

Системный тромболитис  
при остром инфаркте миокарда с  
подъемом сегмента ST ЭКГ (ОИМ)  
*вершина айсберга*

Яблучанский Н.И.,

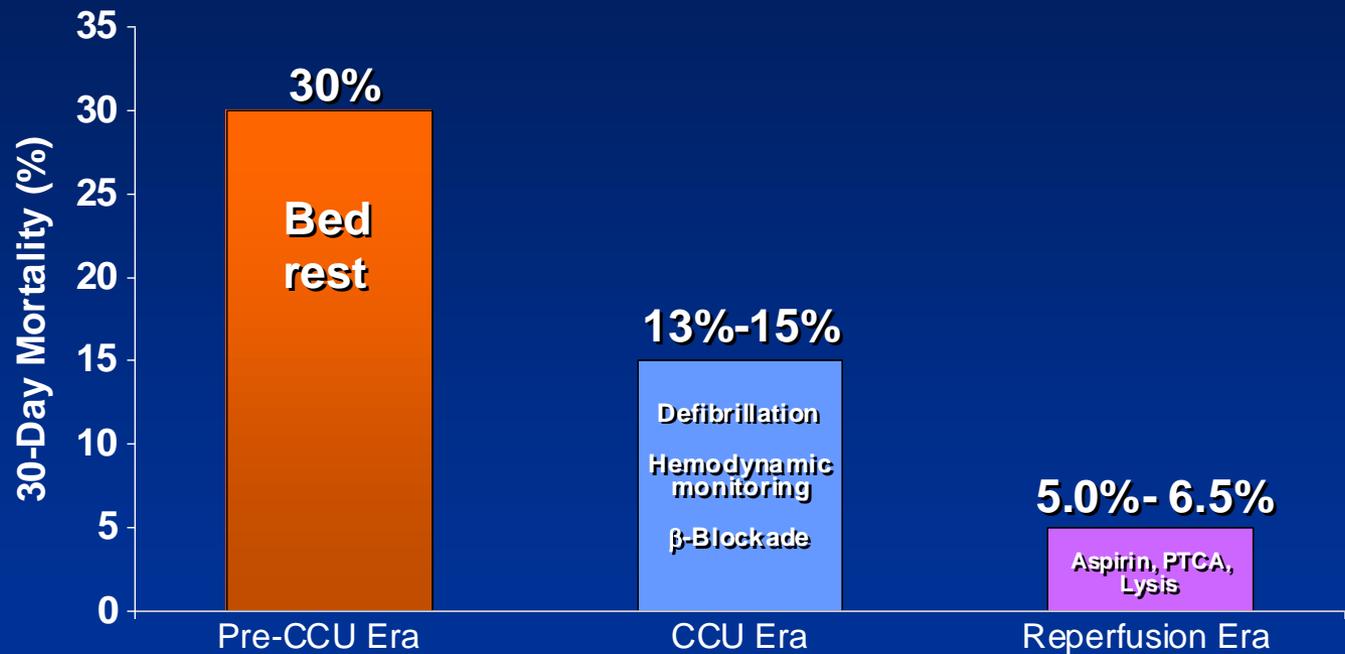
медицинский факультет

Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина

2009

# ОИМ, эра реперфузии

## Смертность



PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

# ОИМ, все больные умирают?

## ■ Статистика США

- ❑ Число новых случаев в год: 900,000
- ❑ Смертность: 225,000
- ❑ До врачебных вмешательств: 125,000

# ОИМ, так нас учат

- **ркт** **рда** — одна из клинических форм ишемической болезни сердца, протекающая с развитием ишемического некроза участка миокарда, обусловленного абсолютной или относительной недостаточностью его кровоснабжения.

*<http://ru.wikipedia.org>*

# ОИМ, что такое некроз?

- **з** (от греч. Νεκρός — *мёртвый*) — это патологический процесс, выражающийся в местной гибели ткани в живом организме в результате какого-либо экзо- или эндогенного её повреждения.

*<http://ru.wikipedia.org>*

# ОИМ, что должно следовать за местной гибелью ткани?

- Утрата функций
- Утрата всех свойств живой ткани
- Утрата прочности
- Разрыв под давлением
- Тампонада сердца
- смерть

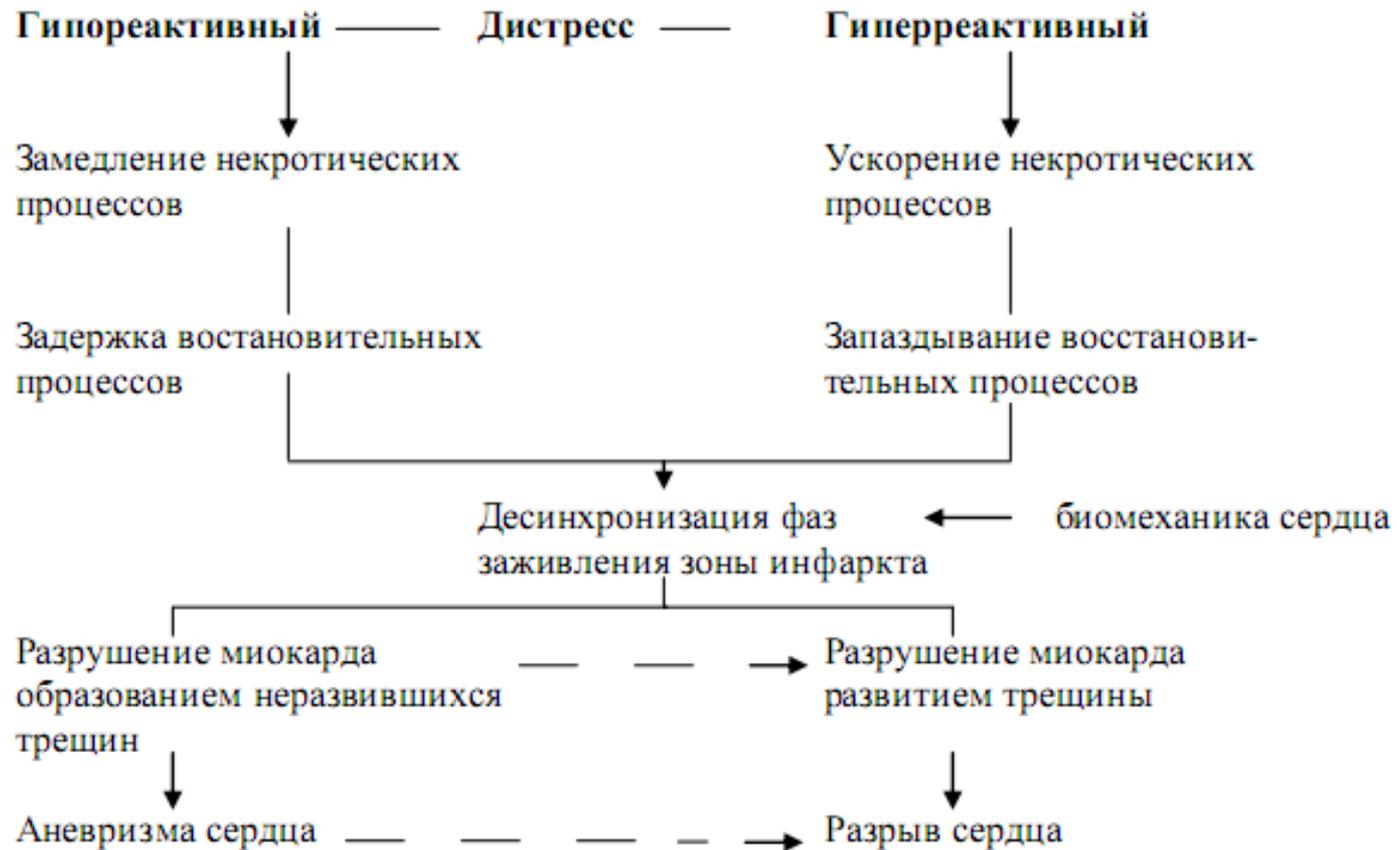
# ОИМ, что он на деле?

- Инфаркт миокарда - одна из клинических форм ишемической болезни сердца, в основе которой лежит острое коронарогенное асептическое воспаление части стенки сердца

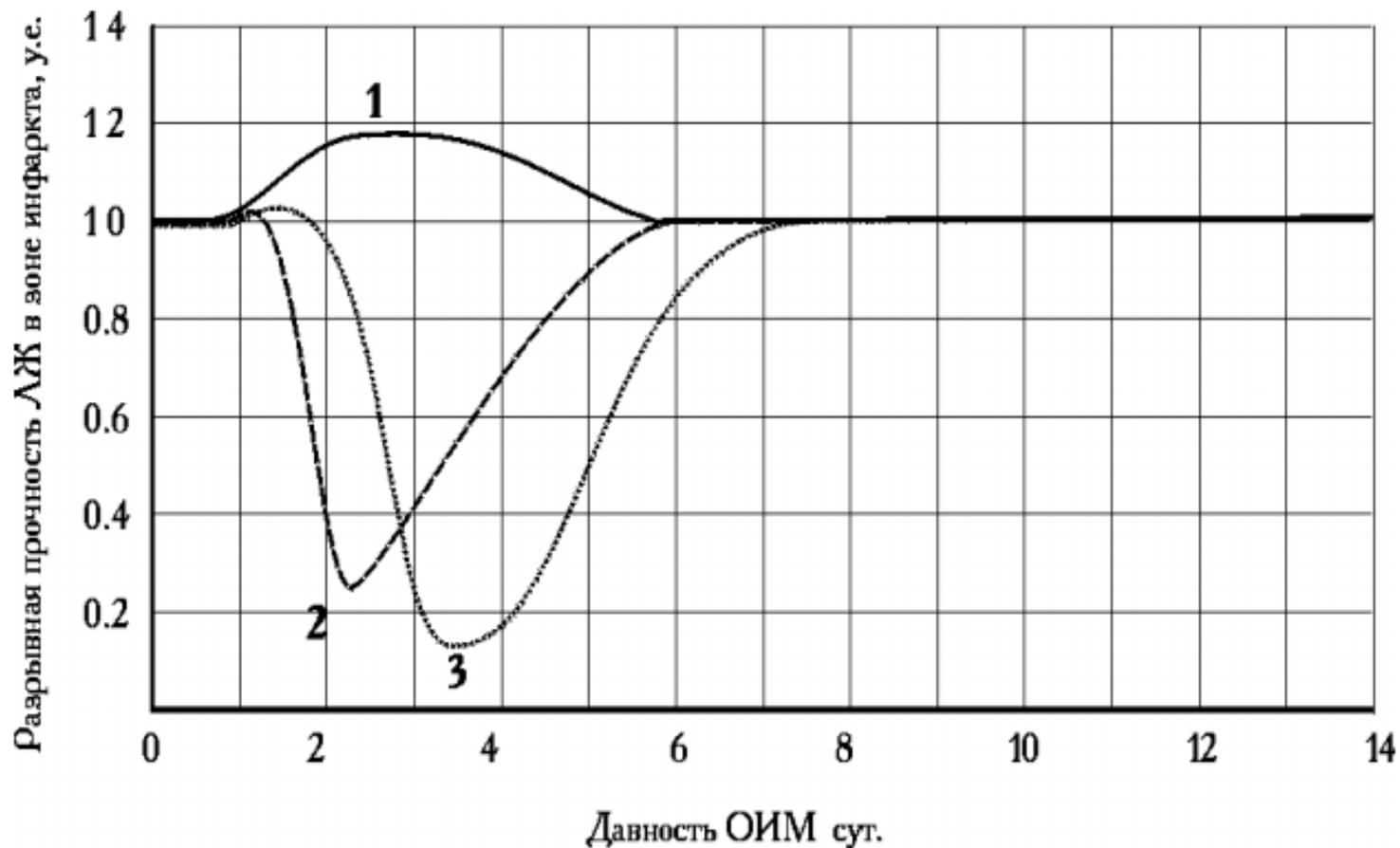
# ОИМ, логика событий вне осложнений



# ОИМ, механизмы осложнений



# ОИМ, все в прочности зоны инфаркта

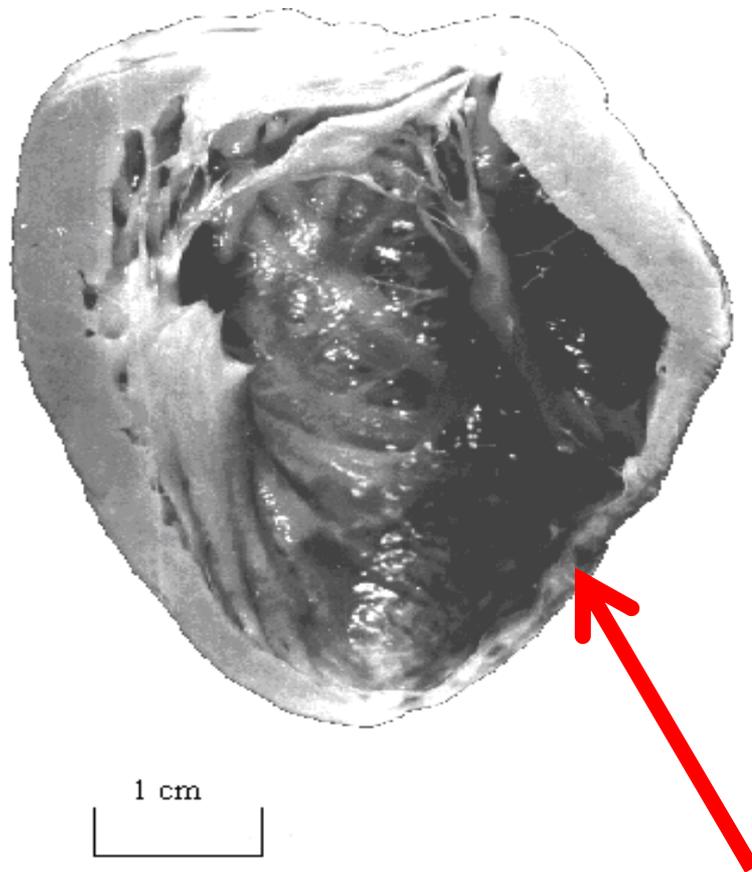


# ОИМ, исход в неосложненном случае

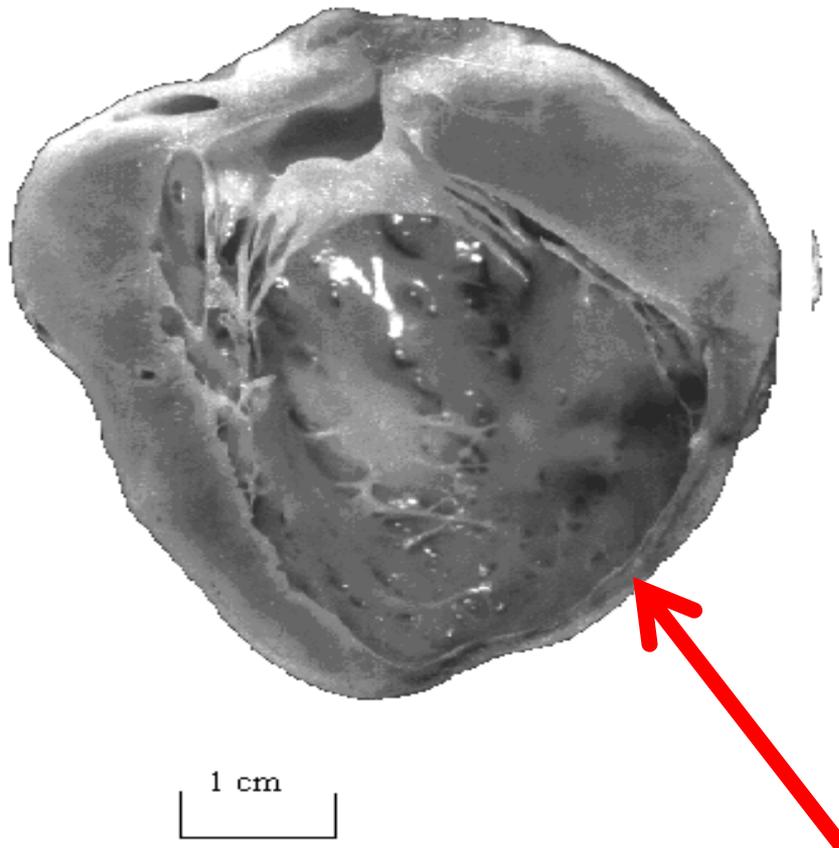


1 cm

# ОИМ, исход в осложненном гиперреактивном случае



# ОИМ, исход в осложненном гипореактивном случае



# ОИМ, что дает общая теория воспаления?

- Воспаление – защитная компенсаторно-приспособительная реакция организма в ответ на повреждение, состоящая в замещении поврежденных тканей соединительной тканью с исходом в рубец
- Нельзя быть мудрее Природы, и нельзя улучшить воспаление
- Если не смогли предупредить, то можем и должны вмешиваться в воспаление при его нарушениях с целью оптимизации или возвращения в естественное русло
- Нужно держать на уме, что многие лекарственные препараты вмешиваются в естественное течение воспаления и могут нарушать его с понятными последствиями

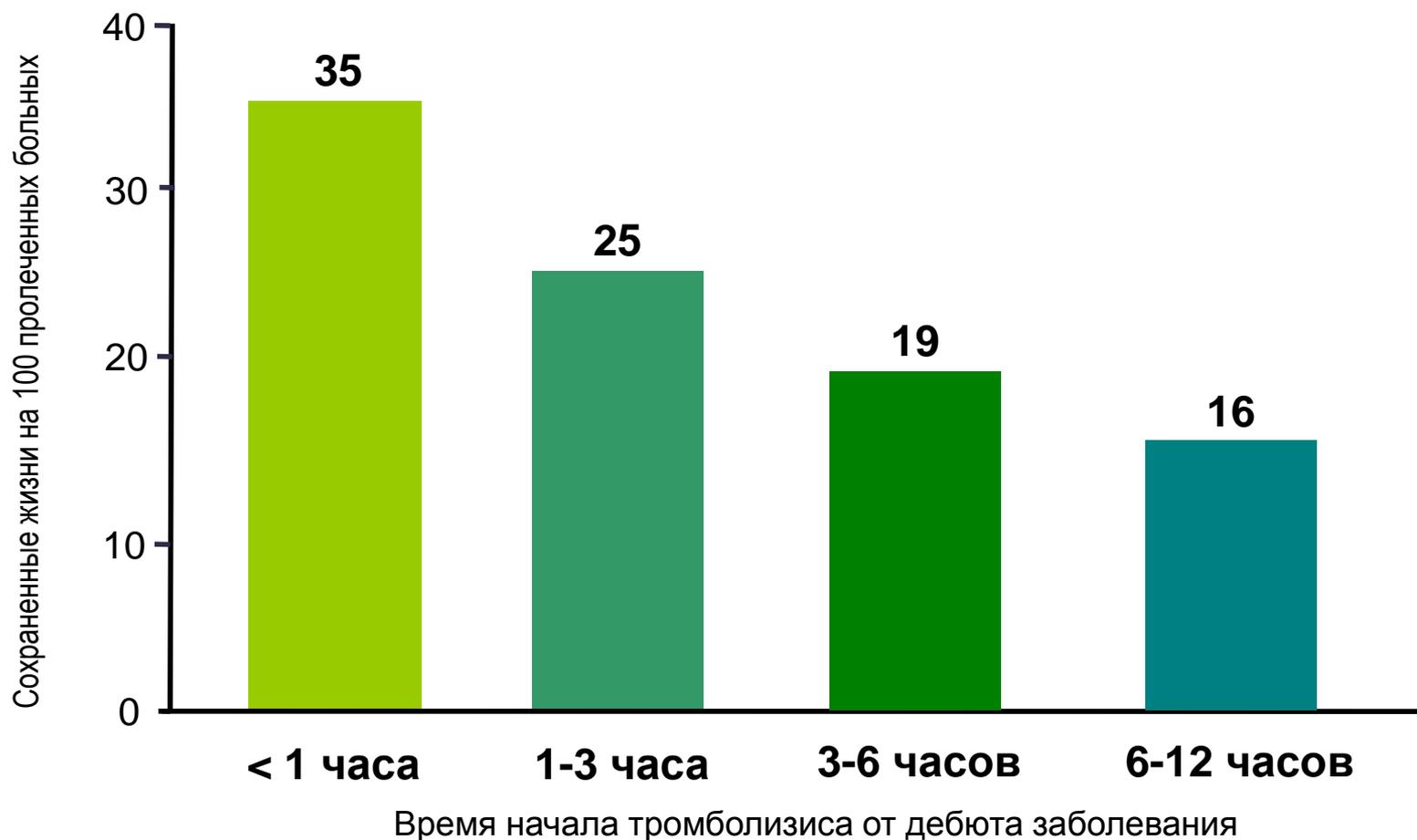
# ОИМ, на пути к повсеместному системному тромболизису

- 1933 г. – выделение стрептокиназы из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы С
- 1954 г. - первый опыт тромболизиса со стрептокиназой в США с публикацией результатов в 1958 г. (Fletcher A.P. et al.)
- 1962 г. - первый опыт тромболизиса в бывшем СССР (Чазов Е.И., Андреев Г.В.)
- До 80-х XX века единичные публикации в силу установления в патологоанатомических исследованиях редкого, причем, позднего тромбоза коронарной артерии в бассейне зоны инфаркта
- .С внедрением в 70-е годы XX века коронароангиографии установлена 87% частота окклюзий коронарной артерии в бассейне зоны инфаркта в первые 4 часа ОИМ и созданы предпосылки широкого клинического внедрения тромболизиса (DeWood M.A. et al., 1980).

# ОИМ, или почему не сработал «золотой стандарт» клинического диагноза

- Тромб формируется в бассейне зоны инфаркта как составной компонент воспалительной реакции на некроз сосудов в составе некротизированного миокарда даже вне изъязвления атеросклеротической бляшки
- Сформировавшийся тромб не растворить, он есть хорошо организованная структура, часто неразрывно сросшаяся в единое целое с поврежденной стенкой сосуда
- Тромб есть результат тромбообразования – динамического и обратимого на достаточном периоде процесса, и поэтому патологоанатомы на вскрытии видят тромб у умерших в спустя 1-2-3 и более суток от заболевания
- По этим же обстоятельствам, чем ранее начат тромболизис, тем более ранняя фаза тромбообразования, и тем успешнее его результаты

# ОИМ, чем раньше тромболизис, тем лучше результаты



# ОИМ, тромбообразование, далеко не всегда в связи с изъязвленной атеросклеротической бляшкой

- Любое повреждение сосуда, например, ниже места прекращения кровотока в силу исключения его из обменных процессов имеет следствием выделение тканевых факторов, индуцирующих тромбообразование
- На утраченные физиологические свойства сосудистой стенки и выделяемые тканевые факторы местно формируется тромбоцитарный сгусток
- Тромбоцитарный сгусток трансформируется в фибриновый и начинается образование «красного» тромба
- В красный тромб включаются лейкоциты крови и запускаются процессы образования организованного тромба в составе замены некротизированных тканей соединительной в соответствии с механизмами воспаления

# ОИМ, кому проводим и какой тромболизис наилучший

- Пациентам с ОИМ со стойким подъемом сегмента *ST* ЭКГ вне противопоказаний
- Как можно ранее:
  - Максимальное снижение риска смерти при тромболизисе в первые 2 ч ОИМ
  - Задержке начала тромболизиса на каждый час повышает риск смерти на 1,6 на 1000 пациентов
- Наилучший тромболизис – догоспитальный

# ОИМ, успешный тромболизис означает реперфузию и соответствующий синдром

- Успешный тромболизис –реперфузия
- Реперфузия – высокие концентрационные градиенты по границе и интенсификация выброса в кровоток продуктов катаболизма зоны инфаркта (продукты деградации миокарда, лейкоцитарные (нейтрофильные) продукты, свободные радикалы, фосфолипазы, др.
- Реперфузия – постреперфузионный синдром, с разного рода нарушениями ритма в том числе

# ОИМ, факторы утяжеления постреперфузионного синдрома

- Отсроченный тромболизис - большее накопление и более интенсивное вымывание продуктов зоны инфаркта
- Обширная зона инфаркта - большее накопление и более интенсивное вымывание продуктов зоны инфаркта
- Крайне быстрый тромболизис - интенсивное вымывание продуктов зоны инфаркта
- Исходно гиперреактивный ОИМ – более интенсивная инфильтрация зоны инфаркта полиморфонуклеарами и ускорение некротических процессов с большим накоплением и более интенсивным вымыванием продуктов зоны инфаркта
- Более молодой возраст пациента – более обширный и склонный к гиперреактивности инфаркт миокарда
- Все факторы утяжеления повышают реактивность и чреватые трансформацией процесса в осложненный гиперреактивный ОИМ

# ОИМ, в зоне влияний реперфузионного синдрома



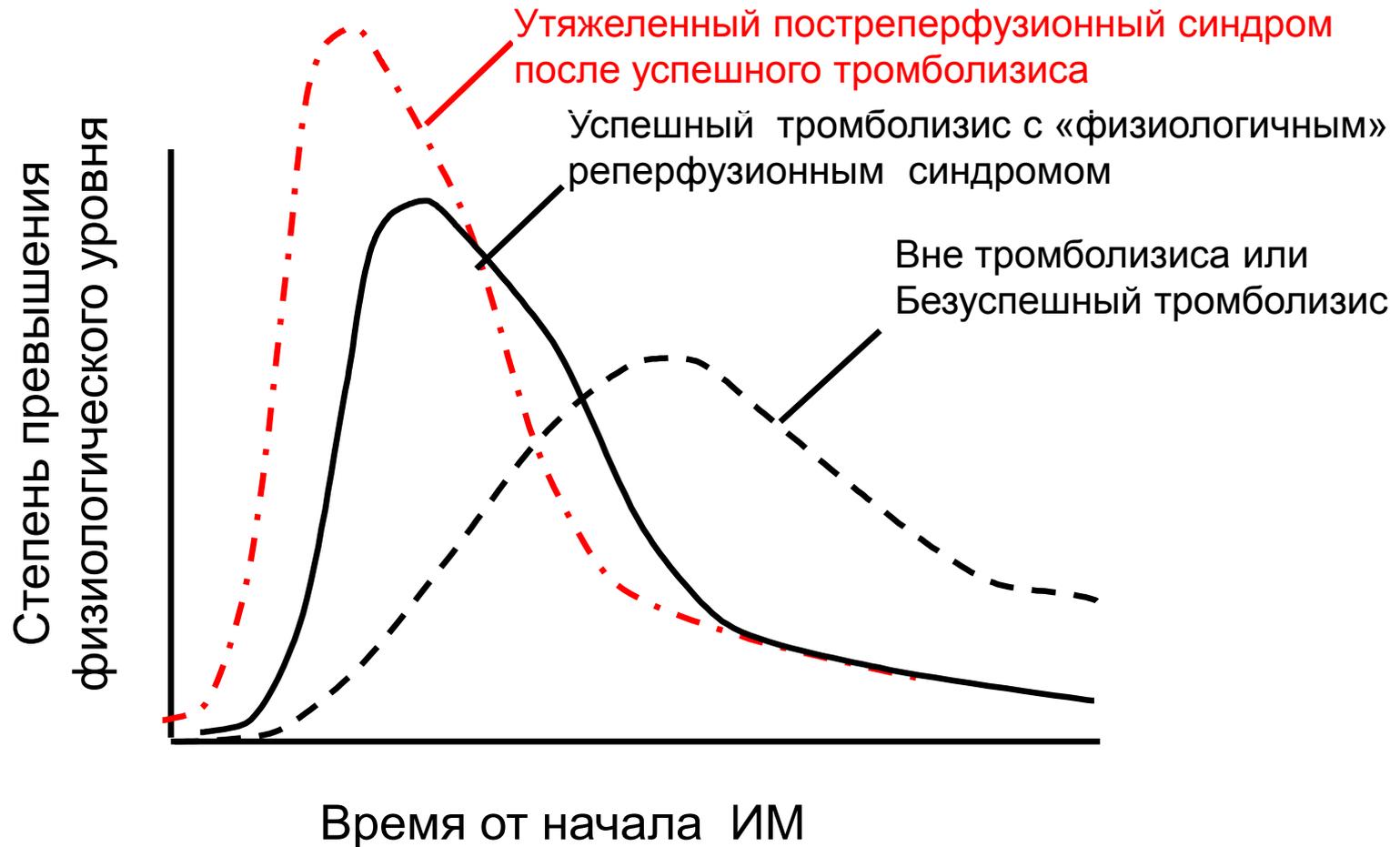
# ОИМ, больше о ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ реперфузионного синдрома



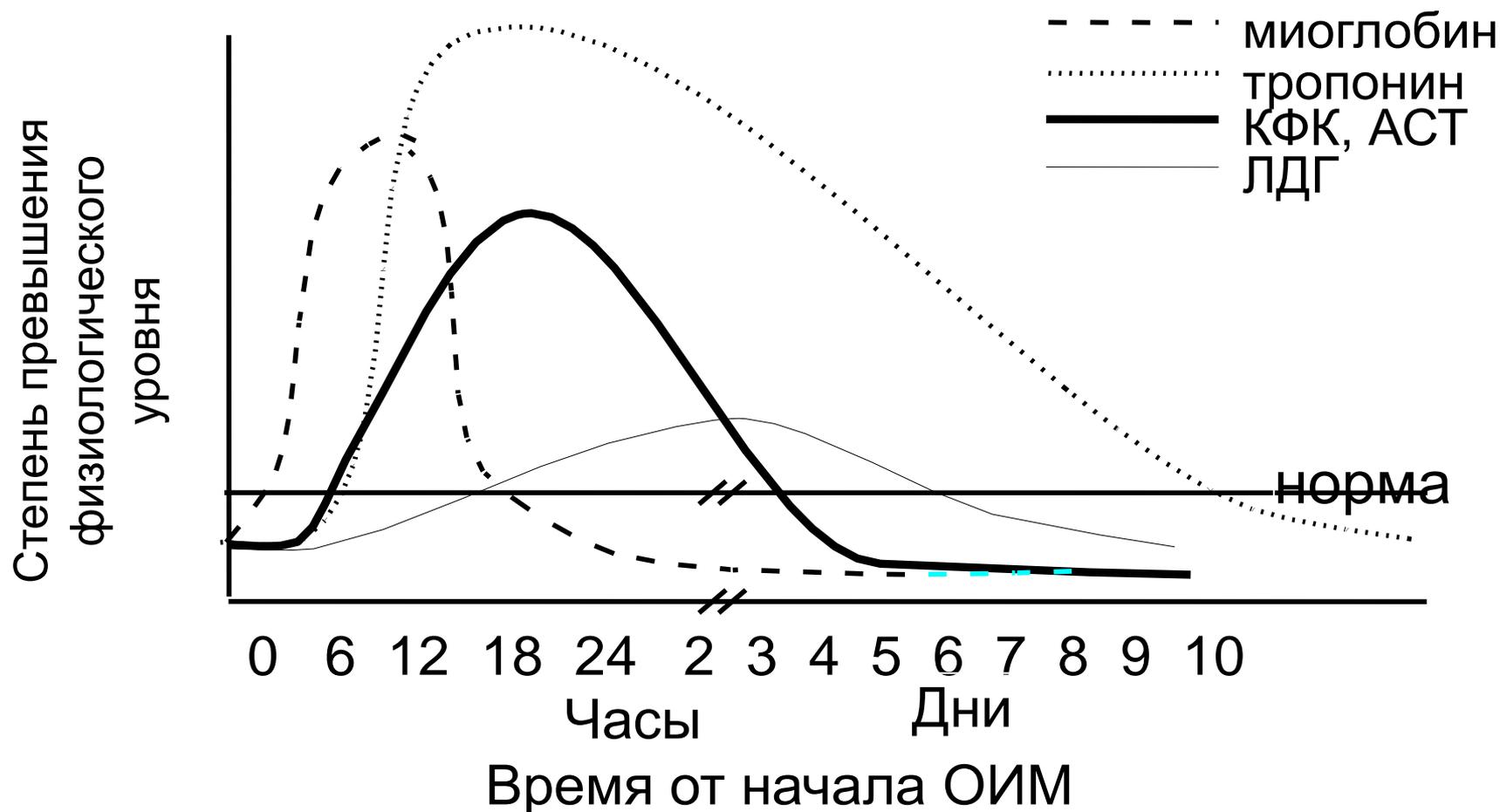
# ОИМ, детерминанты реперфузионного синдрома

- Динамика лейкоцитоза
- Степень сдвига формулы крови влево
- Динамика маркеров некротических процессов в зоне инфаркта
- Динамика аритмий (время возникновения, скорость нарастания, развертка во времени частоты и тяжести)

# ОИМ, динамика маркеров некротических процессов зоны инфаркта при успешном и безуспешном тромболитизисе



# ОИМ, дело не в маркерах некроза, но временах и частоте их оценок



# ОИМ, факторы снижения эффективности тромболизиса

- Ускоренный тромболизис
- Задержка с тромболизисом
- Остаточный тромбоз коронарной артерии
- Остаточный стеноз коронарной артерии
- Феномен отсутствия тканевой реперфузии при «открытой» коронарной артерии
- Ретромбоз

*За данными TAMI-5, GAUS фибринспецифические  
тромболитики приводили к увеличению  
частоты ретромбоза*











# ОИМ, классификация фибринолитических средств

- фибринспецифические
  - t-РА — альтеплаза
  - r-РА — ретеплаза
  - n-РА — ланотеплаза
  - TNK-tPA — тенектеплаза
- Фибриннеспецифические
  - **стрептокиназа**
  - анистреплаза
  - урокиназа

# ОИМ, сравнивая тромболитики

Стрептокиназа (ФАРМАКИНАЗА)	Альтеплаза (АКТИЛИЗЕ)	Тенектеплаза (МЕТАЛИЗЕ)
Високоочищенный фермент штамма b-гемолитического стрептокока группы С	Рекомбинантный протеин	Рекомбинантный протеин
Период полувыведения 23-29 мин.	Период полувыведения 4-8 мин.	Период полувыведения 18-20 мин.
В/В инфузия 1500000 ОД за 60 мин. (1 фл.)	В/в 15мг-болюсно, 0,75мг/кг- 30 мин., 0,5мг/кг- 60 мин. (2 фл.)	В/в 0.5 мг/кг однократно болюсно
Дополнительно аспирин 325мг/сутки	Дополнительно аспирин 325мг/сутки <b>+ немедленно в/в гепарин !!!</b>	Дополнительно аспирин 325мг/сутки <b>+ немедленно в/в гепарин !!!</b>
Риск геморагического инсульта - +	Риск геморагического инсульта* <b>- + +</b>	Риск геморагического инсульта** <b>** - + +</b>
Эффективность восстановления кровообращения через 90 мин. ++	Эффективность восстановления кровообращения через 90 мин.. <b>+ + +</b>	Эффективность восстановления кровообращения через 90 мин. <b>+ + +</b>
Снижение смертности*** <b>++</b>	Снижение смертности*** <b>++</b>	Снижение смертности*** <b>++</b>

# ОИМ, сравнивая тромболитики

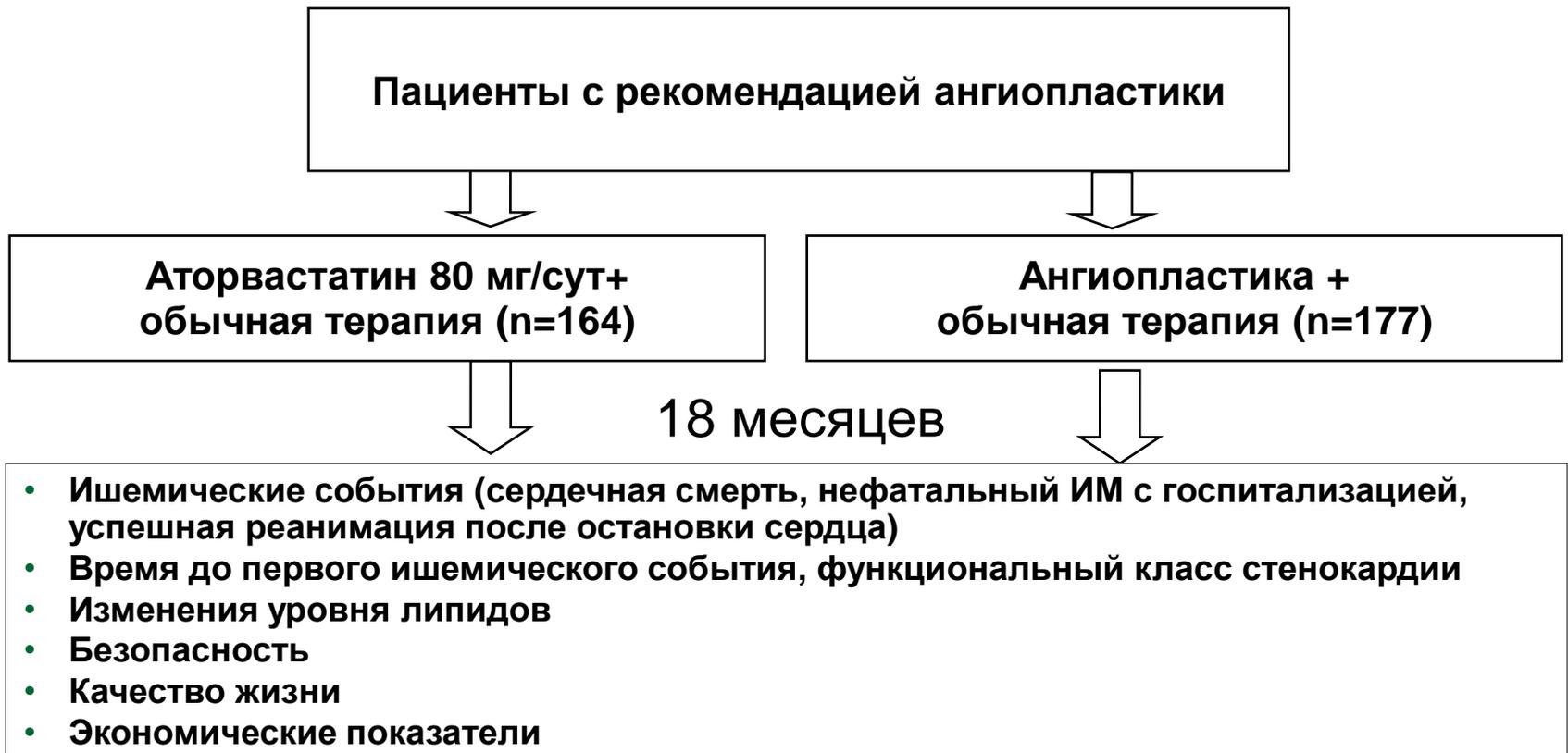
- Исследования GISSI-2 и ISIS-3: нет различий в эффективности стрептокиназы, t-PA и r-PA
- GUSTO-1: ускоренный режим введения t-PA при лучшем клиническом результате сопровождается достоверно большим числом геморрагических инсультов против использования стрептокиназы
- Метаанализ R. Collins et al. (1997) по GISSI-2, ISIS-3 и GUSTO-1: статистически эквивалентная клиническая эффективность стрептокиназы, t-PA и r-PA при значительно более низкой стоимости тромболитизиса стрептокиназой

# ОИМ, если главная причина в атеросклерозе

- Предупредить лучше, чем лечить
- Внимание пациенту с атеросклерозом,
- В атеросклерозе за организационными мероприятиями приоритет статинам, но не ангиопластике
- В ОИМ на фоне качественно леченного атеросклероза, приоритет тромболитизу вместо ангиопластике
- Ангиопластике специальные показания не только при атеросклерозе, но и ОИМ

# ОИМ, в коронарном атероклерозе аторвастатин лучше ангиопластики

## Исследование AVERT



# ОИМ, в коронарном атероклерозе аторвастатин лучше ангиопластики

## Исследование AVERT

События	Аторвастатин (164)	Ангиопластика (177)	% $\Delta$
В целом	22 (13)	37 (21)	-36*
Смерть	1 (0.6)	1 (0.6)	
Реанимация	0 (0.0)	0 (0.0)	
Нефатальный ИМ	4 (2.4)	5 (2.8)	
Сердечнососудистые осложнения	0 (0.0)	0 (0.0)	
Коронарное шунтирование	2 (1.2)	9 (5.1)	
Реваскуляризация	18 (11.0)	21 (11.9)	
Объективное утяжеление КС	11 (6.7)	25 (14.1)	

\* $P=0.048$  против установленного уровня значимости в 0.045.

Pitt B et al. *N Engl J Med.* 1999;341:70-76.

# ОИМ, в коронарном атероклерозе аторвастатин лучше ангиопластики

## Исследование AVERT

Активное понижение уровня липидов  
аторвастатином

- Снижение риска ишемических событий на 36%
- Отложенное первое ишемическое событие
- Положительное влияние на показатели жизни
- Отложенная или предупрежденная необходимость реваскуляризации

Pitt B et al. *N Engl J Med.* 1999;341:70-76.

# ОИМ, все-таки тромболизис

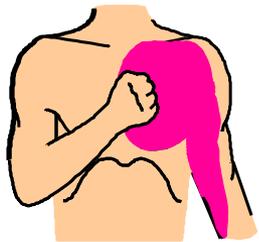
- Вероятнее всего в обозримом будущем большинство пациентов будут получать реперфузию быстрым фибринолизисом, скорее, чем мы произведем драматические изменения в системе и методах лечения наших пациентов.

*Allan M. Ross, 2006*

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

ACC/AHA guidelines 2004

# ОИМ, тромболизис в системе неотложных мероприятий



**Call 9-1-1  
Call fast**



## EMS on-scene

- Encourage 12-lead ECGs.
- Consider prehospital fibrinolytic if capable and EMS-to-needle within 30 min.

Onset of symptoms of STEMI

9-1-1 EMS Dispatch

EMS Triage Plan

Not PCI capable

PCI capable

Fibrinolytic if capable

Inter-Hospital Transfer

## GOALS

5 min.

8 min.

EMS Transport

Patient

EMS

Prehospital fibrinolysis

EMS transport

EMS-to-needle within 30 min.

EMS-to-balloon within 90 min.

Patient self-transport

Hospital door-to-balloon within 90 min.

Dispatch  
1 min.

Golden Hour = first 60 min.

Total ischemic time: within 120 min.

# ОИМ, на пути к тромболизису step by step

- Убедитесь в том, что от начала симптомов прошло не более 6 часов
- Убедитесь в правильности поставленного диагноза (достаточно стандартной 12-канальной ЭКГ, которую интерпретируют на месте или передают по телефону в клинику для консультации со специалистом и принятия решения о тромболитической терапии )
- Убедитесь в отсутствии у пациента абсолютных противопоказаний к тромболизису

# ОИМ, почему стрептокиназа

- Самый доступный тромболитик (стоимость лечения на полтора порядка ниже, чем актилизе или метилизе)
- Самый низкий риск геморрагического инсульта
- Препарат выбора у лиц преклонного возраста и при тяжелой артериальной гипертензии
- Для снижения летальности и частоты повторных ОИМ не нужно в/в введение гепарина
- Отечественный тромболитик!!!



# ОИМ, повторный тромболизис со стрептокиназой возможен

- Существующее правило - не использовать стрептокиназу в повторном тромболизисе в течение одного года после ее первого введения
- На практике ряду пациентов вводилась стрептокиназа в повторном тромболизисе без развития тяжелых аллергических или анафилактических реакций
- Все, получается, в реактивности пациента

# ОИМ, нет промедлению с тромболизисом

- каждый час промедления добавляет 1,6 смертей на 1000 тромболизисов
- начало тромболизиса на протяжении часа позволяет сохранить 80 жизней дополнительно на каждые 1000 тромболизисов
- раннее (до 2 часов) проведение тромболизиса снижает риск смерти на 44%, тогда как в первые 3-12 часов только на 20%

# ОИМ, идеальный тромболитический препарат

- Быстрое начало действия
- Высокая эффективность
- Низкая частота побочных эффектов (особенно кровотечения и инсульта)
- Низкая частота повторных окклюзий
- Простота дозирования и введения
- Хороший прогноз в долгосрочном периоде
- Экономия ресурсов (финансовых, трудовых, бюджетных)

# ОИМ, помним о противопоказаниях к тромболитической терапии

- Активное кровотечение или острая кровопотеря
- Большие хирургические операции, роды или травма в ближайшие 2 недели
- Перенесенный геморрагический инсульт в ближайшие 2 месяца
- Резкое повышение артериального давления на фоне антигипертензивной терапии
- Тяжелые нарушения функции печени
- Недавнее язвенное кровотечение
- Повышенная кровоточивость (геморрагический диатез)
- Лечение непрямыми антикоагулянтами или гепарином в ближайшие 48 часов с удлинением АЧТВ
- Злокачественные новообразования
- Возраст более 80 лет

# ОИМ, помним об информированном согласии на тромболизис

- Вероятность тромболитических осложнений требует подписания пациентом информированного согласия на тромболизис
- Пациент должен быть ознакомлен со всеми возможными осложнениями тромболизиса, чтобы самостоятельно принять ответственное решение на его проведение/непроведение



Светлой  
памяти  
Учителя