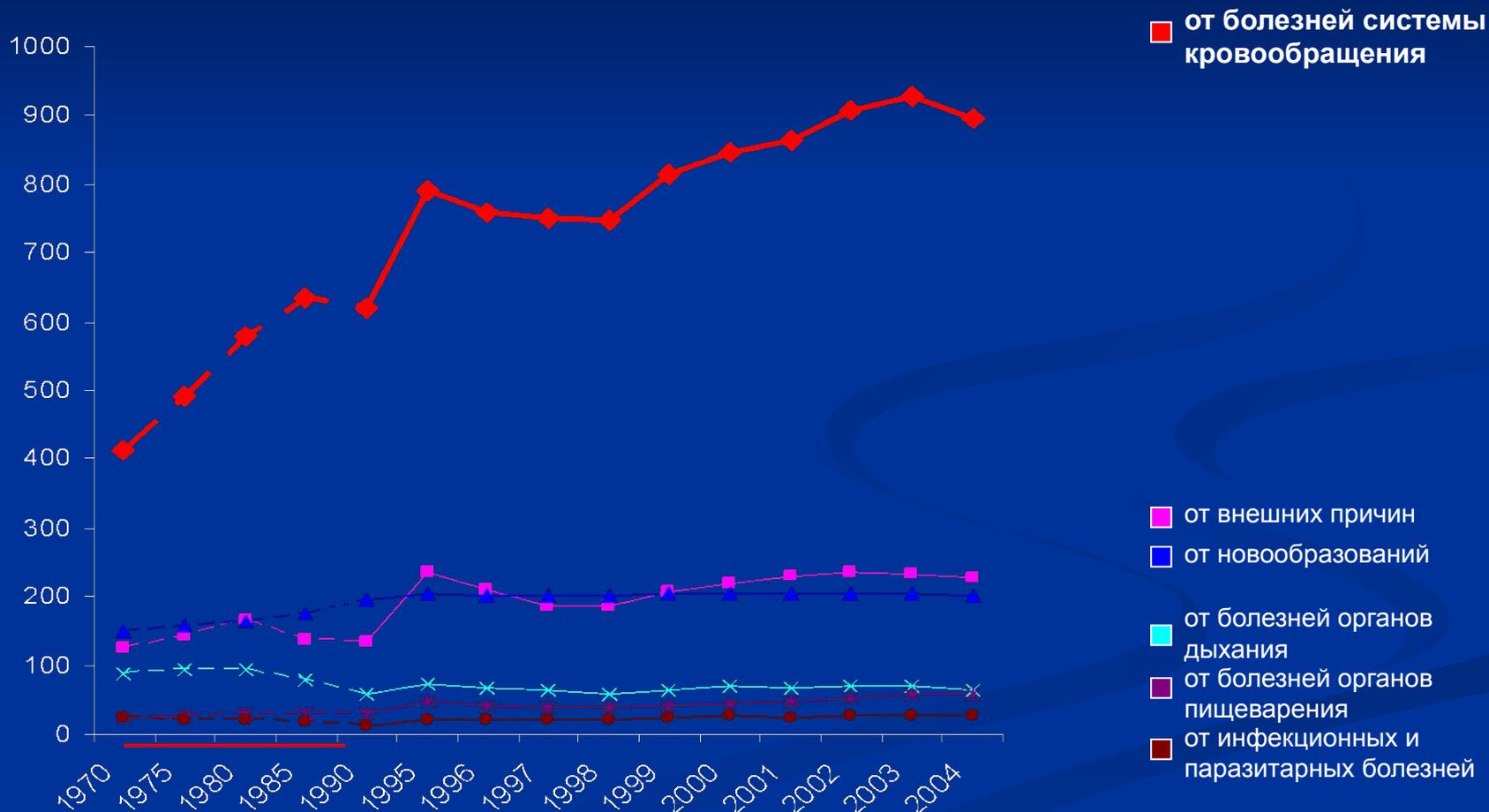


**Тромболитическая терапия
острого инфаркта миокарда с
подъемом сегмента ST**

**И.В.Жиров
ГОУ ВПО МГМСУ**

Сердечно-сосудистая смертность – главная причина смерти в России

Смертность на 100 000 человек населения



Восстановление коронарной перфузии

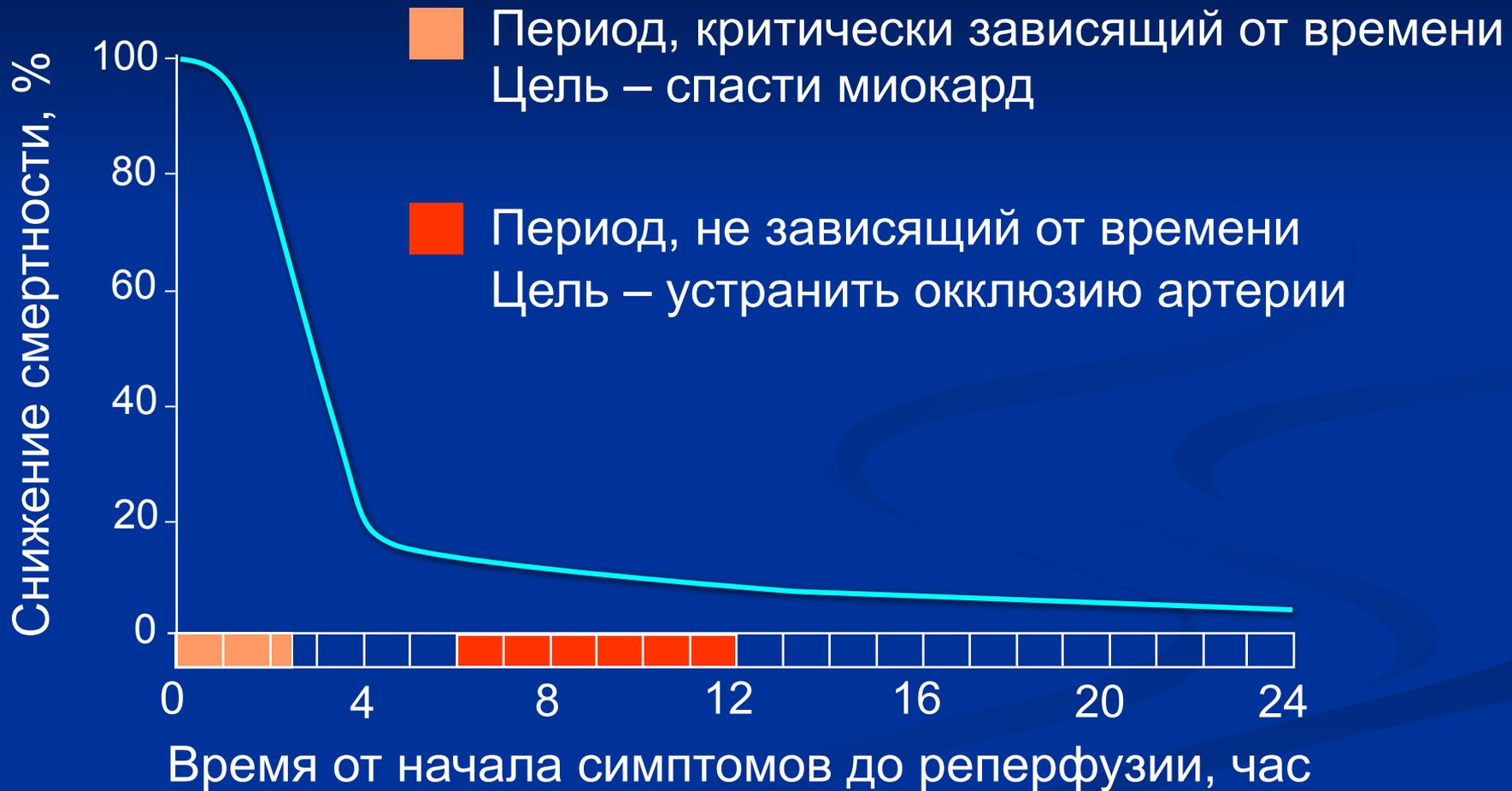
Основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия.

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

Цели реперфузионного лечения в разные сроки ИМ с ↑ ST



Показания для проведения ТЛТ

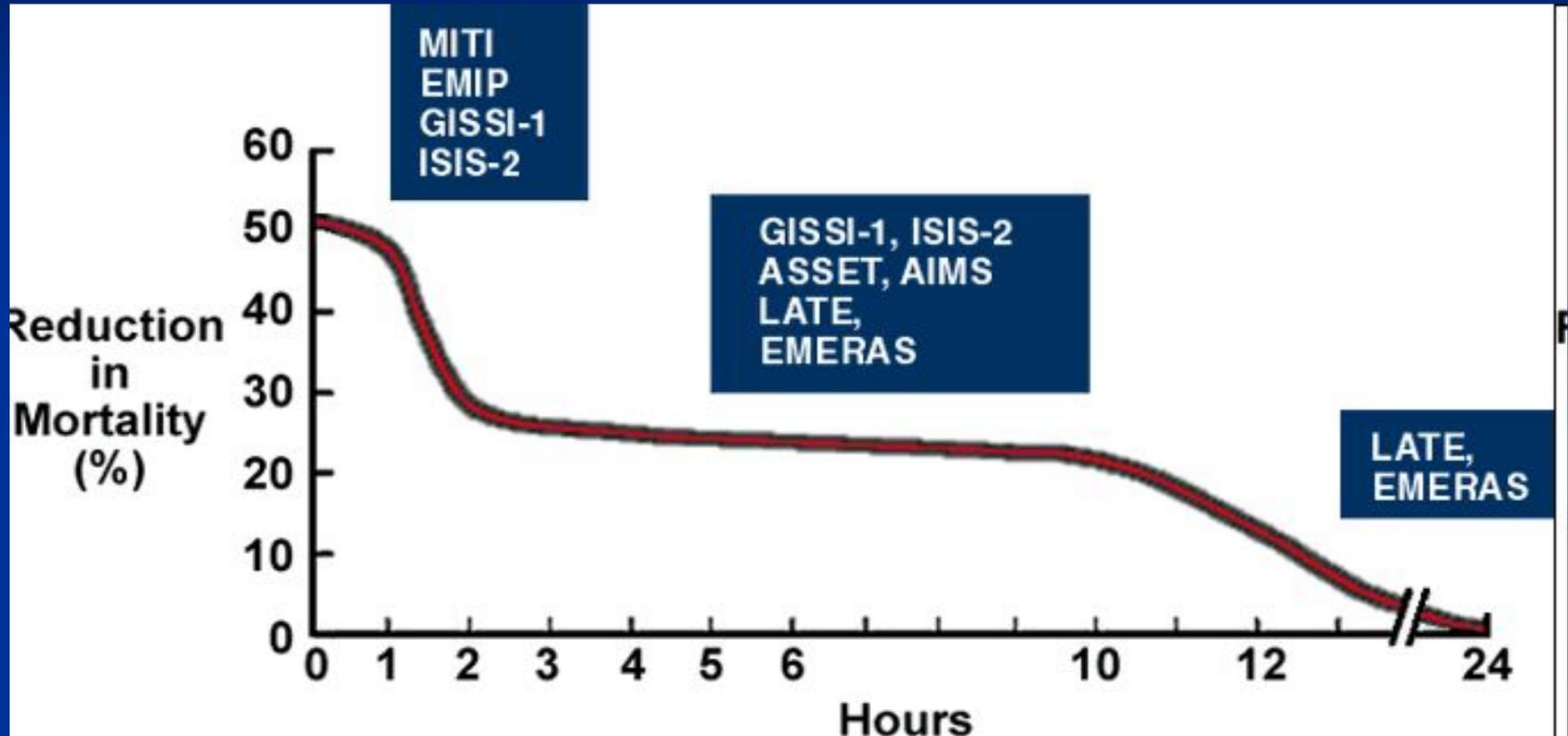
Если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов, а на ЭКГ отмечается подъем сегмента $ST \geq 0,1 \text{ mV}$, как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется блокада ЛНПГ. Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T).

Показания для проведения ТЛТ

Если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов, а на ЭКГ отмечается 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.

Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T).

Эффективность тромболизиса и время введения препарата



ТЛТ через 12-24 часа после начала СИМПТОМОВ

- Кардиогенный шок без возможности проведения реваскуляризационных процедур
- Рефрактерная ишемия миокарда у пациента с несомненным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Противопоказания для проведения ТЛТ

Абсолютные противопоказания к ТЛТ

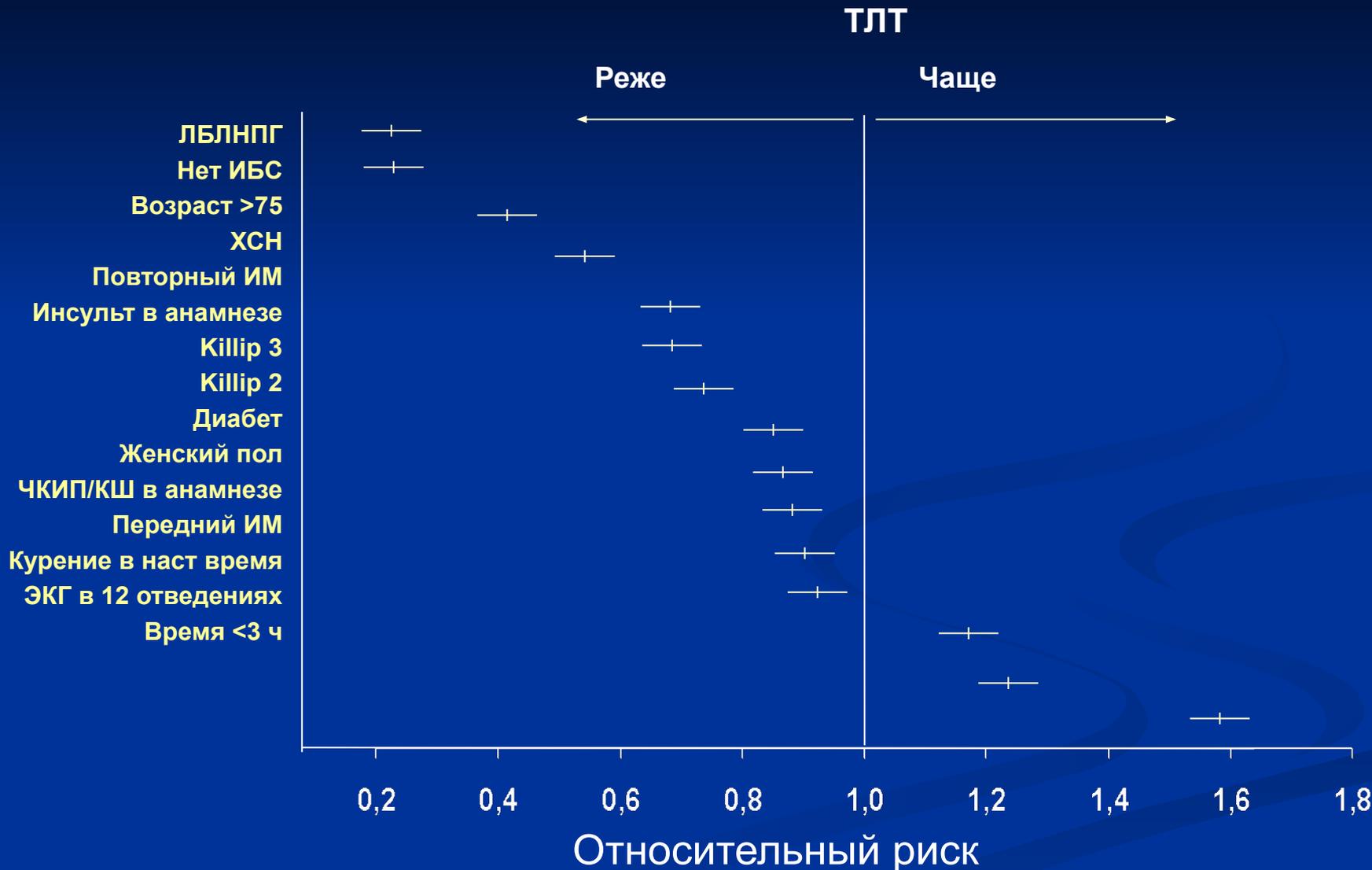
- ранее перенесенный геморрагический инсульт или НМК неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев;
- опухоль мозга, первичная и метастатическая;
- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;

Противопоказания для проведения ТЛТ

Относительные противопоказания:

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;
- АГ - в момент госпитализации – АД сис. >180 мм рт.ст., диаст. >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;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
- беременность;

Предикторы отказа от применения ТЛТ

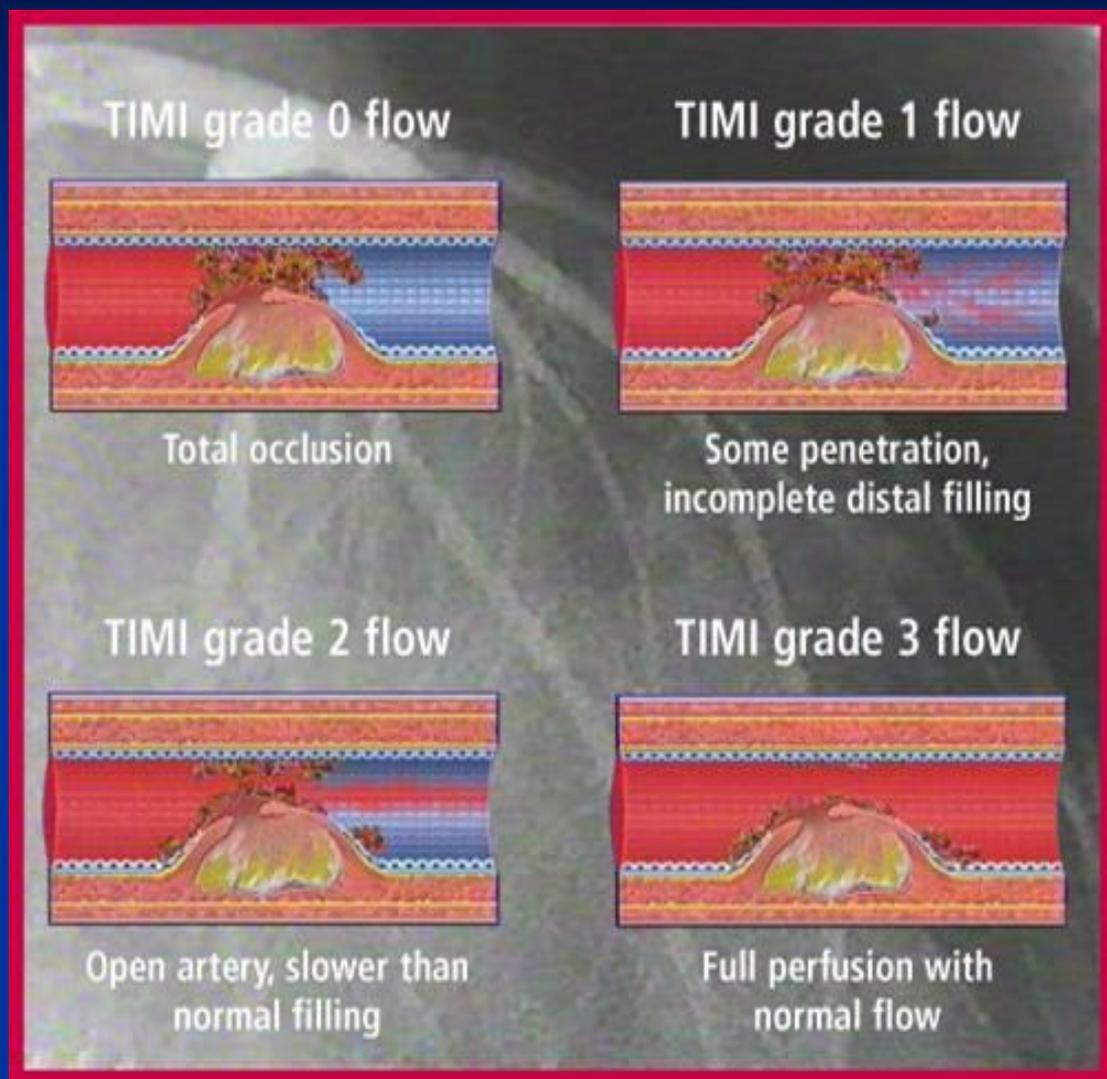


Adapted from Barron HV, et al. *Circulation*. 1998;97:1150-1156.

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 (болус в сравнении с длительной инфузией)
- Простой режим дозирования
- Хороший прогноз в долгосрочном периоде
- Экономия ресурсов (финансовых, трудовых, бюджетных)

Оценка степени восстановления кровотока по шкале TIMI



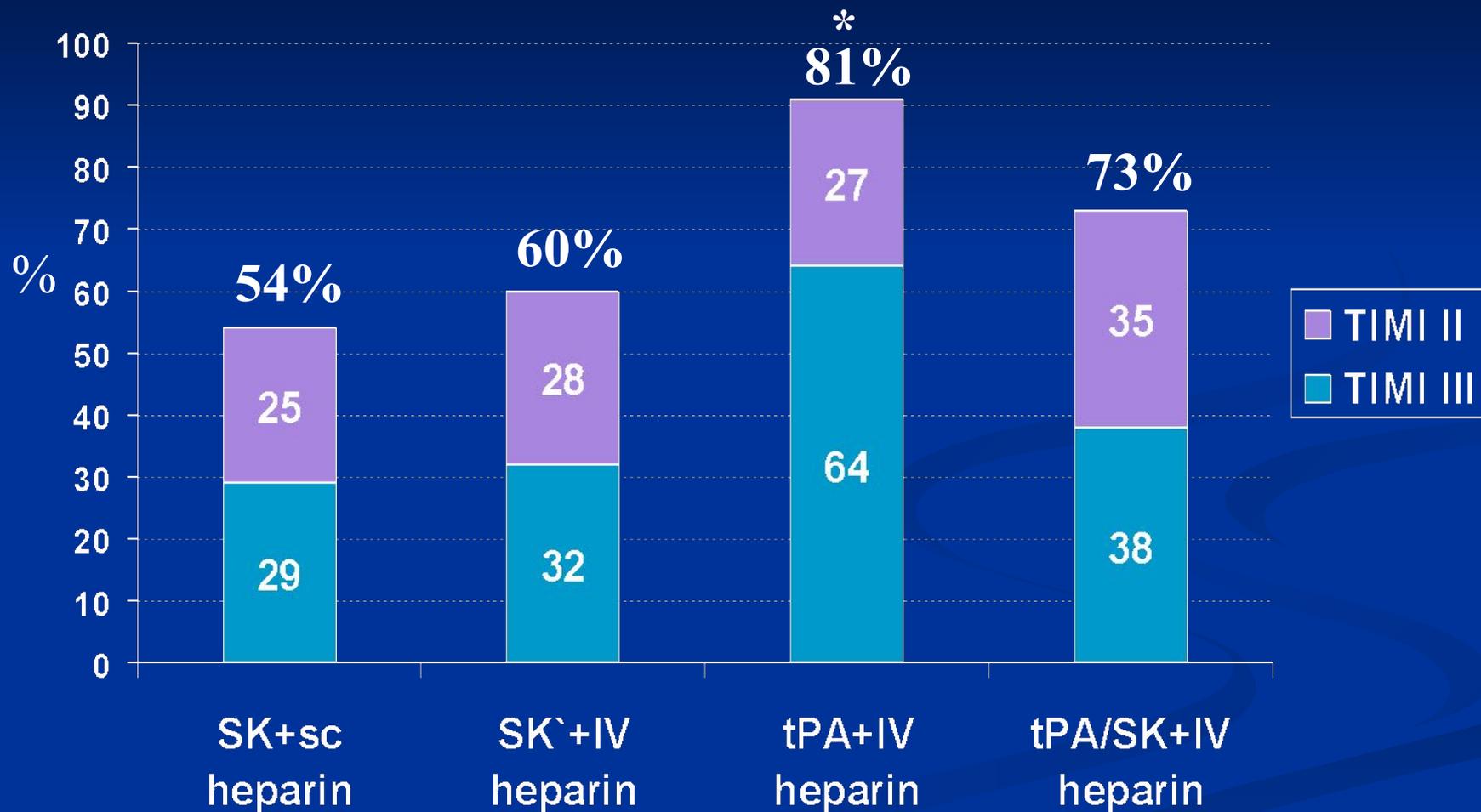
**Кровоток TIMI Grade 2/1/0
Смертность: 7%**

**Кровоток TIMI Grade 3
Смертность: 3.7%**

Тромболитические препараты-2008

| | |
|--|--|
| Метализе <i>тенектеплаза</i> | Единственный разовый болюс Доказанная эквивалентность с альтеплазой (rt-PA) + Улучшенный профиль безопасности |
| Актилизе <i>альтеплаза, rt-PA</i> | «Золотой стандарт» до 2000 года, лучшие результаты снижения летальности в период до 5 лет после ИМ, болюс + инфузия 90 минут |
| Пуролаза <i>рекомбинантная проурокиназа</i> | Не антигенна, как и rt-PA. проходимость КА и летальность = СК, при более высокой частоте ВЧК |
| Стрептокиназа | Уступает по результатам проходимости КА и летальности, антигенен, нельзя назначать повторно, <i>доступен по цене</i> |

Алтеплаза достоверно больше чем СК открывает коронарные артерии



GUSTO-Angiographic Investigators, N Engl J Med 329 (1993) 1615

«Поздний тромболизис»

- **Терапия = 6-12 часов после начала симптомов**
 - исследование **LATE** показало 27% снижения летальности при лечении алтеплазой (**Актилизе**) в промежутке времени **6-12** часов
 - исследование EMERAS со **СК** показало статистически не достоверное снижение летальности на 12% при такой же задержке времени.
- **Тромбы, устойчивые к другим тромболитикам**
 - В случаях отсутствия эффекта после терапии **СК**, последующее **назначение алтеплазы (Актилизе)** позволяло добиться адекватной реперфузии у **57%** этих же больных.

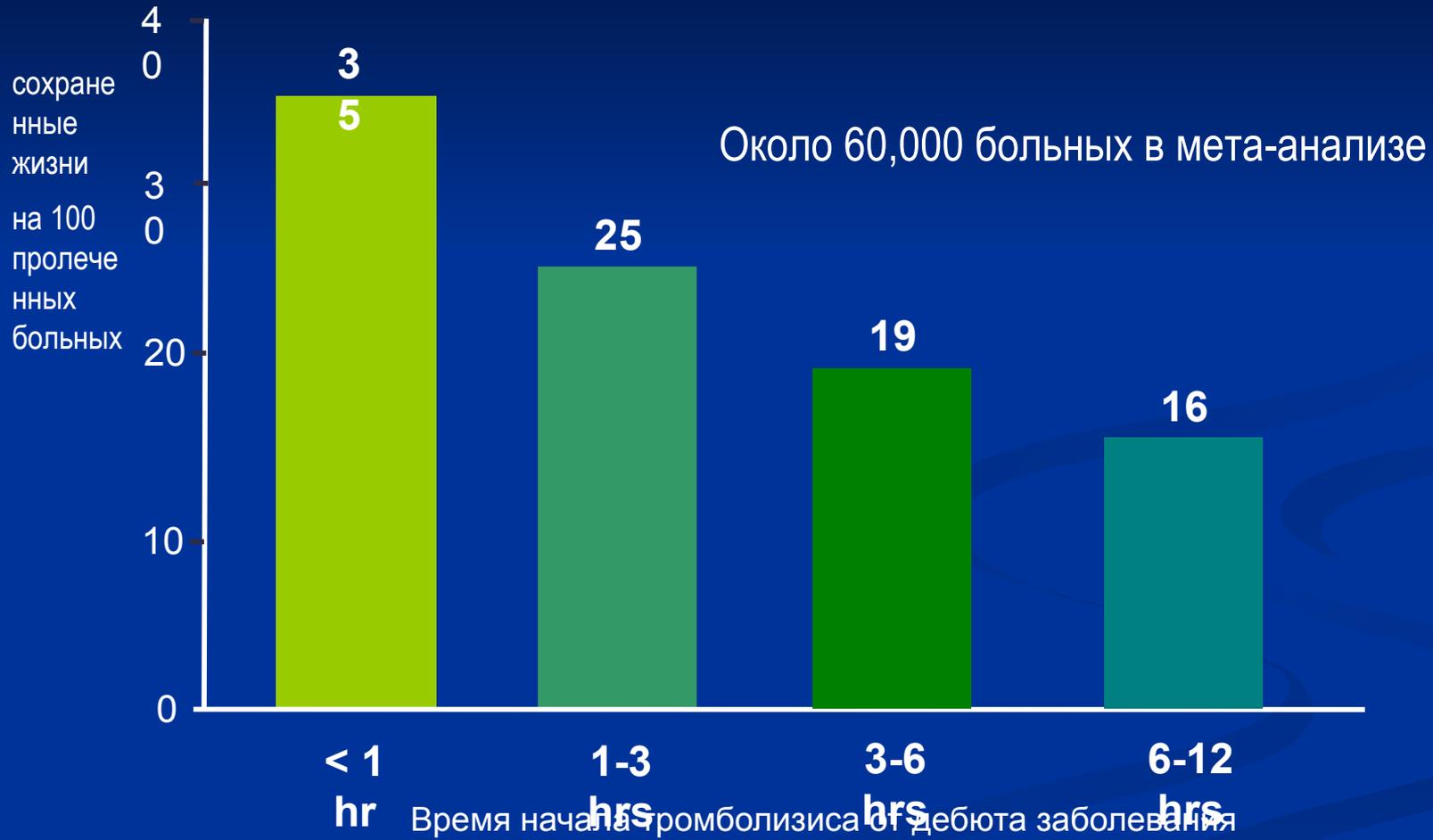
Какие факторы наиболее важны при выборе дозы тромболитика?

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

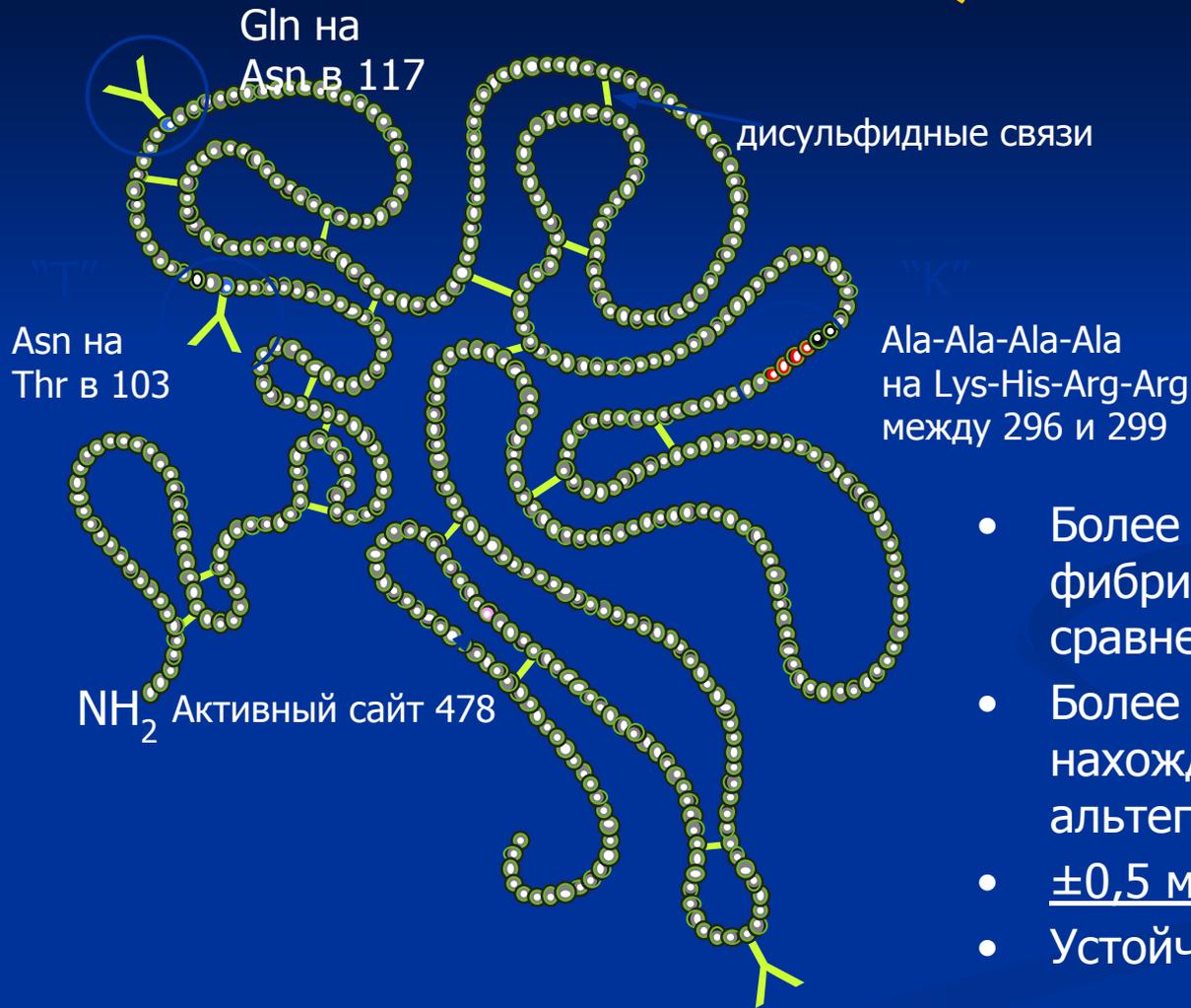
Какие факторы наиболее важны при выборе дозы тромболитика?

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)

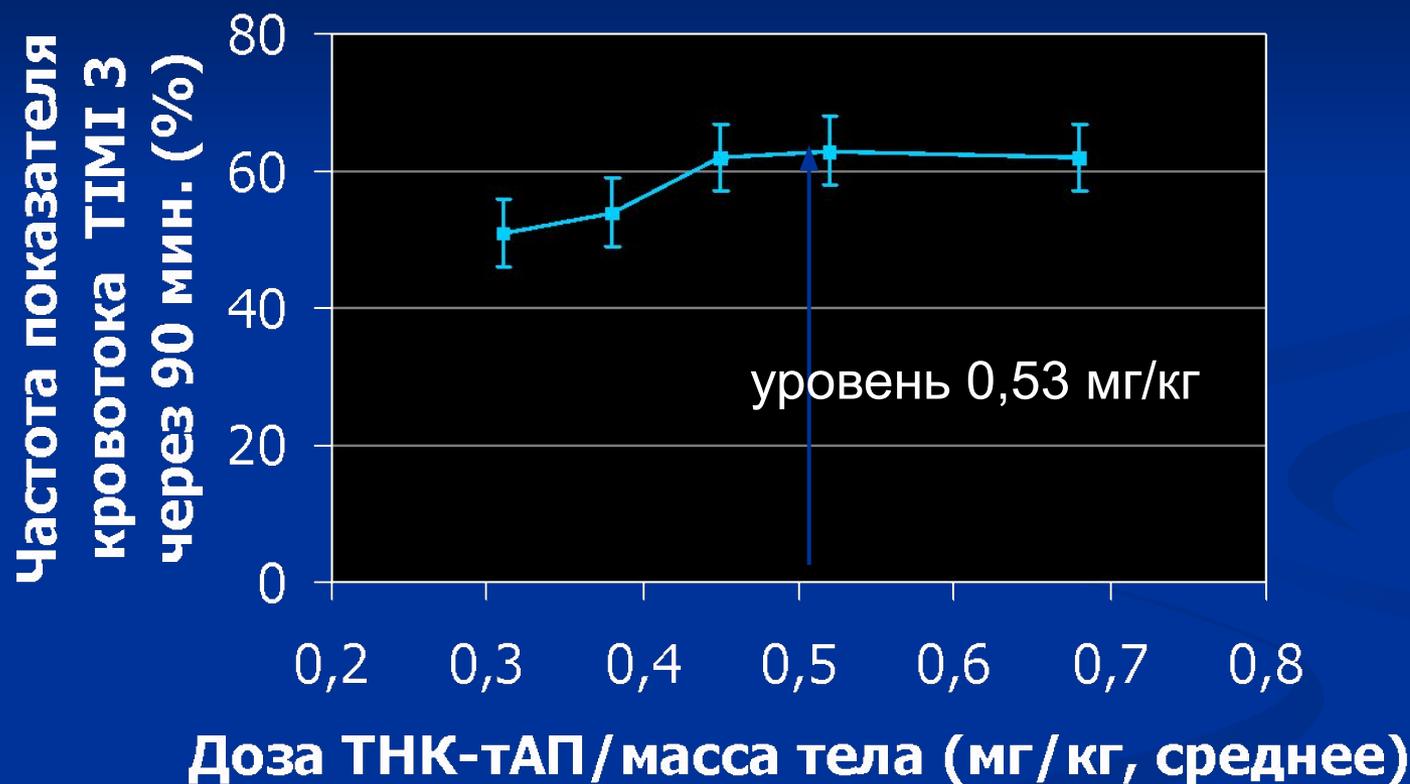


Тенектеплаза (Метализе™)



- Более выражена фибриноспецифичность по сравнению с альтеплазой
- Более длительный период нахождения в плазме, чем у альтеплазы (20 мин и 4-6 мин)
- ±0,5 мг/кг **однократный** болюс
- Устойчивость к ИАП-1 !

ТІМІ 10В: ефективність розчинення тромба при допомозі тенектеплази



ASSENT-1 - исследование II фазы по оценке безопасности нескольких доз тенектеплазы, вводимых в виде одного болюса больным с острым инфарктом миокарда

- Двойное слепое проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, количество пациентов 3235.

Тромболитическая терапия

- Один болюс с фиксированной дозой тенектеплазы (30, 40 или 50 мг) вводился за 5-10 секунд (как и в исследовании TIMI 10B)

ASSENT-1: основные клинические исходы через 30 дней



ASSENT-1: оценка безопасности применения тенектеплазы при остром инфаркте миокарда

| | Тенектеплаза 30 мг (n=1705) | Тенектеплаза 40 мг (n=1457) | Тенектеплаза 50 мг (n=73) | Всего (n=3235) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Все инсульты | 26 (1,5%) (1,0-2,2) | 22 (1,5%) (0,9-2,3) | 0 (0,0-4,9) | 48 (1,5%) (1,1-2,0) |
| Внутричерепные кровоизлияния | 16 (0,94%) (0,5-1,5) | 9 (0,62%) (0,3-1,2) | 0 (0,0-4,9) | 25 (0,77%) (0,5-1,1) |
| Ишемические (не геморрагические) инсульты | 9 (0,5%) (0,2-1,0) | 14 (1,0%) (0,5-1,6) | 0 (0,0-4,9) | 23 (0,7%) (0,5-1,1) |
| Инфаркты головного мозга с трансформацией в геморрагический инсульт | 1 (0,1%) (0,0-0,3) | 1 (0,1%) (0,0-0,4) | 0 (0,0-4,9) | 2 (0,1%) (0,0-0,2) |
| Неустановленный тип инсульта | 1 (0,1%) (0,0-0,3) | 1 (0,1%) (0,0-0,4) | 0 (0,0-4,9) | 2 (0,1%) (0,0-0,2) |

ASSENT-2: оценка безопасности и эффективности применения тенектеплазы при остром инфаркте миокарда

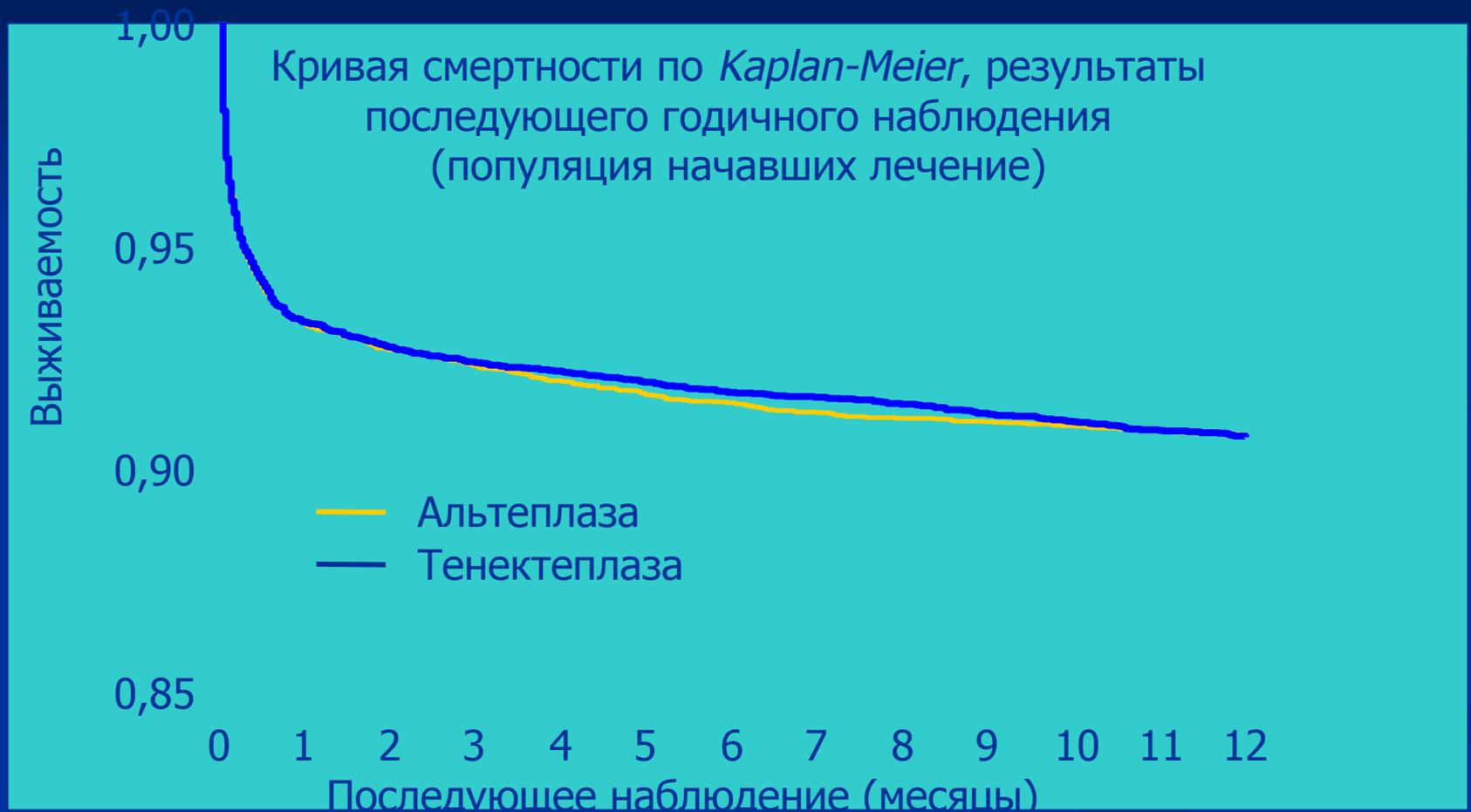
- Рандомизированное сравнение тенектеплазы при однократном болюсном введении (от 30 до 50 мг с коррекцией по массе тела) и альтеплазы при ускоренном введении у 16 949 пациентов с острым инфарктом миокарда
- 30-дневная смертность не изменилась при применении тенектеплазы по сравнению с альтеплазой
- Однако применение тенектеплазы сопровождалось выраженными преимуществами в отношении безопасности

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% | 0.93% | NS |
| Внутриб. масс.кровот. | 5.94% | <u>4.66%</u> | 0.0002 |
| Переливания крови | 5.49% | <u>4.25%</u> | 0.0002 |

ASSENT-2: результаты последующего годового наблюдения (выживаемость)



Стратегии сокращения времени до лечения

- Разъяснение преимуществ сокращения задержек и раннего обращения за помощью при первых симптомах ОИМ
- Внедрение унифицированного **протокола тромболизиса** в неотложных ситуациях
- Использование ускоренных методов диагностики и подтверждения инфаркта миокарда (интерпретация ЭКГ по телефону, телеметрические методики)
- **Тромболизис на догоспитальном этапе** с помощью обученного персонала первого звена неотложной помощи

ASSENT-3 PLUS - первое крупное рандомизированное исследование с целью оценки возможности проведения и эффективности догоспитального тромболизиса

- Проспективное рандомизированное многоцентровое исследование, 1643 пациента.
- Исследование сравнивало назначение тенектеплазы на догоспитальном этапе с двумя группами пациентов в исследовании ASSENT-3, когда лечение полной дозой тенектеплазы проводилось в стационаре.

Проведение тромболизиса на догоспитальном этапе сокращает время от появления симптомов до начала лечения



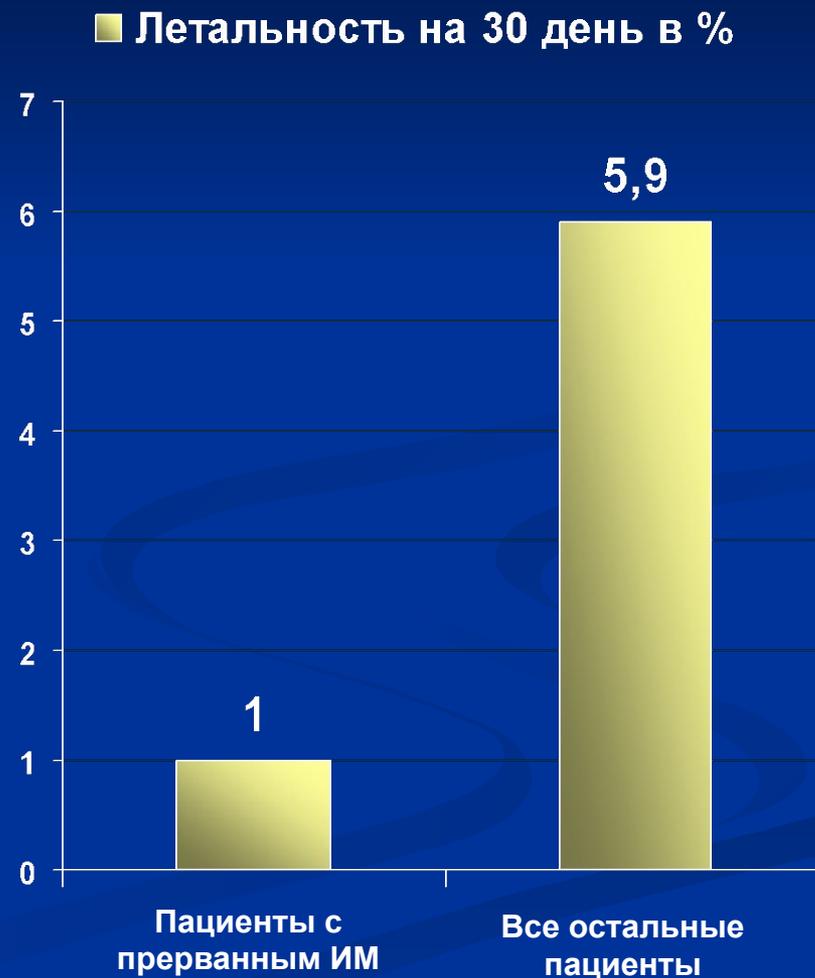
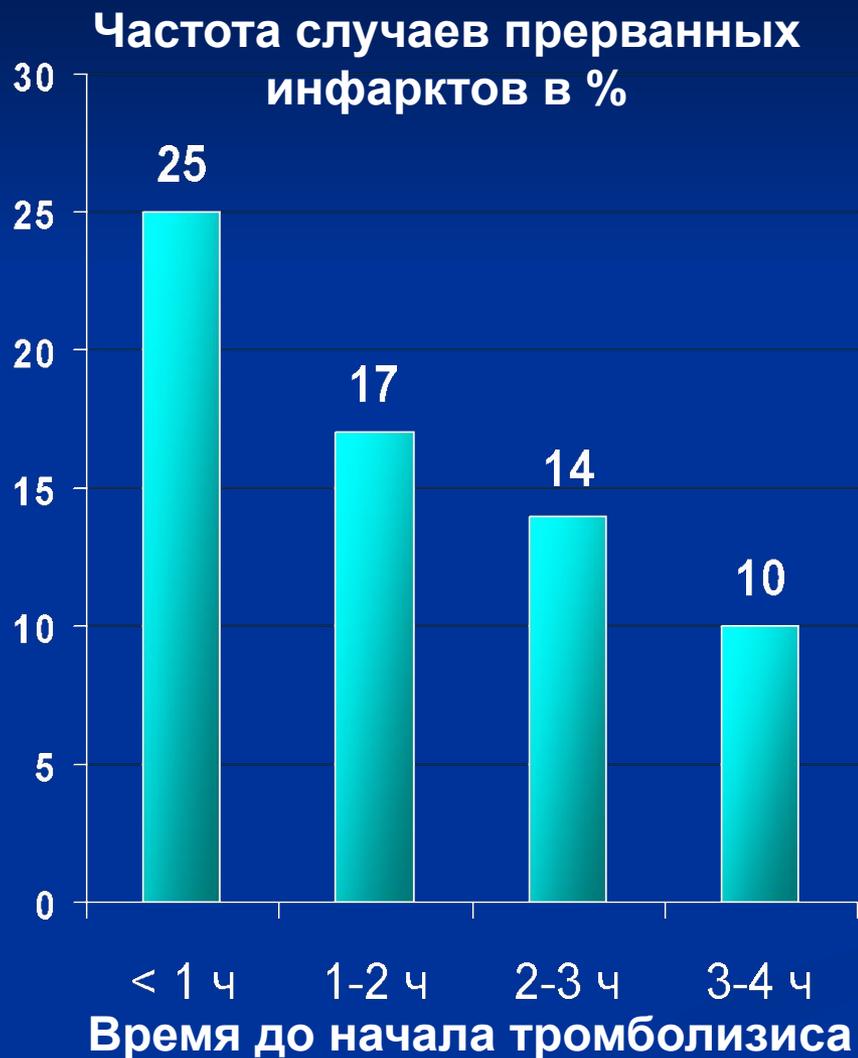
«Прерванный инфаркт миокарда»

Aborted myocardial infarction

Прерванный инфаркт миокарда – полное отсутствие или незначительная зона некроза миокарда после ишемии

1. прекращение подъема сегмента ST и последующий за терапией возврат его вниз до $< 50\%$ от его исходного уровня на первичной ЭКГ
2. концентрация креатинфосфокиназы (КФК) к концу 1-х суток не превышает более чем в 2 раза ее верхнюю норму

Время до тромболизиса, частота прерванных инфарктов и летальность на 30 день в ASSENT-3



Алгоритм проведения тромболизиса на ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

- Убедитесь в том, что от начала симптомов прошло не более 6 часов:
 - Метализе® официально разрешен к применению при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST или внезапно возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса
- Убедитесь в правильности поставленного диагноза:
 - Для подтверждения диагноза достаточно выполнения стандартной 12-канальной ЭКГ, которую интерпретируют на месте или передают по телефону в клинику для консультации со специалистом и принятия решения о ТЛТ с помощью Метализе®
- Убедитесь в отсутствии у больного абсолютных противопоказаний к тромболизису при ИМ

Противопоказания для проведения тромболизиса на ДОГОСПИТАЛЬНОМ этапе

- При наличии пептической язвы в анамнезе симптомы должны отсутствовать в течение 6 месяцев.
- Любые травмы за последние недели или крупные хирургические вмешательства за последние месяцы.
- Отсутствие серьезных неврологических расстройств (инсульта, травмы головы, требующей госпитализации, операций на позвоночнике, злокачественных новообразований головного мозга или аневризм).
- Отсутствие тенденции к кровотечениям или кровопотери в недавнем (менее 2 недель) прошлом (кроме менструации).
- Прием варфарина.
- Артериальное давление должно быть ниже 160 мм рт.ст.

Методика введения Метализе

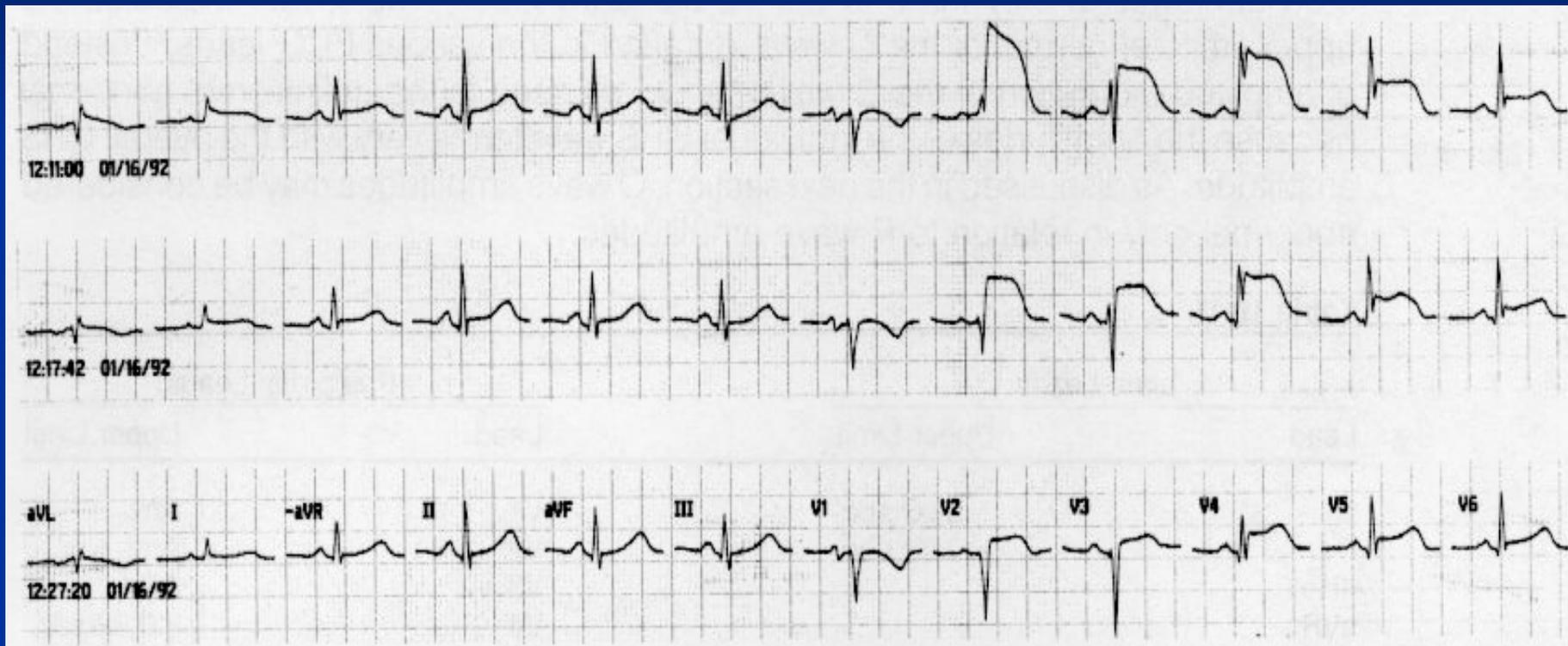
- Требуемая доза должна вводиться однократно, внутривенно, в виде болюса, в течение 5-10 секунд
- Для применения МЕТАЛИЗЕ® может быть использован ранее установленный венозный катетер, но только в случае, если он заполнялся 0,9% раствором натрия хлорида
- Если использовался венозный катетер, то после 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

Вероятность смерти или ВЧК при ошибках в подборе оптимальной дозировки ТНК по массе тела



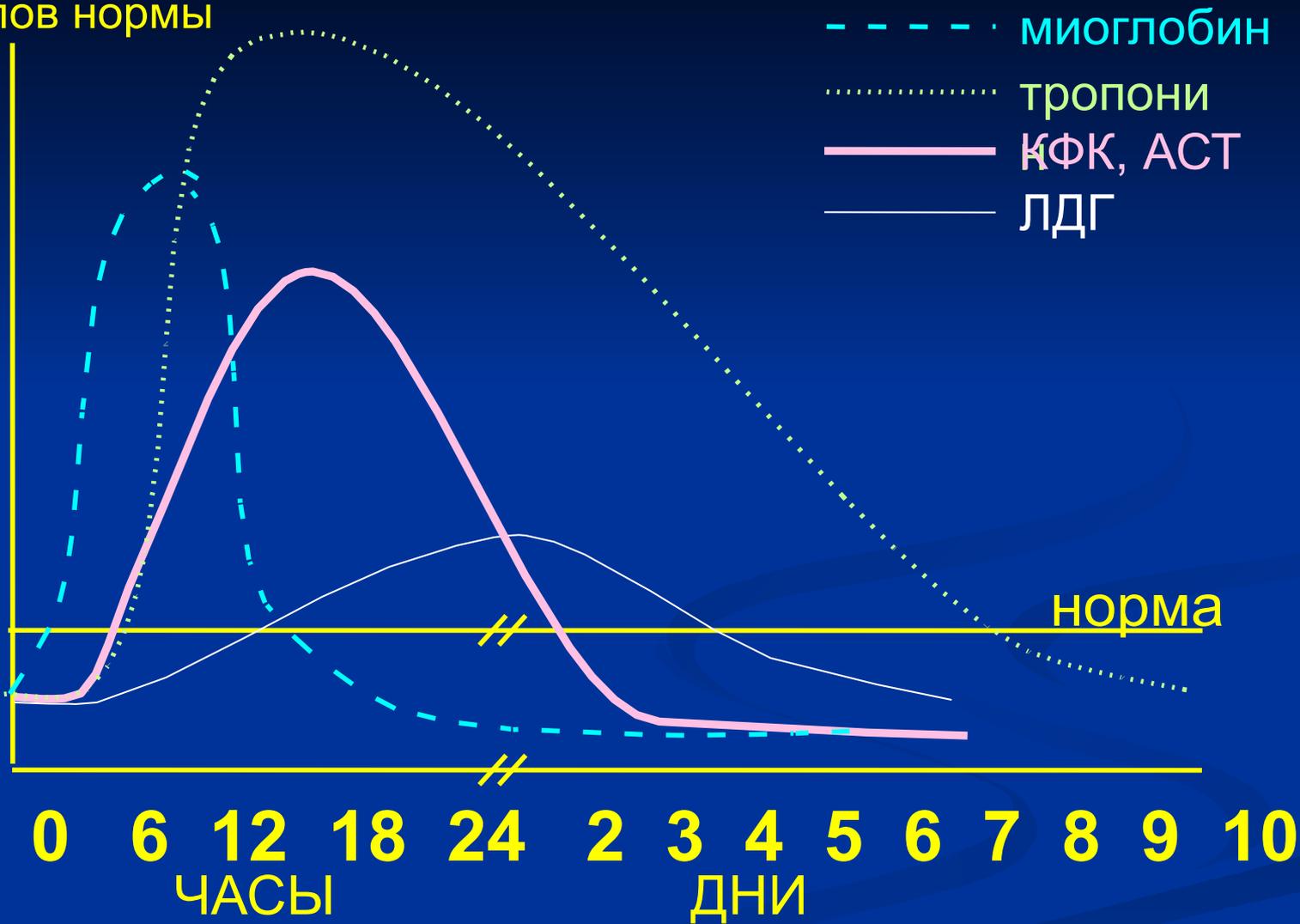
Какой самый надежный
неинвазивный критерий
успешности тромболитика?

ЭКГ БОЛЬНОГО ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА



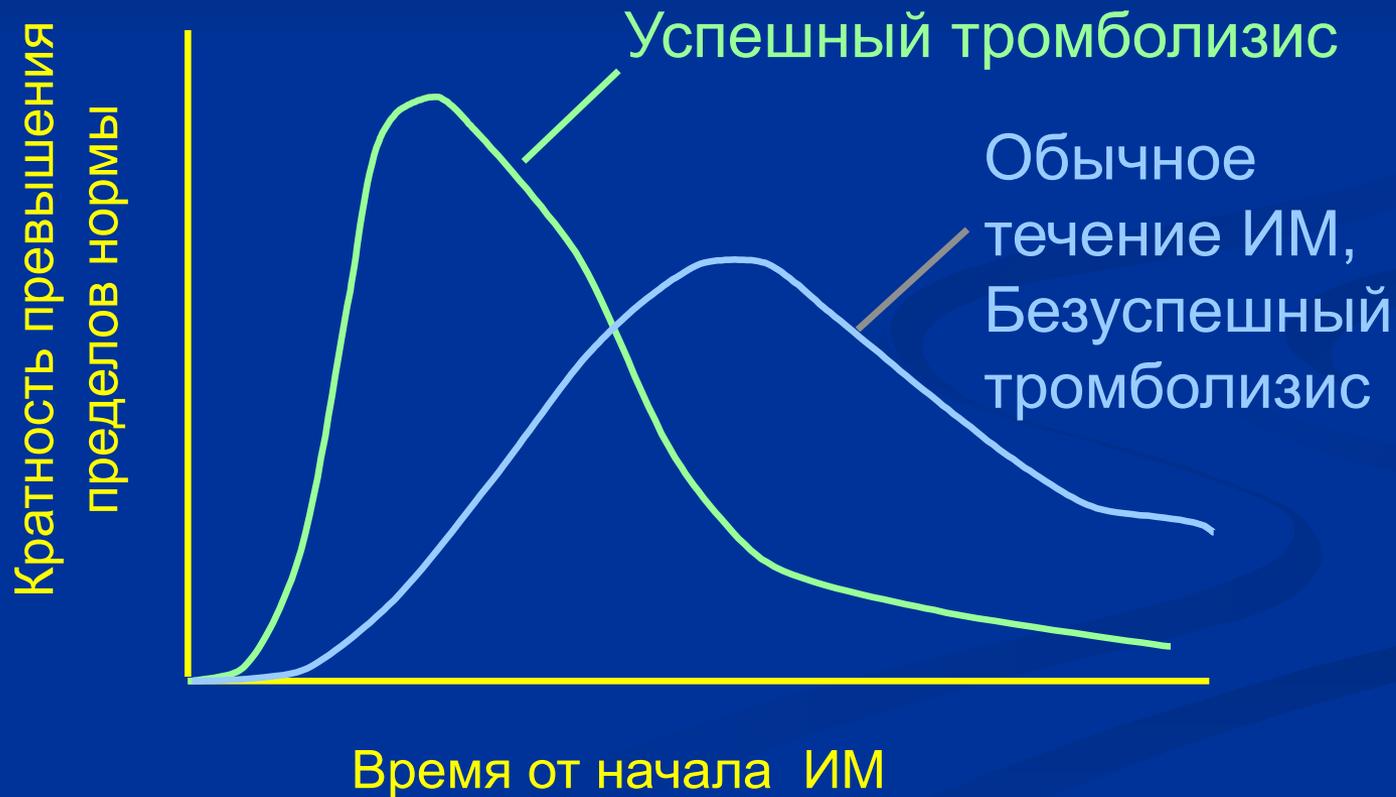
По Затеицикову Д.А.

Кратность превышения
пределов нормы



ВРЕМЯ ПОСЛЕ ИМ

БЕЛКИ МИОКАРДА ПРИ РЕПЕРФУЗИИ



Какие факторы наиболее важны при выборе дозы антикоагулянта?

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

Антитромботическая стратегия после тромболизиса

1. **Аспирин** – нагрузочная доза 165-325 мг, затем по 75-150 мг/сут неопределенно ДОЛГО
2. **Клопидогрел** – нагрузочная доза 300 мг (75 мг у пациентов старше 75 лет), затем по 75 мг/сут первые 4 недели
3. **Блокаторы ГП IIb/IIIa** – только при инвазивной стратегии лечения

Антитромботическая стратегия после тромболизиса (2)

- **НФГ** - В/в болюс 60 МЕ/кг (не более 4000 МЕ), далее инфузия со скоростью 12 МЕ/кг/ч (не более 1000 МЕ/ч). Подбор дозы под контролем АЧТВ (в 1,5-2 раза выше нормы). АЧТВ определять через 3, 6, 12 и 24 ч от начала терапии. Через 6 часов после каждого изменения дозы. Длительность инфузии 24-48 часов
- **Эноксапарин** - В/в болюс 30 мг, далее п/к в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8-го дня болезни. Первые 2 дозы для п/к введения не должны превышать 100 мг. У лиц старше 75 лет начальная в\в доза не вводится. Поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки.
- **Фондапаринукс** – В/в болюс 2,5 мг; со вторых суток под кожу живота в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки до 8-го дня болезни.

ASSENT-3 исследование с целью сравнения нефракционированного гепарина 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 абсиксимаба (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

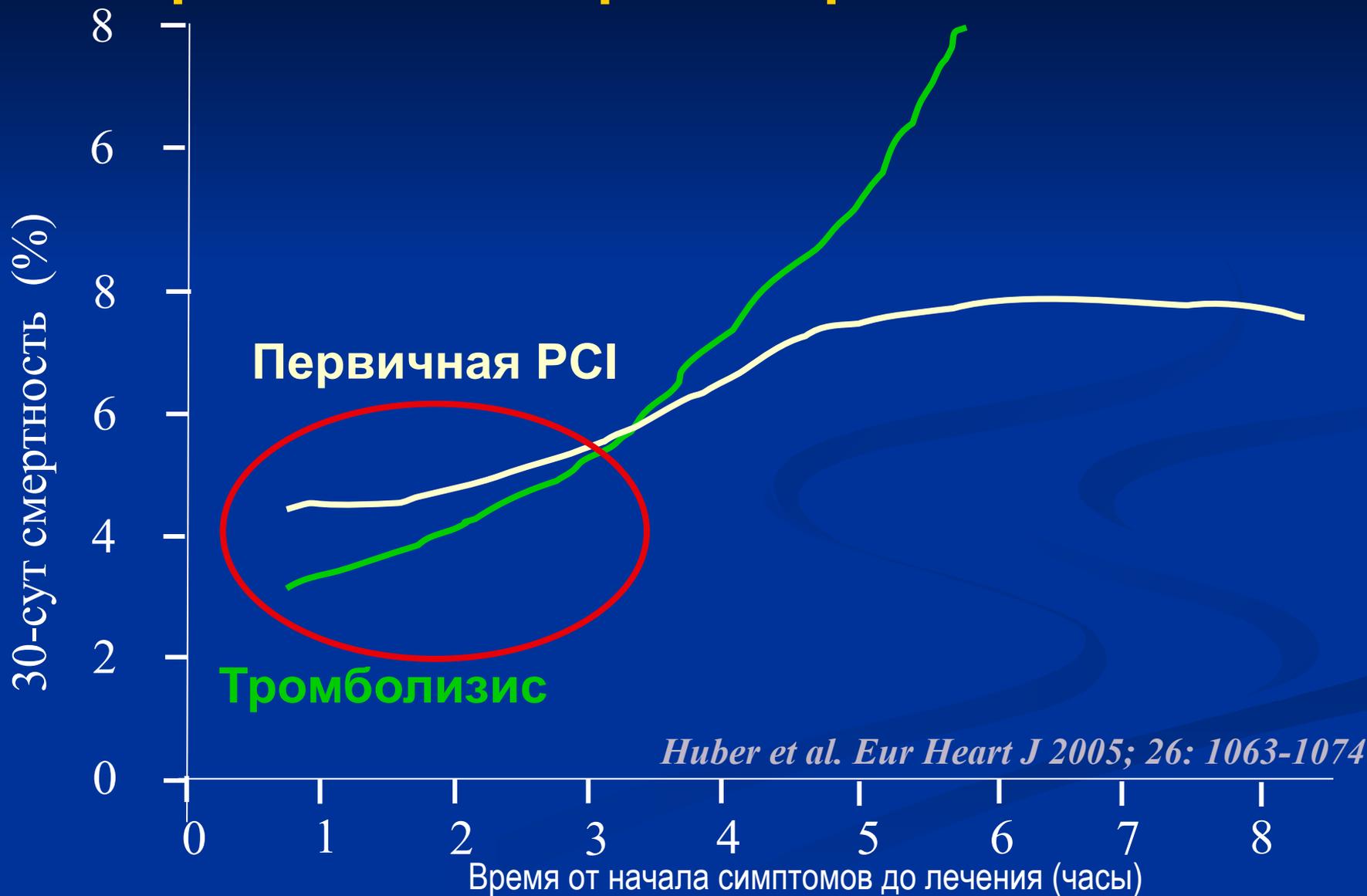
- Комбинация теноктеплазы при однократном болюсном введении и эноксапарина снижает частоту ишемических осложнений при ОИМ по сравнению с нефракционированными гепаринами.
- Комбинация ТНК плюс эноксапарин удобна в применении, при этом нет необходимости следить за свертываемостью крови.
- Исследование 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).

CRUSADE: «крестовый поход без цели»

- кому антикоагулянты назначаются
неоправданно мало?

- Женщины
- Пожилые
- Почечная недостаточность
- Сахарный диабет

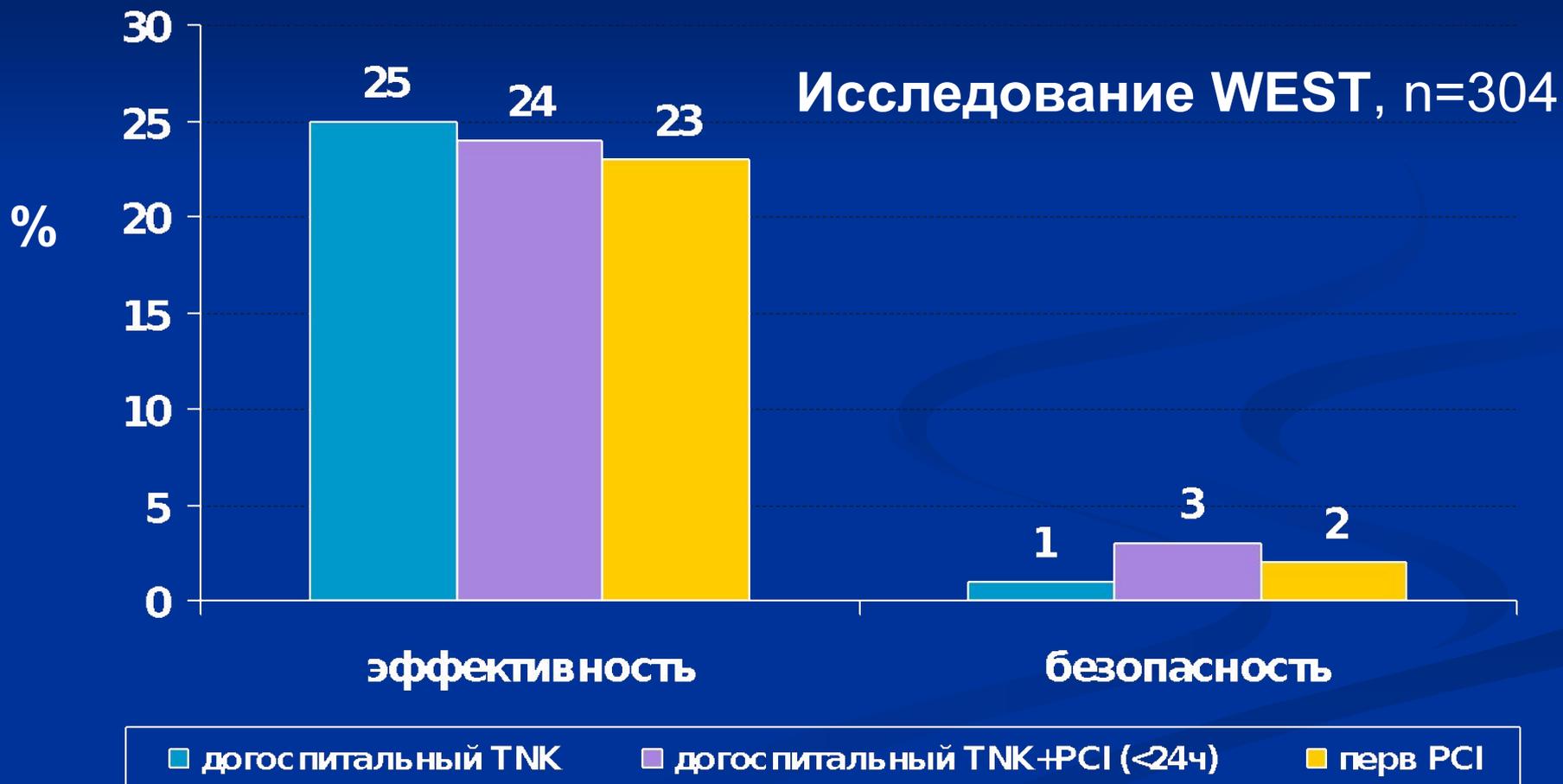
Время и смертность: первичная PCI против тромболизиса



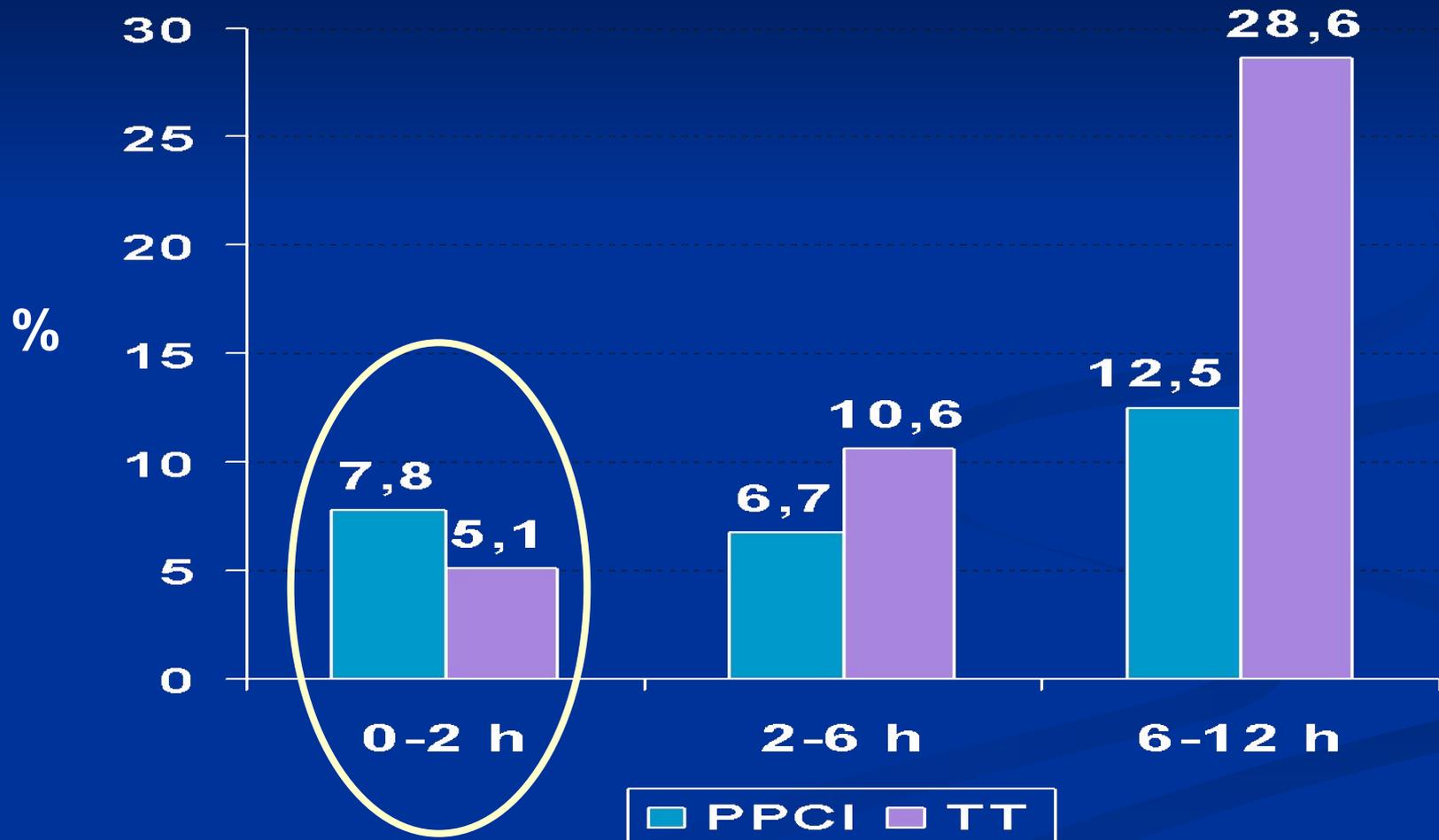
«Опытный» центр

- Режим работы 24/7
- Организованная логистика
- Пути транспортировки внутри стационара
- Оказание помощи «по требованию»
- Наличие как минимум 6 «опытных» бригад (не менее 75 процедур в год)

Догоспитальный тромболитизис в комбинации со своевременно выполненной отсроченной ПЧКВ эффективен и безопасен так же как и ПЧКВ

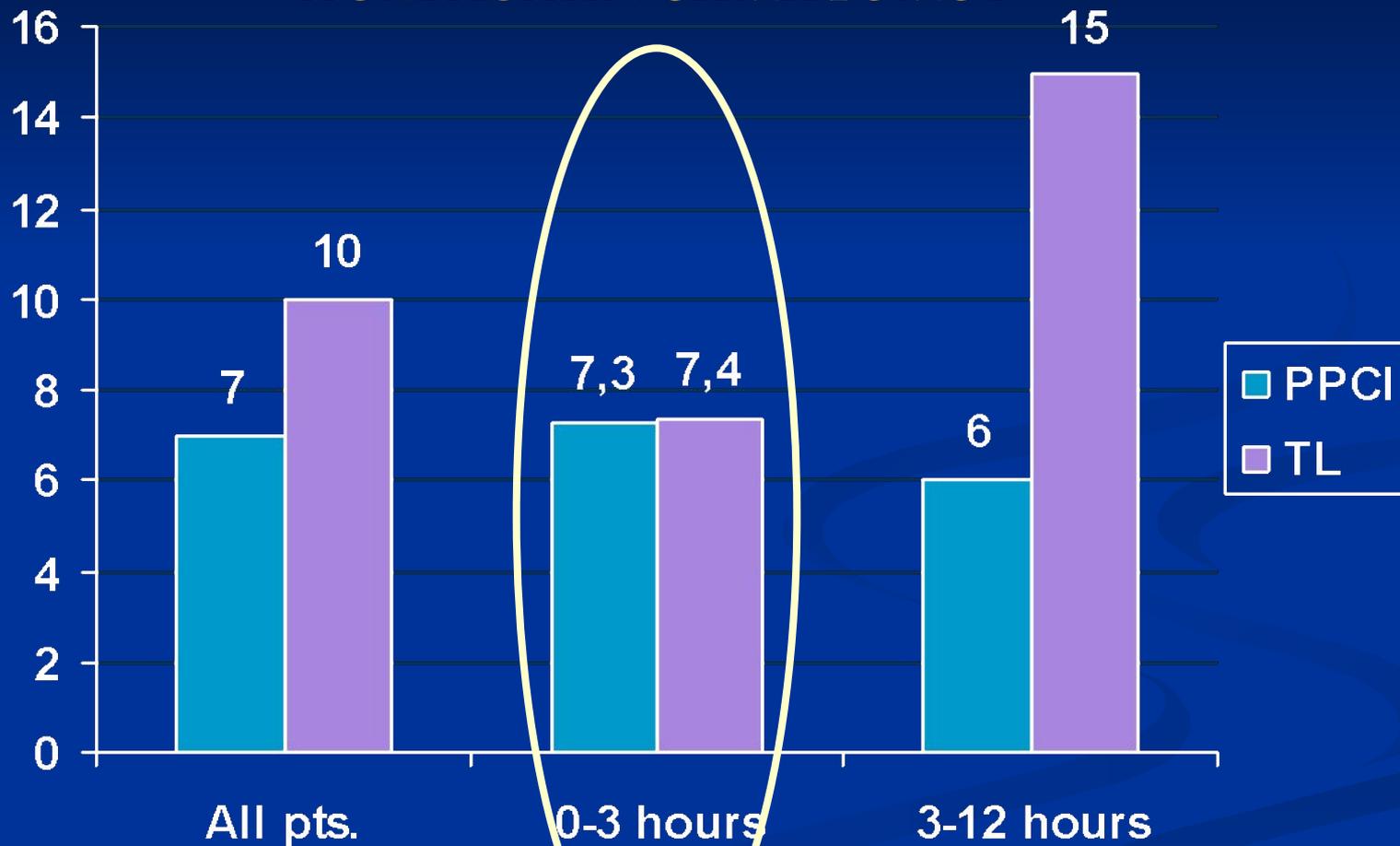


Внутрибольничная смертность и время до начала лечения, VIENNA Registry



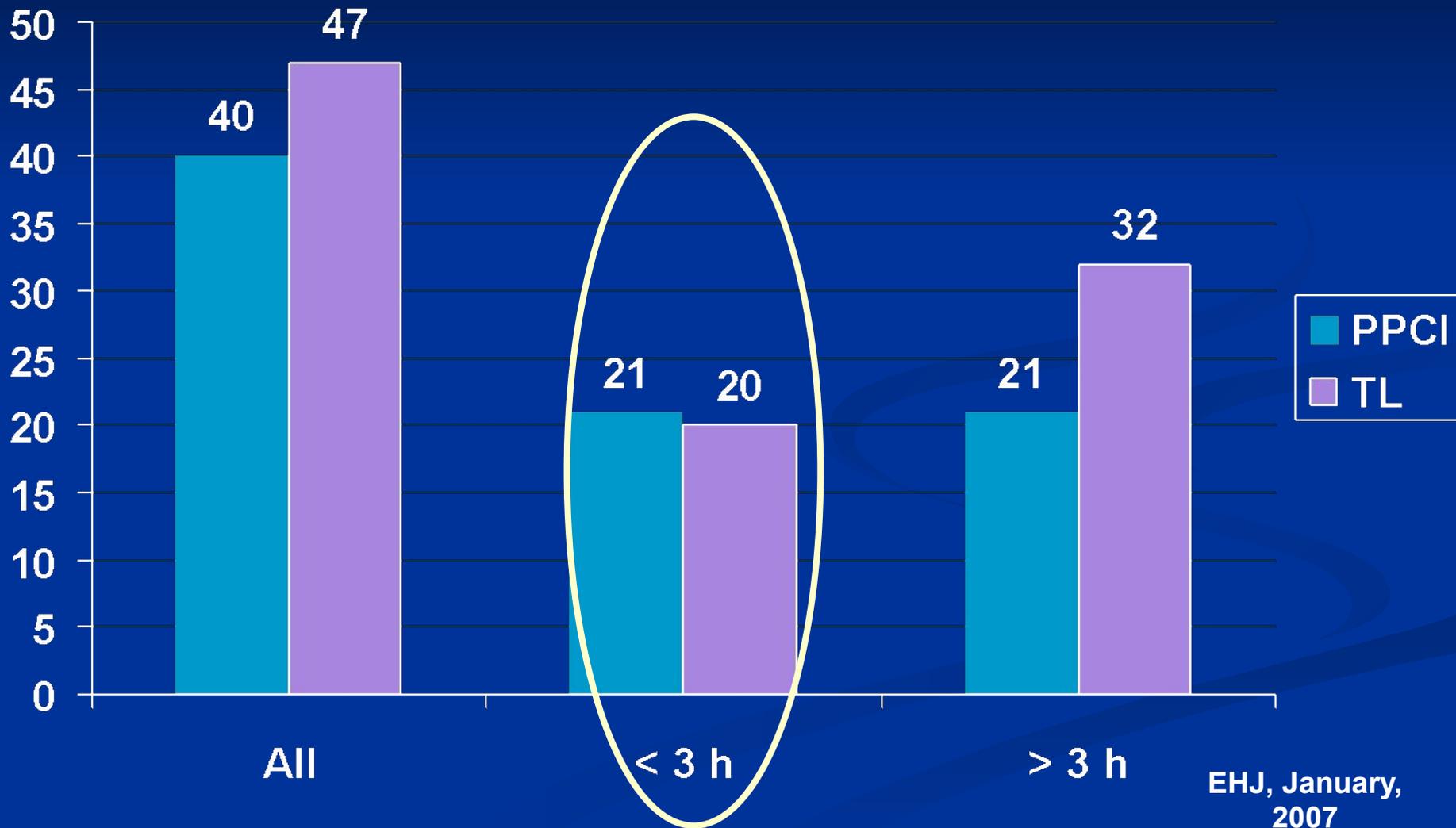
Смертность в сравнении с ПЧКВ одинакова если тромболитическая терапия проводится раньше 3 часов от момента

ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ



Долгосрочный прогноз

5-ти летние показатели смертности



ТЛТ предпочтительнее, если

- **Время с момента появления симптомов менее 3 часов**
- Невозможно выполнение ЧКИП
- Центр ангиохирургии недоступен/занят
 - Сосудистый доступ затруднен
 - Недостаточен опыт центра ангиохирургии (хирург делает менее 75 манипуляций в год, бригада – менее 36 манипуляций)
- **Задержки транспортировки**
 - Далекая транспортировка
 - Время дверь-раздутый баллон более 1 часа (в сравнении с возможностью начать ТЛТ)
- **Время дверь-раздутый баллон более 90 минут**

Что мы можем предпринять?

- Сделать строительство наибольшего количества центров ЧКП наивысшим приоритетом
- Купить больше вертолетов?
- Инвестировать больше в новые антитромбоцитарные молекулы и устройства для ЧКП?

РАННИЙ Тромболизис = Сохранение жизни!



- Вероятнее всего в обозримом будущем большинство пациентов будут получать реперфузию быстрым фибринолизисом, скорее, чем мы произведем драматические изменения в системе и методах лечения наших пациентов.

Allan M. Ross, 2006

“Эффективное и своевременное использование какого либо реперфузионного метода терапии более важно, чем выбор самого метода терапии”

ACC/AHA guidelines 2004

Инвазивная реканализация коронарной артерии



Не менее 200 ангиопластик в год, из которых 35-40 первичные.

Личный опыт оператора – не менее 75 процедур в год)

**Система догоспитального
тромболизиса Франции
создавалась более 10 лет!**

Лечение из расчета 30 минут

| | | | |
|---|---------------------------|------|------------|
| Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры | | 1 | |
| | Ацетилсалициловая кислота | 1 | 250 мг |
| | Морфин | 0,8 | 10 мг |
| Средства, влияющие на кровь | | 1 | |
| | Алтеплаза | 0,05 | 100 мг |
| | Тенектеплаза | 0,05 | 35 мг |
| | Стрептокиназа | 0,1 | 1500000 Ед |
| | Проурокиназа | 0,1 | 6000000 Ед |
| | Эноксапарин натрий | 0,4 | 80 мг |
| | Гепарин натрий | 0,2 | 5 000 Ед |
| | Клопидогрель | 1 | 300 мг |

Лечение из расчета 30 минут

| | | | | |
|--|----------------------------------|-------------|----------------|----------------|
| | Антиангинальные средства | 0,7 | | |
| | Нитроглицерин перорально | 1 | 0,5 мг | 1 мг |
| | Нитроглицерин в/в | 0,25 | 0,75 мг | 0,75 мг |
| | Гипотензивные средства | 0,8 | | |
| | Пропранолол | 0,4 | 10 мг | 10 мг |
| | Атенолол | 0,3 | 15 мг | 15 мг |
| | Метопролол | 0,1 | 15 мг | 15 мг |
| | Антиаритмические средства | | | |
| | Кордарон | 0,05 | 300 мг | 300 мг |