

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА КАБИКИНАЗОЙ

*И.А. Латфуллин, А.В. Бондарев, А.А. Подольская, Э.И. Аглуллина*

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. И.А. Латфуллин) Казанского государственного медицинского университета, отделение неотложной кардиологии больницы скорой медицинской помощи (главрач — Ю.А. Анисимов) г. Казани*

Тромболитическая терапия (ТлТ) острого периода инфаркта миокарда (ИМ) приводит к уменьшению частоты затажного формирования и распространения очага некроза. Эффективность ТлТ находится в прямой зависимости от времени, прошедшего с момента развития ангинозного приступа. Если эта терапия начата в первые 3 часа с момента заболевания, то из миокарда в кровоток происходит достоверно меньший выброс продуктов повреждения, чем при введении препаратов в интервале от 3 до 6 часов, что, вероятно, соответствует меньшим размерам ИМ [1]. По данным Е.И. Чазова [3], после ТлТ, проведенной в течение первых 3 часов после возникновения ИМ, живут 96% больных, в течение 6 часов — уже 89% больных, позже 6 часов — еще меньше, поскольку возникает риск тромбообразования, клинически проявляющийся системными тромбоэмболиями, тромбоэндокардитом в сочетании с недостаточностью кровообращения и последующим разрывом миокарда (особенно при аневризмах с тромбоэндокардитом). Отсутствии ТлТ приводит к образованию тромба в полости левого желудочка, причем при передней локализации ИМ чаще (51%), чем при нижней (1,6%), и факторами риска этого осложнения являются размеры очага поражения [2].

Таким образом, ТлТ способна существенно изменять лечение больных острым ИМ, однако ее возможности еще полностью не реализованы в силу недостаточно адекватного и эффективного применения. Одна из причин последнего — поздняя госпитализация. По нашим данным, только 6% больных острым ИМ были доставлены в клинику в сроки,

когда мы смогли провести системный тромболитический кабикиназой (Швеция), препаратом стрептокиназы, изготовленным при культивировании штамма бета-гемолитического стрептококка группы С. Кабикиназу вводили внутривенно капельно (системный тромболитический) в дозе 1,5 млн. МЕ в течение 1,5—2 часов под постоянным контролем медицинского персонала и мониторинговым наблюдением. У 48 из 50 больных (женщин — 4, мужчин — 46), получавших кабикиназу, был выявлен ИМ (у 28 — передней локализации, у 19 — заднедиафрагмальной, у одного больного определен циркулярный инфаркт), у 2 больных — тромбоз легочных сосудов. В возрасте до 40 лет было 11 больных, от 41 до 50 лет — 21, от 51 года до 66 лет — 18. 15 больных до введения кабикиназы получали аспезол внутримышечно (1 г), 35 — преднизолон внутривенно (30 мг). Эти препараты применяли для предотвращения аллергических реакций (в течение первых 5—8 часов введения), поскольку стрептокиназа является слабым стрептококковым антигеном. При соединении с плазминогеном кабикиназа образует комплекс, активирующий переход плазминогена крови или кровяного сгустка в плазмин. Тромболитический завершали внутривенным введением гепарина через 4 часа в дозе от 500 до 1000 ЕД в час (в зависимости от показателей коагулограммы) в течение 4—7 дней с обязательным ежедневным однократным приемом аспирина (162 мг/сут). 13 больных наряду с нитратами, дезагрегантом и антикоагулянтами получали предуктал (цитопротекторный антиангинальный препарат), 20 — кардиоселективные бета-блокаторы (чаще корвитол из группы метопролола).

После ТлТ у 36 больных острым ИМ наблюдался выраженный положительный эффект: исчезал болевой синдром, сегмент ST снижался (по данным ЭКГ) до изолинии, дальнейшее течение ИМ протекало без осложнений. У 3 больных развилась ранняя постинфарктная стенокардия, которая потребовала дополнительной терапии, у одного — возник синдром Дресслера, у 4 — тромбоэндокардит, еще у 4 больных ТлТ сопровождалась желудочковой экстрасистолией. Из 2 больных с тромбозом легочных сосудов один умер на вторые сутки, несмотря на своевременно проведенную ТлТ.

Приводим клинические примеры.

Р., 45 лет, диагноз: ИБС, обширный трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, осложненный желудочковой экстрасистолией. Кабикиназу вводили в дозе 1,5 млн. МЕ через 6 часов от начала болевого синдрома на фоне аспезола (1 г внутримышечно) и последующей коррекции показателей коагулограммы гепарином (1000 ЕД внутривенно в час). На 5-й день болезни на фоне сохраняющегося подъема сегмента ST на ЭКГ появились субфебрильная температура, тахикардия (110—120 уд. в 1 мин), одышка. Заподозрен тромбоэндокардит. Дополнительно назначен противовоспалительный нестероидный препарат индометацин.

У Н., 47 лет, течение ИМ осложнилось ранним синдромом Дресслера. Кабикиназу больному вводили через 10 часов от начала заболевания (ранее мы решались на эти сроки используя целиазу). ТлТ успеха не имела: у больного сохранялись одышка, сжимающие за грудиной боли, слабость. На 6-й день болезни присоединились температура (37,8°С), тахикардия (100—110 уд. в 1 мин), сухой кашель, потливость. Боли за грудиной приобрели колющий характер, иррадиировали в левое плечо; объем движений в суставе ограничился; в нижних отделах легких появились влажные мелкопузырчатые хрипы. Уровень фибриногена возрос до 6 г/л, СОЭ — до 34 мм/ч.

Эти не совсем удачные исходы лечения кабикиназой (в конечном итоге больные поправились и были реабилитированы в кардиологическом санатории) объясняются тем, что при внутривенном введении препарата мы не видим эффекта этой терапии в плане лизиса тромба. Правда, простым марке-

ром коронарной реканализации считается исчезновение подъема сегмента ST (быстрое снижение более чем на 80%), поскольку во многих исследованиях была установлена корреляция исходов острого ИМ с этим ЭКГ-показателем. Если же снижения сегмента ST не происходит, более того, отмечается его рекуррентное повышение, то это свидетельствует о повторной окклюзии коронарных сосудов и является предиктором негативных краткосрочных результатов ТлТ [12]. Поэтому полная верификация успешно тромболитиза достигается коронарографией, которую провести в условиях конкретной клинической больницы оказалось практически невозможно.

Несомненно, тромболитизис и связанная с ним реперфузия (восстановление кровотока) — наиболее эффективный подход в лечении пораженного инфарктом миокарда. Однако недостаточная или запоздалая реперфузия способна сама стать причиной дальнейшего повреждения. Мы недавно узнали о существовании ряда потенциальных проявлений и исходов, ассоциирующихся с ишемией и реперфузией миокарда [9, 10]. Нарушение функции желудочков, вызванное ишемией, по крайней мере вначале, обратимо, поскольку сразу проведенная реперфузия миокарда способствует восстановлению метаболизма и сократительной способности миокарда. В ишемизированной зоне восстановление сократительной способности может происходить быстро или, что бывает более часто, с незначительной задержкой, приводя таким образом к состоянию, характеризующемуся как “окаменелое” сердце [5, 6, 11], или “реперфузионное повреждение”, которое клинически проявляется аритмией [7]. Появление этого понятия имеет клиническое значение, поскольку при этом подразумевается возможность ускорения восстановления функции миокарда при специфическом вмешательстве, применяемом во время реперфузии.

В эксперименте на животных клеточные механизмы, опосредующие синдромом реперфузии, включают избыток кальция в клетке, избыточную продукцию свободных радикалов кислорода,

ацидоз и/или развитие восстановительной реакции [7]. При реперфузии сердца человека (точные причины повреждения неизвестны) также имеет место индуцированное свободными радикалами кислорода ухудшение механической функции сердечной мышцы [5]. Возможно, даже у человека поступление кислорода после продолжительной ишемии вызывает окислительный стресс, сопровождающийся специфическим повреждением сарколеммы, которое, в свою очередь, увеличивает аккумуляцию кальция в цитоплазме и митохондриях, приводя к разрушению этих органелл. Полученные данные позволяют полагать, что кислород, поступающий при реперфузии, не используется ишемизированной клеткой для поддержания окисления субстратов в митохондриях и/или аэробного метаболизма. Отсюда и гипотеза, что реперфузия после продолжительной ишемии не способна восстановить нормальное функционирование митохондрий (поступление кислорода после продолжительной ишемии — более 4 часов — вызывает окислительный стресс). Она препятствует образованию высокоэнергетических фосфатов, которые имеют значение для сократительной способности миоцитов. Поэтому к оценке каждого больного следует подходить индивидуально: если риск смерти от острого ИМ для данного больного составляет менее 1%, не имеет смысла назначать ТлТ. К сожалению, столь невысокий риск встречается очень редко. В исследованиях с применением плацебо было показано, что риск смерти у больных, не получавших ТлТ в течение 4—5 недель, составляет 12%, однако эта величина значительно варьирует в зависимости от возраста. По данным скринингового исследования TIMI-2, у больных старше 75 лет летальность достигает 25%. По данным исследования ISIS-2, у больных старше 80 лет летальность за 5 недель на фоне приема плацебо составляет более 30%. Кроме того, она выше у больных с тахикардией или артериальной гипотензией [8]. Сочетание этих факторов свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Иными словами, основываясь на относительно простых кли-

нических показаниях можно идентифицировать больных с высоким риском смерти от острого ИМ. И, наоборот, для молодых больных с хорошими показателями гемодинамики, небольшим инфарктом задней стенки миокарда, особенно если он длится не более 12 часов, вопрос о лечении тромболитиками остается спорным.

Из других осложнений, наблюдавшихся при введении кабелиназы, выделим тошноту (у 8% больных), исчезнувшую в течение последующих 3 часов, снижение АД (у 14%), восстанавливающегося до исходного уровня после уменьшения скорости введения кабелиназы. В 10% случаев отмечалась экстрасистолия, чаще желудочковая, по типу бигимении, которая прекращалась после назначения антиаритмических средств — корвитола (25—50 мг/сут), бетакарда (25 мг/сут) или кордарона (200—400 мг/сут). У 2 больных возникла фибрилляция желудочков.

Приводим клинические примеры.

В., 46 лет, поступил в клинику с повторным инфарктом миокарда через 2 часа от начала ангинозного приступа. На фоне введения 1,5 млн. МЕ кабелиназы (предварительно внутримышечно 60 мг преднизолона и орально 12,5 мг корвитола) развилась пароксизмальная желудочковая тахикардия с исходом в фибрилляцию желудочков. После первого разряда дефибриллятора (энергия до 140 кДж) синусовый ритм восстановился и был поддержан внутривенным введением 5 мг обзидана. На этом фоне произошла повторная фибрилляция желудочков. После 5 разрядов дефибриллятором синусовый ритм был вновь восстановлен, внутривенно струйно введено 120 мг лидокаина. На 20-й день болезни больного в удовлетворительном состоянии выписали домой.

Ш., 59 лет, поступил через 3 часа после болевых ощущений с диагнозом “острый трансмуральный инфаркт миокарда на фоне гипертонической болезни II ст.” При введении кабелиназы развилась фибрилляция желудочков, купированная одним разрядом дефибриллятора и поддержанная внутривенным введением 200 мг лидокаина. На 10-й день болезни присоединился тромбоз эндокардит. Дополнительно было назначено нестероидное противовоспалительное средство (индометацин). На 22-й день болезни состояние больного стабилизировалось, и на 30-й

день он был переведен в кардиологический санаторий.

Исходя из результатов наших клинических наблюдений, мы можем дать следующие рекомендации:

1) даже в условиях недостаточно оснащенной специализированной службы помощи больным острым ИМ (до 6 часов с момента появления болевого синдрома) необходимо проводить системный тромболитизис;

2) одним из эффективных и безопасных тромболитических средств является кабикиназа;

3) частоту осложнений, наблюдающихся в результате применения кабикиназы, можно снизить до минимума, корригируя схему лечения: а) изменяя скорость введения тромболитика; б) путем назначения цитопротекторов (например, предуктала); в) используя селективные бета-блокаторы (атенолол, метопролол); г) предварительно вводя аспизол или преднизолон, лучше орально 300 мг аспирина;

4) не следует проводить тромболитизис, если нет возможности выполнить дефибрилляцию;

5) обязателен контроль за скоростью свертывания крови и длительностью кровотечения; желателен исследование тромбозластограммы;

6) необходимо точно знать противопоказания к проведению тромболитизиса: это крайне низкий риск смерти от ИМ, недавно (2 недели) перенесенные хирургическое вмешательство или травма (включая реанимацию после травмы), пептическая язва или кровотечение в желудочно-кишечном тракте, инсульт (менее 1—2 месяцев, есть сведения — до 6 месяцев), артериальная гипертензия (САД  $\geq$  200, ДАД  $>$  100 мм Нг), геморрагический диатез.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Барбакарь Н.Г. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии в Молдавской ССР. — Кишинев, 1988.

2. Руда М.А., Чиквашивили Д.И. Неотложные состояния в кардиологии и клинике внутренних болезней. — Киев, 1991.

3. Чазов Е.И. Неотложные состояния в кардиологии и клинике внутренних болезней. — Киев, 1991.

4. Bolli R. et al. // Am. J. Physiol. — 1988. — Vol. 254. — P. 102—114.

5. Bolli R. // Cardiovasc. Drug. Ther. — 1991. — Vol. 5. — P. 249—268.

6. Braunwald E., Kloner R.A. // Circul. — 1982. — Vol. 66. — P. 1146—1149.

7. De Leiris I., Boucher F. Целесообразность применения триметазидина при синдроме ишемия-реперфузия миокарда. / Сб.: Миокардиальная цитопротекция: от стенокардии до тромболитизиса. Материалы симпозиума XIV Конгресса Европейского кардиологического общества 30 августа—3 сентября 1992 г., — Барселона, Испания.

8. ISIS-2 // Lancet. — 1988. — Vol. 11. — P. 349—360.

9. Hearse D.I. // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 767—776.

10. Ferrary R., La Canne G., Giubbini R. et al. // Cardiovasc. Drugs Ther. — 1992. — Vol. 6. — P. 287—293.

11. Kloner R.A. et al. // Circulation. — 1983. — Vol. 68. — P. 8—15.

12. Pasceri V., Audreotti F., Mazeri A. // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 35—41.

Поступила 19.11.97.

## THROMBOLYTIC THERAPY OF THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION BY CABICINASE

I.A. Latfullin, A.V. Bondarev, A.A. Podolskaya,  
E.I. Agullina

### Summary

The necessity to perform the systemic thrombolysis to patients with acute myocardial infarction is emphasized. The most effective and save thrombolytic agent is cabicanase. The recommendations for practical physicians are worthy of notice. The control of blood coagulability velocity and hemorrhage lingering is obligatory in the performance of thrombolysis; if it is possible, thrombelastograms are to be studied. It is essential to know well the contradictions to thrombolysis.