

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

И.В.Жиров
ФГУ РКНПК

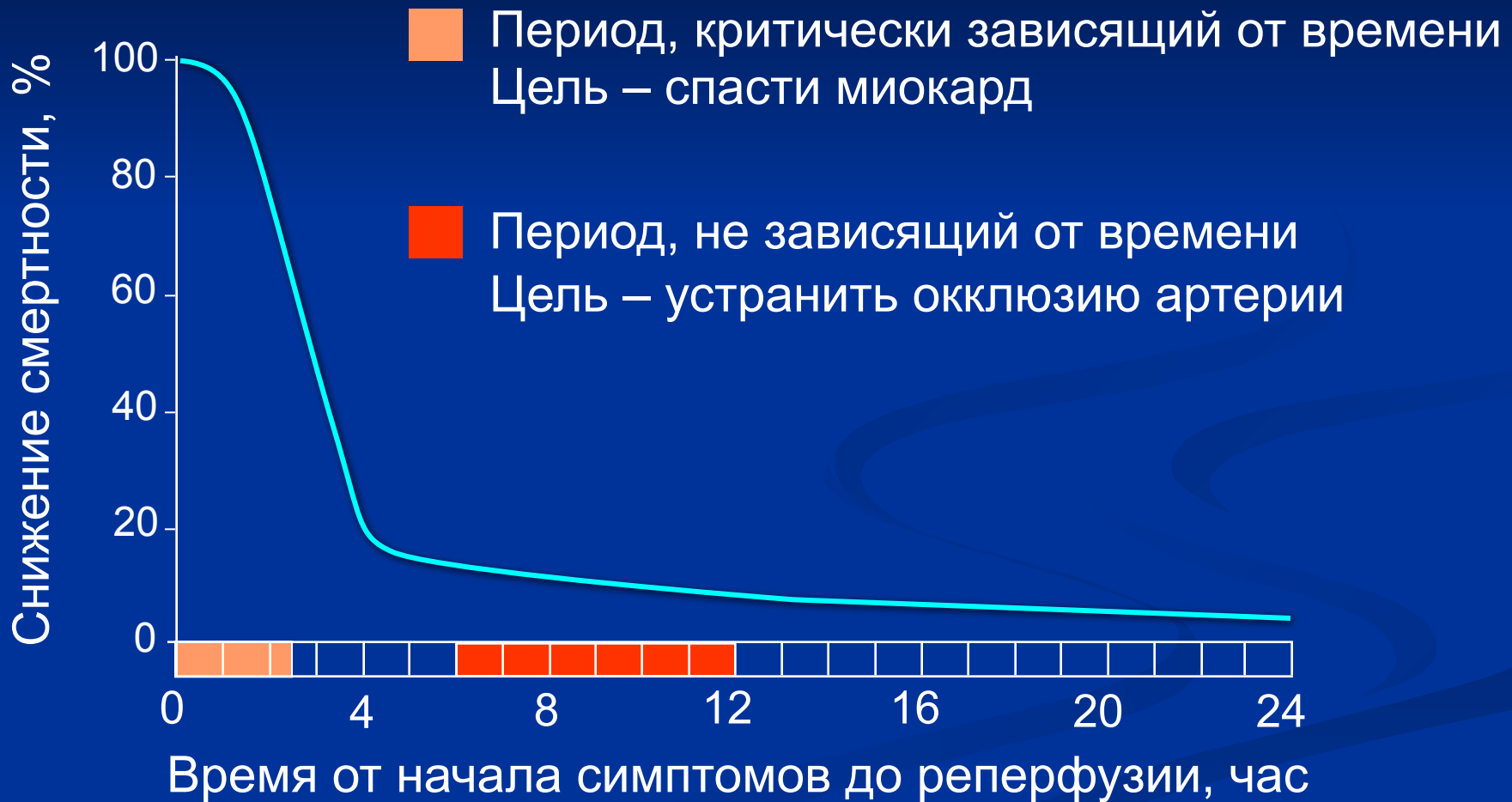
Восстановление коронарной перфузии

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

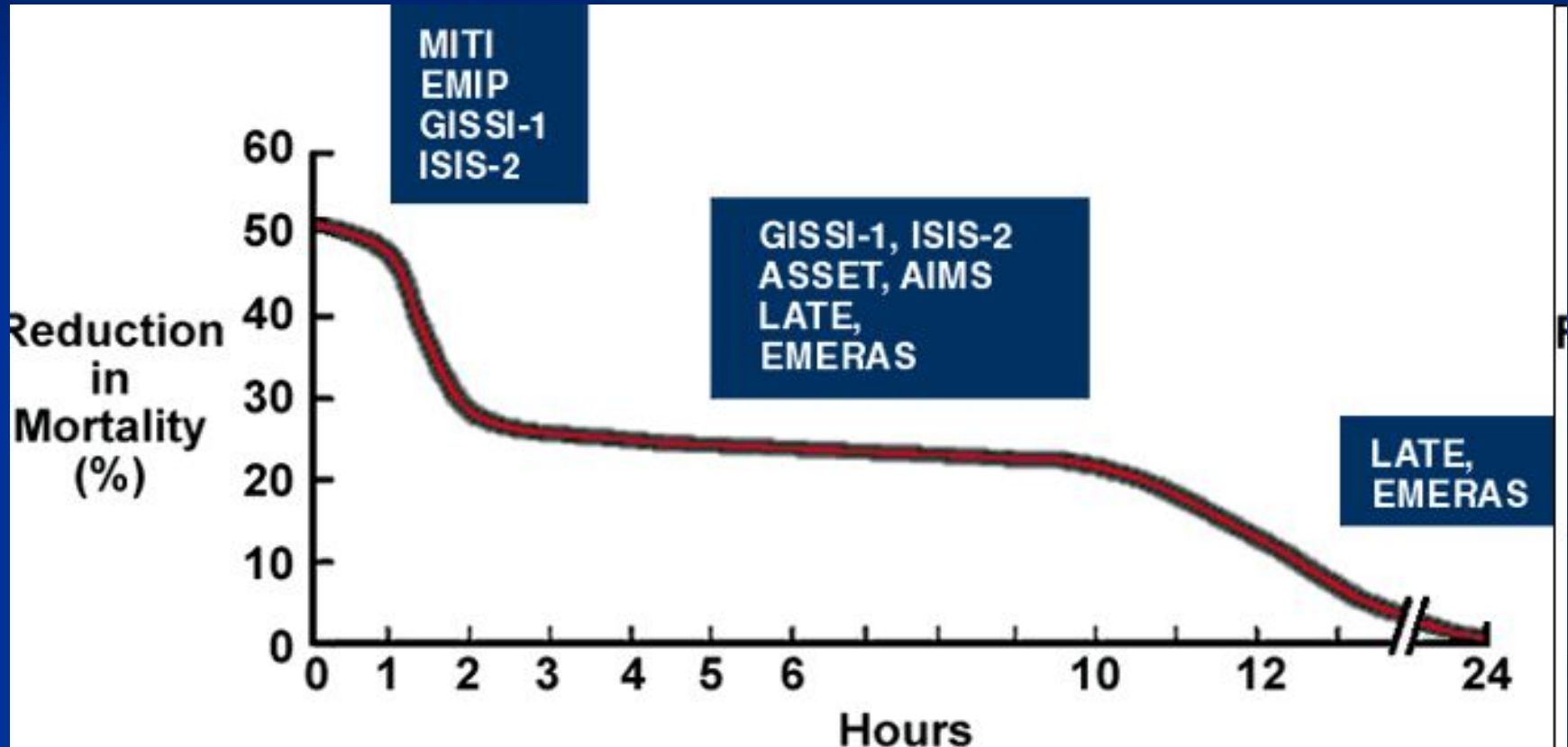
Цели реперфузионного лечения в разные сроки ИМ с ↑ ST



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).

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;

- 1) Мужчина 50 лет, руководитель отдела, впервые в жизни приступ за грудиной боли, передний инфаркт, признаков СН нет
- 2) Мужчина 79 лет, пенсионер, сахарный диабет, **ПОВТОРНЫЙ** передний инфаркт, нарушения внутрижелудочковой проводимости, СН по Киллип 3

Тромболизис при инфаркте миокарда

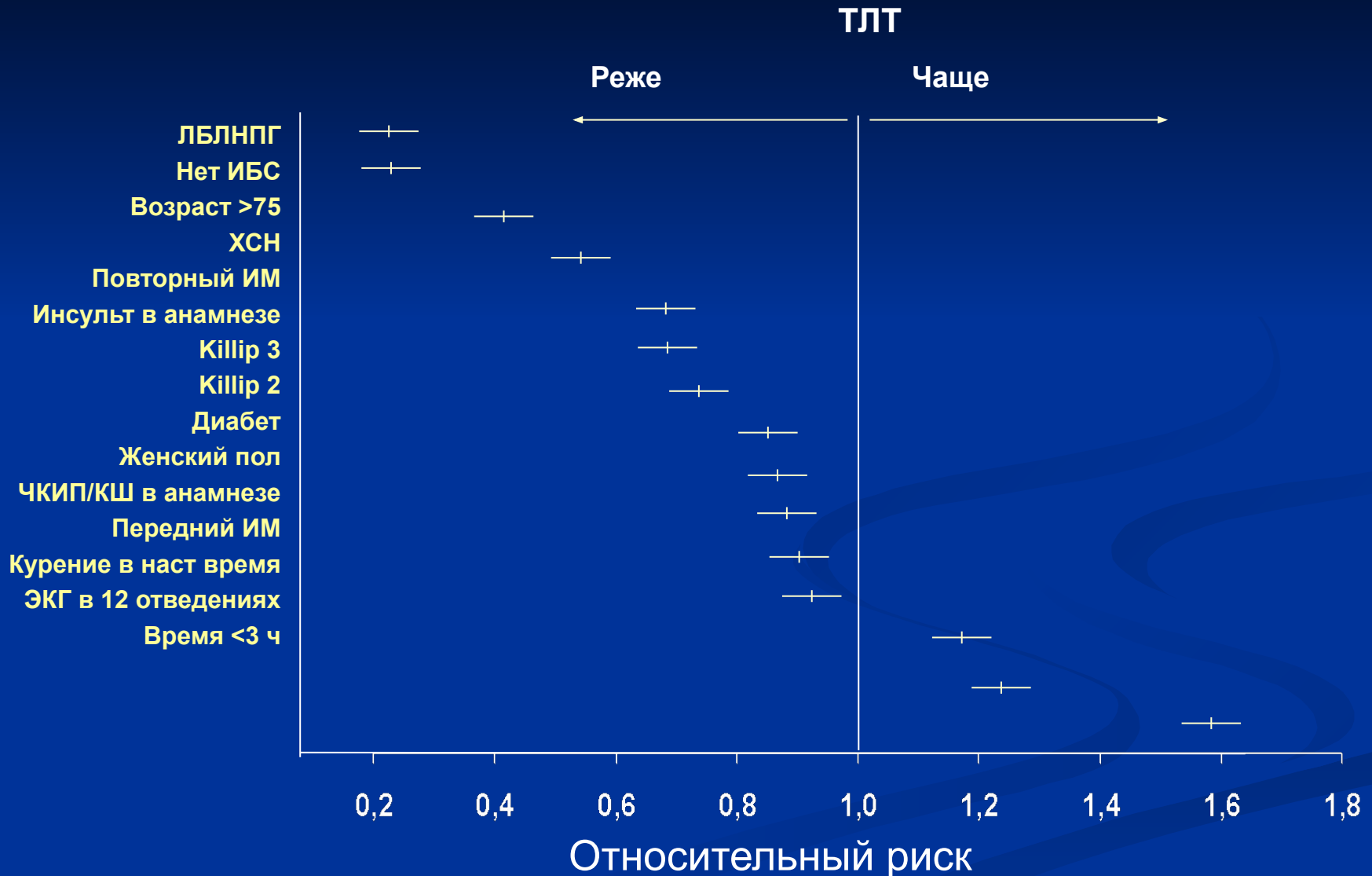
Количество факторов риска *	Суммарный сегмента ST ≥ 20 мм	Смертность в течение 1-го года (без тромболизиса), %	% снижения смертности **, когда тромболизис начат через		
			< 3 ч	3-6 ч	6-12 ч
0	нет	3,1 (1,9-5,2)	1,6	0,8	0,4
	да	4,5 (2,6-7,6)	2,2	1,1	0,6
1	нет	6,9 (4,7-10,0)	3,5	1,7	0,9
	да	9,8 (6,6-14,0)	4,9	2,4	1,2
2	нет	15,6 (11-22,0)	7,8	3,9	1,9
	да	21,3 (15-29,0)	10,6	5,3	2,7
3 и более	нет	35,2 (25-46,0)	17,6	8,8	4,4
	да	44,3 (33-56,0)	22,2	11,1	5,5

* возраст, повторный ИМ или снижение ФВ ЛЖ, передний ИМ, СН, QRS ≥ 120 мсек

** вероятный процент снижения смертности в течение года. Допущения: проведение ТЛТ на протяжении 3, 3-6, 6-12 ч от начала ИМ позволяет снизить смертность на 50, 25 и 12,5 % соответственно.

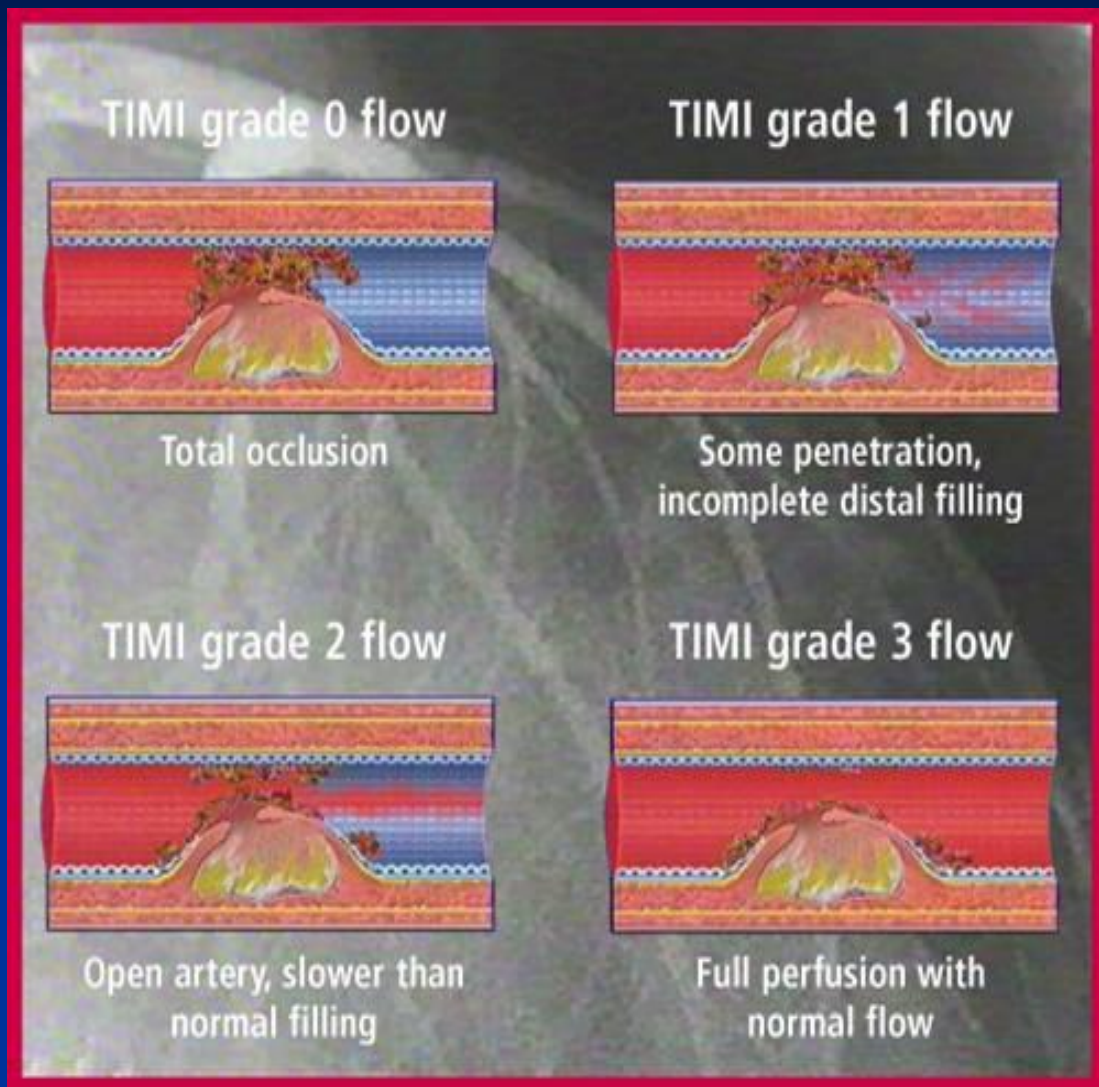
Simoons et al., 1993 (по Затейчикову Д.А.)

Предикторы отказа от применения ТЛТ



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

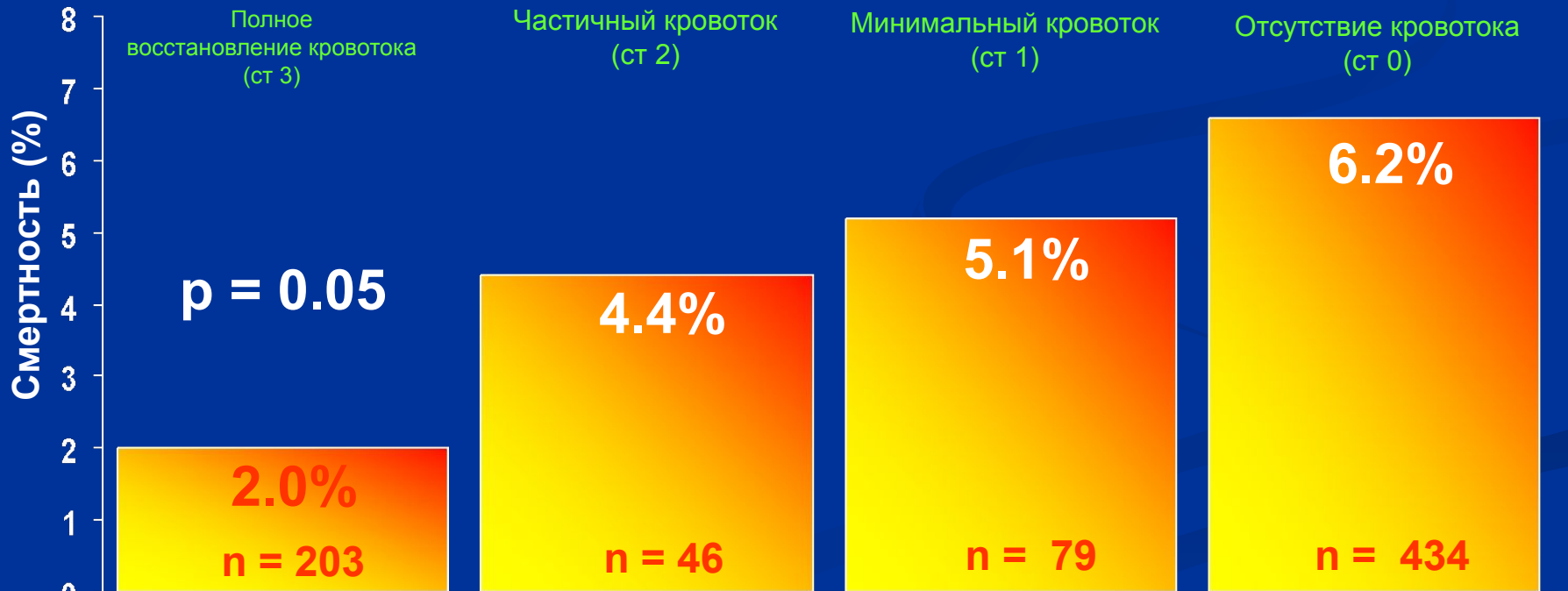
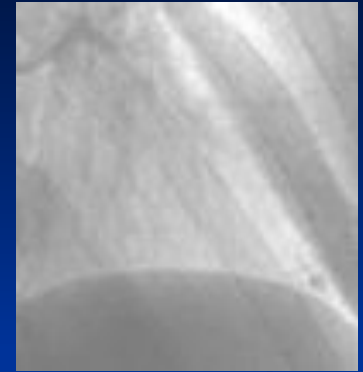
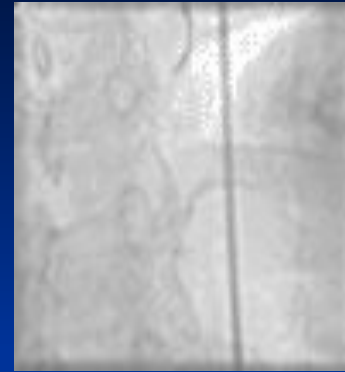
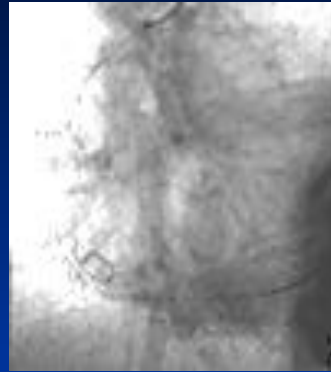
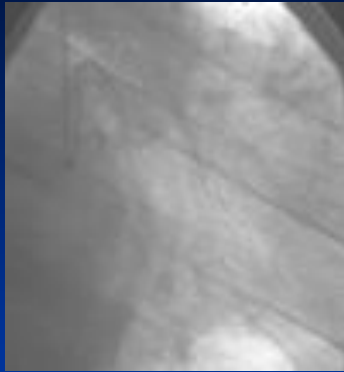
Оценка степени восстановления кровотока по шкале TIMI



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

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

Классификация проходимости коронарной артерии по критериям TIMI



Gibson et al, Circulation 1999 (по Замейщикову Д.А.)

Тромболитические препараты-2009

<i>Тенектеплаза</i>	Единственный разовый болюс Доказанная эквивалентность с альтеплазой (rt-PA) + Улучшенный профиль безопасности
<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
Проурокиназа (пууролаза)	Не антигенна, как и rt-PA. эквивалентность с rt-PA <u>не доказана</u> , проходимость КА и летальность = СК, при более высокой частоте ВЧК, в Европе использование не разрешено
Стрептокиназа	Уступает по результатам проходимости КА и летальности, антигенен, нельзя назначать повторно, <i>доступен по цене</i>

Алтеплаза против Стрептокиназы

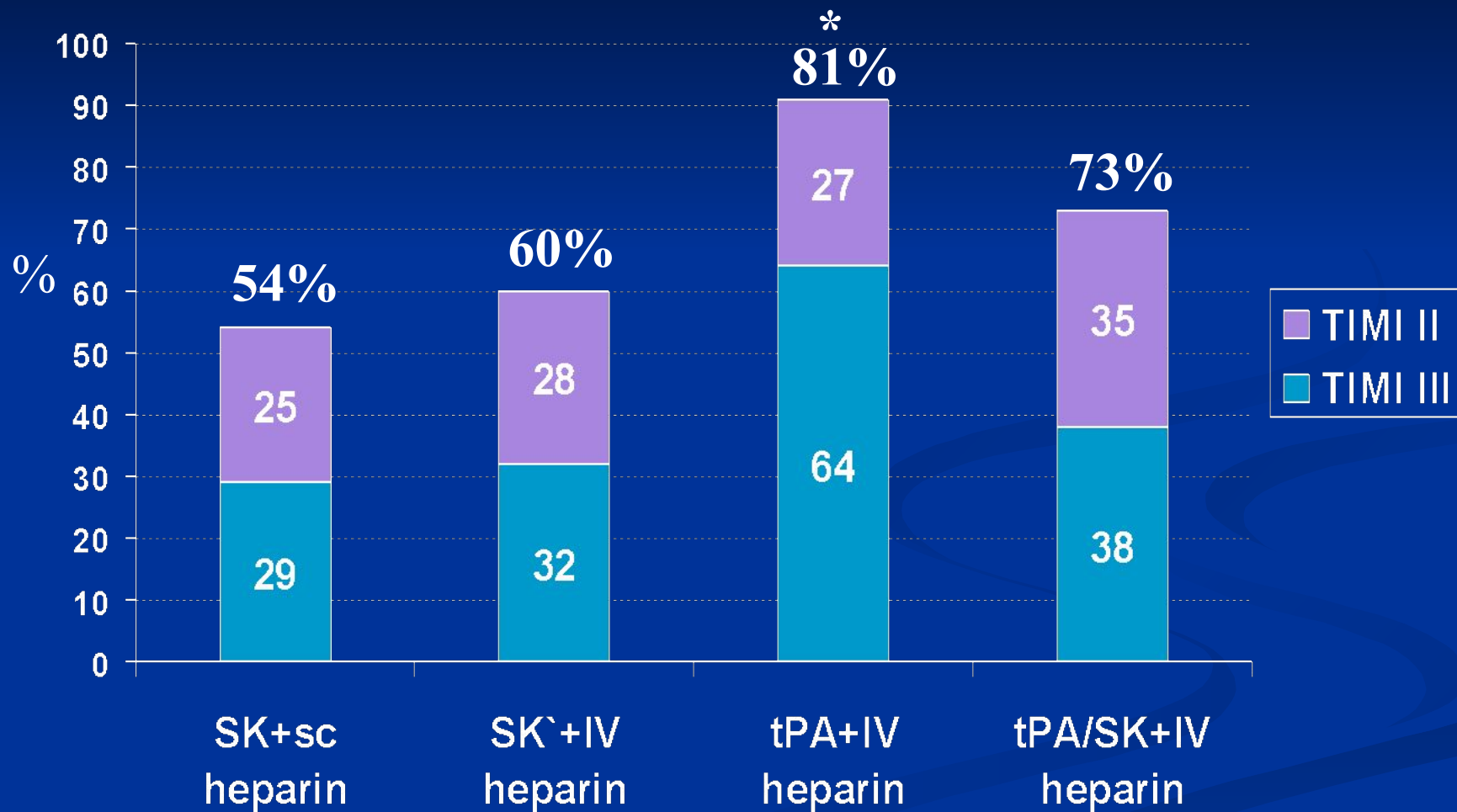


Алтеплаза спасает на 10 жизней больше, чем стрептокиназа на каждые 1000 пациентов с ОИМ (13,6%). Кроме того – снижение новых случаев ХСН на 24, уменьшение частоты желудочковых аритмий на 16, остановок сердца – на 12

Одновременно на 2 случая больше гемorragических инсультов (на каждые 1000 леченных больных)

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

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** 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** 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

Схемы ускоренного введения альтеплазы (100 мг) при остром инфаркте миокарда в течение 6 часов от начала развития СИМПТОМОВ:

Масса тела превышает 65 кг

Болюс

Инфузия

До начала лечения
4000 МЕ гепарина в/в
+ в/в инфузия 1000
МЕ/час

15 мг

1-2 мин

50 мг

30 мин

35 мг

60 мин

Масса тела 65 кг и менее

Болюс

Инфузия

До начала лечения
4000 МЕ гепарина в/в
+ в/в инфузия 1000
МЕ/час

15 мг

1-2 мин

0,75 мг/кг

(не более 50 мг)

30 мин

0,5 мг/кг

(не более 35 мг)

60 мин

Схемы введения альтеплазы при остром инфаркте миокарда в течение 6-12 часов от начала развития симптомов:

Масса тела превышает 65 кг

Болюс

Инфузия

До начала лечения
4000 МЕ гепарина в/в
+ в/в инфузия 1000
МЕ/час

10 мг
1-2 мин

50 мг
60 мин

40 мг
120 мин

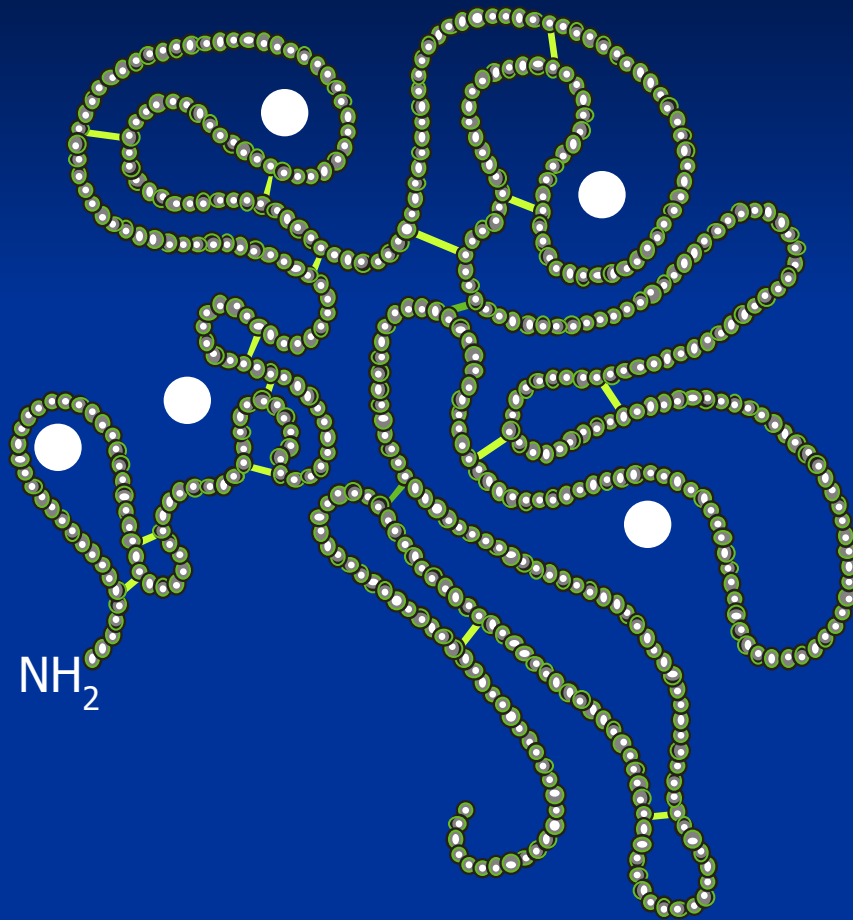
Схемы введения альтеплазы при остром инфаркте миокарда в течение 6-12 часов от начала развития симптомов:

Масса тела 65 кг и менее

	Болюс	Инфузия	
До начала лечения 4000 МЕ гепарина в/в + в/в инфузия 1000 МЕ/час	10 мг 1-2 мин	50 мг 30 мин	Остаток дозы* до 120 мин

* Со скоростью 10 мг за 30 минут (общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг массы тела). Например, доза препарата для пациента с массой тела 60 кг составляет 90 мг

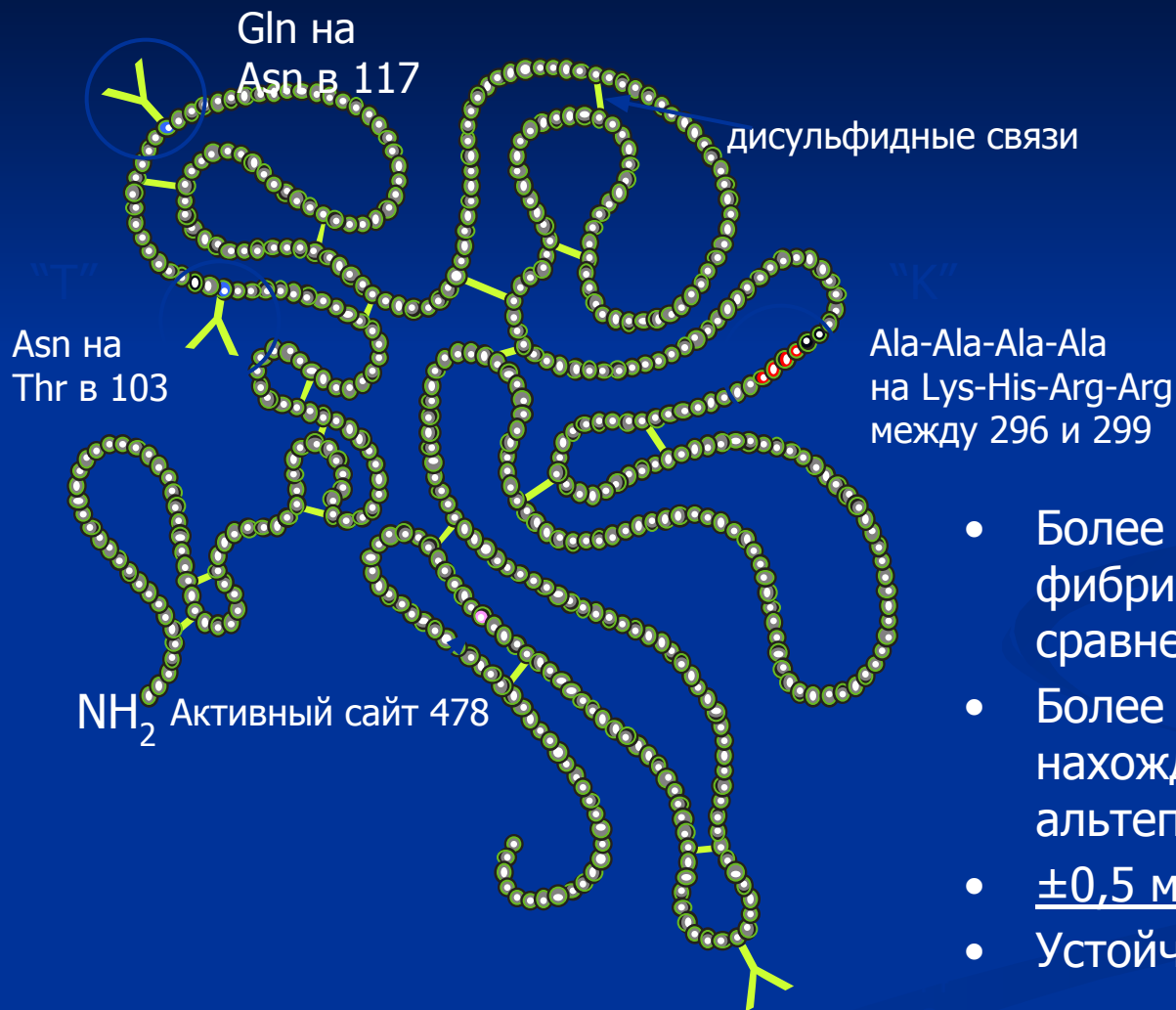
Альтеплаза



- «Золотой стандарт» фибринолитической терапии
- Но есть ряд ограничений:
 - *в/в инфузия ограничивает применение на догоспитальном этапе*
 - *даже ускоренное введение занимает 90 минут*

"N"

Тенектеплаза



сайты гликозилирования

- 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 !

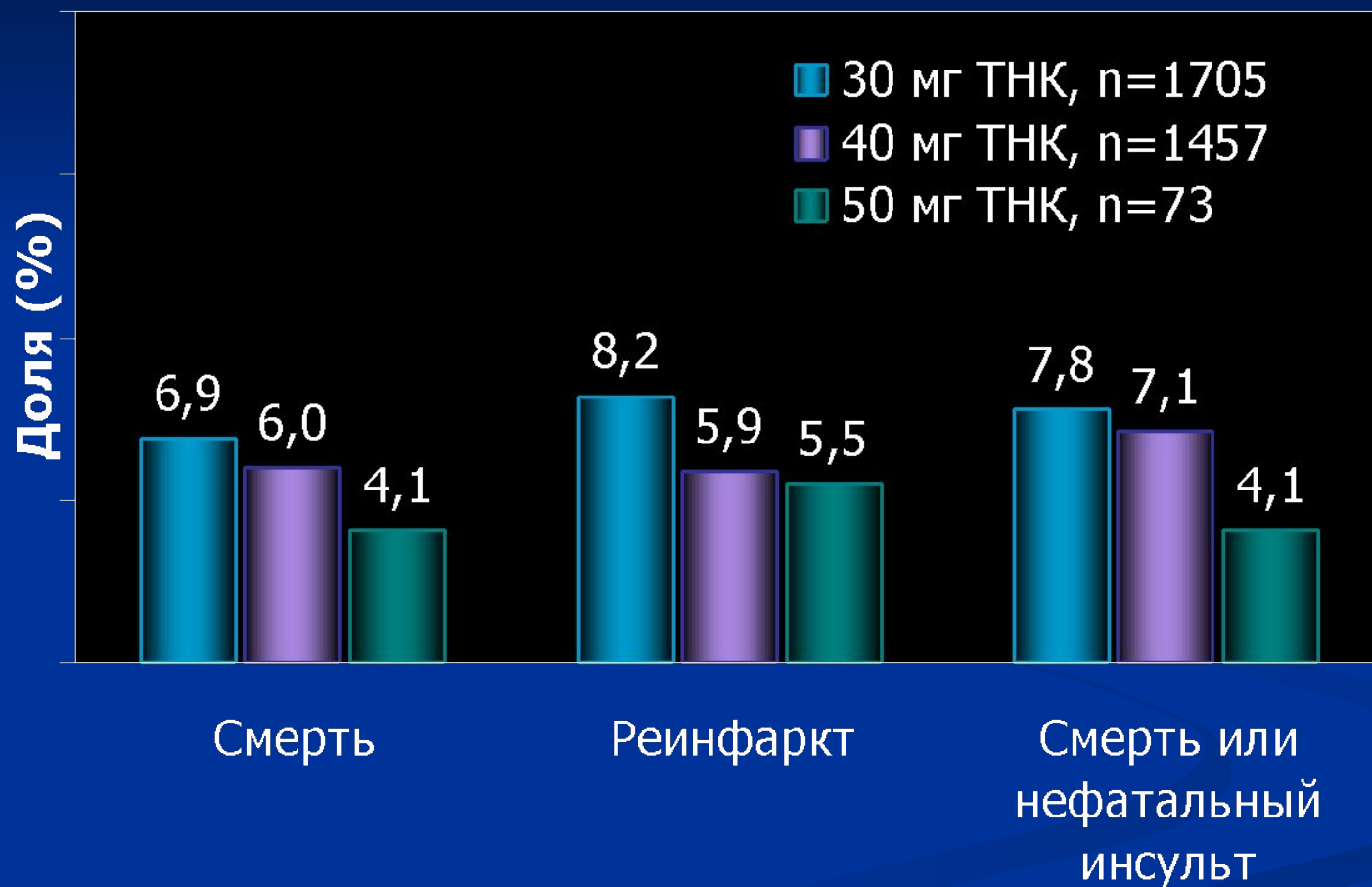
ASSENT-1 - исследование II фазы по оценке безопасности нескольких доз тенектеплазы, вводимых в виде одного болюса больным с острым инфарктом миокарда

- 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)

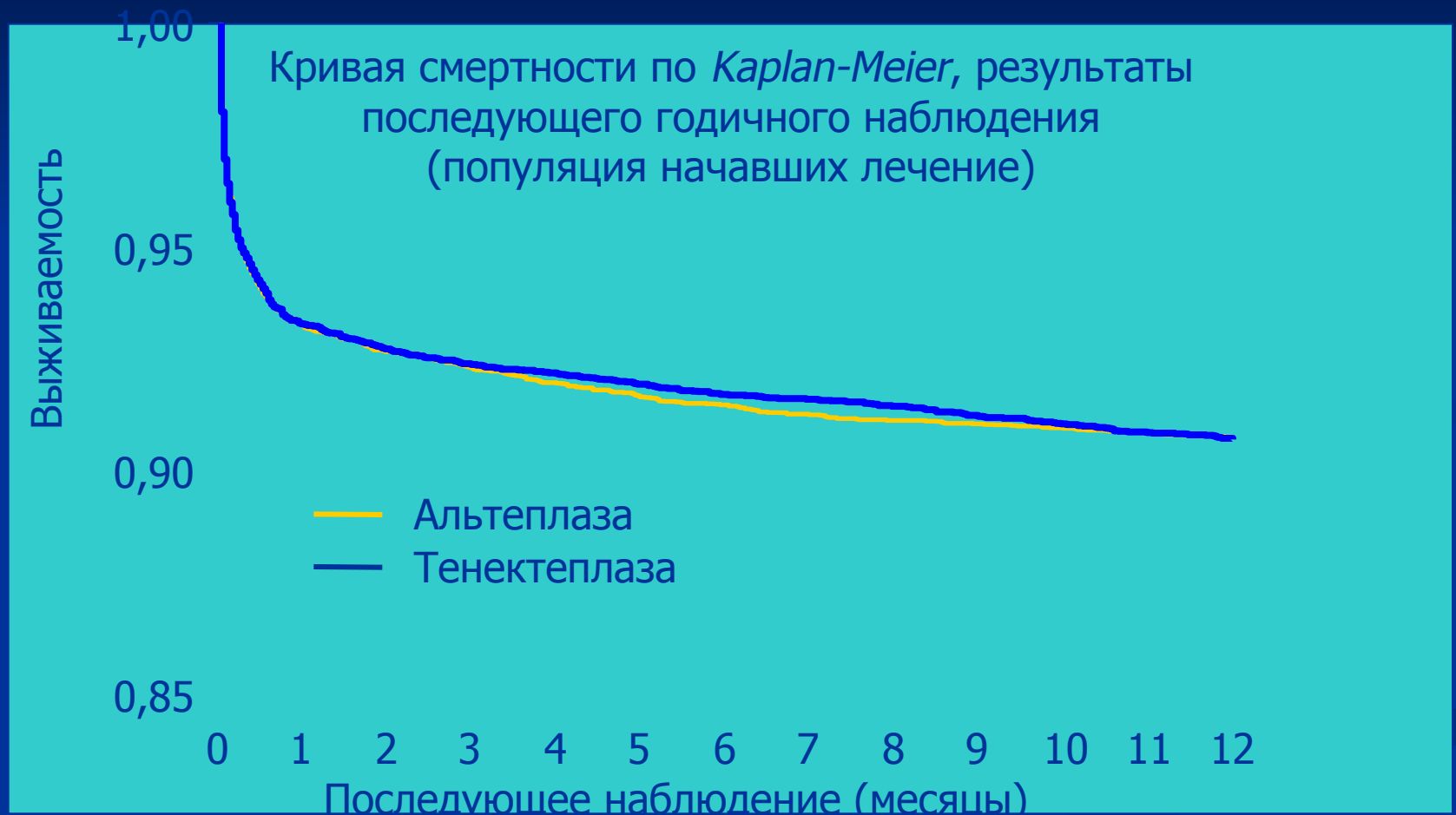
ASSENT-2: оценка безопасности и эффективности применения тенектеплазы при остром инфаркте миокарда

- 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 тенектеплазы и альтеплазы в ASSENT-2

	Ал-за N=8488	Тен-за N=8461	P
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)



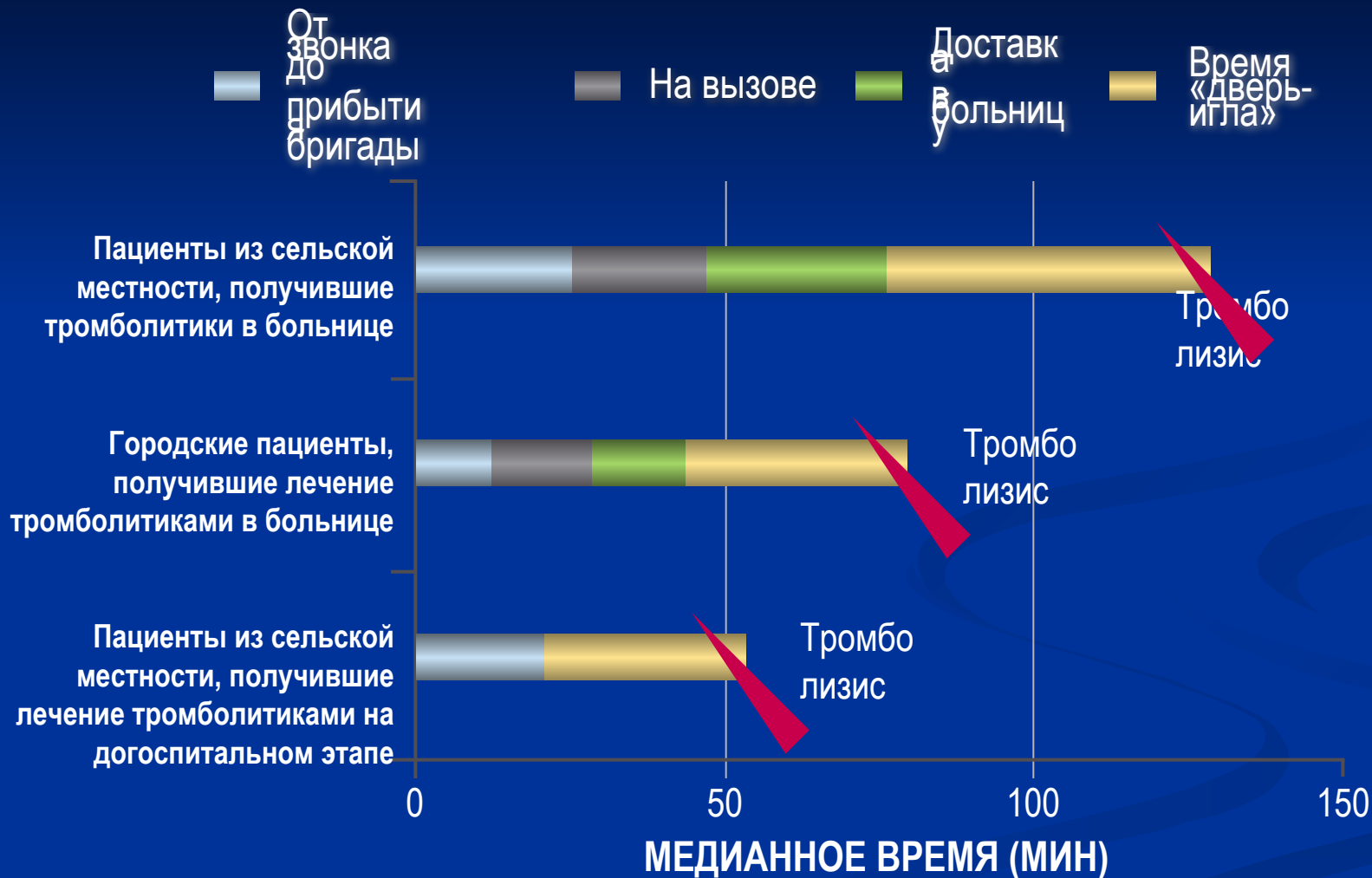
Тенектеплаза против альтеплазы

- Одинаковая клиническая эффективность
- Более низкая частота геморрагических инсультов у пациентов высокого риска (пожилые, женщины, старше 75 лет) – на 57%
- Более низкая частота геморрагических осложнений, требующих гемострансфузии

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

ЭЛЕМЕНТЫ ЗАДЕРЖЕК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРОМБОЛИЗИСА



Adapted from Pedley et al. *BMJ* 2003; 327: 22–26

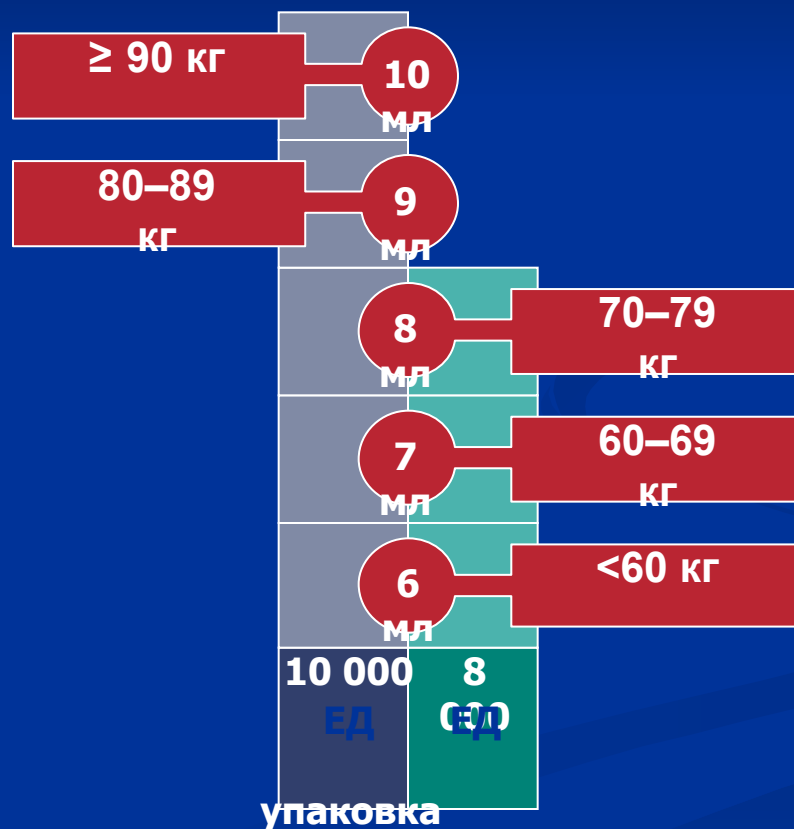
Алгоритм проведения тромболизиса на ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

- 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

Подбор дозы *тенектеплазы* с учетом массы тела пациента

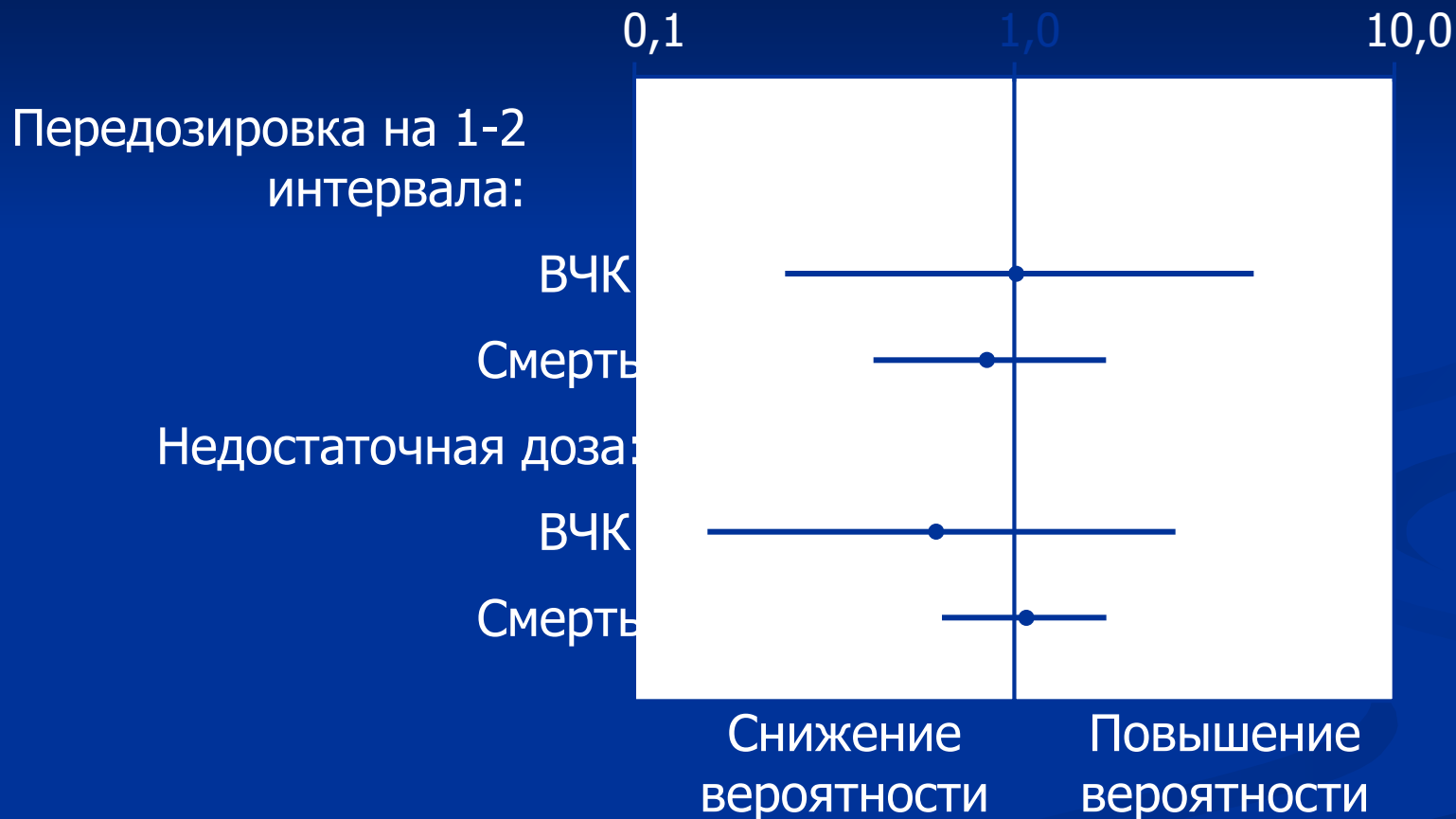
Режим

введения препарата в течение 5–10 секунд

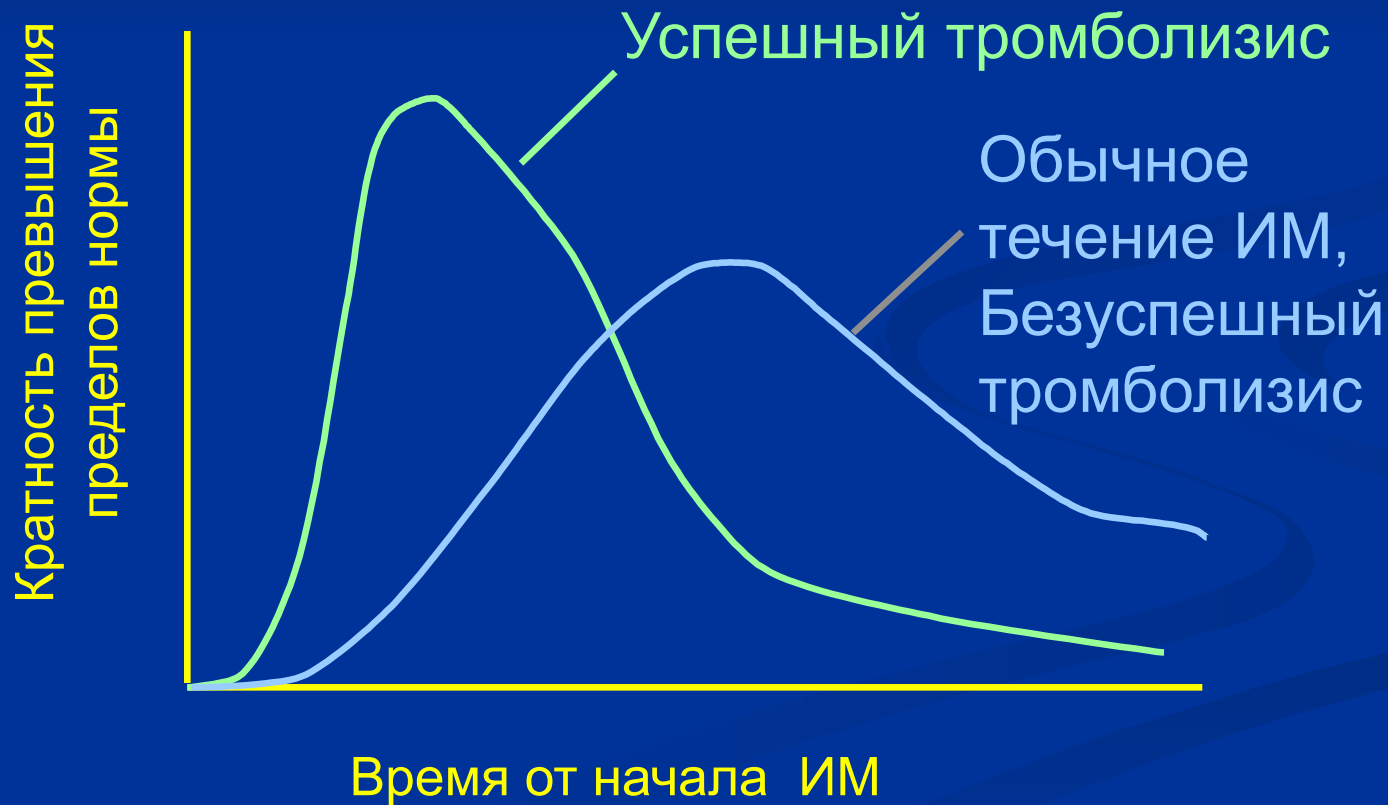


Соотношение: 1 мл = 5 мг = 1000 ЕД

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



БЕЛКИ МИОКАРДА ПРИ РЕПЕРФУЗИИ

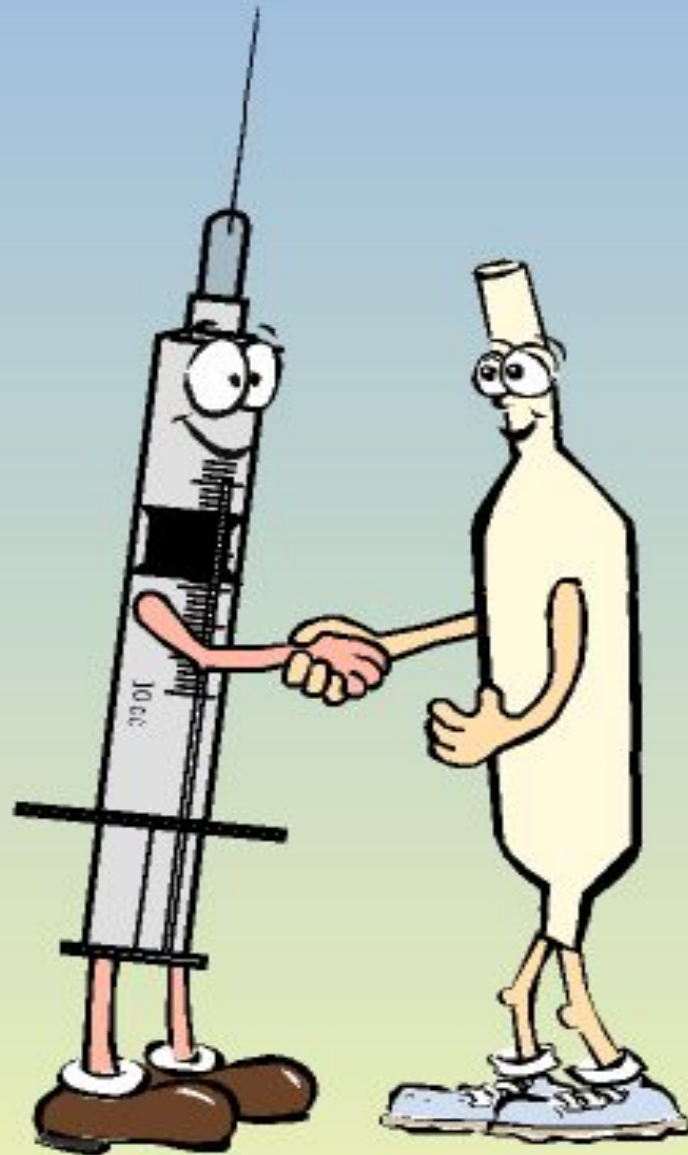
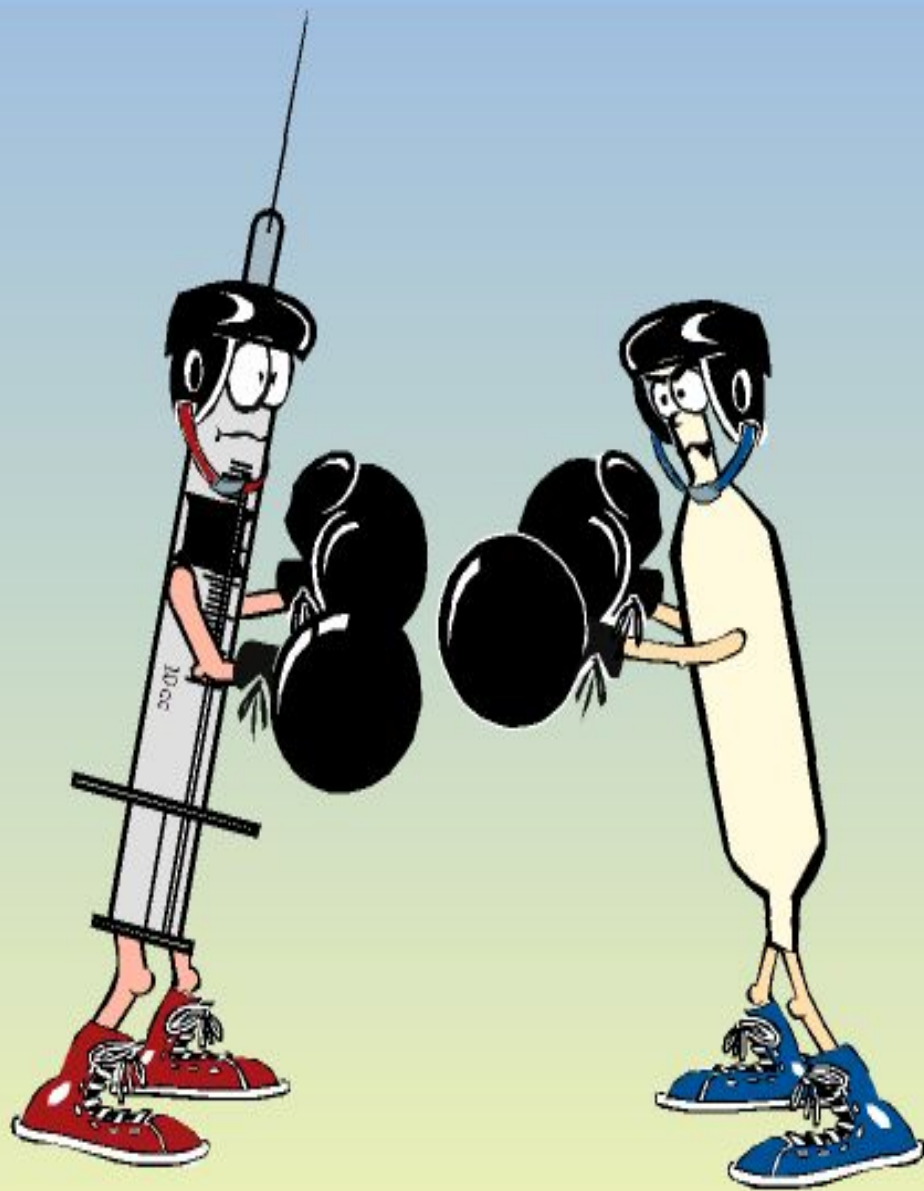


ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ, НЕ ТРЕБУЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

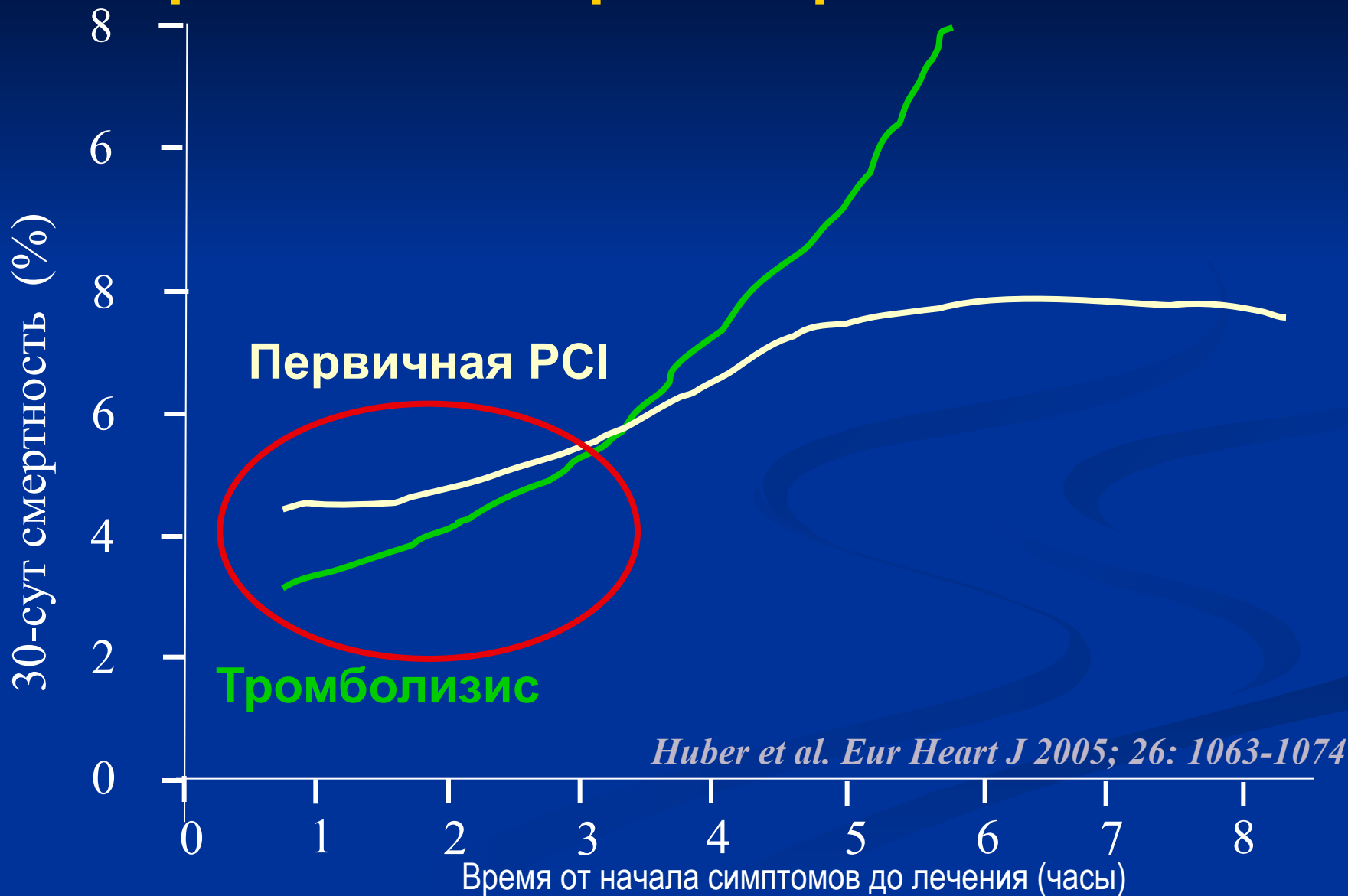
- *Желудочковая экстрасистолия.*
- *Замещающие ритмы* (ускоренный идиовентрикулярный ритм, ритм из AV-соединения) с ЧСС > 50 ударов в 1 минуту и не сопровождающиеся серьезными нарушениями гемодинамики.
- *Реперфузионные аритмии* после успешной тромболитической терапии у больных с инфарктом миокарда (медленная желудочковая тахикардия, ускоренный идиовентрикулярный ритм), не сопровождающиеся серьезными нарушениями гемодинамики.

Конфликт?

Партнерство?



Время и смертность: первичная PCI против тромболизиса



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?

А каково решение
проблемы?

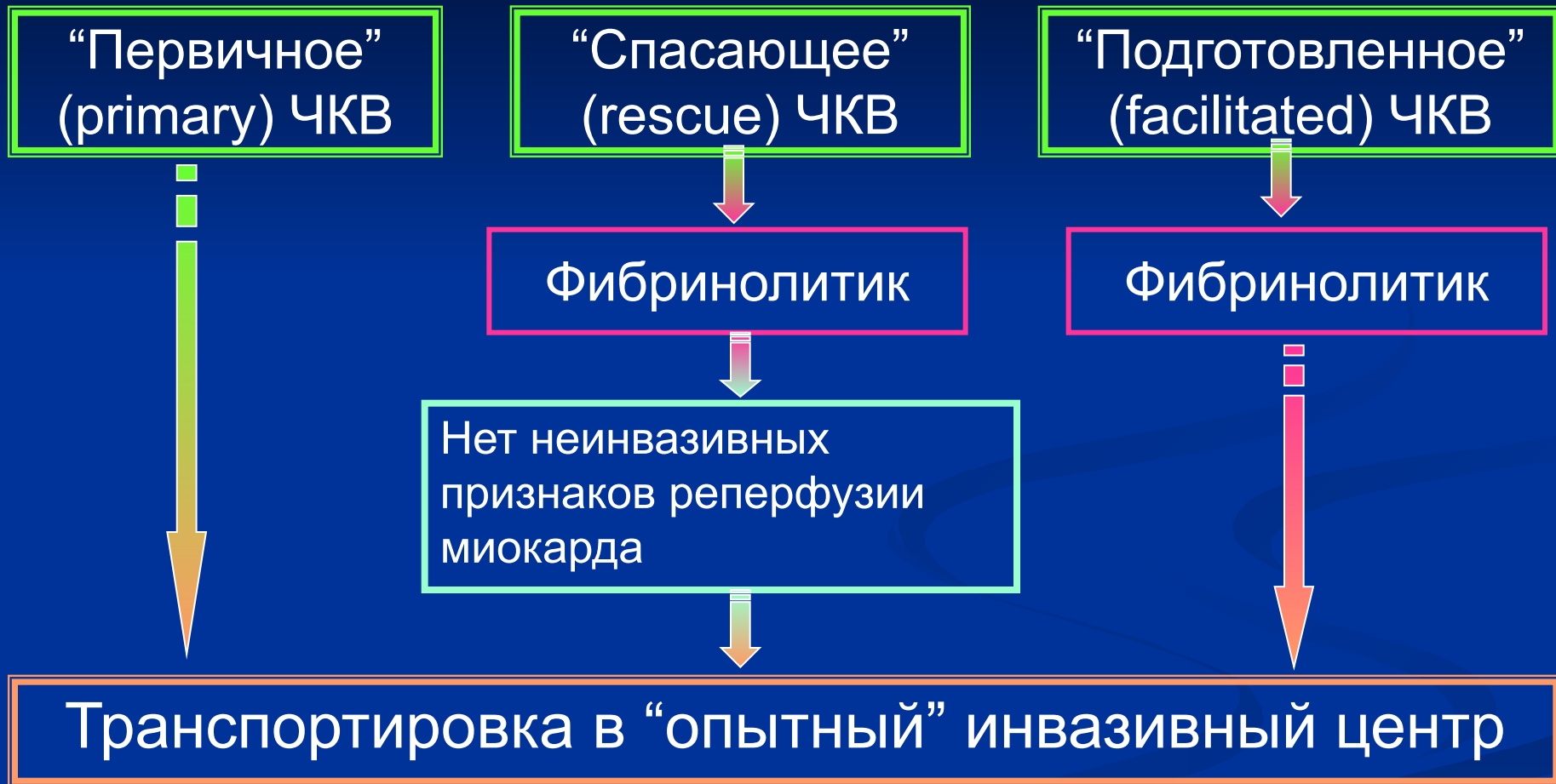
Фармакоинвазивная стратегия реперфузии

Рекомендации ESC-2008

В случае, если ЧКИП невозможна в течение первых 2 часов после возникновения клинической симптоматики, необходимо как можно раньше начать введение фибринолитика.

Через 3 часа после этого пациента следует направить на ангиографию

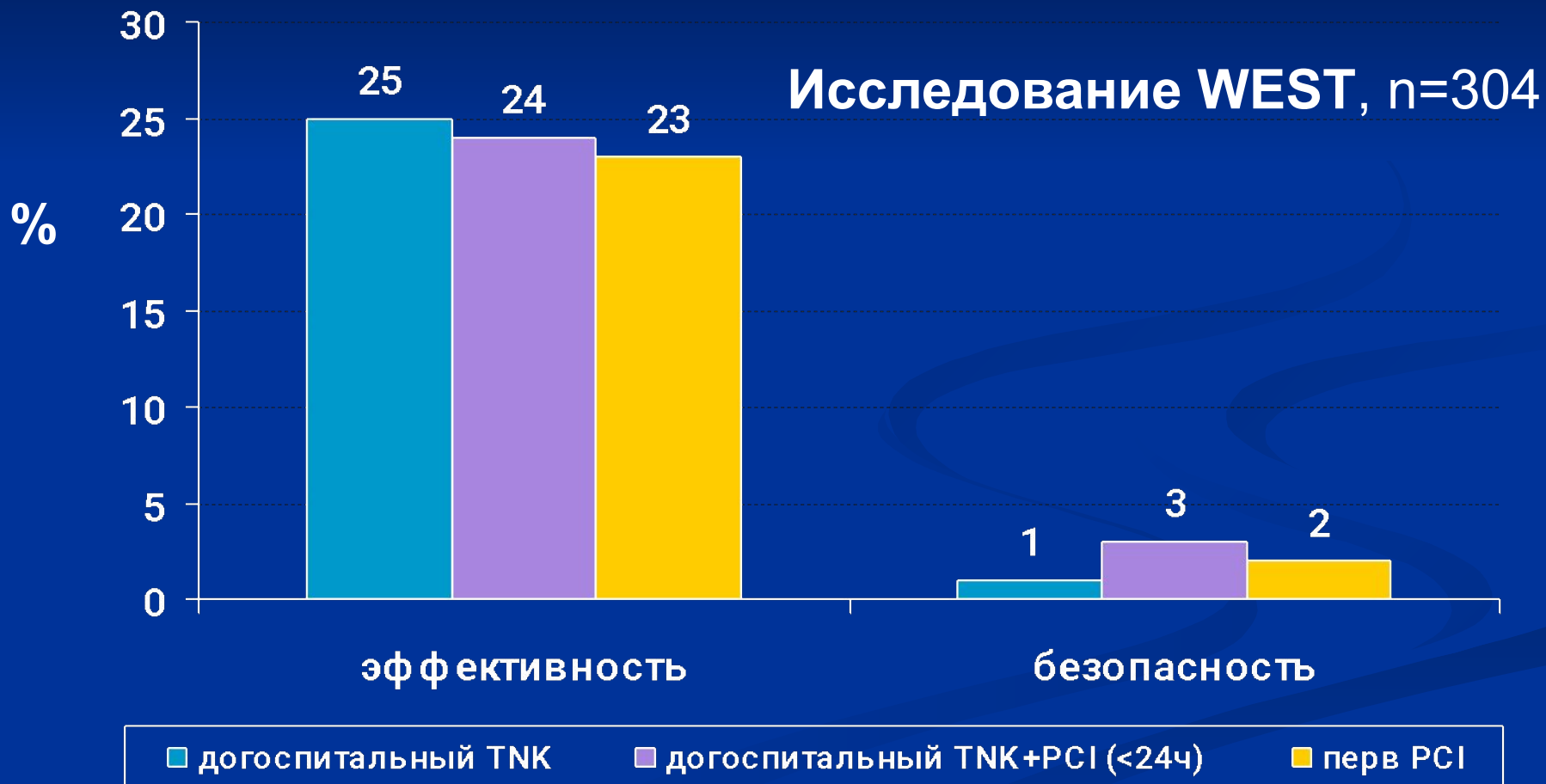
Инвазивная реканализация коронарной артерии



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

Личный опыт оператора – не менее 75 процедур в год)

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



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

Утвержден
приказом Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации
от _____ 2007 г № _____

СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: острый инфаркт миокарда

Код по МКБ-10: I 21

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Условия оказания: **скорая медицинская помощь**

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

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