

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная  
медицинская академия» Минздрава России

Кафедра фармакологии с клинической  
фармакологией

## **ФИБРИНОЛИТИКИ.**

# **Тромболизис при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST**

Научный руководитель: проф., д.м.н. Гришина Т.Р.

Докладчики: Андреев А.В., Сухарева Е.С.

3 курс лечебный факультет

7 группа

**Гемостаз** – процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле в жидком состоянии, предотвращении кровоточивости и восстановлении кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.



**Фибринолитические средства** - лекарственные средства, способствующие растворению внутрисосудистых тромбов после внешней и внутренней активации плазминогена и превращении его в плазмин. Фибринолитики способствуют растворению фибрина, фибриногена, II, V, VII факторов свёртывания крови с образованием продуктов деградации фибрина.

# Классификация фибринолитиков

1. **Прямого действия** (активированный *in vitro* плазминоген):

□ Фибринолизин

2. **Непрямого действия** (активаторы эндогенного плазминогена):

<b>I поколение</b>	<b>II поколение</b>
Стрептокиназа	Тенектеплаза
Стрептолиаза	Альтеплаза
Стрептодеказа	Рекомбинантная проурокиназа
Урокиназа	Рекомбинантная стафилокиназа
	Ретеплаза
	Ланотеплаза

# Классификация фибринолитиков



**Третья генерация тромболитиков:**

*tenecteplase (TNK-tPA)*



**Вторая генерация тромболитиков:**

**Тканевой и рекомбинантный активатор плазминогена (t-PA или rt-PA), *reteplase (rPA)***



**Первая генерация тромболитиков:**

*streptokinase, urokinase*

*streptokinase, urokinase*



**Первая генерация тромболитиков:**

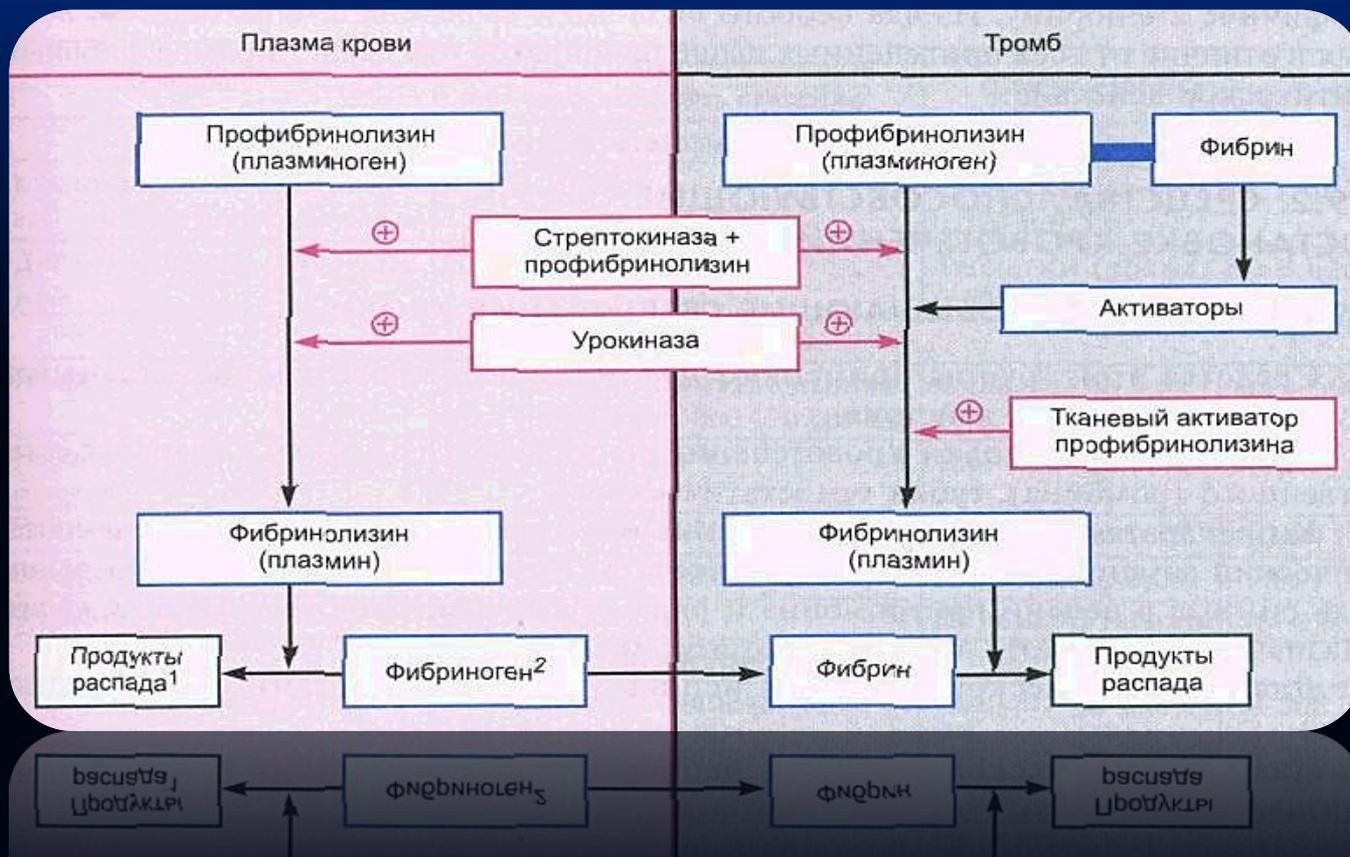
# Механизм действия

## 1. Внутренний механизм (гуморальный)



# Механизм действия

(Харкевич Д.А)

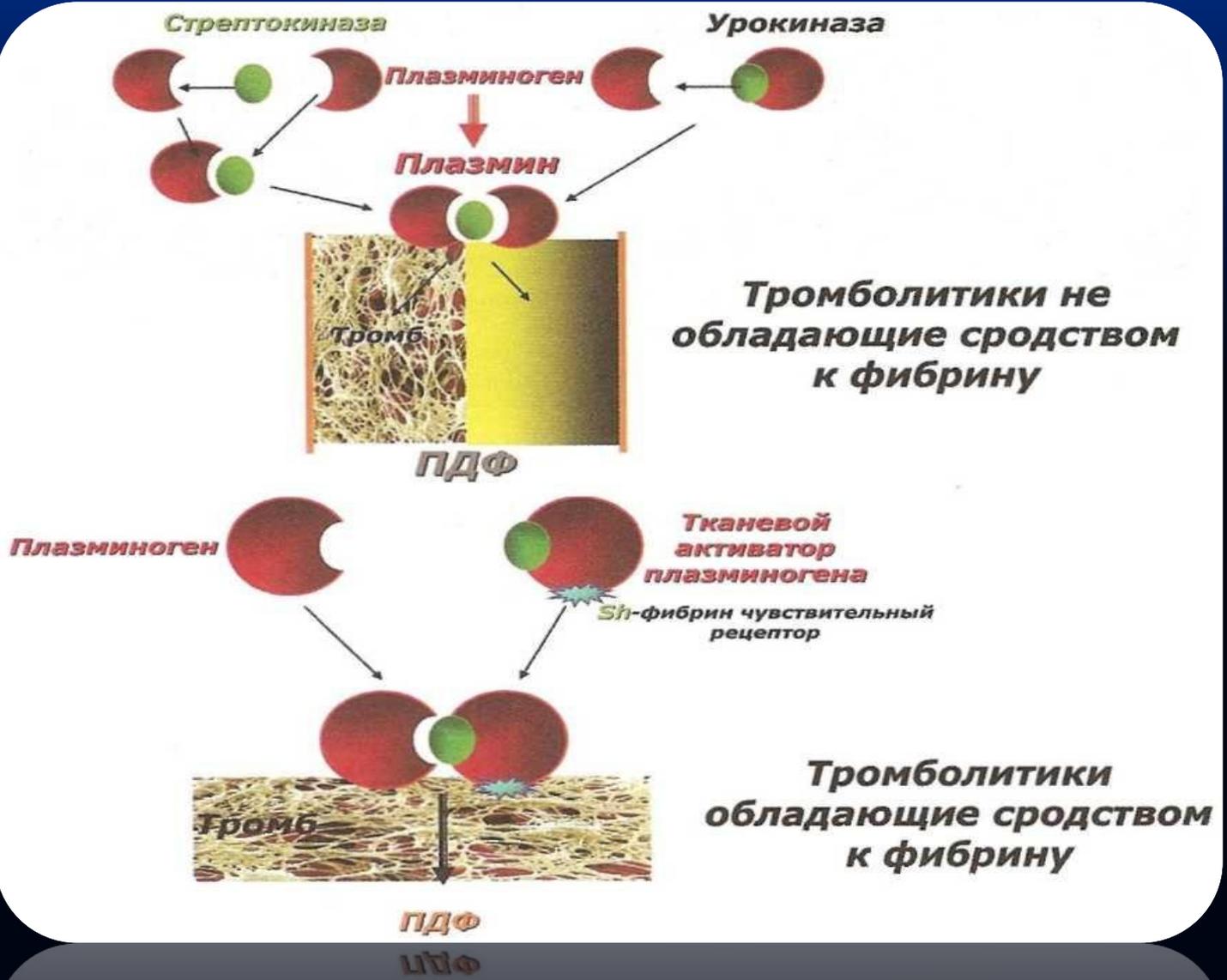


(+) - стимулирующее действие.

<sup>1</sup> Продукты распада фибриногена снижают свертываемость крови.

<sup>2</sup> Снижение уровня фибриногена ведет к угнетению агрегации тромбоцитов

# Механизм действия



Тромболитики не обладающие сродством к фибрину

Тромболитики обладающие сродством к фибрину

к фибрину обладающие сродством

# Идеальный тромболитический препарат

- Быстрое начало действия
- Высокая эффективность в пределах 60-90 мин с улучшением кровотока (степень 3 по шкале TIMI)
- Низкая частота побочных эффектов (особенно кровотечения и инсульта)
- Низкая частота повторных окклюзий
- Простота введения (болюс в сравнении с длительной инфузией)
- Простой режим дозирования
- Хороший прогноз в долгосрочном периоде
- Экономия ресурсов (финансовых, трудовых, бюджетных)

# Показания для проведения ТЛТ

- Типичные боли в грудной клетке, не купирующиеся нитратами
- Симптомы ОИМ возникли менее 6 часов назад
- ЭКГ: **подъем сегмента ST  $\geq 0,1$  mV**, как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется **блокада ЛНПГ**, или **ЭКГ-признаки истинного заднего ИМ** (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T)

# Абсолютные противопоказания для проведения ТЛТ

- Ранее перенесенный геморрагический инсульт или НМК неизвестной этиологии
- Ишемический инсульт, перенесенный в течении последних 3 месяцев
- Опухоль мозга, первичная и метастатическая
- Подозрение на расслоение аорты
- Наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструаций)
- Существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца
- Изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венная мальформация, артериальные аневризмы

Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 г. ВНОК

# Относительные противопоказания для проведения ТЛТ

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;
- АГ - в момент госпитализации – САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт. ст.);
- ишемический инсульт давностью более 3 месяцев;
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «абсолютных противопоказаниях»;
- травматичная или длительная (более 10 мин), сердечно-легочная реанимация или оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель;
- недавнее (в течение предыдущих 2-4-х недель) внутреннее кровотечение;
- пункция сосуда, не поддающегося прижатию;

• **беременность**, **Рискованные рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 г. ВНОК**

# ФИБРИНОЛИЗИН

- прямой фибринолитик;
- получают из донорской крови, путем активации профибринолизина трипсином;
- действует на поверхности тромба;
- протеолитический фермент, расщепляющий фибрин и фибриноген и т.о. ликвидирует тромбы, преимущественно в венах;
- растворимые продукты тромба – антикоагулянты, т.к. ингибируют полимеризацию фибрина – мономера и снижают образование тромбопластина;
- *Может вызвать активацию свертывающей и антифибринолитической системы крови (вводят вместе с гепарином)*



# СТРЕПТОКИНАЗА

- Первое тромболитическое средство.
- Продукт жизнедеятельности  $\beta$ -гемолитических стрептококков.
- Взаимодействуя с плазминогеном, образует «активаторный комплекс», катализирующий превращение плазминогена крови и кровяных сгустков в плазмин  $\longrightarrow$  лизис нитей фибрина, деградация фибриногена, V и VII факторов свертывания крови.
- Действует как на поверхности тромбов, так и изнутри.
- Вводится в/в; в/а в течении 6-8ч, повторное введение не ранее чем через 6 месяцев.
- $T_{1/2} = 1\text{ч}$ .
- Биотрансформируется в печени, путем гидролиза.
- снижает АД и ОПСС с последующим уменьшением СВ и улучшением функции ЛЖ; увеличивает число коллатералей, снижает частоту летальных исходов при инфаркте миокарда и эпизодов загрудинной боли.

Стрептаза, Целиаза,  
Кабикиназа, Авелезин



Гепарин, производные кумарина, дипиридамола, НПВС (в т.ч. АСК), вальпроевая кислота усиливают действие. Несовместим с плазмозамещающими растворами — декстраном и гидроксипропилированным крахмалом.

# СТРЕПТОДЕКАЗА

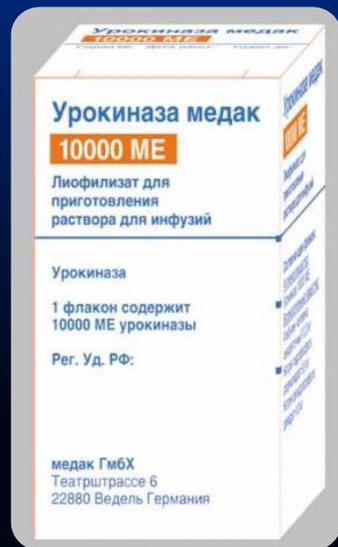
**Препарат Стрептокиназы пролонгированного действия** - значительное и длительное (от 2 до 5 суток) повышение фибринолитической активности крови.

**В/в капельно.** Перед применением растворяют в 10-20 мл 0.9% раствора NaCl. Первоначально следует в/в струйно ввести 300 тыс. ФЕ. Через 1 ч после введения начальной дозы и при отсутствии реакции больного следует в/в ввести остальную дозу из расчета 300-600 тыс. ФЕ/мин, т.е. в течение 5-9 мин. В конце первых - начале 2 суток после введения лечебной дозы целесообразна комбинированная терапия гепарином.

**Необходимо осуществлять контроль за состоянием системы гемостаза каждые 12 ч в течение первых суток.** Продолжительность контроля за свертывающей системой крови должна составлять не менее 5 суток. Кроме того, следует 1-2 раза в сутки (первые 5 суток) проводить анализ мочи на содержание эритроцитов.

**Стрептокиназа и стрептодеказа доступны по цене**

# УРОКИНАЗА (Аббокиназа)



- получают из культуры почек человеческого эмбриона;
- как прямой активатор плазминогена, превращает в тромбе плазминоген в плазмин посредством гидролиза аргинин-валиновой связи;
- метаболизируется в печени, неактивные продукты деградации выводятся с желчью и мочой;
- $T_{1/2}$  — около 10–20 мин;
- в отличие от стрептокиназы, к урокиназе, являющейся естественным метаболитом человека, антитела не образуются;
- вводят *V/v* капельно или струйно.

## Взаимодействие:

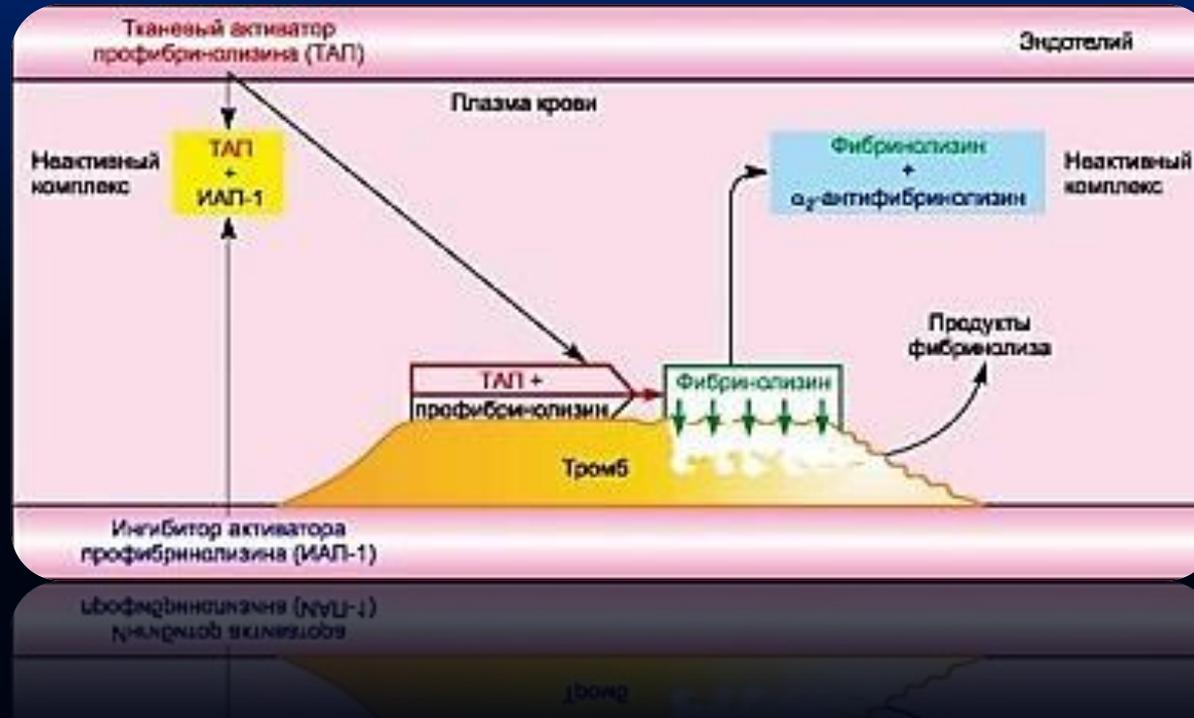
**Антикоагулянты.** Пероральные антикоагулянты, а также гепарин могут увеличить риск кровотечений, поэтому их не следует использовать совместно с урокиназой.

**Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов.** Для уменьшения риска кровотечений следует избегать совместного использования урокиназы с препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов (например ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, индометацин, фенилбутазон, сульфипиразон).

**Рентгеноконтрастные средства.** Могут препятствовать фибринолизу.

# АЛТЕПАЗА

принцип действия тканевого активатора профибринолизина – Харкевич Д.А.



При в/в введении алтеплаза относительно неактивна в крови. **Активируется только при связывании с фибрином** и индуцирует превращение плазминогена в плазмин, способствуя растворению фибринового сгустка.

# АЛТЕПАЗА

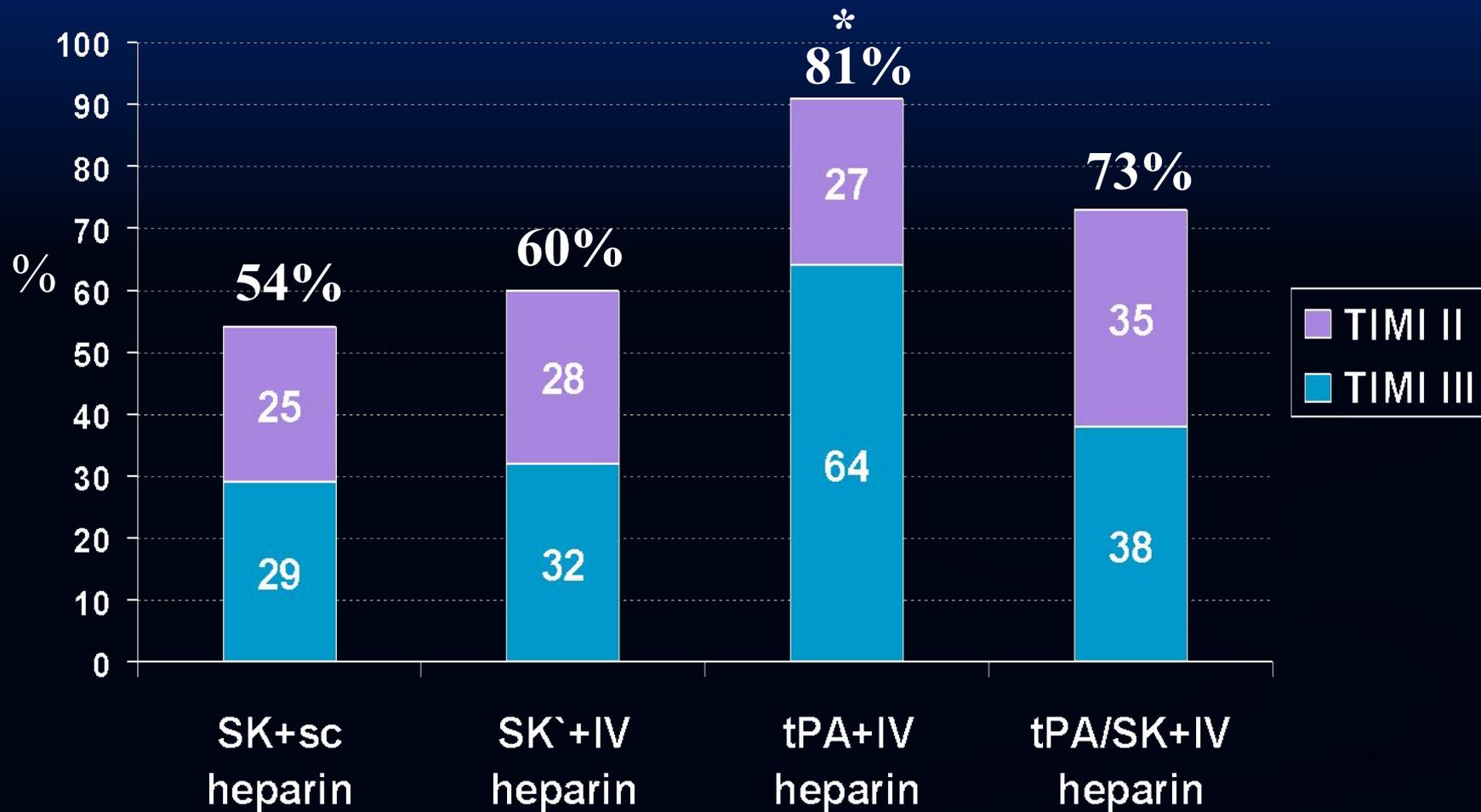


**Актилизе ТМ**

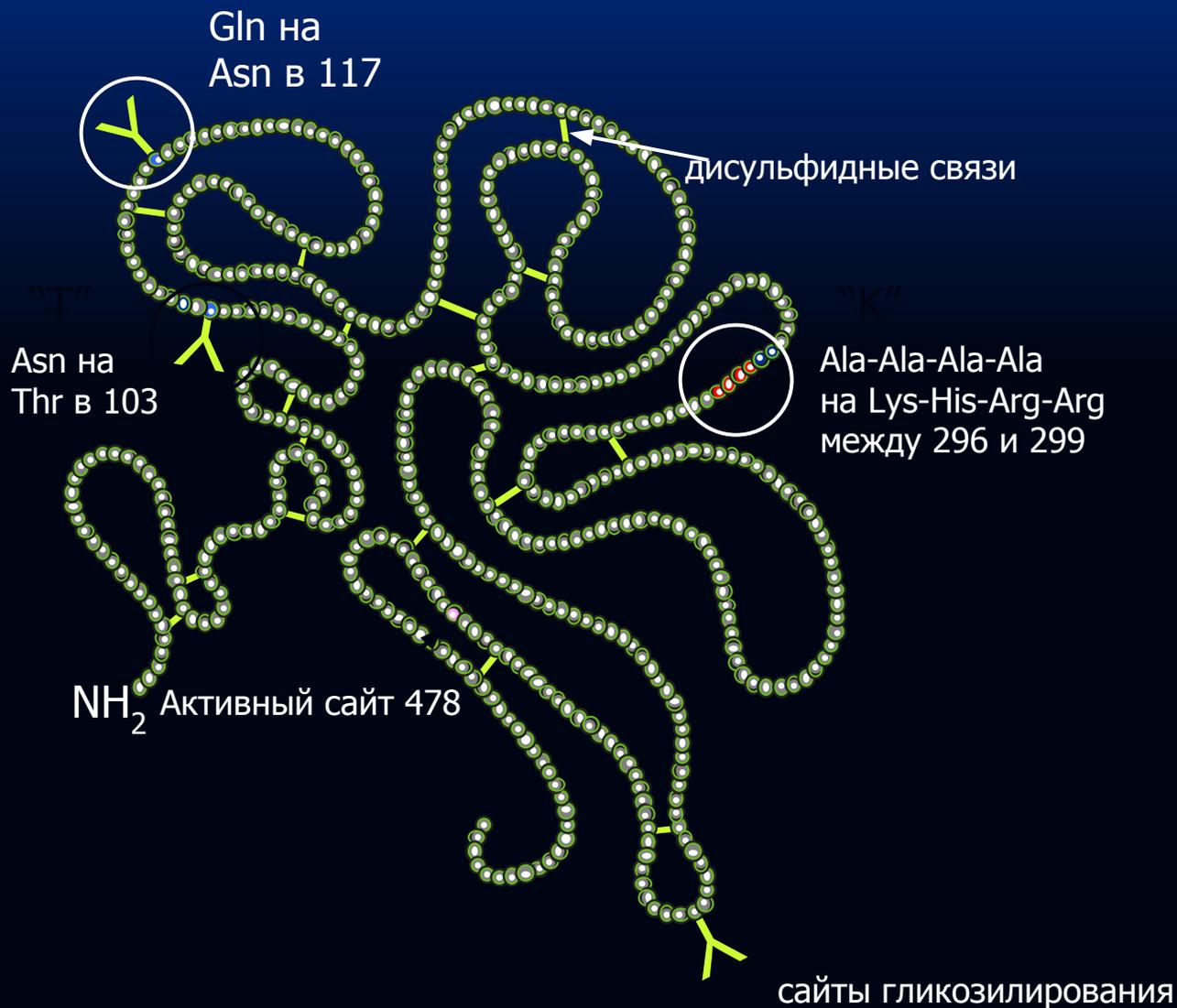


- **«Золотой стандарт» до 2000 года.**
- Синтезирован по **рекомбинантной ДНК технологии.**
- Не истощает общие запасы плазминогена в организме.
- **$T_{1/2}$  составляет 4,5 мин** —> это требует капельного введения по довольно сложной схеме (15 мг нагрузочная доза, затем 50 мг в течении 30 мин и еще 35 мг в следующие 30 мин). Такой способ применения не удобен, особенно на догоспитальном этапе.
- Метаболизируется в печени.
- **Не обладает антигенными свойствами**, не вызывает пирогенных и аллергических реакций.
- **Применение при беременности и кормлении грудью.** Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода (опыт применения при беременности и грудном вскармливании ограничен).
- Имеет высокую стоимость (от 20 до 60 тыс. рублей).

# Алтеплаза достоверно больше чем СК открывает коронарные артерии



# ТЕНЕКТЕПАЗА (Метализе™)



Производное  
естественного  
тканевого активатора  
плазминогена,  
модифицированного  
в трех участках

Обладает  
устойчивостью к  
ИАП-1

# ТЕНЕКТЕПАЗА (Метализе™)

- Связывается с фибриновым компонентом тромба и **избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин**, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с алтеплазой обладает **более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I**.
- Метаболизируется в печени.
- **Выводится с желчью**, поэтому предполагается, что нарушение функции почек не приводит к изменению фармакокинетики.
- $T_{1/2}$  —  $24 \pm 5,5$  мин, что **в 5 раз больше  $T_{1/2}$  алтеплазы**.
- АС, изменяющие коагуляционные свойства крови, а также влияющие на функцию тромбоцитов, могут увеличивать риск развития кровотечения, если они используются до, одновременно или после назначения тенектеплазы.
- **Несовместим с растворами декстрозы.**

# ТЕНЕКТЕПЛАЗА (Метализе™)



- Более выражена фибриноспецифичность по сравнению с альтеплазой;
- Более длительный период нахождения в плазме, чем у альтеплазы (20 мин и 4-6 мин);
- в/в **однократный** болюс;
- Устойчивость к ИАП-1;
- Имеет высокую стоимость (от 40 до 100 тыс. рублей)

# Сравнение Metalyse® и Actilyse® в ASSENT-2

Актилизе®	Метализе®	P
N=8488	N=8461	

---

Смерть на 30 день	<u>6.18%</u>	<u>6.16%</u>	NS
Внутрибольничн. ВЧК	0.94%	<b>0.93%</b>	NS
Внутриб. масс.кровот.	5.94%	<u>4.66%</u>	0.0002
Переливания крови	5.49%	<u>4.25%</u>	0.0002

# Методика введения Метализе®

- Требуемая доза должна вводиться однократно, внутривенно, в виде болюса, в течение 5-10 секунд
- Для применения МЕТАЛИЗЕ® может быть использован ранее установленный венозный катетер, но только в случае, если он заполнялся 0,9% раствором натрия хлорида
- Если использовался венозный катетер, то после введения МЕТАЛИЗЕ® он должна быть хорошо промыт (в целях полной и своевременной доставки препарата в кровь)
- МЕТАЛИЗЕ® не совместима с раствором глюкозы, и не должна применяться с помощью капельницы, содержащей глюкозу
- Какие-либо другие лекарственные препараты добавляться в инъекционный раствор или в магистраль для инфузий не должны

# ASSENT-3 исследование с целью сравнения нефракционированного и низкомолекулярного гепарина в комбинации с фибринолизисом

Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, **6 095 пациентов с острым инфарктом миокарда** были рандомизированы для одной из трех открытых схем:

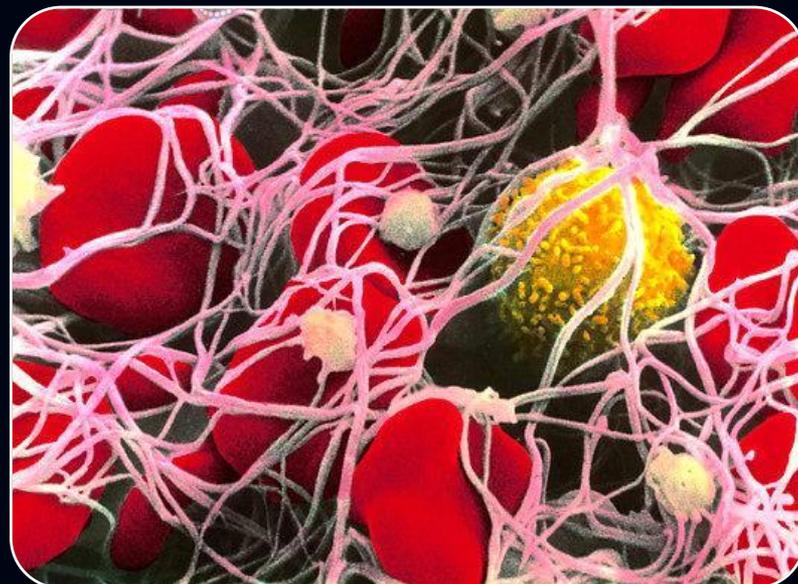
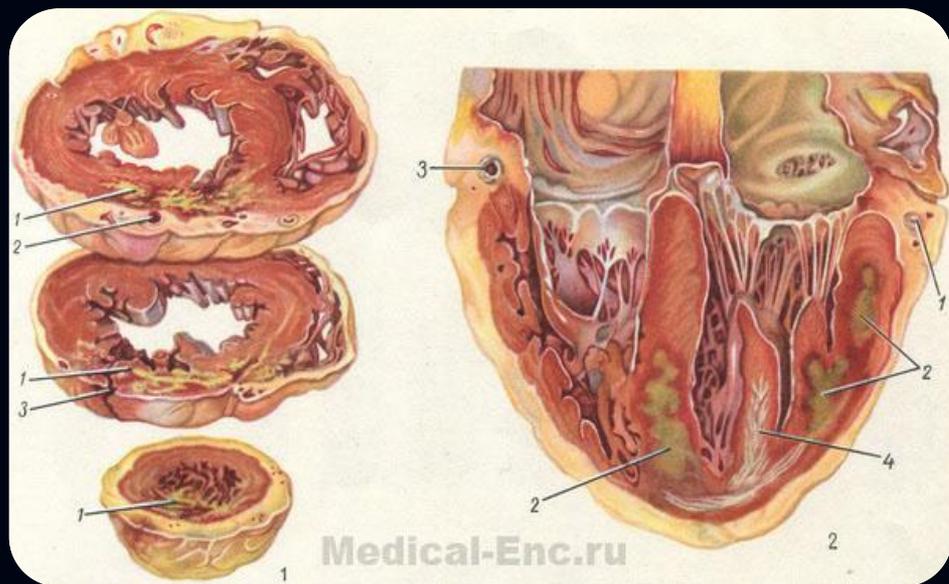
- **Полная доза тенектеплазы** в сочетании с **низкомолекулярным гепарином (эноксапарин)** в течение максимум 7 дней (n=2 040).
- Половина дозы тенектеплазы в сочетании с дозированным по весу низкодозовым нефракционированным гепарином и 12-часовая инфузия абциксимаба (n=2 017).
- **Полная доза тенектеплазы** в сочетании с дозированным по весу **нефракционированным гепарином** в течение 48 часов (n=2 038).

# ASSENT-3: ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ В ОТНОШЕНИИ ЭНОКСАПАРИНА

- **Комбинация теноктеплазы при однократном болюсном введении и эноксапарина снижает частоту ишемических осложнений при ОИМ по сравнению с нефракционированными гепаринами.**
- Комбинация ТНК плюс эноксапарин удобна в применении, при этом нет необходимости следить за свертываемостью крови.
- Исследование ASSENT-3 подтвердило, что эноксапарин может быть полезным в дополнение к тромболитической терапии.
- Однако исследование ASSENT-3 PLUS показало, что эноксапарин может вызывать нежелательные эффекты у пожилых (повышается риск фатальных кровотечений).

# Острый инфаркт миокарда

Очаг некроза, формирующийся вследствие резкого ухудшения коронарного кровотока и сопровождающийся развитием характерной клинической картины, изменениями ЭКГ и динамикой маркеров некроза миокарда в крови



# Восстановление коронарной перфузии

Основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и, в конечном итоге, к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза.

Поэтому все больные ИМпST должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

**Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 г. ВНОК**

# Пути реперфузии миокарда при

## ОИМ с подъемом ST

- **Спонтанный тромболитический окклюзирующего или не-окклюзирующего тромбоза КА:** а) без какого либо лечения; б) на фоне терапии антикоагулянтами и антиагрегантами

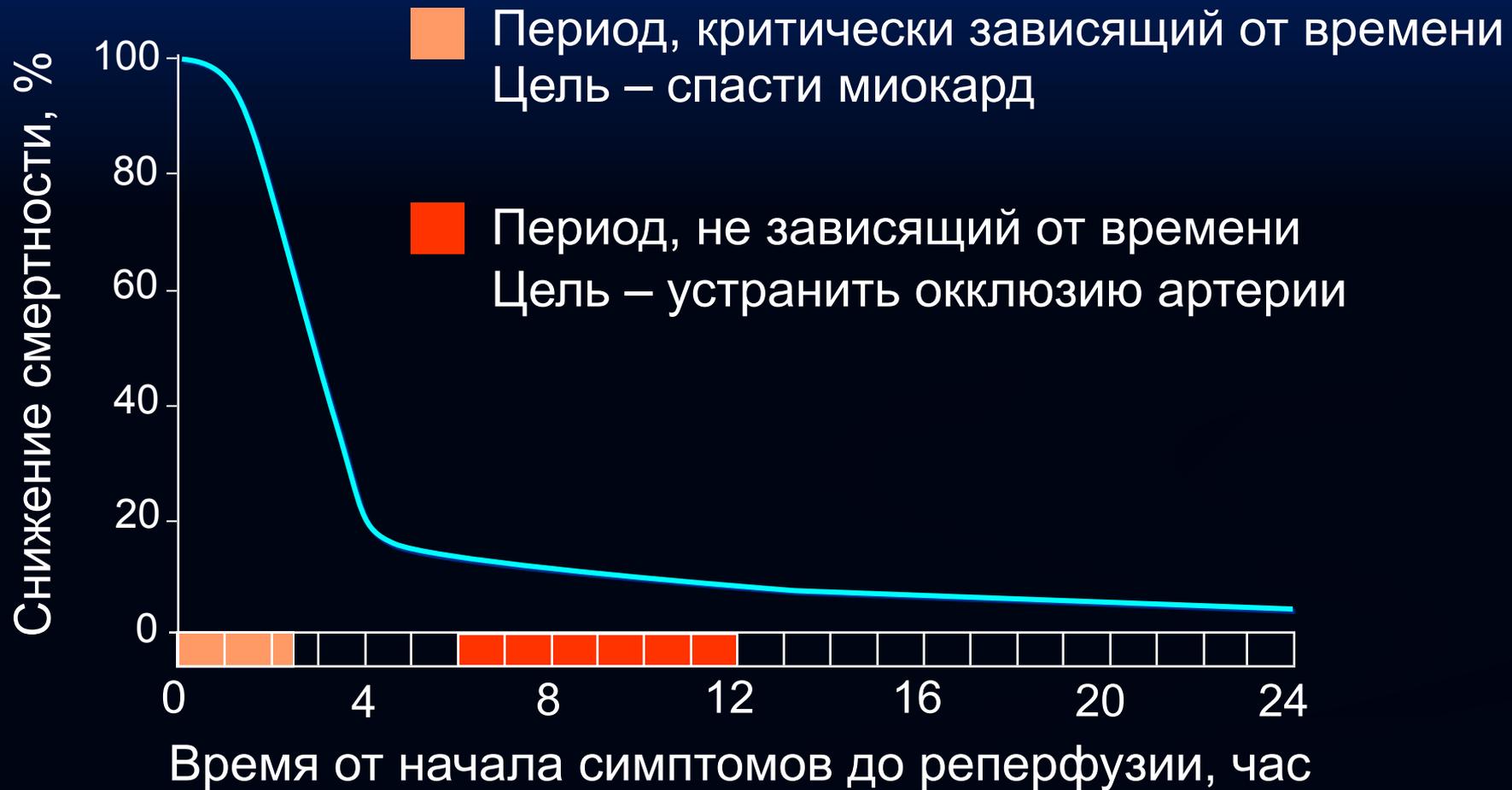
- **Системная тромболитическая терапия при ОИМ с подъемом ST:**

а) догоспитальная; б) госпитальная

- **Методы интервенционной кардиологии при ОИМ:**

(механическая реканализация, баллонная дилатация,

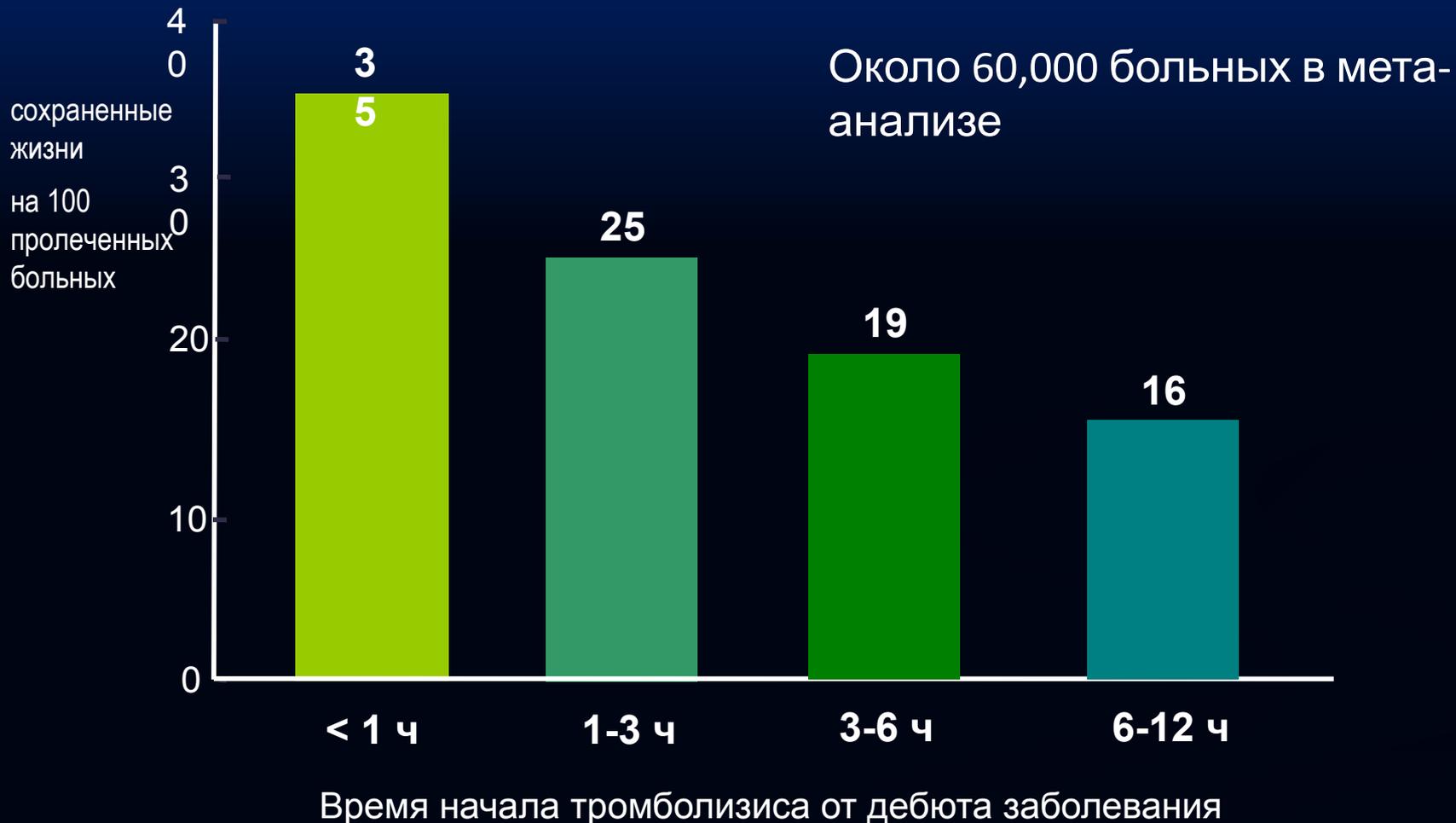
# Цели реперфузионного лечения в разные сроки ИМ с $\uparrow$ ST



# Какие факторы наиболее важны при выборе дозы тромболитика?

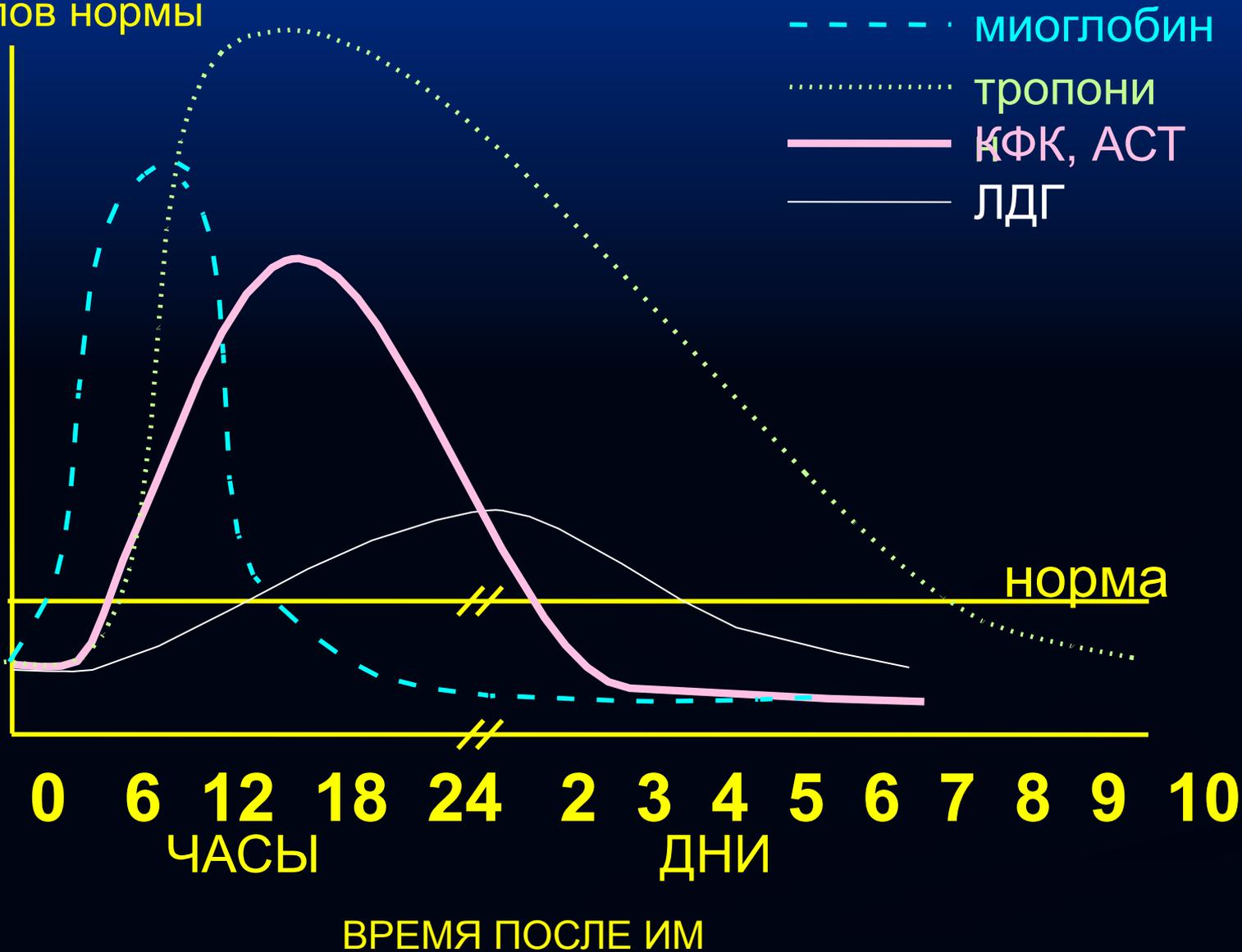
1. Тип инфаркта миокарда
2. Возраст пациента
3. Пол пациента
4. **Время от начала клинической симптоматики**
5. **Масса тела пациента**
6. Клиренс креатинина

# Преимущества раннего тромболизиса (мета-анализ FTT)

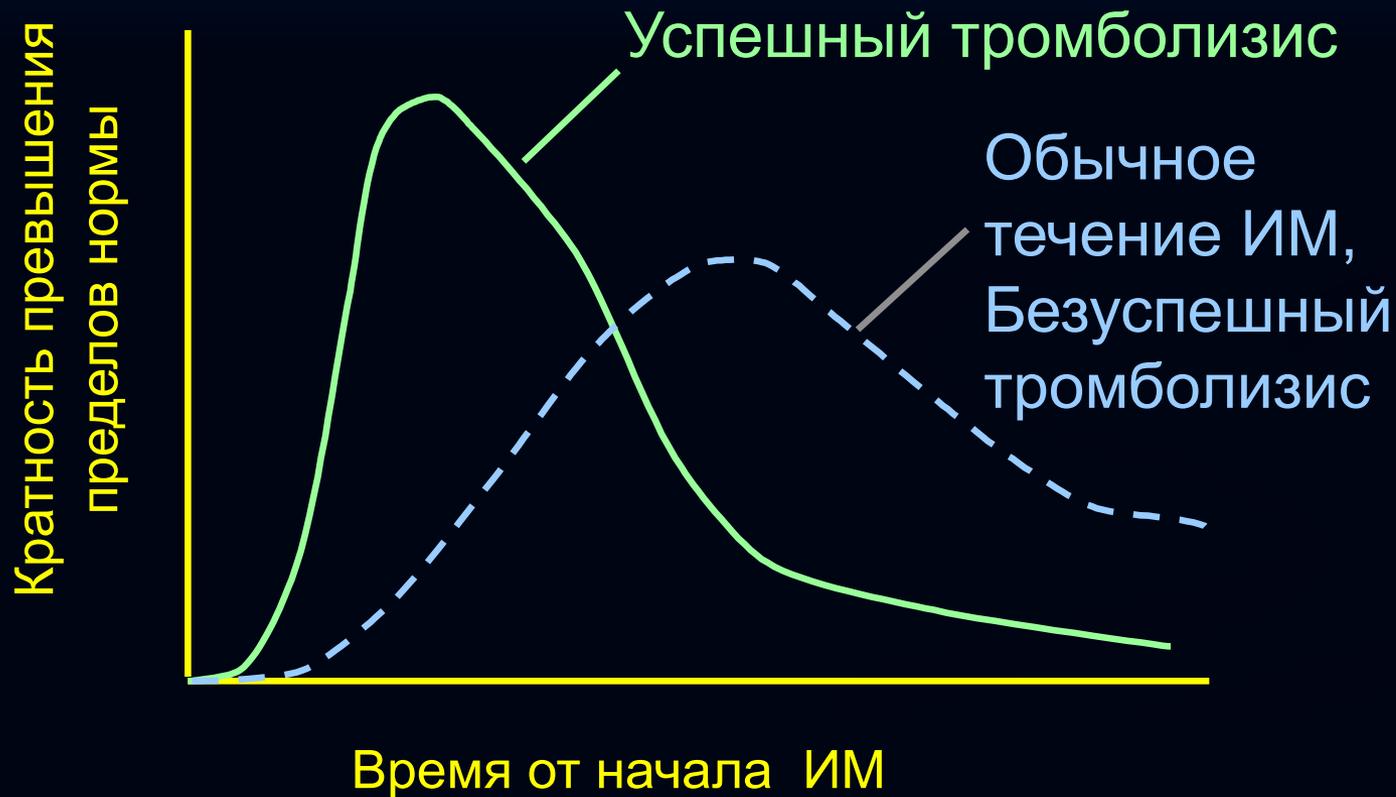


# БЕЛКИ МИОКАРДА ПРИ РЕПЕРФУЗИИ

Кратность превышения  
пределов нормы



# Временной показатель



Что мы можем предпринять?  
РАННИЙ Тромболизис =  
Сохранение жизни!



