



**Тромболитическая терапия
инфаркта миокарда
на догоспитальном этапе**

Аверков О.В.

*Российский Университет Дружбы Народов
Москва*

СПЕКТР ИБС



СПЕКТР ИБС



ОКС с подъемами и без подъемов ST

разные цели и средства экстренного лечения

h С подъемом

h Без подъема

Как можно быстрее устранить

Не допустить перехода пристеночного тромба в окклюзирующий - предотвратить тромботическую окклюзию коронарной артерии, т.е. ОКС с подъемом ST (крупноочаговый ИМ и его осложнения)

- антиагреганты

-антикоагулянты (гепарины)

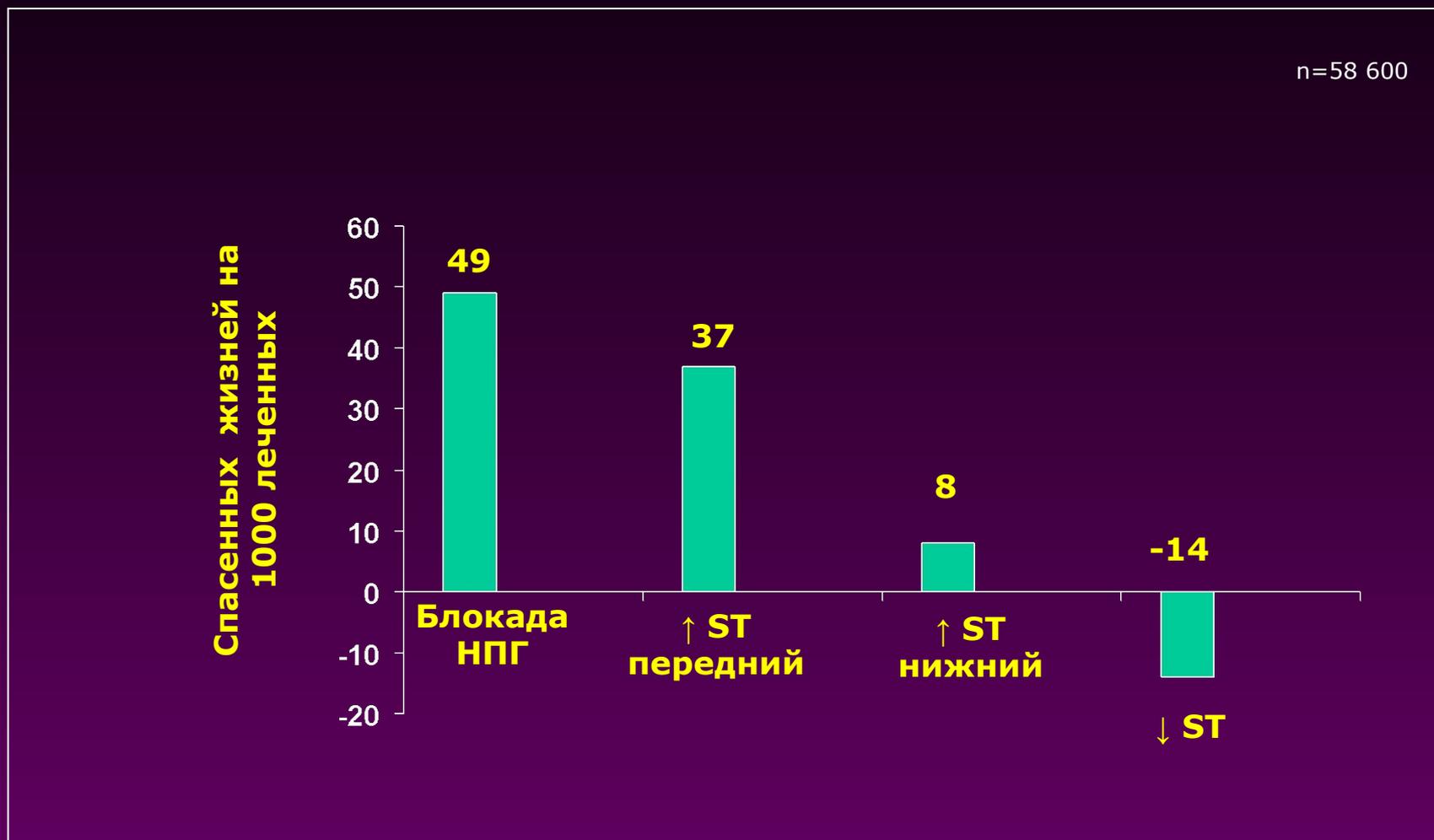
- ЧКВ и АКШ

Острый инфаркт миокарда

- h** Основное заболевание для лечения тромболитиками
- h** Лечение острого инфаркта миокарда – главная область поиска и оценки новых тромболитических средств
- h** Именно в лечении инфаркта миокарда показано жизнеспасаяющее значение тромболитизиса

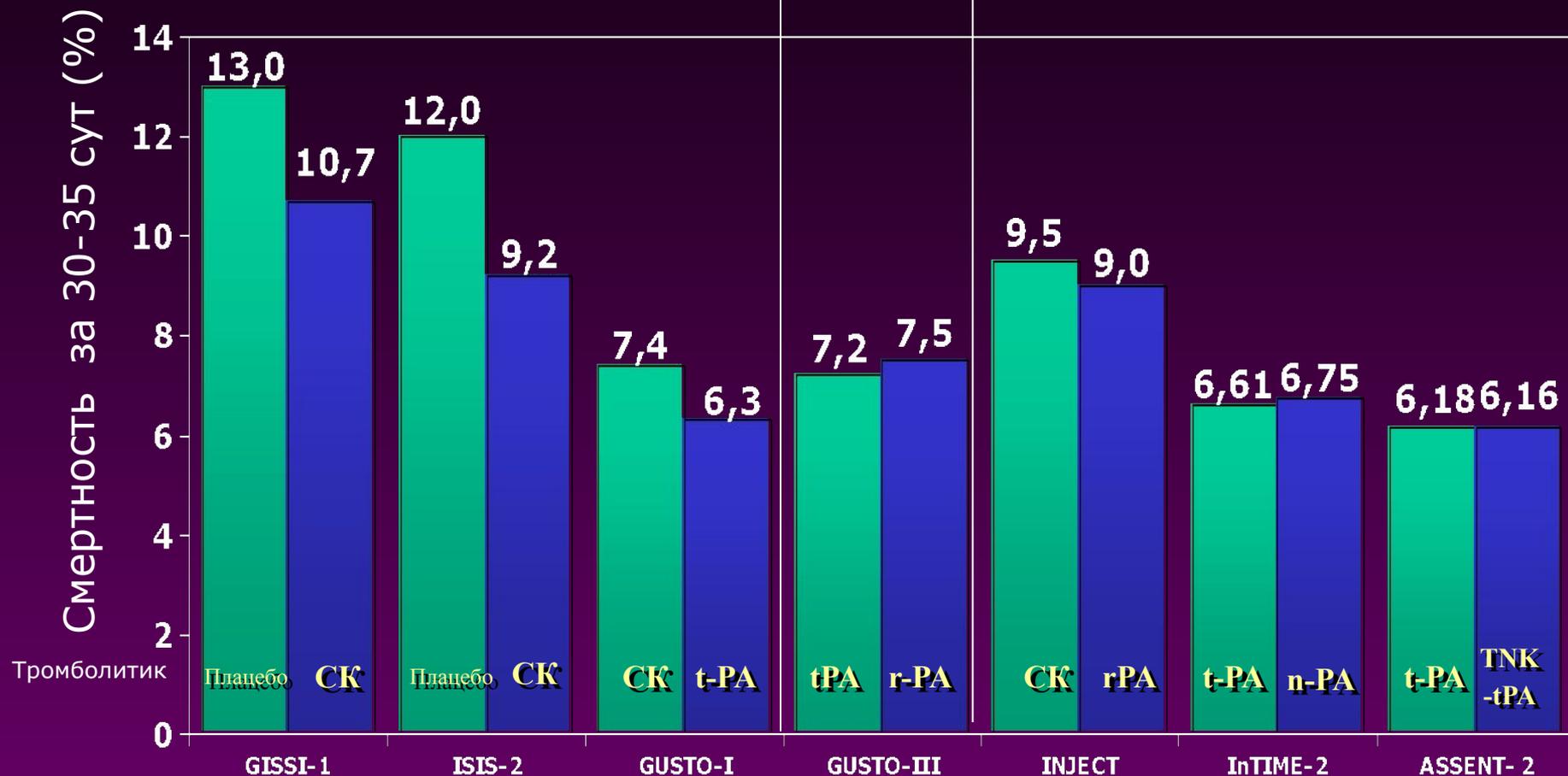
Влияние троболитической терапии на смертность в зависимости от изменений на ЭКГ

Объединенный анализ исходов за первые 35 сут наблюдения в 9 рандомизированных исследований, включавших >1000 больных



Крупные исследования с тромболитиками при ОКС (частота смертельных исходов)

Превосходство: $2P < 0.0002$ $2P < 0.00001$ $P = 0.001$ $P = NS$ $P = NS$ $P = NS$ $P = NS$
 Равенство: $P = NS$ $P = NS$ $P = NS$ $P = NS$ $P = 0.0003$ $P = 0.047$ $P = 0.006$

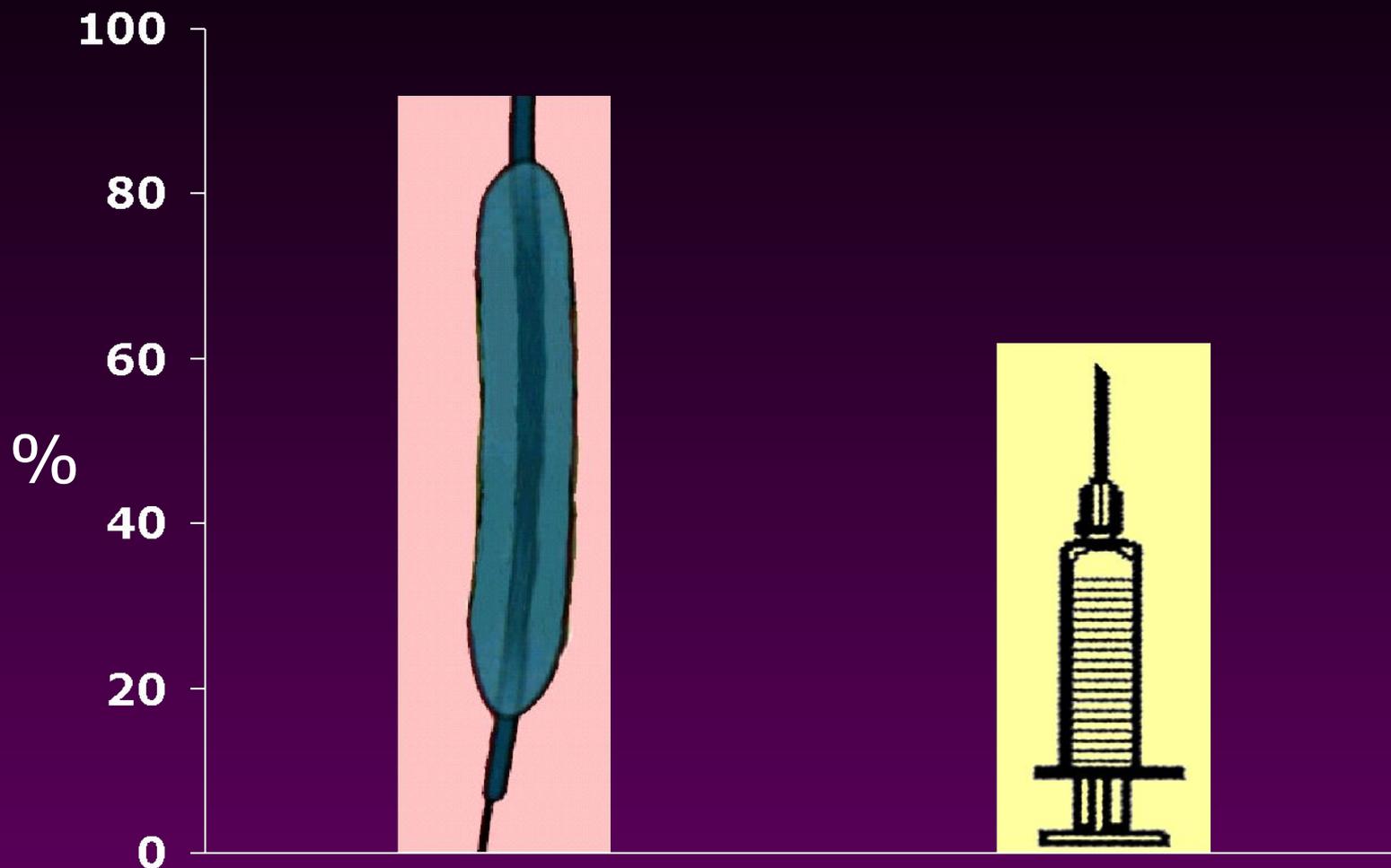


- Жизнеспасающая эффективность тромболитической терапии бесспорна
- Нужна ли тромболитическая терапия, когда есть возможность механической реканализации коронарной артерии (ангиопластика и/или стентирование)?

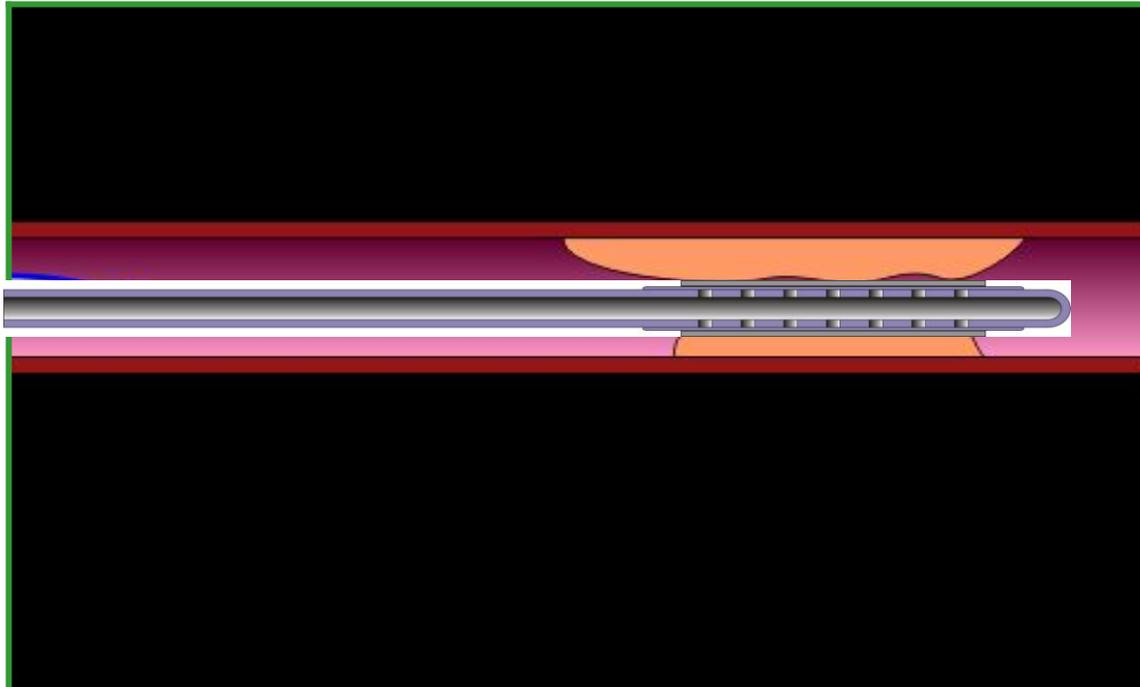
Чем лучше восстанавливать проходимость артерии при ОКС с \uparrow ST?

Внутрикоронарные вмешательства или тромболизис

Частота восстановления проходимости артерии



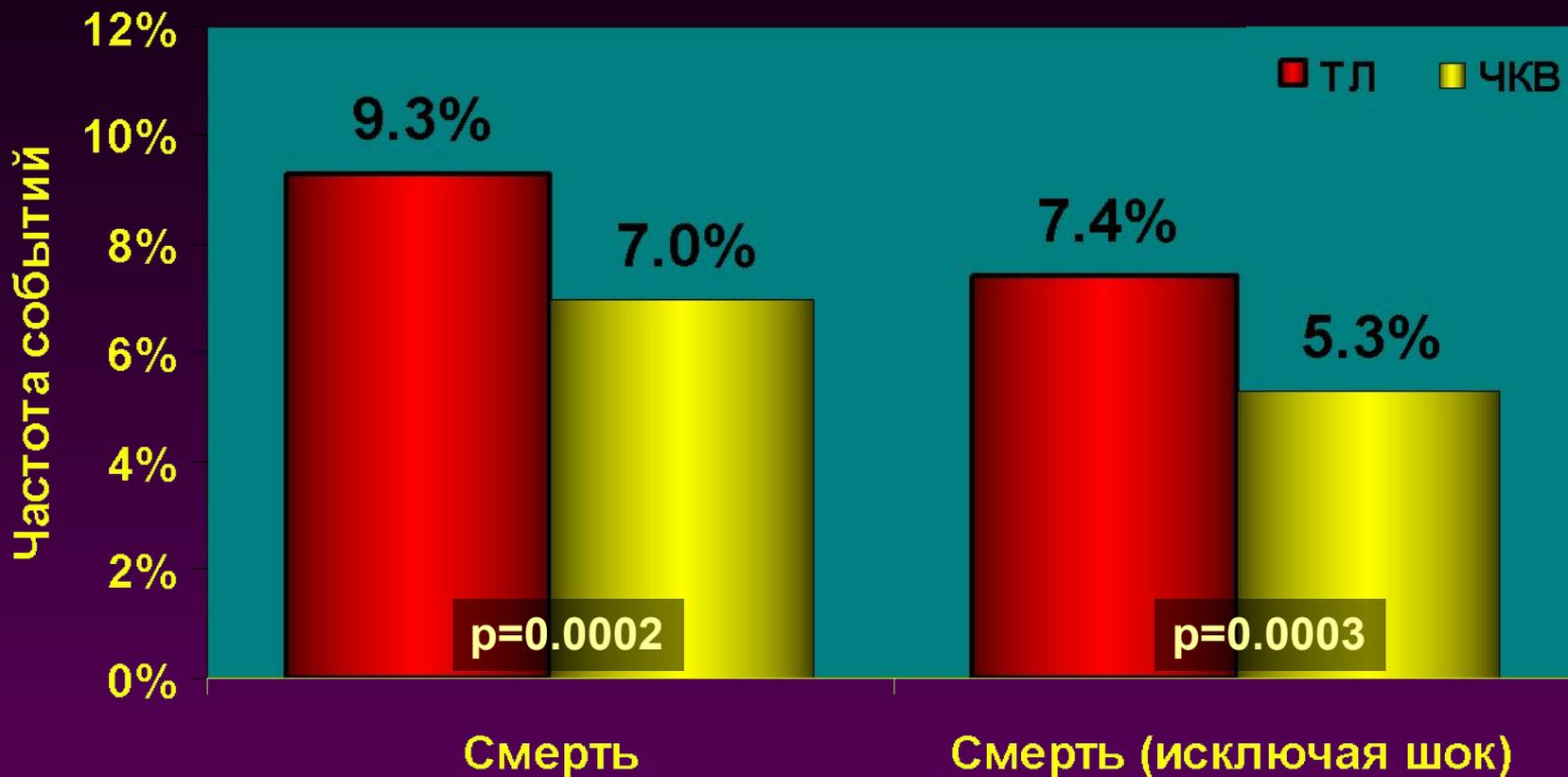
Первичные ЧКВ при инфаркте миокарда



Ангиопластика со стентированием

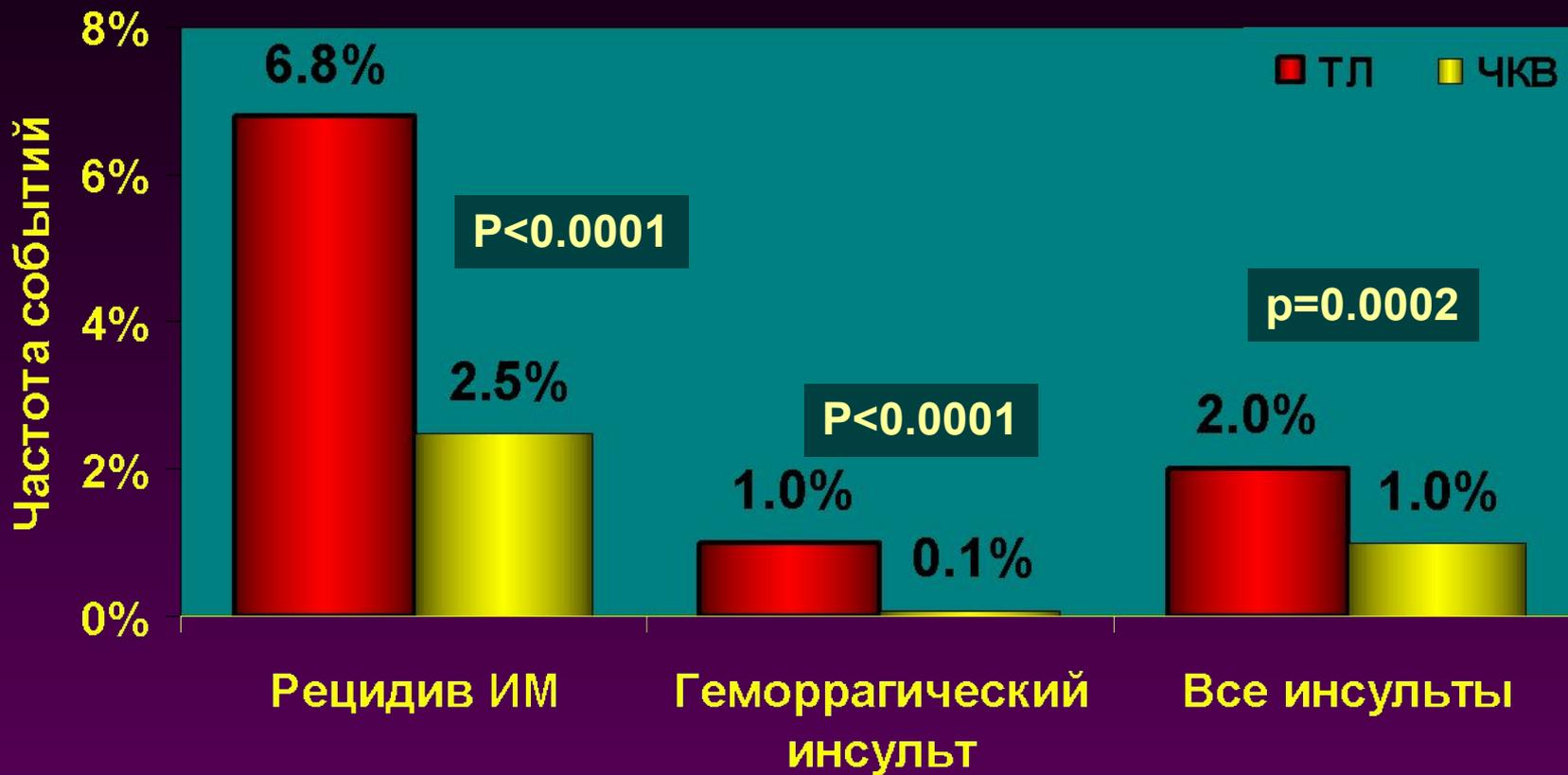
23 Рандомизированных исследования по сравнению тромболизиса и ЧКВ

N = 7,739

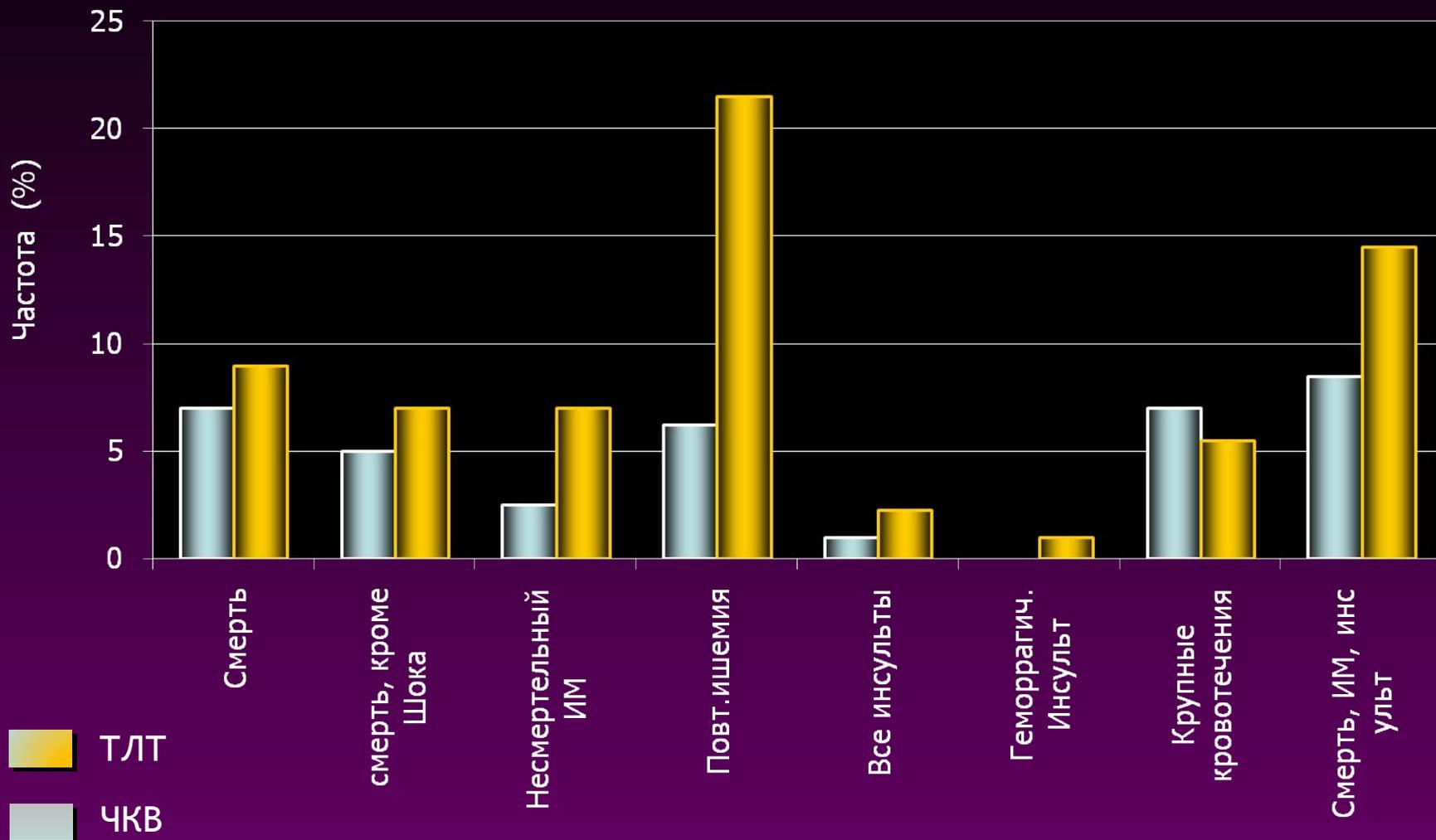


23 Рандомизированных исследования по сравнению тромболиза и ЧКВ

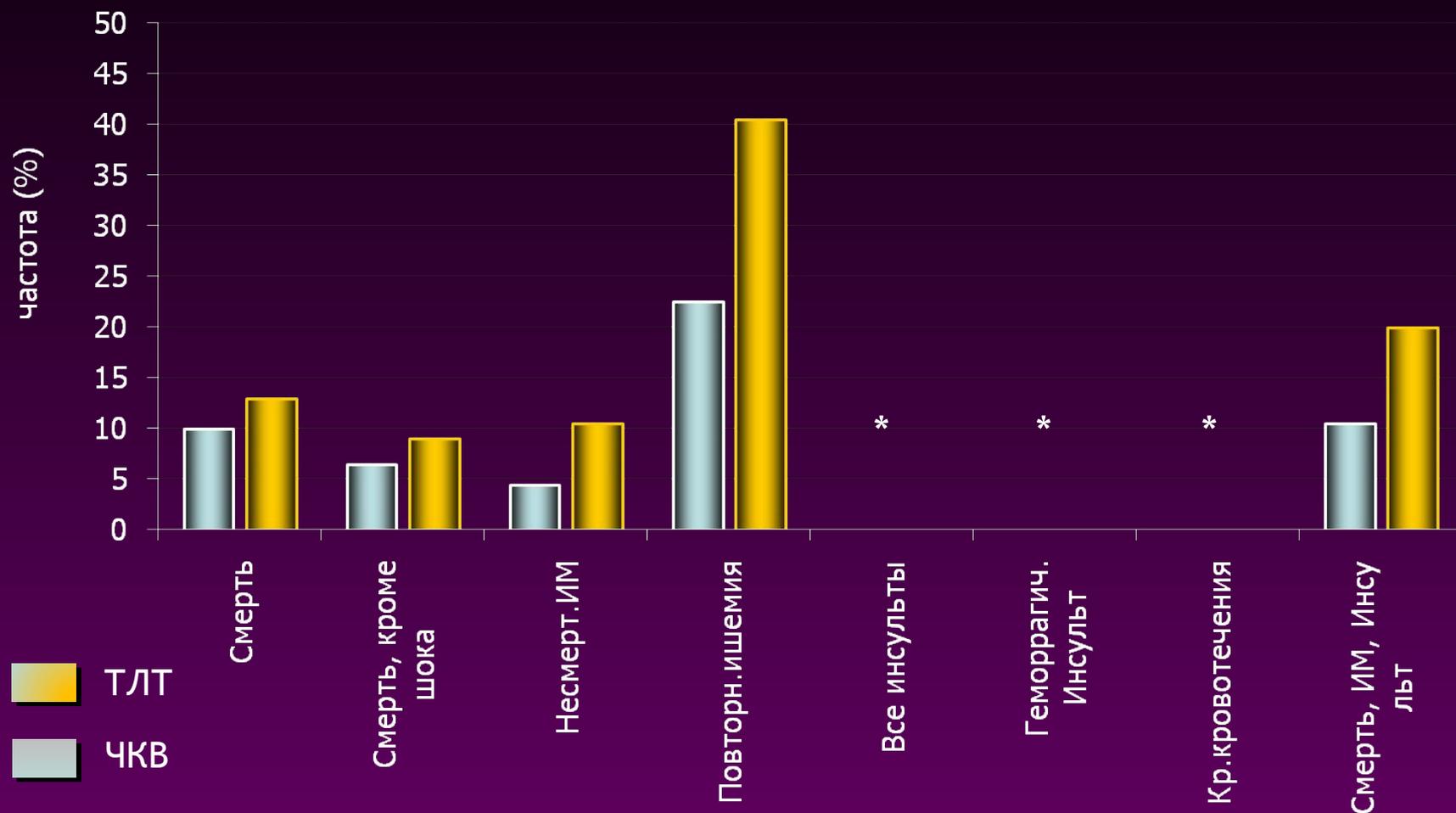
N = 7,739



ЧКВ или тромболизис: исходы краткосрочного наблюдения

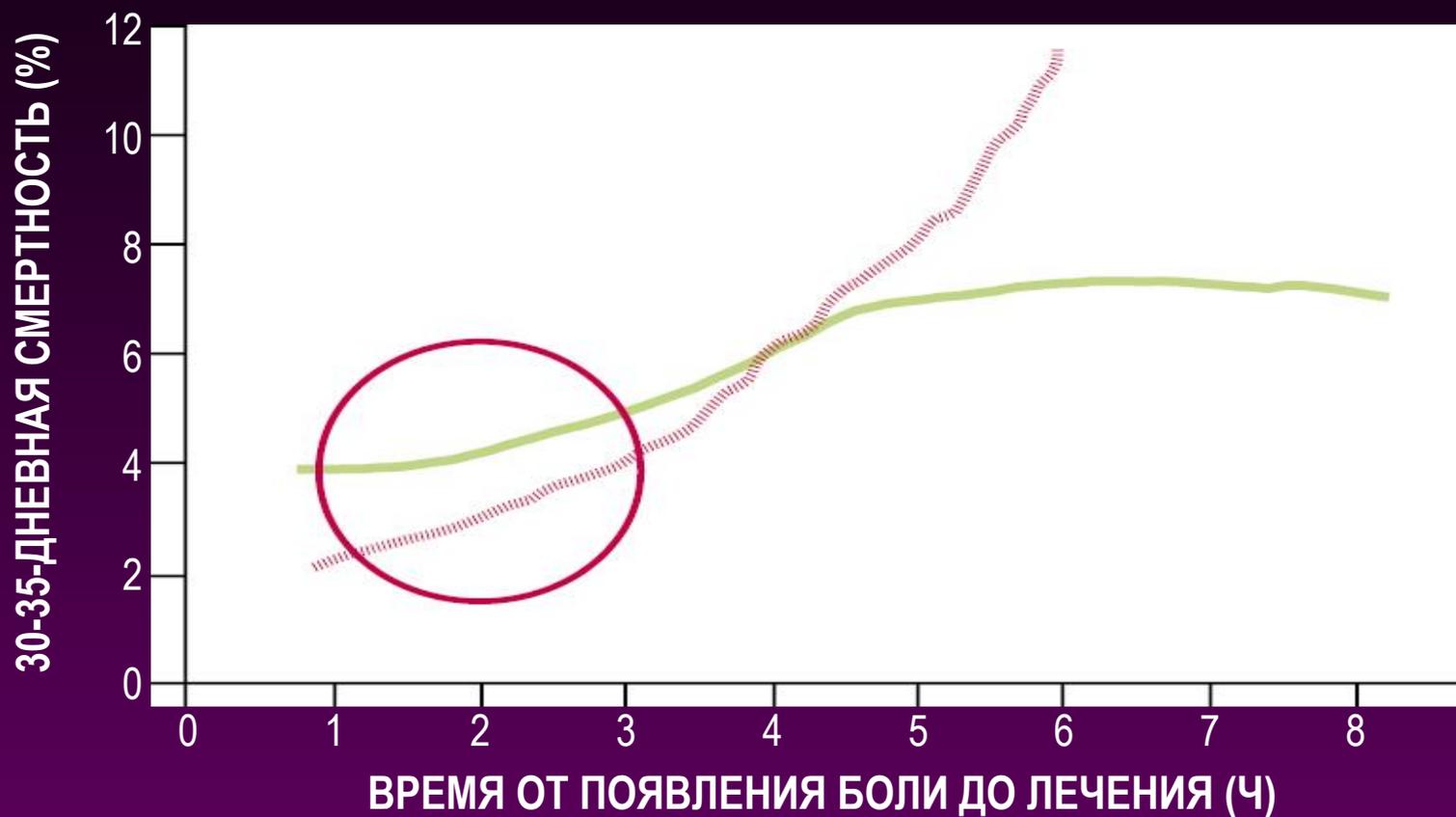


ЧКВ или тромболизис: исходы длительного наблюдения



ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ ДО ЛЕЧЕНИЯ НА СМЕРТНОСТЬ: ЧКВ И ТРОМБОЛИЗИС

■ Тромболизис ■ ЧКВ



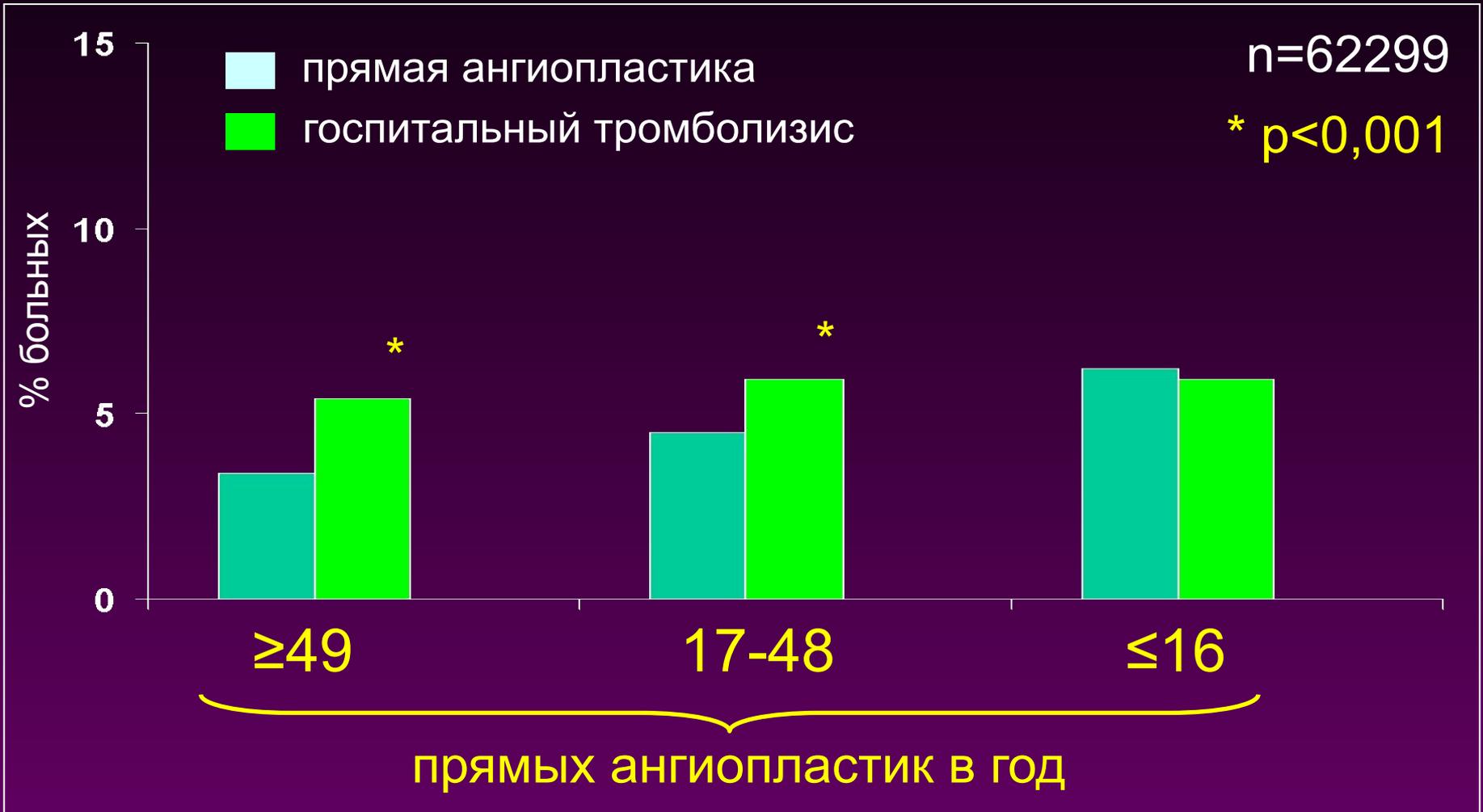
Cannon et al. *J Thromb Thrombol* 1994; 1: 27–34.

Cannon et al. *JAMA* 2000; 283: 2941–2947. Huber et al. *Eur Heart J* 2005; 26: 1063–1074.

Тромболизис или ЧКВ при ОКС с \uparrow ST

Регистр исходов в зависимости от "опытности" центра

Смертность в стационаре



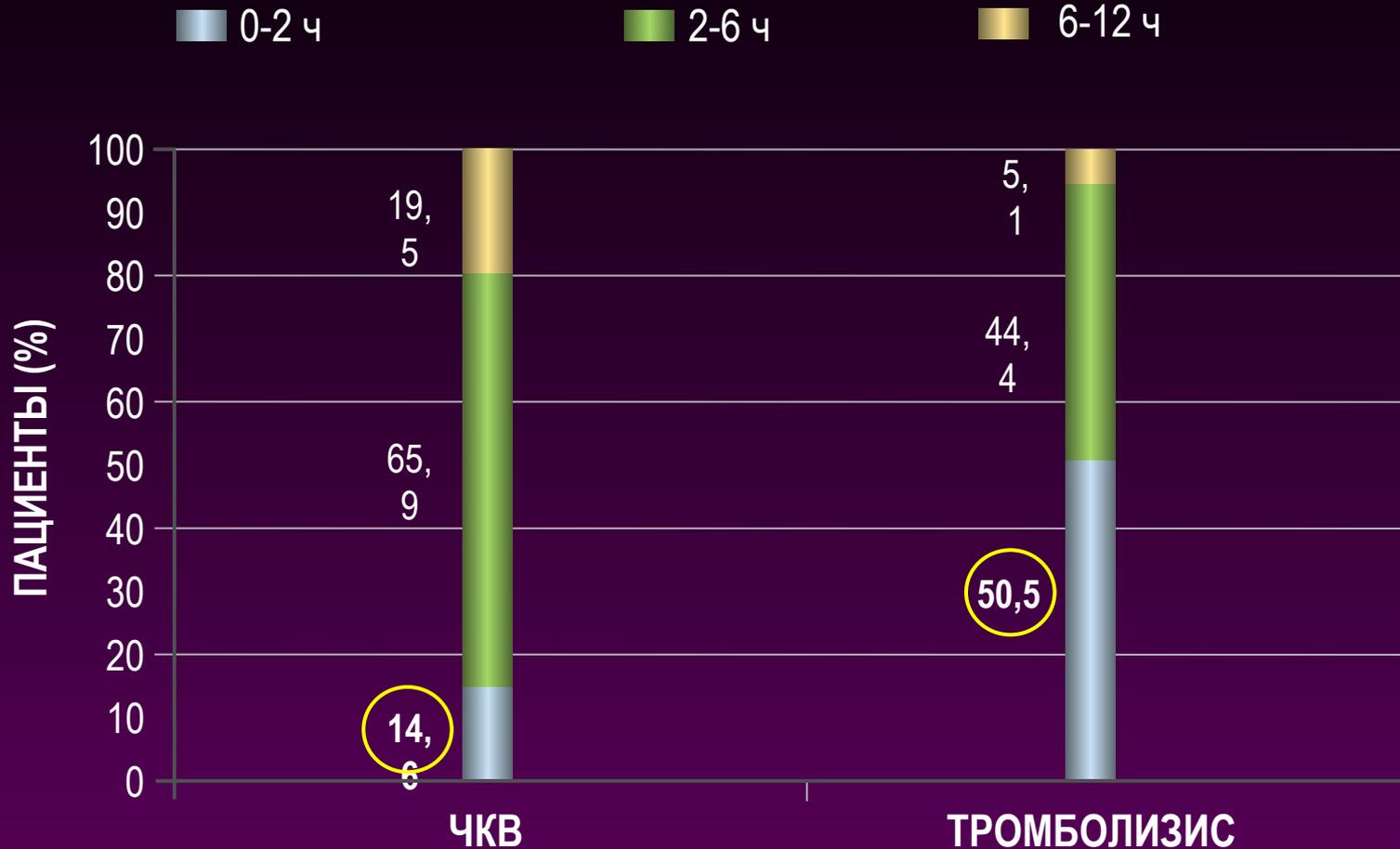
Тромболизис или ЧКВ при ОКС с \uparrow ST

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2003 г.)

Прямая ангиопластика/стент предпочтительны,
если могут быть выполнены
опытной командой операторов
в пределах 90 мин
после первого контакта
больного с медперсоналом

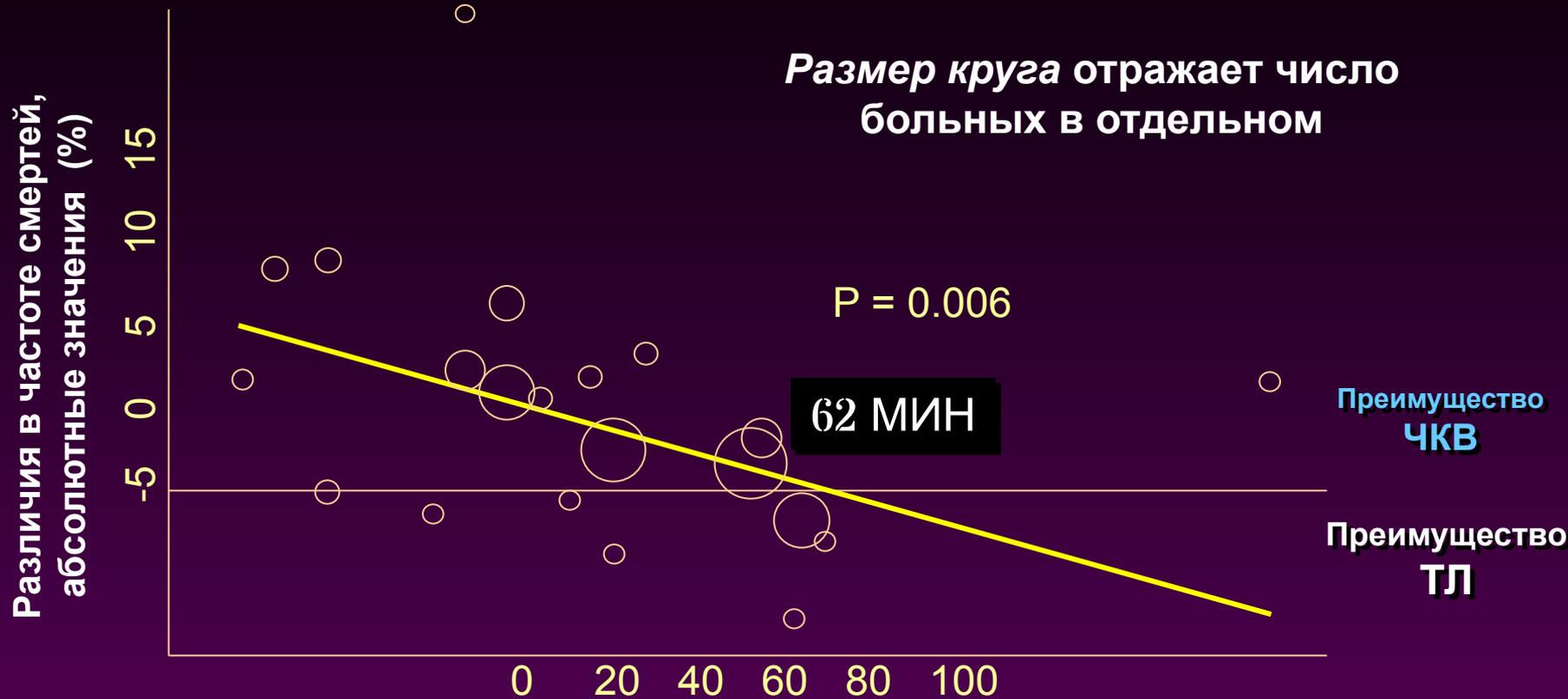
Класс рекомендации I
Уровень доказанности высокий

ВЕНСКИЙ РЕГИСТР VIENNA STEM1: Кто получит реперфузию вовремя?



Kalla et al. *Circulation* 2006; 113: 2398–2405.

ЧКВ или тромболизис: значение задержки, обусловленной организацией ЧКВ



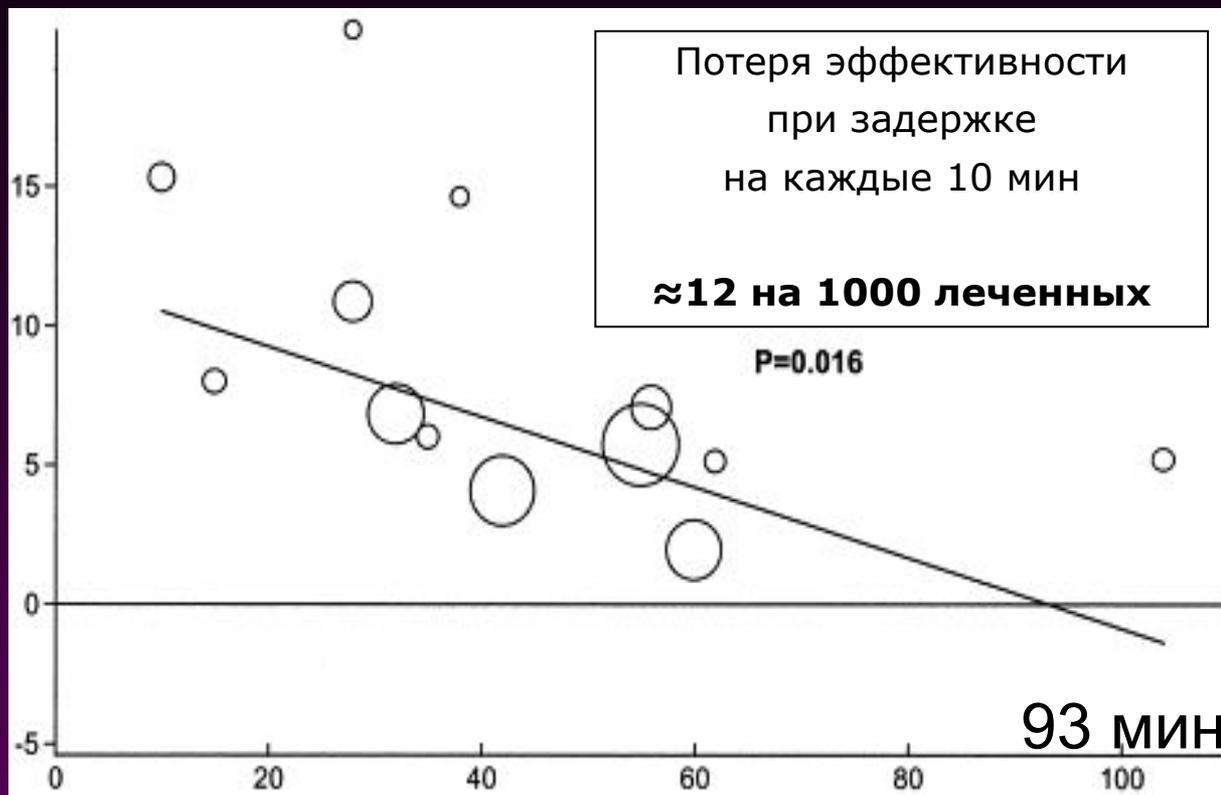
**Задержка в связи с ЧКВ
(время «дверь-баллон» минус время «дверь-игла»)**

На каждые 10 мин задержки с ЧКВ
1% снижение смертности в пользу тромболизиса

Тромболизис или ЧКВ при ОКС с \uparrow ST

Разница в сумме исходов ЧКВ – ТЛ за 4-6 недель

Разница в сумме случаев смерти, ИМ и инсульта, %

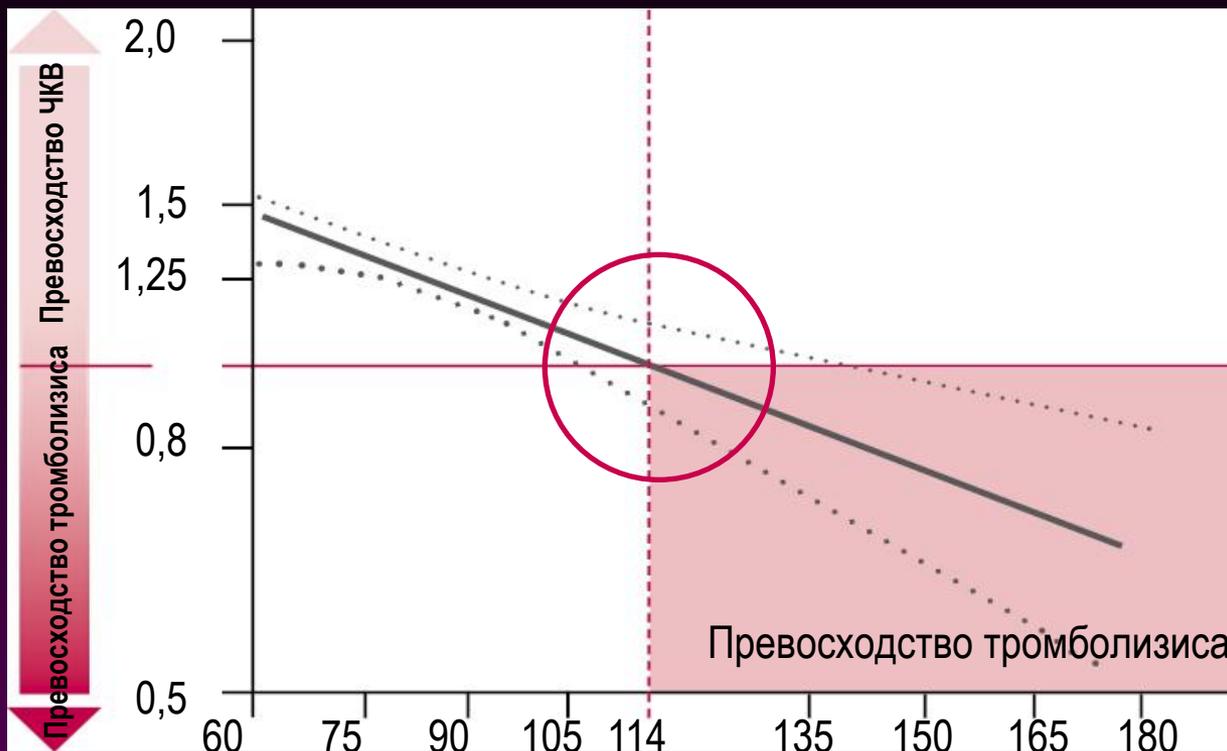


$n=4946$

Время задержки до ЧКВ
(среднее время “до баллона” при ЧКВ
минус среднее время “до иглы” при тромболизисе)

РЕГИСТРЫ NRMІ 2, 3, 4: ПРЕИМУЩЕСТВА ТРОМБОЛИЗИСА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ЧКВ (БОЛЕЕ 114 МИН)

ВЕРЯТНОСТЬ СМЕРТИ ПОСЛЕ ТРОМБОЛИЗИСА

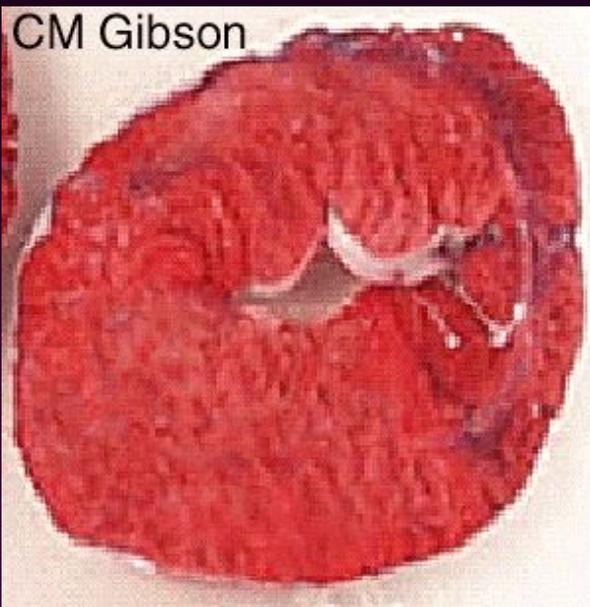


ЗАДЕРЖКА ЧКВ (ДБ* – ДИ**) (мин)

*ДБ = время «дверь-баллон»

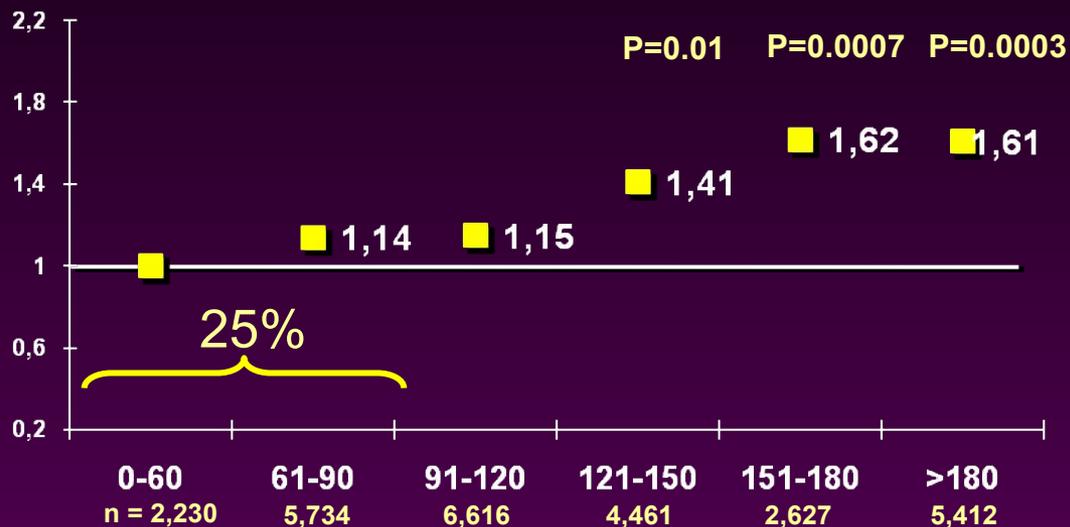
**ДИ = время «дверь-игла»

1963 учреждения, 452 544 больных пригодных для реперфузии (ИМ с подъемом сегмента ST)



NRMI 2: Первичная ЧКВ Смертность и время «дверь – баллон»

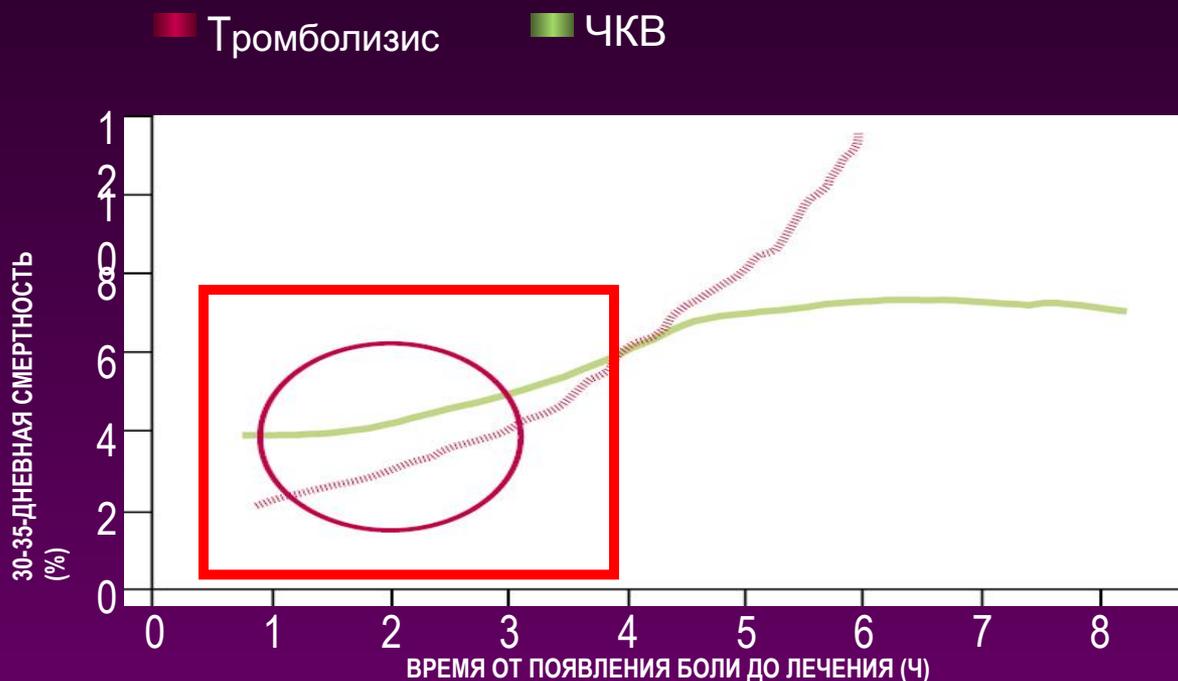
Риск смерти в зависимости от задержки



Время «дверь-баллон»

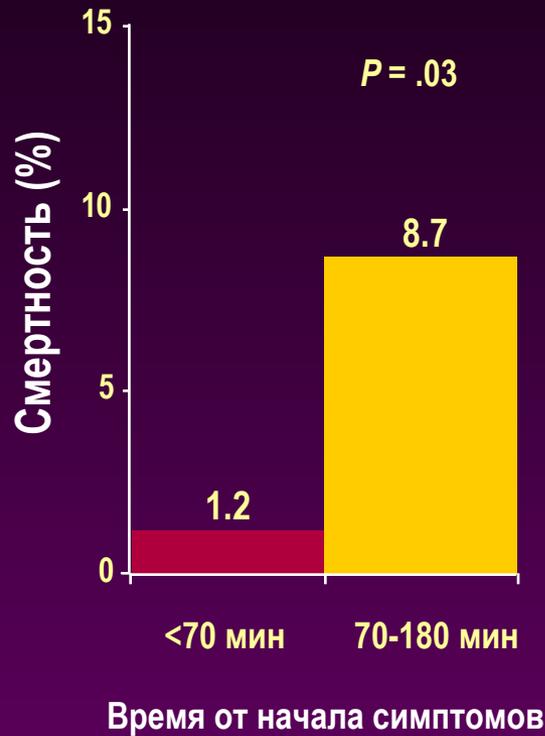
Как снизить необходимость в неотложных (первичных) ЧКВ при ИМ?

- Необходимо добиться попадания максимального числа больных с ИМ во временной промежуток, обеспечивающий преимущество тромболитика?

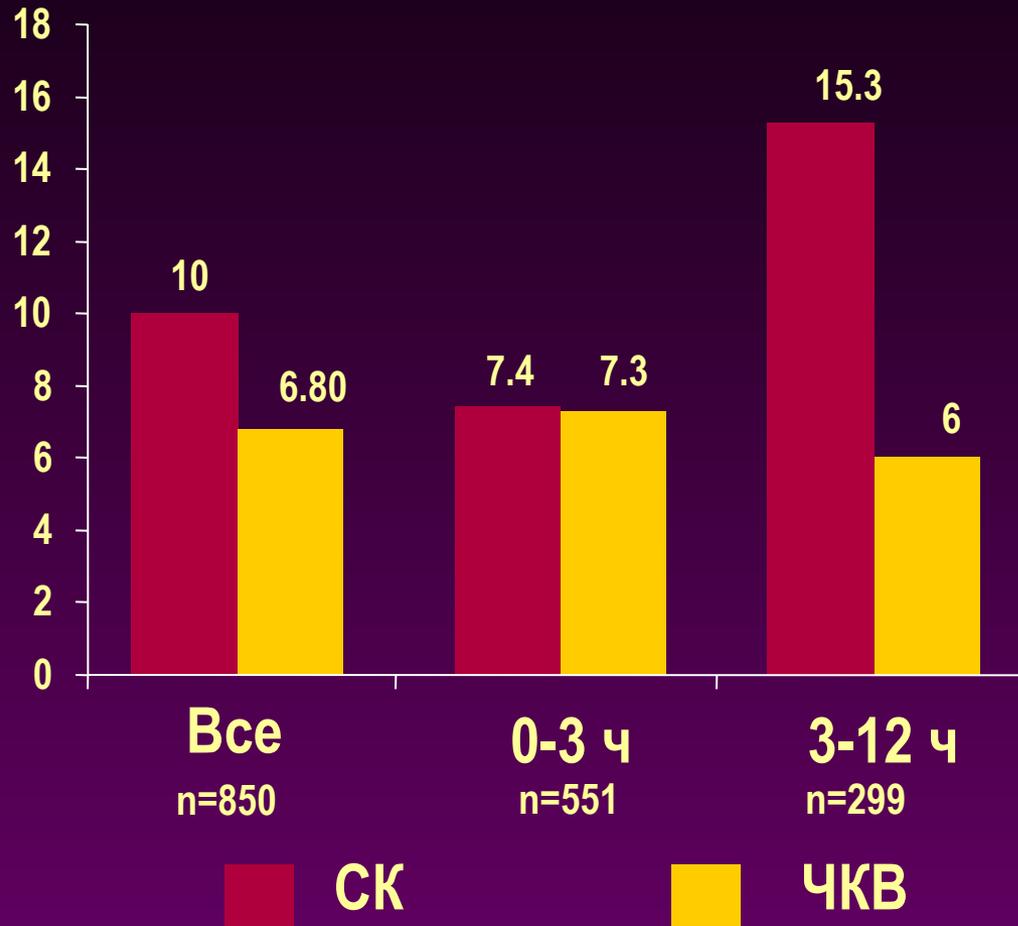


Значение ранней реперфузии

Смертность за 30 дней



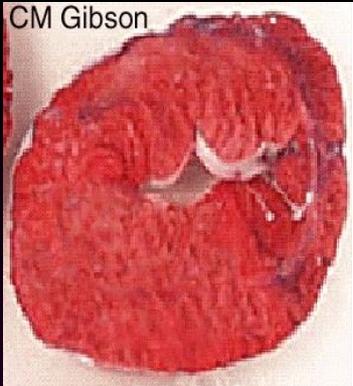
Смертность за 30 дней



Влияние тромболитической терапии на смертность в зависимости от времени начала лечения

Объединенный анализ исходов за первые 35 сут наблюдения в 9 рандомизированных исследованиях, включавших >1000 больных





Задержка с реперфузией = потеря миокарда: Неадекватный кровоток даже в случае успешно «открытой» артерии

Каждый час задержки с реперфузией даже в случае спешного открытия артерии на 16 % увеличивает риск «блокады» миокарда на капиллярном уровне (p=0.0005)
Gibson, JACC 2004

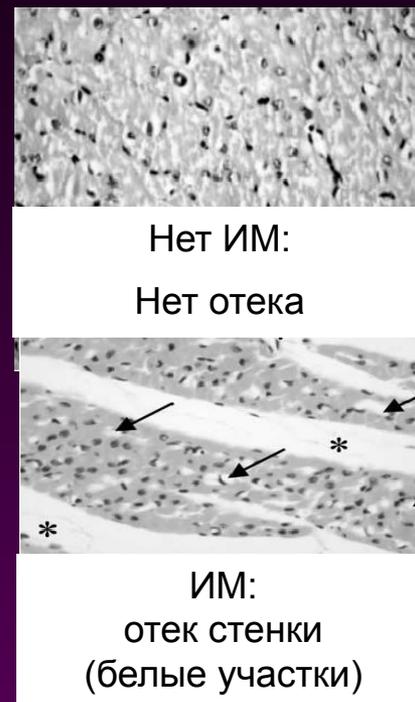


**Ангиография:
Артерия открыта
Миокарда блокирован**



Нормальный просвет капилляра
«Вздувшиеся» / отечные эндотелий и стенка капилляров

«Вздутие» эндотелия



Нет ИМ:
Нет отека

ИМ:
отек стенки (белые участки)

Отек интерстиция

ENJ (2004) 25, 794–803

Пути оптимизации неотложной помощи при остром инфаркте миокарда

h Более широкое применение ЧКВ

h Улучшить реперфузионное лечение

- Новые, более эффективные тромболитические средства
- Более эффективное антикоагулянтное и антитромбоцитарное сопровождение

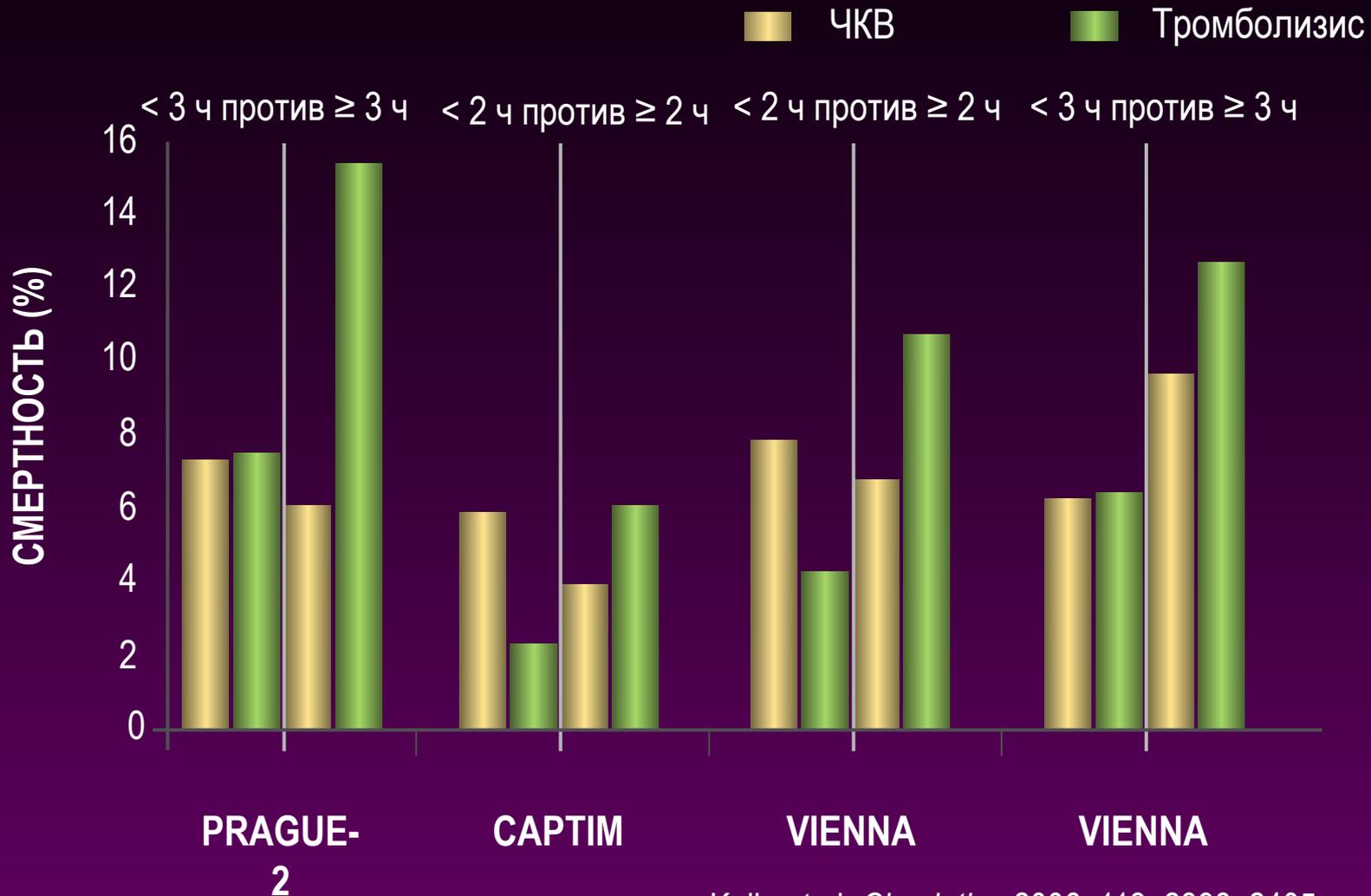
h Снизить время до начала реперфузии

- **Догоспитальный тромболитизис**

Стратегии по сокращению времени до реперфузионной терапии при ИМ

- h Обучение населения по сокращению времени обращения за помощью
- h Внедрение протоколов тромболизиса для приемных отделений (emergency department)
- h Использование «быстрых» диагностических методик для подтверждения инфаркта
- h Применение догоспитального тромболизиса в исполнении обученного быстрореагирующего персонала

ИССЛЕДОВАНИЯ PRAGUE-2, CAPTIM, РЕГИСТР VIENNA: ВРЕМЯ И ВЫБОР РЕПЕРФУЗИОННОЙ СТРАТЕГИИ



Kalla et al. *Circulation* 2006; 113: 2398–2405.

Догпитальный тромболизис укорачивает время от начала симптомов до начала лечения



ИМ и тромболизис:

сказка о потерянном времени

Больные из сельской местности, тромболизис в стационаре

Больные из города, тромболизис в стационаре

Больные из сельской местности, тромболизис догоспитально



Догоспитальный или госпитальный тромболизис: снижение общей смертности

Исследование	Число больных	Относит. Риск (95% ДИ)	Лучше до больницы	Лучше в больнице
MITI 1993	360	0.69 (0.30-1.57)		
EMIP 1993	546	0.86 (0.72-1.03)		
GREAT 1991	311	0.56 (0.25-1.23)		
Roth et al 1990	116	0.80 (0.17-3.77)		
Schofer et al 1990	78	0.46 (0.04-5.31)		
Castaigne et al 1989	100	0.74 (0.14-3.86)		
BCE	643	0.83		
		4 (0.70-0.98)		

Morrison et al, JAMA 2000

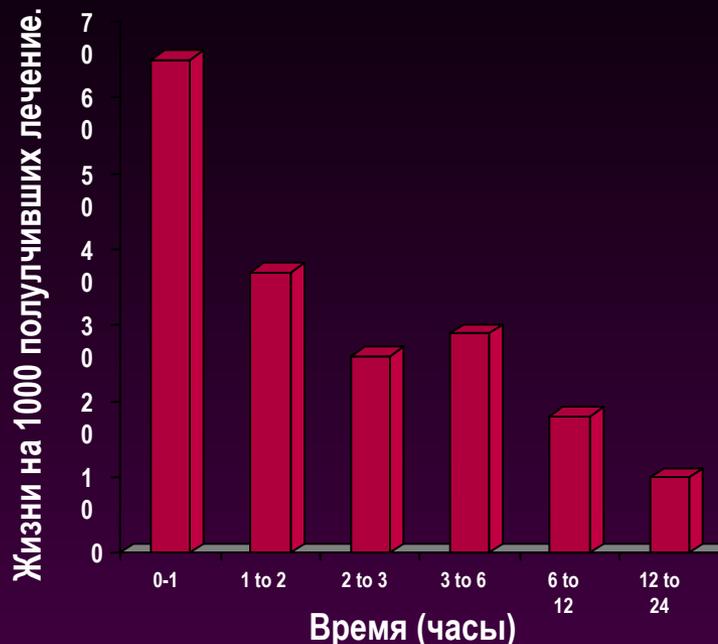
Тромболизис и ИМ: значение времени

h Время до лечения

- 4 Ключевой фактор в успешности реперфузионного лечения
- 4 Остается долгим и далеко от желаемого

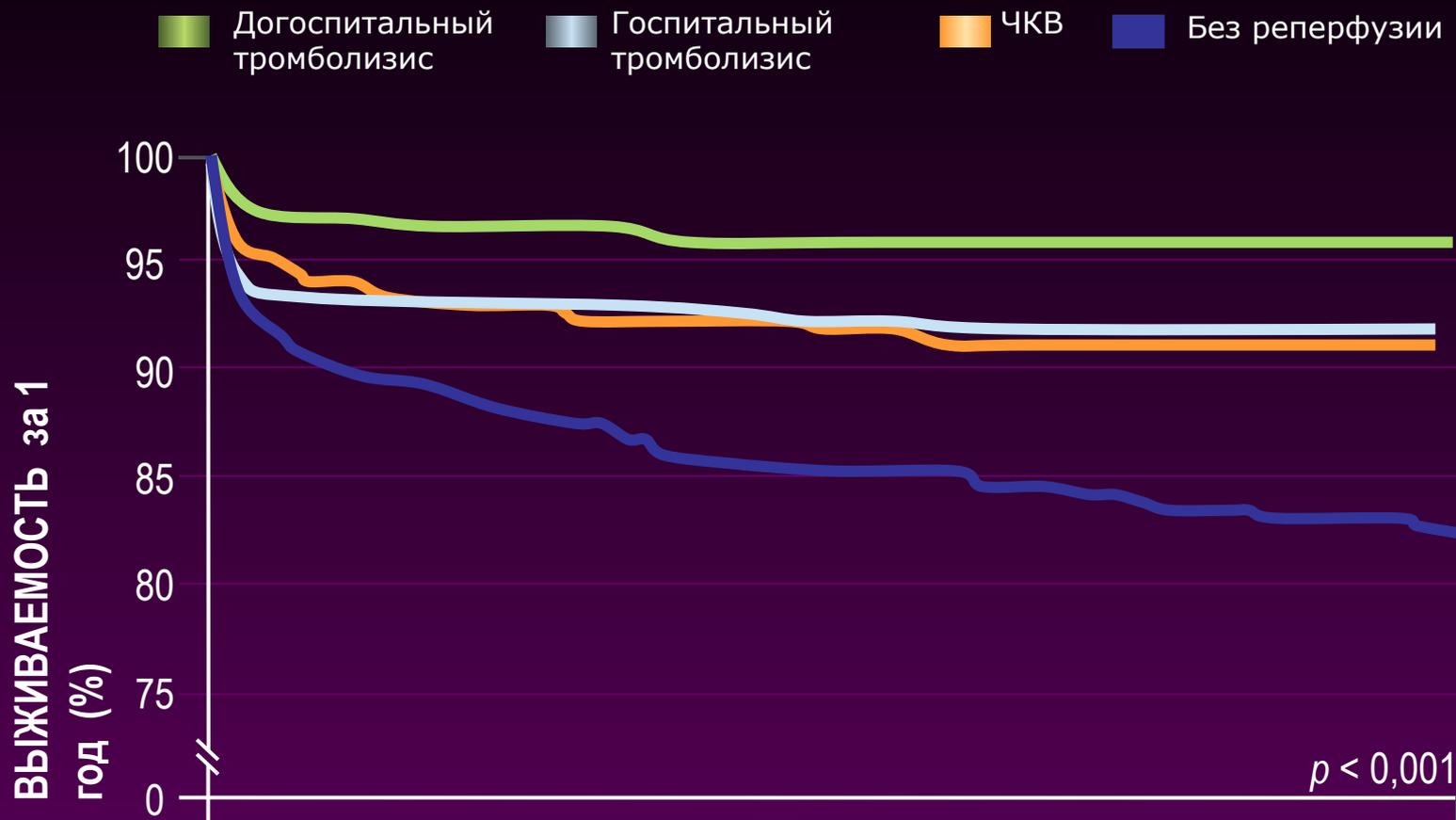
h Догоспитальная ТЛТ

- 4 Снижает время до лечения (на 58 минут)
- 4 Ведет к снижению смертности



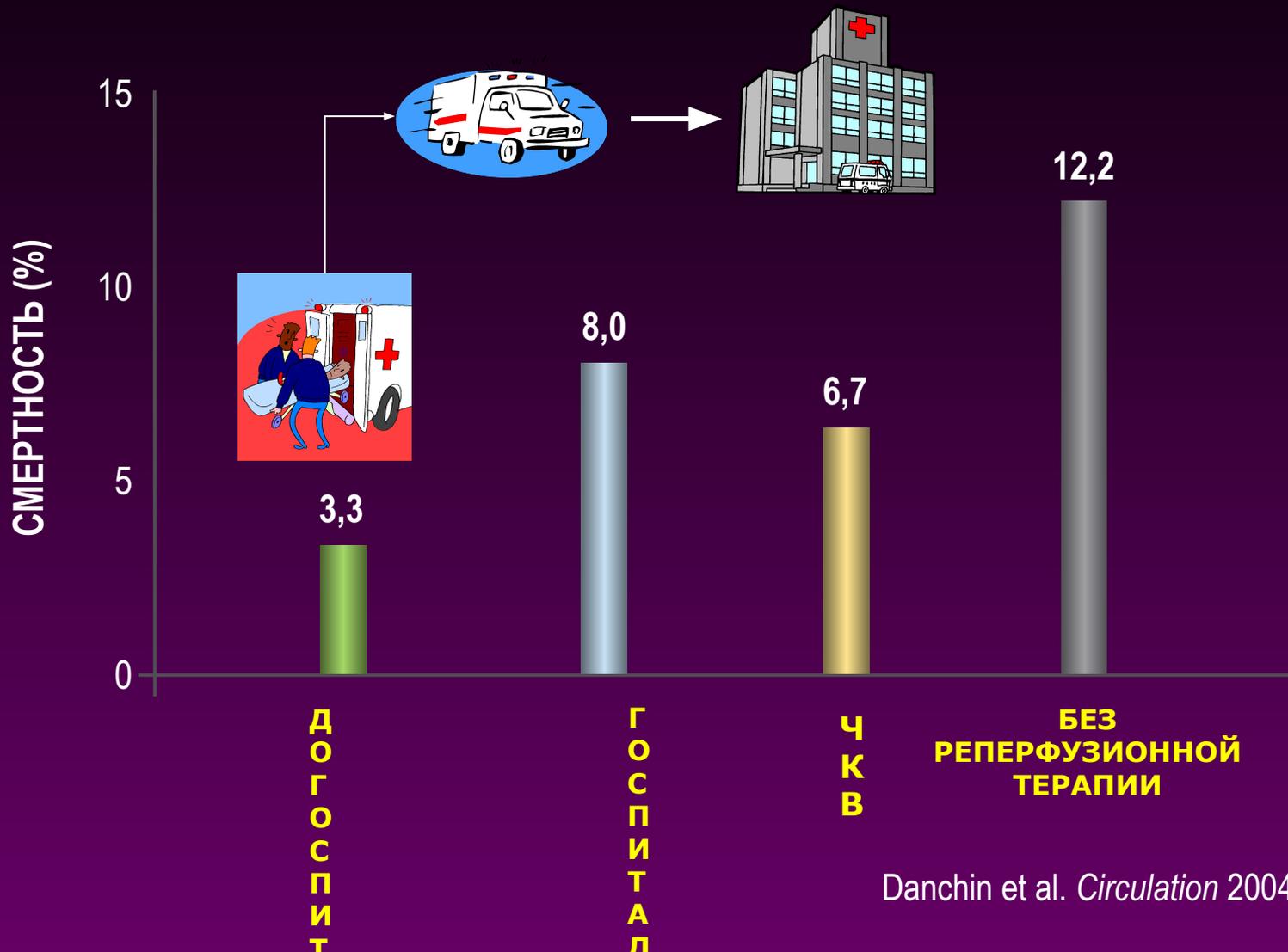
RR 17% Absolute 1.7% P = .03

РЕГИСТР USIC 2000: смертность за 1 год



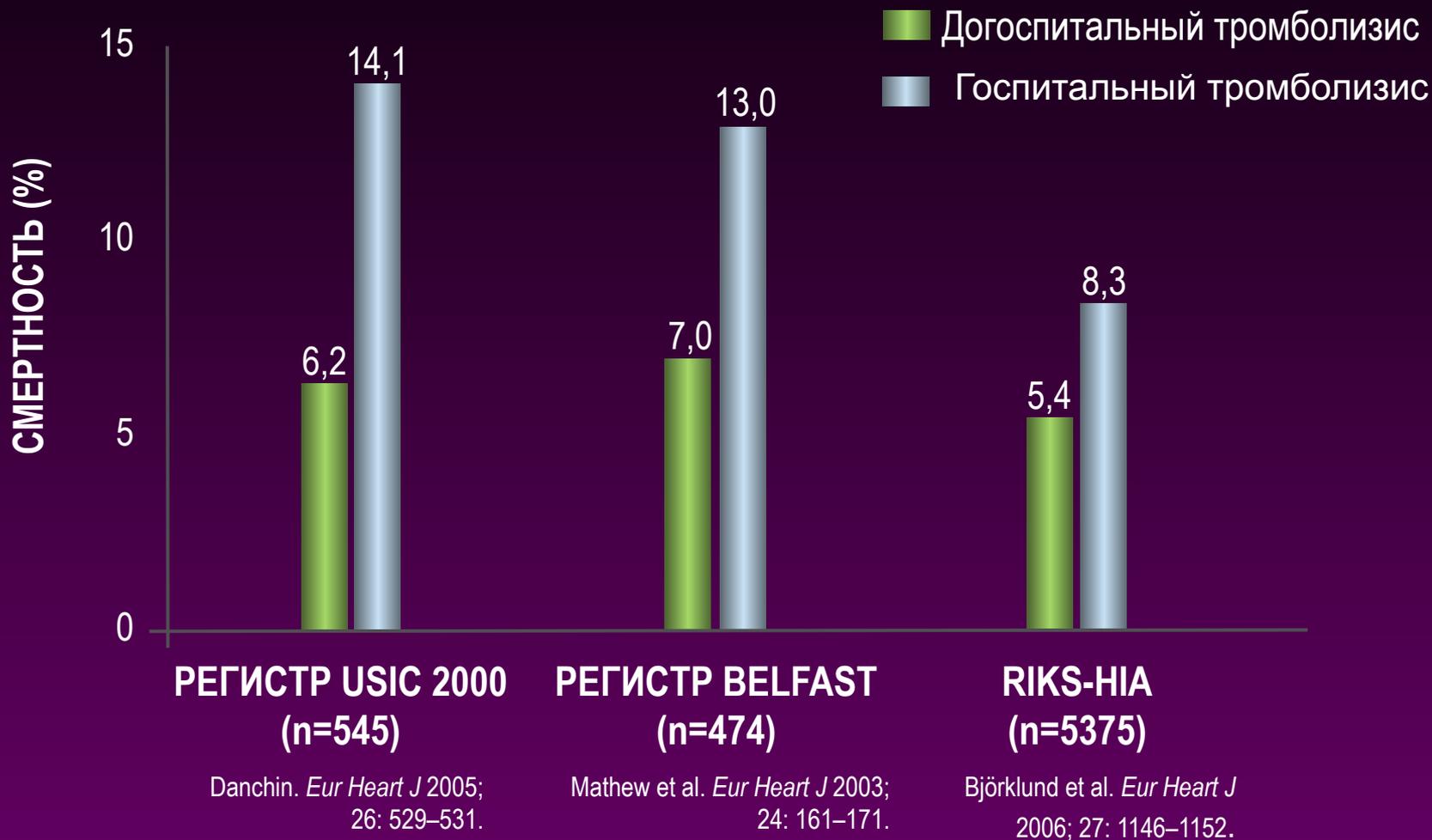
Danchin et al. *Circulation* 2004; 110: 1909–1915.

РЕГИСТР USIC 2000: СМЕРТНОСТЬ В СТАЦИОНАРЕ



ТРОМБОЛИЗИС ДО ПОСТУПЛЕНИЯ И В СТАЦИОНАРЕ: СМЕРТНОСТЬ ЗА 30 ДНЕЙ

(ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВ)

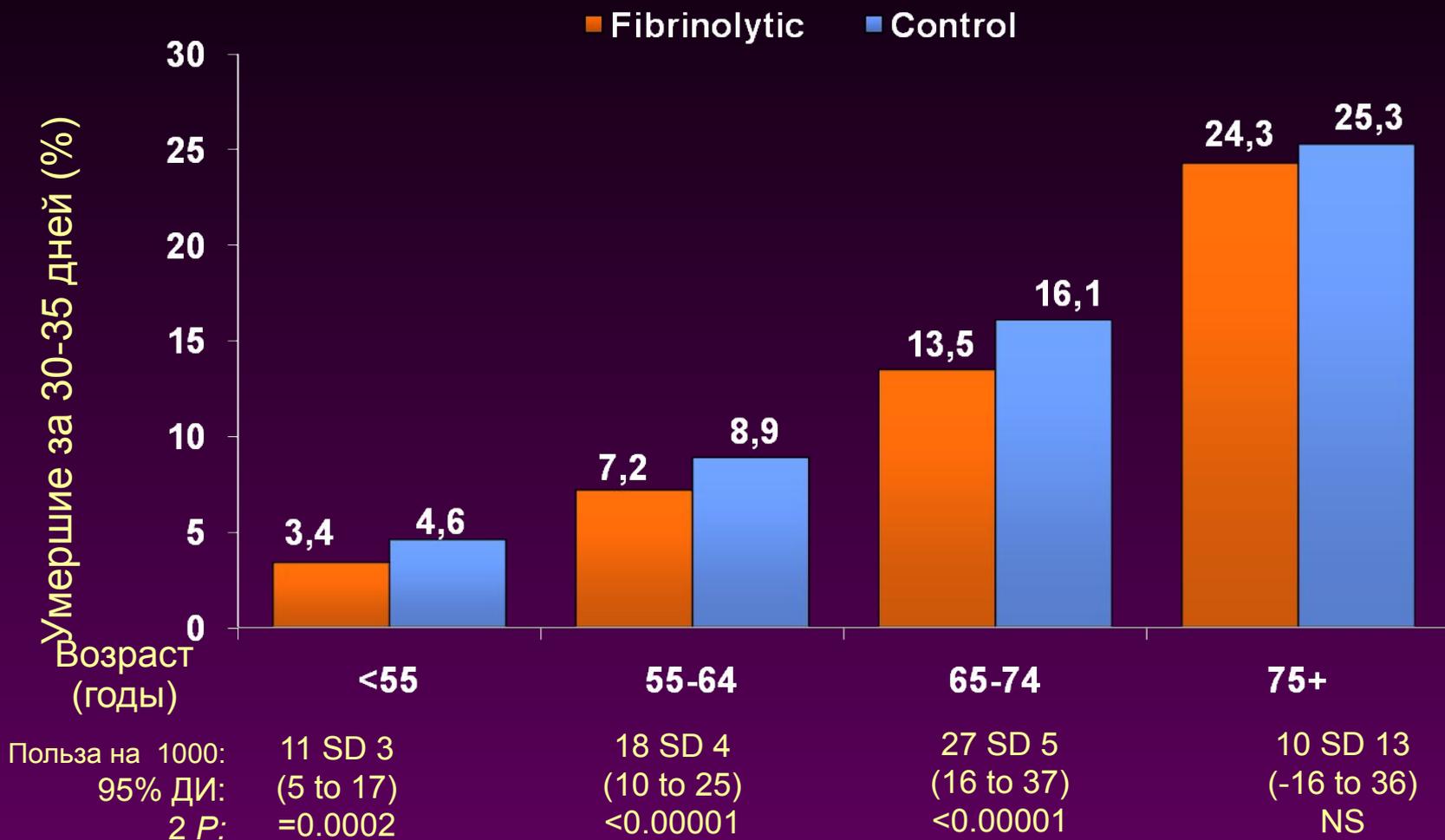


РЕГИСТР USIC 2000: Возраст и смерть до выписки

Госпитальная смертность	Догоспитальный тромболизис	ЧКВ	Госпитальный тромболизис
< 65 лет	2,1%	1,8%	1,0%
65–74 лет	3,4%	5,3%	5,9%
> 75 лет	8,5%	13,8%	23,3%

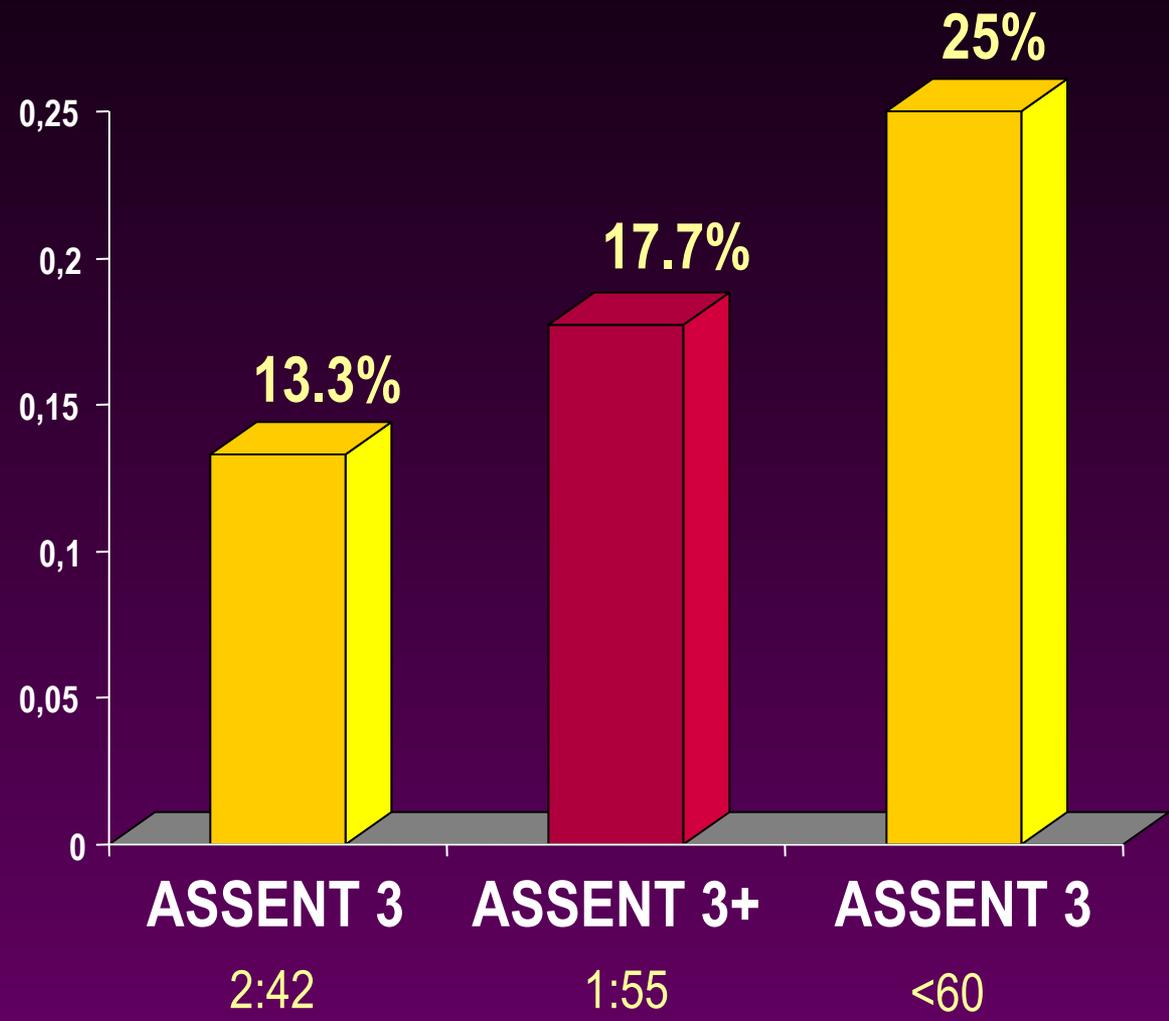
Danchin. Data presented at the Acute Cardiac Care meeting, Prague 2006.

Смертность и тромболизис при ИМ: зависимость от возраста



Важность укорочения времени до лечения

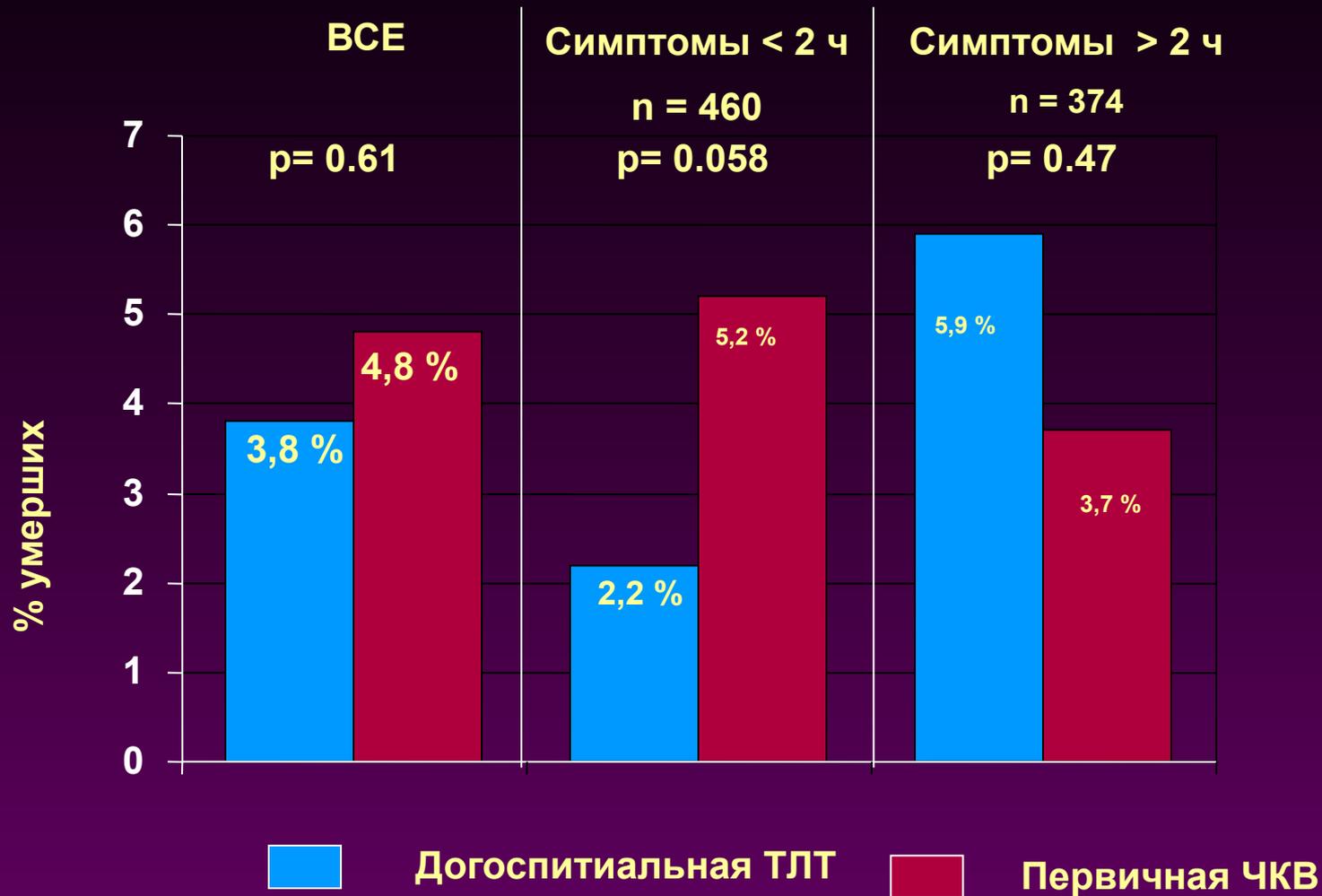
Частота прерванных (абортированных) инфарктов миокарда



Догоспитальный тромболизис: потенциал для прерывания ИМ



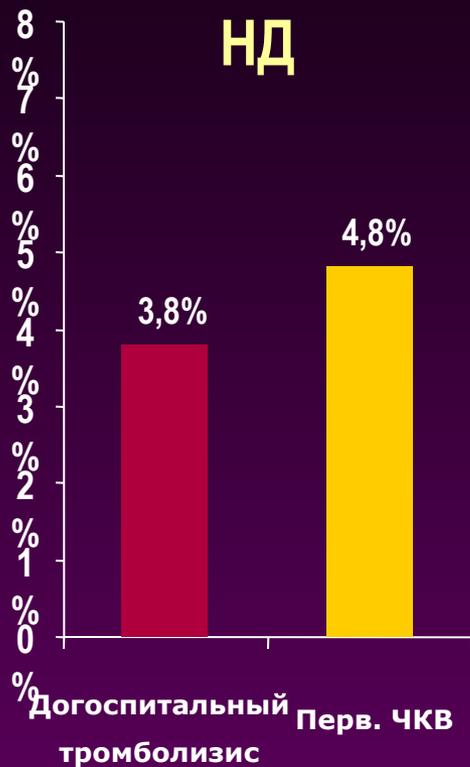
САРТИМ: смертность за 30 дней



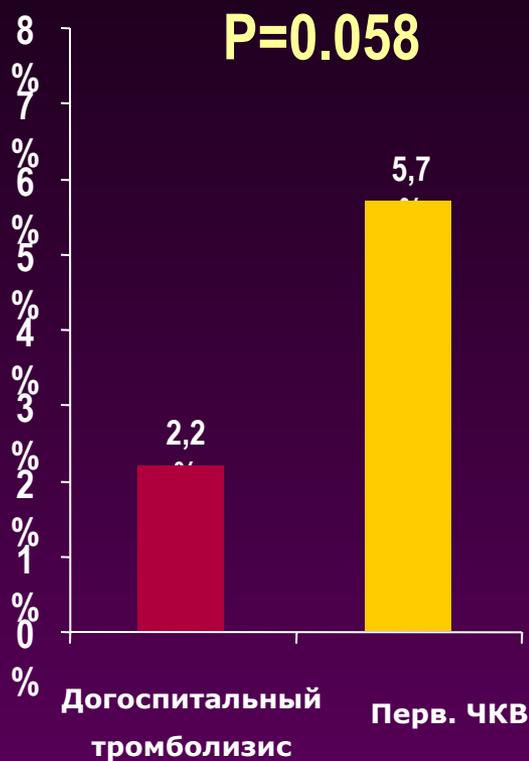
САРТИМ – снижение смертности зависит от скорости оказания помощи

Смертность за 30 дней

Симптомы менее 2 ч

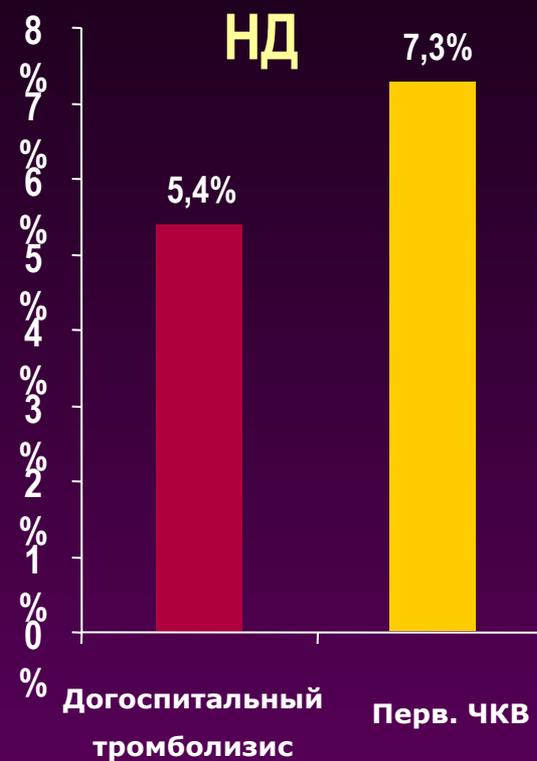


Bonnefoy et al, Lancet 2002



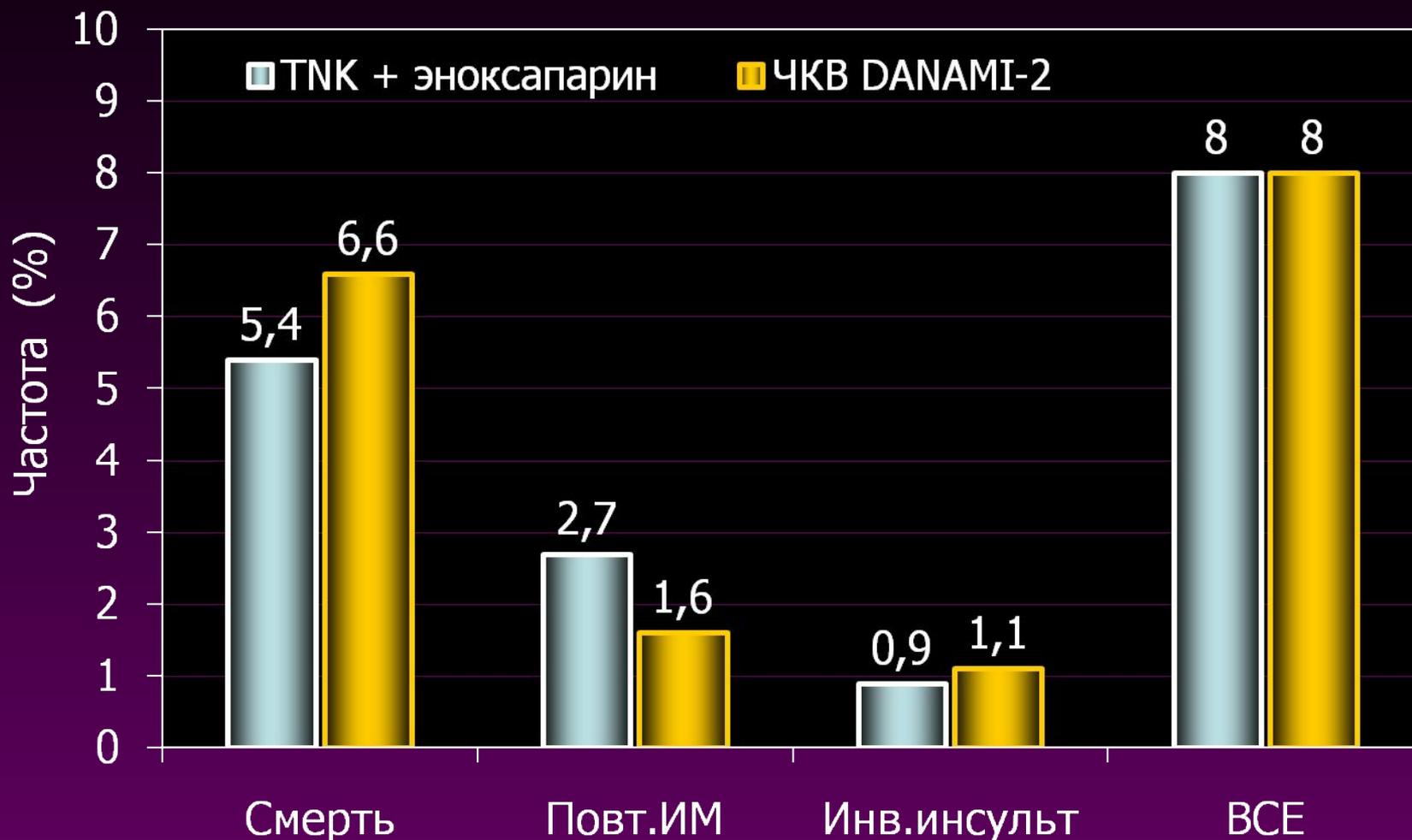
Steg et al, Circulation 2003

Смертность за 1 год



GW symposium, AHA 2002

Тенектеплаза + эноксапарин по эффективности не уступает ЧКВ



Стратегия догоспитальной реперфузии

- 1. Догоспитальный тромболизис обеспечивает снижение времени до начала лечения на 30-90 минут**
- 2. Преимущество ЧКВ перед тромболизисом исчезает при задержке на 60 и более минут**
- 3. Задержка с выполнением первичной ЧКВ в реальной практике удручающе велика.**
- 4. Добиться сокращения задержки с ЧКВ до 90 минут хотя бы у половины больных в странах с хорошо организованной неотложной помощью не удастся уже второе десятилетие**
- 5. У больных, обратившихся за помощью рано (<2 ч)**
 - Ранний тромболизис ведет к прерыванию инфаркта (каждый четвертый-пятый случай)**
 - Исходы лечения сопоставимы, а как правило, лучше, чем при первичной ЧКВ**

Перспективы реперфузионной терапии в широком применении достижений раннего догоспитального тромболизиса

Определения и термины: Номенклатура при ЧКВ и ИМ

- h** **Усиленное или подготовленное (facilitated) ЧКВ** - тромболитики или другие лекарства призваны усилить эффект (подготовить место для проявления положительных свойств) ЧКВ
- h** **Фармакоинвазивная реканализация** - подчеркивает неотложность быстрого начала и широкого применения фармакологического тромболизиса с быстрым восстановлением «части» кровотока в сочетании с последующим (отсроченным) полным восстановлением кровотока с помощью ЧКВ

Адаптировано из
Dauerman & Sobel, *JACC*
2003;42:646-51

Догоспитальный тромболизис: Практические аспекты

- h Показания и противопоказания
- h Выбор и доза тромболитика
- h Сопутствующее лечение
- h Требования к оборудованию
- h Требования к персоналу

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИЗИСУ

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- h** ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- h** ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев;
- h** опухоль мозга, первичная и метастатическая;
- h** подозрение на расслоение аорты;
- h** наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- h** существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- h** изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИЗИСУ

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- h** устойчивая, высокая, плохо контролируемая артериальная гипертензия в анамнезе;
- h** наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (при госпитализации – АД систолич. >180 мм рт.ст., диастолич. >110 мм рт. ст);
- h** ишемический инсульт давностью более 3 месяцев;
- h** деменция или внутричерепная патология, не указанная в «Абсолютных противопоказаниях»;
- h** травматичная или длительная (более 10 мин), сердечно-легочная реанимация или обширное оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель;
- h** недавнее (в течение предыдущих 2-4-х недель) внутреннее кровотечение;
- h** пункция сосуда, не поддающегося прижатию;
- h** введение стрептокиназы, в том числе модифицированной, более 3 дней назад или известная аллергия на нее, когда в распоряжении нет других тромболитиков;
- h** беременность;
- h** обострение язвенной болезни;
- h** прием непрямых антикоагулянтов (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

Тромболизис при ИМ: показания

Класс I

1. При отсутствии противопоказаний, фибринолитическая терапия должна быть назначена всем больным с ИМ при начале симптомов в ближайшие 12 часов и при наличии на ЭКГ подъемов ST > 0.1 мВ как минимум в 2 сопряженных прекардиальных отведениях или 2 сопряженных отведениях от конечностей.
2. При отсутствии противопоказаний, фибринолитическая терапия должна быть назначена всем больным с ИМ при начале симптомов в ближайшие 12 часов и при наличии на ЭКГ новой или предположительно новой блокады левой ножки п.Гиса

Тромболизис при ИМ: показания

Класс IIa

1. При отсутствии противопоказаний разумно применить фибринолитическую терапию у больных с ИМ и началом симптомов в ближайшие 12 часов и ЭКГ указаниями на истинный задний инфаркт миокарда (уровень доказательств C)
2. При отсутствии противопоказаний разумно применить фибринолитическую терапию у больных с ИМ и началом симптомов в пределах 12-24 часов при условии сохранения симптомов ишемии и и наличии на ЭКГ подъемов **ST > 0.1мВ** как минимум в **2 сопряженных прекардиальных отведениях** или **2 сопряженных отведениях от конечностей**.

Классификация

I Стрептокиназа,
Урокиназа, APSAC

Прямая:

tPA и производные,
Урокиназа и производные

h По происхождению

Естественные человеческие:
t-PA и урокиназа

h По активности
плазмина

Естественные природные:
стрепто- и стафилокиназы,
PA летучей мыши (вампира)

h По происхождению

Производные:
Стрептокиназы: APSAC

Урокиназы: scuPA

t-PA: nPA, rPA, TNK-tPA

Идеальный тромболитический агент

- h Быстрая реперфузия**
- h 100% реперфузия с TIMI 3**
- h Назначение в виде болюса**
- h Фибринспецифичность**
- h Низкая частота внутричерепных кровоизлияний**
- h Резистентность к PAI-I**
- h Низкая частота реокклюзий**
- h Не влияет на АД**
- h Нет антигенных свойств**
- h Доступен (цена)**

Дозирование стрепокиназы

h При остром инфаркте миокарда:

1.500.000 ЕД в/в за 30-60 минут или

20.000 ЕД внутрикороноарно,

далее по 2000ЕД/мин в течение 1 часа

h Минусы

4 Догоспитально трудно бороться с гипотонией и брадикардией

4 Внутривенная инфузия

h Плюсы

4 Не нужен антикоагулянт (но лучше – фондапаринукс)

Дозирование rt-PA (альтетплазы)

h При остром инфаркте миокарда:

ускоренный режим:

15 мг в/в болюс,

затем в/в инфузия 0,75 мг/кг 30 мин,

затем 0,5 мг/кг за 60 мин

(всего не более 100 мг за 90 мин)

h Сложности:

4 Непростой расчет дозы

4 Две вены для инфузии (гепарина)

Тенектеплаза (n-РА)

h **Оптимальный догоспитальный тромболитик:**

По эффективности равен альтеплазе

h **Превосходит ее по безопасности**

h **Дозирование: Внутривенный болюс**

h **Сложности:**

4 **Венозный доступ для инфузии (гепарина)**

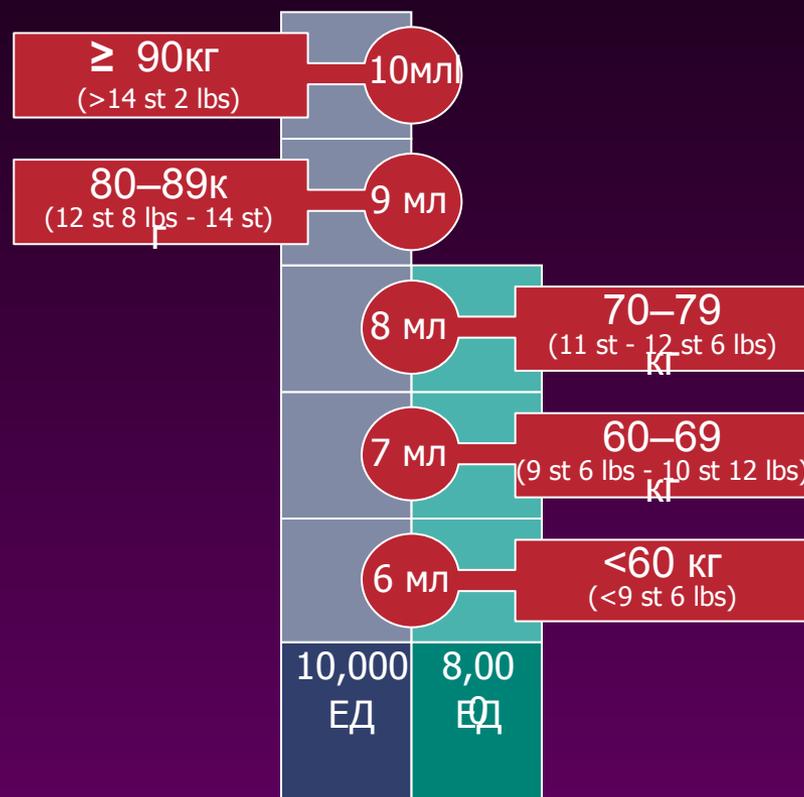
(решается использованием кожного вводного и рассчитанного по весу эноксапарина)

Значение веса при выборе дозы

Больные бывают разных
размерови веса – устроит ли
их общая доза тромболитика

Доза тенектеплазы в зависимости от веса

Вводить за 5-10 секунд



Перевод: 1 ml = 5 мг = 1000 ЕД

Требования к программам по догоспитальному тромболизису в исполнении парамедиков

Требования к персоналу:

- h** Тренированные в ACLS
- h** Тренированные (и имеющие опыт) в распознавании симптомов и лечении ИМ и его осложнений
- h** ЭКГ из 12 отведений
 - 4** Умение правильно наложить электроды
 - 4** Умение передать ЭКГ (сотовая связь или другие средства передачи)
 - 4** Предварительная интерпретация (с помощью компьютера)
- h** Заполнение проверочного списка противопоказаний
- h** Умение обеспечить в/в доступ и начать внутривенное введение лекарства

Требования к программам по догоспитальному тромболизису в исполнении парамедиков

- h** Административные требования:
- h** Одобрение и поддержка администрации
- h** Централизованное обеспечение:
 - 4** Получения и интерпретации догоспитальной ЭКГ в 12 отведениях
 - 4** Возможности вербального обсуждения «проверочных листов догоспитального тромболизиса» и интеллектуальной поддержки бригадам осуществляющим тромболизис

Требования к программам по догоспитальному тромболизису в исполнении парамедиков

h Реализация

- 4 Один телефон для «безврачебных» бригад
- 4 Специально освобожденная команда врачей, способная ответить по телефону в течение 3-5 минут
- 4 Устройства для регистрации, передачи и интерпретации ЭКГ
 - Сотовая связь – звонок на факс или прямая передача на экран компьютера
- 4 Анализ показаний и противопоказаний
- 4 Получение одобрения и начало лечения

Тромболизис при ИМ: Сопутствующее лечение на догоспитальном этапе

- h Аспирин
- h Клопидогрель (300 или 75 мг)
- h Антикоагулянт (оптимально – не требующий внутривенной инфузии)

Догоспитальный тромболизис

«Если бригада СМП имеет возможность мониторингового контроля за ритмом сердца и проведения электрической кардиоверсии, ТЛТ **следует** начать на догоспитальном этапе в машине СМП. При этом сокращение времени задержки до начала лечения в среднем на 1 час позволяет дополнительно снизить вероятность летального исхода за время госпитализации на 17%.»