

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Тромболитические препараты были впервые применены в клинической практике благодаря стараниям В. Тиллета и С. Шерри еще в 1949 г. а в 1958 г. тот же С. Шерри вместе с А. Флетчером и Н. Алкерсиг уже доложили об успешном применении стрептокиназы (СК) для лечения больных ИМ.

Однако необходимость тромболитических препаратов при этой патологии была всеми признана лишь после 1989 г.

Несомненные заслуги отечественных ученых в области практического применения тромболитической терапии хорошо известны в мире. В 1961 г. отечественный фибринолизин, созданный Г.В. Андреенком под руководством Б.А. Кудряшова, был впервые применен в клинике А.Л. Мясникова Е.И. Чазовым. Е.И. Чазову принадлежит мировой приоритет внутрикоронарного введения тромболитика больному ИМ в 1976 г.

В конце 80-х – первой половине 90-х гг. XX века на тромбоэмболических моделях острого ишемического инсульта.

В 1995 г. в США было проведено большое клиническое исследование Американского института Неврологических заболеваний и инсульта (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS, 1995), по результатам которого в июне 1996 г одобрено широкое клиническое использование тромболитических препаратов для лечения острого ишемического инсульта в первые 3 часа с момента развития симптомов. Это был триумф тромболитической терапии, вызвавший большой резонанс во всем мире.

В 2005 г. метод системной тромболитической терапии при ОИИ внедрен в Москве (ГКБ №31), в 2006 г. в Санкт-Петербурге и в Казани.

Одним из основополагающих принципов лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) является своевременное ограничение зоны ишемического повреждения сердечной мышцы.

Для этого в первую очередь необходимо восстановить коронарный кровоток, нарушенный вследствие острого тромбоза инфаркт-связанной артерии.

Это можно сделать либо хирургическим путем, либо с помощью тромболитической терапии (ТЛТ).

Значение тромболитической терапии

Тромболизис в течение 1-го часа от начала симптомов ИМ не только способствует уменьшению смертности, но у 40% больных обрывает процесс развития ИМ, а также препятствует развитию необратимого повреждения миокарда, его дисфункции и внезапной смерти, более половины случаев которой приходится на первые часы ИМ.

Показания для тромболитической терапии

- Острый период ОИМ с подъемом ST,
- Массивная и субмассивная ТЭЛА,
- Тромбоз крупных артерий (бедренных, подколенных, подключичных),
- Ишемический инсульт.

ЦЕЛИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Краткосрочные

- Растворить тромб и восстановить кровоток в пораженной коронарной артерии
- Ограничить повреждение миокарда

Долгосрочные

- Ограничить повреждение миокарда и смерть миоцитов
- Сохранить функцию ЛЖ
- Снизить риск других осложнений, связанных с острым инфарктом миокарда
- Снизить смертность и инвалидность



Краткосрочная цель тромболитической терапии

1

- Растворение тромба

2

- Восстановление
проходимости сосуда

3

- Ограничение зоны некроза

ОСТРЫЕ ИШЕМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: ШИРОКИЙ СПЕКТР КАРДИАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ ОБРАЗОВАНИЕМ ТРОМБА



Повышение степени тяжести →

ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ

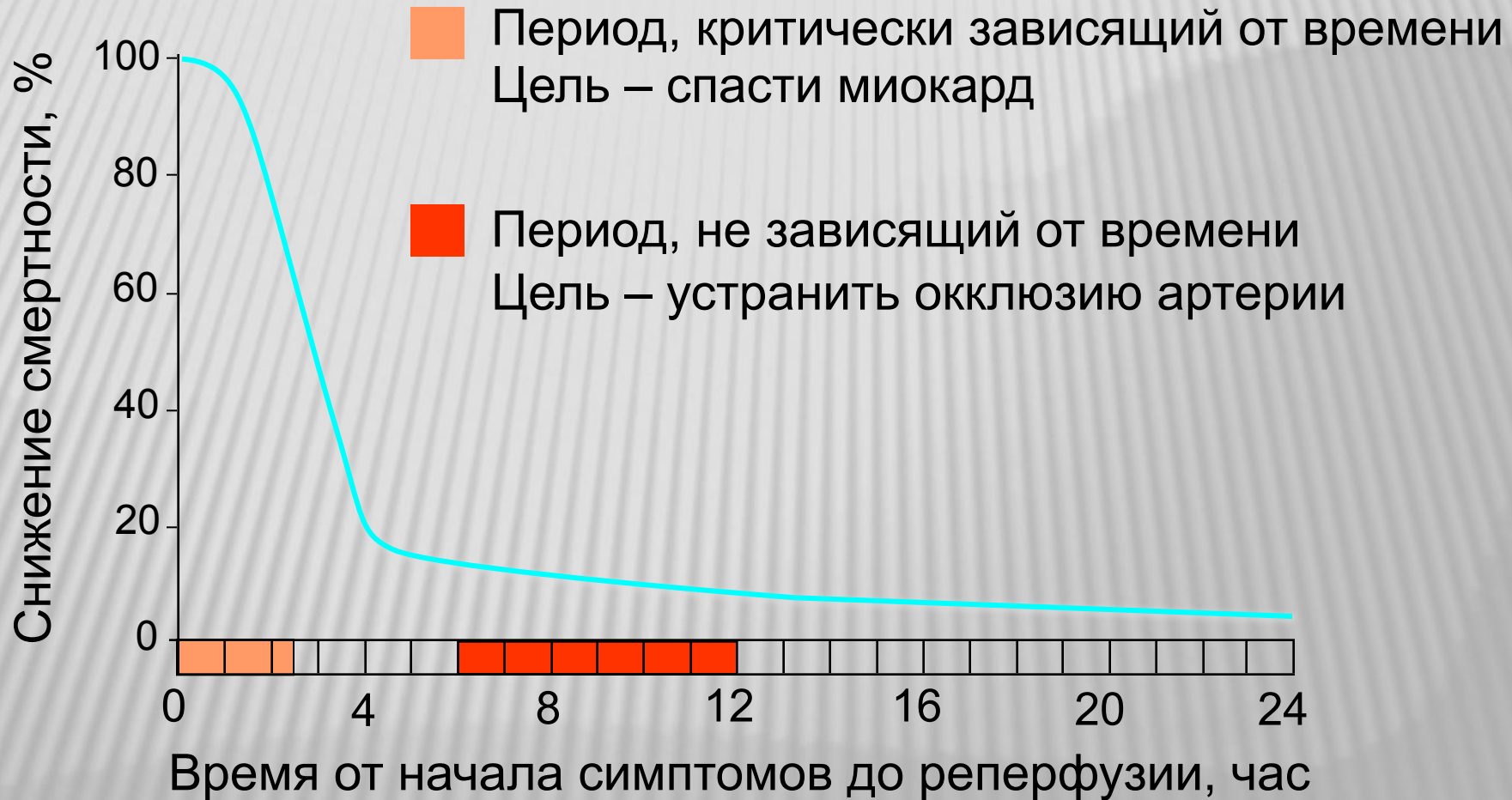
Основой лечения острого ИМ является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия.

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 ИМСПСТ 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



Чем раньше начата ТЛТ, тем выше ее эффективность и ниже летальность.

ТЛТ в первые 6 часов ИМ снижает летальность на 24%,

ТЛТ проведенная в течение первого часа
- на 50%; иногда ИМ удастся предотвратить.



Исходя из этого, ТЛТ целесообразно проводить на догоспитальном этапе специализированными бригадами скорой помощи, что позволяет сэкономить в среднем 60 минут драгоценного времени.

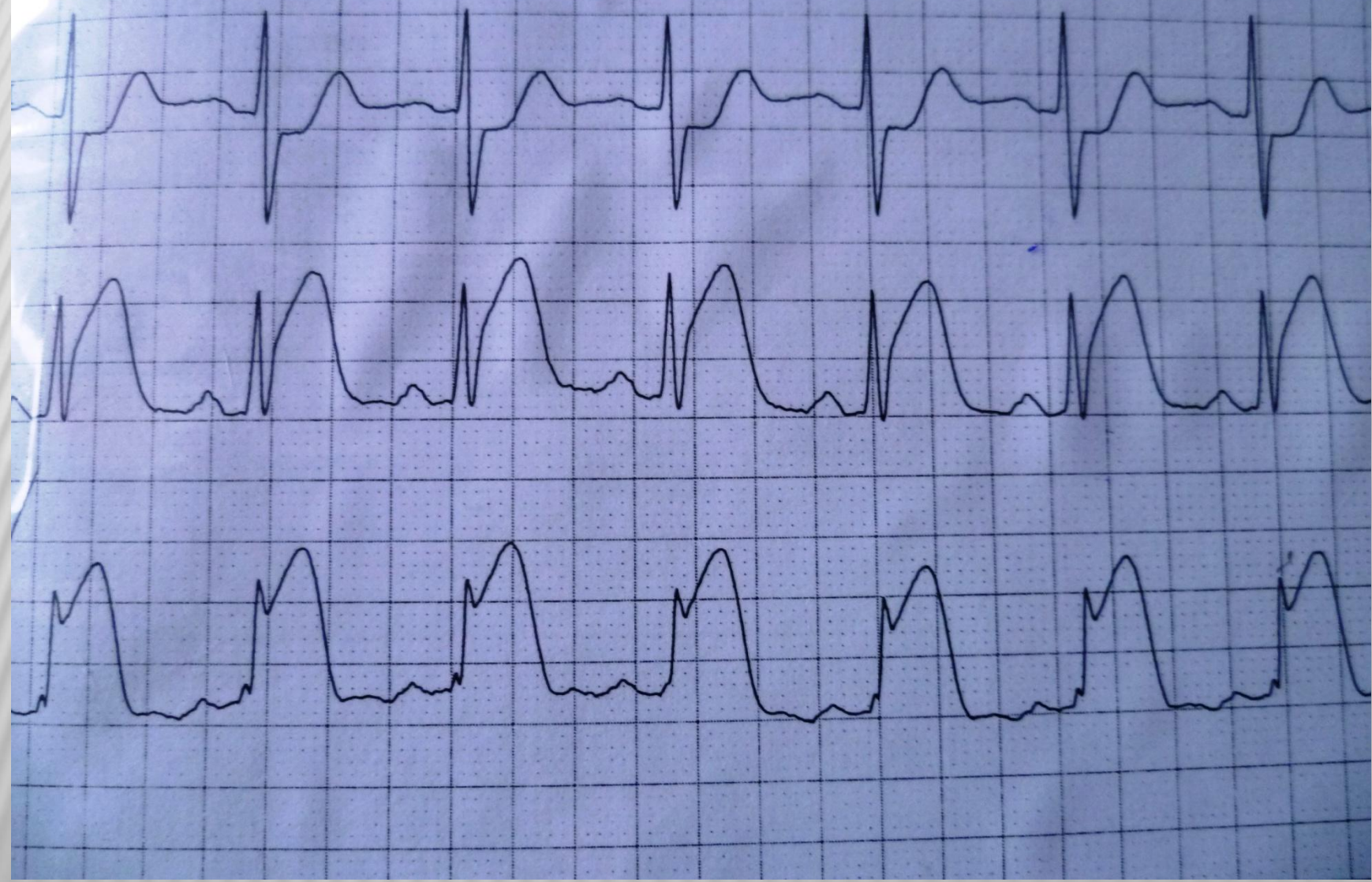
Показания для ТЛТ при

1. Боль в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 минут, не купирующаяся повторным приемом нитроглицерина;
2. Подъем сегмента ST на 1-2 мм и более в двух смежных прекардиальных отведениях (при подозрении на передний ИМ) или в двух из трех "нижних" отведений от конечностей, т. е. II, III, и aVF (при подозрении на нижний ИМ);
3. Появление островозникшей блокады левой ножки пучка Гиса или идиовентрикулярного ритма;
4. Возможность начать ТЛТ не позднее 12 часов от начала заболевания.

№ 87

01

Д 120 / 71 (90) 18:30 ЧД - II 13



Абсолютные противопоказания

- Острое кровотечение;
- Недавнее (до 10 дней) кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей;
- Хирургические вмешательства, травмы, сердечно-легочная реанимация давностью до 10 дней;
- Травма или хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в течение последних 2 месяцев;
- Геморрагический инсульт в анамнезе;
- Геморрагические диатезы, включая тромбоцитопению (число тромбоцитов меньше 100 000 в 1 мм³);
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (АД выше 200/120 мм рт.ст.);
- Подозрение на расслаивающую аневризму аорты;
- Злокачественные новообразования;
- Аллергические реакции на ТЛТ в анамнезе (при введении стрептокиназы и АПСАК);

Относительные противопоказания

- Артериальная гипертензия 180/100 мм рт.ст. и выше;
- Заболевания, связанные с высоким риском развития кровотечений, включая тяжелые заболевания печени и почек;
- Черепно-мозговая травма в анамнезе;
- Операции на головном или спинном мозге в анамнезе;
- Кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей в анамнезе;
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
- Внутрисердечные тромбы;

- Острый перикардит;
- Инфекционный эндокардит;
- Активный туберкулезный процесс;
- Бронхоэктатическая болезнь;
- Диабетическая ретинопатия;
- Беременность;
- Стрептококковая инфекция в течение последних 3 месяцев;
- Предшествующее лечение стрептокиназой или АПСАК давностью более 5 дней и менее 6 месяцев (другие препараты не противопоказаны).

При наличии относительный противопоказаний к ТЛТ необходимо соотнести пользу и риск проводимого лечения.

Чрезмерная осторожность в оценке показаний и противопоказаний к ТЛТ зачастую ведет к неоправданной пассивности врача. Так, в США из примерно 60% больных ИМ, по разным причинам не получивших ТЛТ, лишь у 15% имелись четкие противопоказания.

В условиях, когда восстановление коронарного кровотока с помощью экстренной ангиопластики не представляется возможным, принятие решения о проведении ТЛТ должно быть максимально оперативным, а об отказе от нее - тщательно взвешенным.

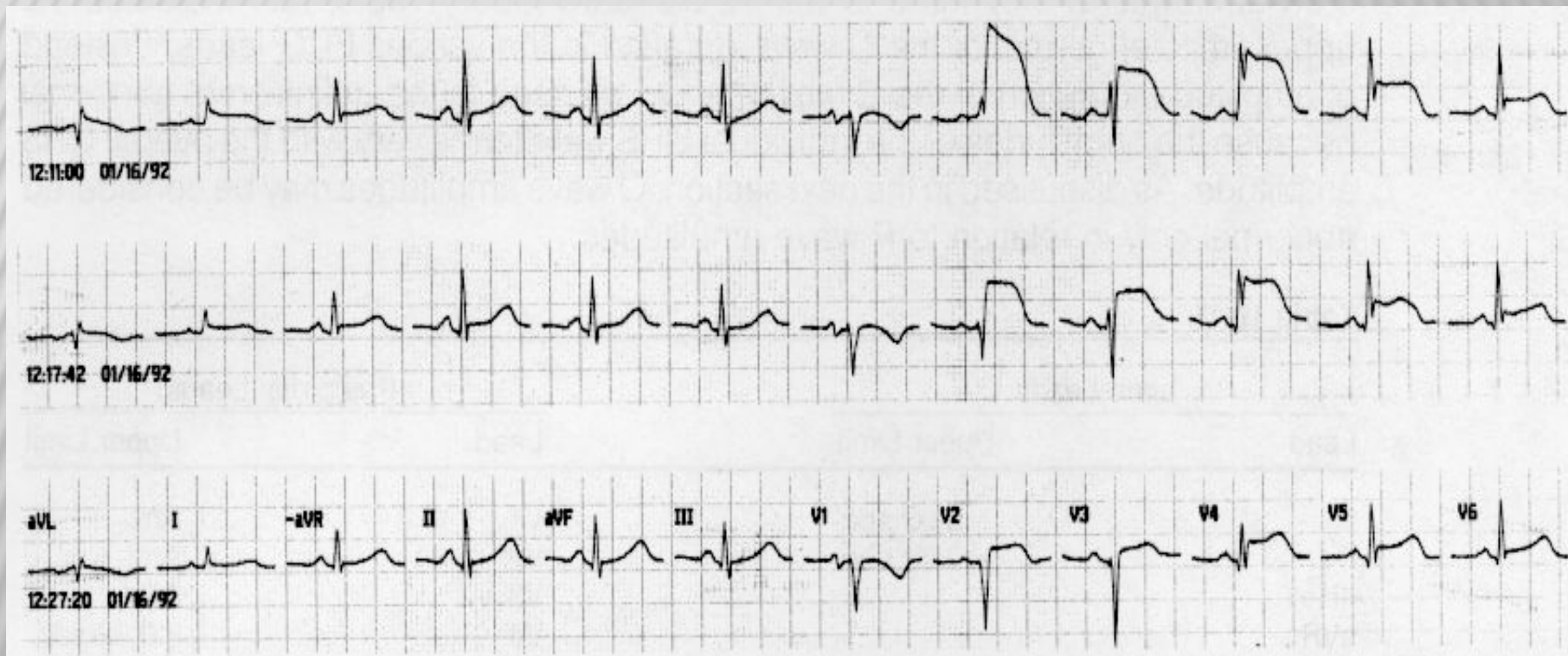
Осложнения ТЛТ

1. Кровотечения (5%);
2. Внутричерепные кровоизлияния (0,1-1,0%);
3. Аллергические реакции - при введении стрептокиназы и АПСАК (2-3%);
4. Лихорадка (5%);
5. Артериальная гипотония (10-15%);
6. Реперфузионные аритмии (20-60%);
7. Реокклюзия инфаркт-связанной артерии (15-20%);
8. Повышенный риск возникновения постинфарктной стенокардии (30%).

Критерии эффективности ТЛТ

- Уменьшение или полное прекращение ангинозной боли;
- Быстрое снижение сегмента ST к изолинии с формированием отрицательного зубца T.
- Появление реперфузионных аритмий.
- Раннее повышение активности КФК и миоглобина, уменьшение уровня фибриногена

ЭКГ БОЛЬНОГО ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ВО ВРЕМЯ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА



По Затеищикову Д.А.

Выбор тромболитического

Рациональный выбор препарата для ТЛТ предполагает комплексную оценку каждого из них по следующим признакам:

1. Частота реперфузий;
2. Частота реокклюзий;
3. Риск развития осложнений;
4. Влияние препарата на летальность;
5. Стоимость лечения.

Согласно данным многоцентровых исследований, реканализация инфаркт-связанной артерии чаще и раньше всего происходит при лечении ТАП (тканевой активатор плазминогена).

Однако, в дальнейшем (к 3-му часу) частота реканализации при использовании различных препаратов выравнивается, поскольку после введения ТАП чаще наступает ранняя реокклюзия.

Аллергенные свойства наиболее
характерны для стрептокиназы и АПСАК.

Стрептокиназа реже других препаратов вызывает геморрагические инсульты, что делает ее препаратом выбора при лечении больных пожилого возраста и с артериальной гипертензией.

Основным показателем, позволяющим сопоставить эффективность различных тромболитических средств, является летальность.

Результаты крупнейших рандомизированных исследований убедительно продемонстрировали отсутствие достоверных различий в снижении летальности после лечения стрептокиназой, ТАП и АПСАК.

Существенную роль в выборе тромболитического препарата играет его стоимость.

Стоимость 1 необходимой дозы препаратов :

Стрептокиназа – 3800 руб

Альтеплаза - 50000 руб

Метализе - 85000 руб

Способы ТЛТ

- * Внутривенная (системная) ТЛТ
- * Интракоронарная (селективная) ТЛТ.

Внутривенной ТЛТ следует отдать предпочтение по сравнению с интракоронарной.

Фибринолизин

(плазмин)

— это выделенный из плазмы человека активированный *in vitro* трипсином плазминоген (профибринолизин).

Клинические исследования показали, что экзогенный плазмин (препарат фибринолизин) действует медленно и недостаточно эффективен в растворении артериальных тромбов. Кроме того, он часто вызывает пирогенную и аллергическую реакцию, а также серьезные кровотечения.

Тем не менее фибринолизин продолжает производиться на Украине и разрешен к клиническому применению в России, поэтому при отсутствии других, более эффективных тромболитических препаратов едва ли следует отказываться от использования фибринолизина, например, при массивной или субмассивной ТЭЛА и периферических тромбозах.

Применяемые в настоящее время
тромболитические препараты по
механизму действия являются
активаторами эндогенного плазминогена.

Современные тромболитические средства можно условно разделить на 3 основные группы:

- 1) препараты первого поколения, которые активируют и связанный с фибрином, и циркулирующий в крови плазминоген (стрептокиназа и урокиназа);
- 2) препараты второго поколения, обладающие относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену (рекомбинантная проурокиназа, АПСАК — анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена — ТАП (Альтеплаза));
- 3) препараты третьего поколения, обладающие более высокой тромболитической активностью, благодаря изменениям в их молекулах, которые были внесены с помощью метода генной инженерии негликозилированный рекомбинантный ТАП, химерные молекулы, содержащие различные участки ТАП и урокиназы) (Тенектеплаза).

Стрептокиназа

(Стрептаза, Авелизин,
Целиаза)

- непрямой активатор плазминогена. Ее получают из β -гемолитических стрептококков группы С.



Методика проведения ТЛТ

препаратом

Стрептокиназа

Традиционная схема:

1,5 млн. МЕ в 100 мл физиологического раствора
в/венно капельно в течение 30 минут.

С целью профилактики аллергических реакций
перед введением стрептокиназы необходимо
назначать кортикостероиды (30-60 мг
преднизолона).

Традиционная схема:

1,5 млн. МЕ в 100 мл
физиологического раствора в/венно
капельно в течение 30 минут.

В настоящее время
распространение получила схема :

750 тыс. МЕ в 20 мл
физиологического раствора вводится
в/венно в течение 10 мин., затем 750
тыс. МЕ в 50-100 мл
физиологического раствора вводится
в/венно капельно в течение 20 мин.



Перед введением Стрептокиназы
необходимо
ввести
30 - 60 мг Преднизолона.

Проурокиназа (Аббокиназа, Альфакиназа)

- прямой активатор плазминогена, который получают из человеческой мочи или из культуры эмбриональных почечных клеток.

Методика проведения ТЛТ

проурокиназой

2 млн. МЕ внутривенным болюсом,
далее 4 млн МЕ внутривенно
капельно в течение 60 минут.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) (Альтеплаза, Актелизе, Активаз)

- прямой активатор
плазминогена,
получаемый ДНК-
рекомбинантным
методом.

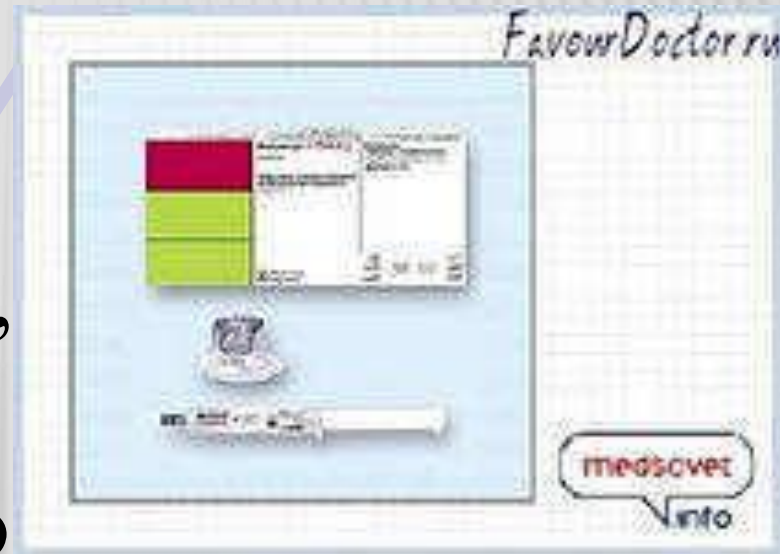


Методика проведения ТЛТ препаратом Альтеплаза (Актилизе)

15 мг препарата вводят в/венно
болюсом, затем 50 мг в/венно
капельно в течение 30 минут
и 35 мг в течение 1 часа.

Тенектеплаза

— рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках.



Методика проведения ТЛТ препаратом Тенектеплаза (Метализе)

Внутривенно болюсно из расчета 0,5 мг
(в среднем 40 мг) в течение 10 секунд

Доза препарата рассчитывается в зависимости от массы тела; максимальная доза не должна превышать 10000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Объем раствора для введения необходимой дозы рассчитывается по таблице.

Масса тела пациента, кг	Тенектеплаза, ЕД	Тенектеплаза, мг	Объем приготовленного раствора, мл
<60	6000	30	6
≥60, но <70	7000	35	7
≥70, но <80	8000	40	8
≥80, но <90	9000	45	9
≥90	10000	50	10

Фортеплаза (Фортелизин)



- Тканевой активатор плазминогена
- белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы

Способы применения:

1 схема (догоспитальный этап)

10 мг (2 флакона) внутривенно

струйно,

затем через 30 минут – 5 мг

препарата внутривенно

струйно

2 схема (госпитальный этап)

10 мг (2 флакона) вводится болюсно, затем 5 мг (1 флакон) дополнительно разводят в 50 мл физиологического раствора Натрия хлорида

и вводится внутривенно капельно в течение 30 мин.

Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	АПСАК (анистреплаза)	ТАП (альтеплаза)
Молекулярная масса, Д	47 000	33 000-54 000	131 000	70 000
T _{1/2} , мин	15-25	15-20	70-120	4-8
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Непрямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальная	Умеренная	Минимальная	Умеренная
Антигенные свойства	Да	Нет	Да	Нет
Риск развития гипотонии	Да	Да	Да	Да
Кровотечение как главный побочный эффект	Да	Да	Да	Да
Патентованные названия	Стрептаза Авелизин Кабикиназа	Аббокиназа Урокидан	Эминаза	Активаз Актилиза

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 гликопептидных рецепторов IIb/IIIa – только при инвазивной стратегии лечения