускается несколько механизмов тромбообразования (через активацию тромбоцитов, тканевых факторов свертывания), и соответственно, воздействовать на различные звенья патогенеза можно с применением антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов. При оценке эффективности терапии нельзя связывать ее только с системой гемостаза, большое значение имеет также оценка клинически значимых факторов — восстановление перфузии тканей на уровне микроциркуляции, адекватное восстановление тканевого транспорта кислорода, и это все должно быть обеспечено на фоне применения антитромботических средств. В данной связи также очень важно понимать, когда именно проводить активную и даже агрессивную антитромботическую терапию. Известно, что снижение риска смерти наблюдается преимущественно у тех пациентов, которые получили ТЛТ в первые 6 ч от момента окклюзии коронарной артерии, а лучше, если с этого момента пройдет не более 3 ч. Это связано с тем, что в ранние сроки в структуре тромба содержится меньшее количество фибрина и большее — форменных элементов, в частности тромбоцитов, на активность которых можно в большей степени повлиять медикаментозно. По мере старения тромба количество фибрина возрастает, плотность тромба повышается и вероятность резистентности к антитромботической терапии и ТЛТ возрастает.

Результаты ряда клинических международных исследований показали, что эффективность лечения при проведении догоспитального тромболитика в первые 2 ч более высокая, чем в более поздние сроки, и в этом случае частота развития осложнений (смерти) существенно ниже (2,2 и 5,9% соответственно).

В дестабилизации бляшки важную роль играет активация системного провоспалительного ответа, а в активации этих процессов участвует сопутствующая патология. При этом имеет место повышение уровня маркеров воспаления, в частности

Результаты ряда клинических международных исследований показали, что эффективность лечения при проведении догоспитального тромболитика в первые 2 ч более высокая, чем в более поздние сроки, и в этом случае частота развития осложнений (смерти) существенно ниже (2,2 и 5,9% соответственно).

В дестабилизации бляшки важную роль играет активация системного провоспалительного ответа, а в активации этих процессов участвует сопутствующая патология. При этом имеет место повышение уровня маркеров воспаления, в частности

С-реактивного белка, и у таких пациентов при проведении тромболитического в 4 раза хуже восстанавливается тканевая кровотока.

Заслуживают внимания данные, полученные при анализе эффективности ТЛТ, проведенной в одинаковые сроки после развития инфаркта миокарда. Нами выявлено, что нестабильная стенокардия, предшествовавшая ему, является независимым фактором резистентности к тромболитическому. Оказалось также, что у этих пациентов выше уровень С-реактивного протеина и более выражена активация провоспалительных процессов при сопоставимой сопутствующей патологии.

Следует отметить, что самым доступным во всем мире препаратом для тромболитического является стрептокиназа. Несмотря на то что большинство специалистов стремятся применять более современные и, соответственно, дорогостоящие препараты, имеющие несомненные фармакодинамические и клинические преимущества, сегодня можно с уверенностью говорить о том, что дело скорее всего не в выборе препарата, а в стратегии реваскуляризации. В том, какая сопутствующая антитромботическая терапия назначается пациенту, когда и по какой схеме, зависит возможность ожидания улучшения результатов лечения относительно дешевым препаратом. Как известно, стрептокиназа обеспечивает системный фибринолитический эффект. Исследования, проведенные нами 15 лет назад совместно с Институтом биохимии им. А.В. Палладина Национальной академии наук (НАН) Украины, подтвердили выраженный фибринолитический эффект стрептокиназы со значительным снижением уровня фибриногена через 4 ч после ТЛТ, но относительно быстрое его восстановление до исходного уровня на 7-е сутки. На сегодня известно, что повышенный уровень фибриногена также коррелирует со степенью воспаления и повышением тромбообразования. Кроме того, выявлено, что после ТЛТ с применением стрептокиназы в плазме крови повышается концентрация тканевого активатора тромбопластина. Таким образом, стрептокиназа, помимо прямого, системного фибринолитического действия, оказывает опосредованный (посредством активации разрушения фибрина непосредственно внутри уже образовавшегося тромба) тромболитический эффект, вызывая повышение тромболитического потенциала крови.

Также установлено, что в 1-е сутки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST имеет место потребление ряда факторов свертывания крови, в частности антитромбина III и протеина С. И если концентрация антитромбина III имеет склонность к восстановлению, то концентрация протеина С остается сниженной даже на 30-й день после инфаркта.

На фоне проведения фибринолитической терапии, согласно современным рекомендациям, мы назначаем антикоагулянты, полагая, что таким образом предотвращаем образование тромбина. Однако наши

совместные исследования с сотрудниками Института биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины (Т.Н. Платонов и соавторы) показали, что несмотря на применение антикоагулянтов, содержание активного протромбина снижается, что свидетельствует об активном образовании тромбина на фоне применения стандартной антикоагулянтной терапии. Это, в свою очередь, может вести к активации тромбоцитов (через стимуляцию их рецепторов к тромбину) и повышению резистентности к ТЛТ. И действительно, как свидетельствует клиническая практика, после ТЛТ у большого количества пациентов имеет место остаточный коронарный тромбоз, который может послужить причиной для дальнейшего тромбообразования и развития эпизодов повторной тромботической окклюзии коронарной артерии (рецидивов инфаркта миокарда). В этом процессе могут участвовать различные факторы, но активация тромбоцитов и высвобождение из них факторов свертывания свидетельствует о том, что последние могут участвовать как в развитии феномена резистентности к ТЛТ, так и в развитии ретромбоза коронарных артерий.

Как показано нами и другими исследователями, растворимый фибрин, один из критериев образования тромбина, остается повышенным до 12 мес после перенесенного инфаркта миокарда, что свидетельствует о том, что сегодня ведение больных должно быть направлено на преодоление рисков повторного тромбообразования и выработку объективных клинических и лабораторных критериев указанного риска.

Действительно, опыт многоцентровых международных клинических исследований последних 20 лет свидетельствует, что стрептокиназа более тромбогенна, чем тканевый активатор плазминогена, и применение прямого блокатора тромбина или ингибитора Ха фактора на фоне назначения стрептокиназы дает лучший клинический эффект, чем на фоне тканевого активатора плазминогена. Применение низкомолекулярных гепаринов в этой ситуации оказалось более эффективно, чем стандартного гепарина. Еще в 1990-е годы нами разработана и запатентована схема внутривенного введения

низкомолекулярного гепарина до проведения ТЛТ, и сегодня такой подход (после проведения больших международных исследований) является стандартом в лечении больных с проведением ТЛТ.

Применение низкомолекулярного гепарина у пациентов без проведения ТЛТ (у которых по разным причинам не удалось ее провести) не приводило к уменьшению количества рецидивов инфаркта миокарда, однако вызывало снижение риска смерти в первые 30 дней заболевания. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового (с участием 17 центров в Украине) исследования. В частности, оно показало важность применения низкомолекулярных гепаринов (эноксапарина) на протяжении первых 8–9 дней после инфаркта у пациентов без ТЛТ в первые часы заболевания.

Согласно международным рекомендациям, фондапаринукс (ингибитор Ха фактора свертывания крови) выявляет преимущества перед стандартным гепарином чаще всего у пациентов, получавших стрептокиназу и не получавших тканевой активатор плазминогена.

Бивилирудин — прямой блокатор тромбина, применяемый в клинической практике только в первые часы после инфаркта у пациентов, которым проводится интервенционная реваскуляризация. Результаты сравнительного исследования по применению гепарина + прямого блокатора гликопротеиновых рецепторов и применению бивилирудина показали, что пациенты, применявшие бивилирудин, имели значительные преимущества в плане развития будущих (до 36 мес) осложнений по сравнению с традиционным лечением. Также при применении бивилирудина пациентам в первые часы после чрескожного коронарного вмешательства в течение 1 года отмечалось существенное снижение риска сердечно-сосудистой смерти. Недавно закончившееся исследование ATLAS ACS — TIMI 51 с применением перорального блокатора Ха фактора ривароксабана показали, что использование этого препарата в невысоких дозах, которые не предотвращают повторные инфаркты миокарда, может снизить риск смерти. Это феноме-



нальные данные по снижению сердечно-сосудистой смерти на 34% и по снижению общего риска смерти в течение 2 лет наблюдения. Отмечено, что ривароксабан при приеме в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки очень быстро, практически в 1-й же день после острого инфаркта миокарда, снижает образование тромбина на 24%, а на 30-й день — на 50%.

Хочу обратить внимание, что не только свертывание крови играет важную прогностическую роль для отдаленных исходов. Оказывается, результаты тромболитической терапии зависят не только от дозы, происходящей внутри сосуда, но и от последствий этой дозы на тканевом уровне. Сегодня известно, что у пациентов, у которых была ишемия миокарда вследствие окклюзии коронарной артерии и последующая реперфузия вследствие восстановления кровотока, имеет место реперфузионное повреждение миокарда, вызывающее нарушение микроциркуляции на тканевом уровне, увеличение размера некроза, дилатация полости левого желудочка. Большую роль в развитии этого повреждения играет высвобождение тромбина, активация тромбоцитов, лейкоцитов, феномен невосстановленного кровотока, перегрузка клеток миокарда кальцием, прямое воздействие на них свободных радикалов, что приводит к гибели клеток. Все указанные процессы приведены в недавно изданной книге «Эндогенные механизмы защиты сердца при его ишемии и реперфузии» под редакцией академика НАН Украины А.А. Мойбенко.

Группой исследователей из Украины создан препарат, способный повлиять на эти процессы. Это биофлавоноид кверцетин и его внутривенная форма — корви-

тин. Данный препарат не только уменьшает размер некроза миокарда, но также положительно влияет на маркеры воспаления — снижает концентрацию С-реактивного белка, снижает концентрацию фактора Виллебранда, который участвует в процессе воспаления, свертывания, дисфункции эндотелия (данные представлены на Всемирном конгрессе кардиологов в 2006 г.). Оказалось также, что введение этого препарата вместе с низкомолекулярным гепарином до ТЛТ стрептокиназой повышает частоту открытия коронарной артерии до такого же уровня, который наблюдается при применении тканевого активатора плазминогена. Корвитин, помимо влияния на процесс воспаления, может также влиять на уровень активации тромбоцитов. Тромбоциты могут участвовать в развитии феномена резистентности при тромболитической терапии за счет того, что нарушается высвобождение оксида азота при активации находящейся в них эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Это гипотеза, проверить которую очень сложно. В сотрудничестве с НАН Украины мы уже более 10 лет проводим генетические исследования относительно полиморфизма гена eNOS. Установлено, что корвитин увеличивает количество раскрытия коронарных сосудов и улучшает тканевое кровотока только у тех пациентов, у которых нет полиморфизма промотора eNOS, то есть нет нарушения образования оксида азота при активации синтазы. При применении корвитина на фоне комплексной современной антитромботической терапии (метод лечения защищен патентом) снижается частота развития дилатации левого желудочка, а также улучшается отдаленный прогноз у пациентов с острым инфарктом

миокарда (влияние на комбинированную конечную точку смерть + нефатальный инфаркт миокарда). Улучшение отдаленного прогноза при этом сравнимо с эффектом применения бивалирудина с той лишь разницей, что корвитин применяют в течение 5 дней. Таким образом, этот подход к проведению комплексной терапии при остром инфаркте миокарда заслуживает внимания и требует дальнейших лабораторных и клинических исследований. В заключение можно сделать вывод, что правильное использование технологии ревааскуляризации при проведении ТЛТ стрептокиназой позволяет достичь клинически значимых результатов, сравнимых по эффективности с применением более дорогостоящих фибринолитиков. При этом отмечу, что в современных условиях не следует ожидать сравнительных исследований по изучению эффективности этих двух стратегий реперфузии, поскольку все большую актуальность и привлекательность имеет стратегия прямой ревааскуляризации за счет механической реперфузии при проведении чрескожного коронарного вмешательства и стентирования. Вместе с тем, на повестке дня остается проблема улучшения тканевой микроциркуляции после проведения ревааскуляризации, которая напрямую связана с остаточной активацией тромбоцитоза, тромбоцитарно-лейкоцитарного взаимодействия, защитой эндотелия от ишемического и реперфузионного повреждения.

О других докладах, прозвучавших на семинаре, читайте на страницах нашего издания в ближайшее время.

*Александр Устинов,
фото автора*

Реферативна інформація

В Украине стартовал первый специализированный сайт онлайн-опросов врачей MedLink.com.ua

MedLink СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ САЙТ ДЛЯ on-line ОПРОСА ВРАЧЕЙ

Предпосылкой к созданию проекта стала стремительно растущая аудитория врачей, использующих интернет как в своей практической деятельности, так и в личных целях. Профессия врача требует постоянного активного обновления и пополнения имеющегося багажа знаний. Этот проект дает возможность врачам высказывать свое экспертное мнение.

Регулярный опрос «Назначения лекарственных средств»

Этот исследовательский проект будет проводиться 4 раза в году, посезонно, среди врачей 17 специальностей амбулаторного и стационарного подразделений лечебно-профилактических учреждений (анестезиологи, гастроэнтерологи, гинекологи, дерматовенерологи, кардиологи, неврологи, хирурги, педиатры, терапевты, психиатры, урологи, эндокринологи, отоларингологи, пульмонологи, ортопеды-травматологи, офтальмологи, онкологи) в 10 городах Украины (Винница, Днепропетровск, Донецк, Ивано-Франковск, Киев, Львов, Одесса, Полтава, Симферополь, Харьков).

Результаты опроса позволят оценить наиболее часто применяемые на практике схемы лечения различных заболеваний, а также особенности подходов к терапии среди разных медицинских школ. Полученные в ходе исследования данные будут обработаны, обобщены (обезличены) и представлены в разрезе городов и специальностей.

По окончании исследовательского «сезона» всем участникам будет выслана ссылка доступа к информации, где они смогут ознакомиться с предпочтениями своих коллег в лечении тех или иных заболеваний и другими интересными данными.

Ваше экспертное мнение очень ВАЖНО для нас!

Если Вы занимаете активную профессиональную позицию и хотите стать участником наших опросов, просьба выслать на e-mail: medlink2012@yandex.ru следующие регистрационные данные:

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

1. Фамилия, имя, отчество
2. Город
3. Специальность
4. Контактный номер телефона (мобильный или стационарный)

По всем вопросам участия в онлайн-опросах Вы можете обратиться по тел.: (044) 585-97-10 (внутренний 244) или написав нам письмо на e-mail: medlink2012@yandex.ru

*Инна Ягнюк,
руководитель проекта промоционной активности
ООО «Проксима ресерч»*