

Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Чазымова З.М., Токтосунова А.К., Абдурашидова Т.Ш.

**МИОКАРДДЫН ST КЕСИНДИ КӨТӨРҮЛГӨН ИНФАРКТТЫН
ФИБРИНОЛИТИКАЛЫК ДАРЫЛООСУ**

Бейшенкулов М.Т., Калиев К.Р., Чазымова З.М., Токтосунова А.К., Абдурашидова Т.Ш.

**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ ST**

M.T. Beishenkulov, K.R. Kaliev, Z.M. Chazymova, A.K. Toktosunova, T.S. Abdurashidova

**FIBRINOLYTIC THERAPY IN MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST-SEGMENT ELEVATION**

УДК: 616.127-005.8:615.273.55

Бул макала миокарддын ST кесинди көтөрүлгөн инфаркттын тромболитикалык дарылоосунун жаңы маалыматтарына арналган.

Негизги сөздөр: фибринолитикалык дарылоо, миокарддын инфаркты.

Статья посвящена современным данным по проведению тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: фибринолитическая терапия, инфаркт миокарда.

The article is focused on the modern data of thrombolytic therapy in myocardial infarction with ST segment elevation.

Key words: fibrinolytic therapy, myocardial infarction.

Инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST, как правило, обусловлен развитием тромба на поврежденной атеросклеротической бляшке (1 тип ОКС). При ИМ тромбоз чаще образуется в проксимальном отделе коронарной артерии (КА) с полной ее окклюзией, характерно однососудистое поражение КА. При нестабильной стенокардии (ОКС без элевации сегмента ST) тромбируются дистальные отделы КА, при этом окклюзия, как правило, неполная, характерно многососудистое поражение КА. Одним из главных направлений лечения ИМ является восстановление кровотока в КА, то есть реперфузионная терапия. Реперфузии можно добиться посредством чрезкожных вмешательств (ЧКВ), то есть используя коронарографию с последующей баллонной ангиопластикой и стентированием КА, и медикаментозно, применяя фибринолитические препараты. В острейшем периоде ИМ более эффективно первичное ЧКВ при условии, если проведение процедуры возможно в течение 120 минут от установления диагноза [1]. В остальных случаях показана фибринолитическая терапия (ФЛТ), которую желательно начинать с догоспитального этапа. После ФЛТ оценивают ее эффективность, если реперфузия была достигнута, то ЧКВ проводят в сроки от 2 до 24 часов, если нет – экстренно [1]. Проведение ФЛТ до ЧКВ позволяет растворить внутрикоронарный тромб и ограничить распространение зоны некроза до процедуры с последующим полным восстановлением кровотока при стентировании КА. В случаях, когда ЧКВ недоступ-

но, ФЛТ оказывается единственным методом реперфузии.

Основным принципом реперфузии является максимально раннее начало лечения. Так, например, каждые 30 минут задержки ЧКВ от начала болевого синдрома до ЧКВ увеличивают относительный риск смерти в течение одного года на 8% [2]. Объем некроза миокарда, функция ЛЖ, исходы заболевания напрямую зависят от степени и продолжительности предшествующей ишемии и возможности более раннего восстановления коронарного кровотока. Определенную роль играет степень развития коллатерального кровообращения, особенно при позднем начале реперфузионных мероприятий [3].

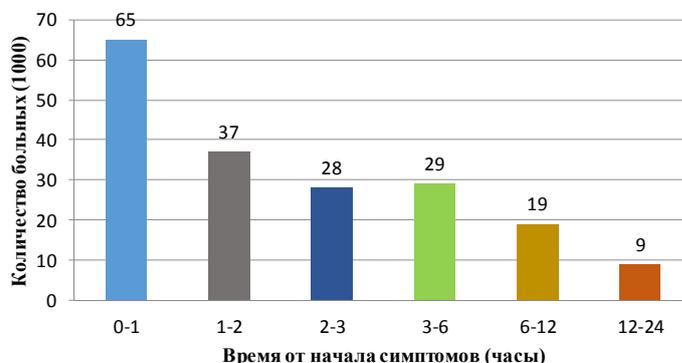
Необходимо иметь в виду, что несмотря на жизненно важную роль проведения реперфузии миокарда могут развиваться и реперфузионные повреждения миокарда, обусловленные токсическим влиянием на миоциты свободных радикалов, цитокинов и медиаторов воспаления [4]. Есть несколько видов реперфузионных повреждений – а) летальные повреждения, то есть некроз миоцитов, развившийся после восстановления кровотока, б) повреждения сосудов – феномен «no-reflow», это нарушение микроциркуляции в виде расширяющейся зоны миокарда с невозможностью восстановления кровотока и утраты сосудов к вазодилятации, в) стенирование («оглушение») миокарда – нарушение сократимости миокарда после реперфузии вследствие нарушения метаболизма миоцитов, г) реперфузионные аритмии. Уменьшить проявления реперфузионных повреждений можно уменьшая длительность ишемии, то есть максимально рано начиная терапию фибринолитиками, антиагрегантами, антикоагулянтами, бетаблокаторами, ИАПФ [3].

Оценка степени снижения коронарного кровотока можно проводить по классификации TIMI: а) TIMI 0 – полная окклюзия инфарктсвязанной артерии (ИСА), б) TIMI 1 – незначительное проникновение контраста за пределы окклюзии и отсутствие его в дистальных отделах КА, в) TIMI 2 – кровоток по всей ИСА, но замедленный по сравнению со здоровой КА, г) TIMI 3 – нормальный кровоток в ИСА [5]. Оказалось, что после ФЛТ летальность напрямую связана со степенью реперфузии, так при TIMI 0 и 1 госпитальная летальность составляет 9,3%,

ТІМІ 2 – 6,1%, ТІМІ 3 – 3,7% [6]. Однако надо иметь ввиду, что даже при достижении кровотока в ИСА 3 степени по ТІМІ адекватного кровоснабжения миоцитов в зоне ИМ не происходит из-за репер-

фузионных повреждений и эмболизации дистальных отделов ИСА фрагментами тромба. Улучшить перфузию миокарда в зоне некроза возможно при более раннем начале лечения.

Количество спасенных жизней на 1000 больных, пролеченных ФЛТ [7]



ФЛТ, проведенная в ранние сроки достоверно улучшает выживаемость больных ИМ, максимальный эффект при начале лечения в первые два часа после появления ангинозного приступа. Группа FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists) провела анализ девяти исследований применения ФЛТ [8]. В базу данных было включено 58600 больных ИМ. Общий анализ в раннем периоде показал снижение летальности на 18%, а в группе с элевацией сегмента ST и ПБЛНПГ – на 25%, особенно при ФЛТ в раннем периоде. В исследовании LATE (Late Assessment of Trombolytic Efficacy) и EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicasde America del Sur) было показано, что ФЛТ проведенная в сроки от 6 до 12 часов также позволяет достоверно снизить госпитальную летальность [9]. Особую группу больных ИМ составляют пожилые лица старше 75 лет, их количество может достигать 35% от всех пациентов [10]. У больных младше 55 лет ФЛТ снижала госпитальную летальность на 26%, а лиц старше 75 лет – на 4% [11]. Однако в Swedish national registry

было показано, что ФЛТ позволяет у больных старше 75 лет снизить относительный риск комбинированной конечной точки (смерть и церебральное кровоизлияние) на 13% ($p < 0.001$) [12]. Интересен анализ эффективности ФЛТ в других подгруппах. У больных ИМ с систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. после ФЛТ летальность снизилась на 18% (62 спасенные жизни на 1000 больных), а у больных с систолическим артериальным давлением более 175 мм рт.ст. – только на 12% (10 спасенных жизней на 1000 больных). У больных сахарным диабетом летальность после ФЛТ снизилась на 21% (37 спасенных жизней на 1000 больных), а у больных без сахарного диабета – на 15% (15 спасенных жизней на 1000 больных) [8]. Дополнительными факторами, влияющими на эффективность ФЛТ, являются сопутствующее лечение антиагрегантами, антикоагулянтами, антиангинальными средствами, статинами и т.д.

Характеристика фибринолитиков приведена в таблице.

	Стрептокиназа	Альтеплаза	Ретеплаза	Тенектоплаза
Доза	1.5 млн ЕД за 60 мин	100 мг за 90 мин	10 ЕД 2 раза за 30 мин	30-50мг по массе тела
Болус	нет	нет	да	да
Антигенные свойства	да	нет	нет	нет
Аллергия (гипотония)	да	нет	нет	нет
Истощение фибриногена	значительное	легкое	умеренное	минимальное
Частота реперфузии (к 90мин)	50%	75%	75%	Более 75%
Кровоток ТІМІ 3	32%	54%	60%	63%

Из осложнений необходимо отметить аллергические реакции при введении стрептокиназы в виде артериальной гипотонии, дрожи в теле, гиперемии кожных покровов. В связи с этим нежелательно повторное введение стрептокиназы по крайней мере в течение полугода. Остальным фибринолитикам аллергические реакции несвойственны. Самыми опасными осложнениями являются кровотечения, особенно мозговое кровоизлияние. Основными факторами риска мозгового кровоизлияния после ФЛТ являются возраст (более 75 лет), низкая масса тела, артериальная гипертония (более 180/110 мм рт.ст.). При введении стрептокиназы у больных без факторов риска частота мозговых кровоизлияний составляет 0,26%, а с одним, двумя и тремя факторами риска – 0,96%, 1,32% и 2,17% соответственно.

На сегодняшний день показаниями к ФЛТ являются клиническая картина ИМ (ангиозные боли длительностью 20 минут и более) и ЭКГ (элевация сегмента ST или полная блокада левой ножки пучка Гиса). Ниже приведены ЭКГ критерии ИМ и современные рекомендации по ФЛТ [13, 14].

ЭКГ признаки ОИМ

1. Элевация сегмента ST:

- элевация сегмента ST в двух последовательных отведениях $\geq 0,1$ мВ
- в V2-V3 элевация сегмента $ST \geq 0,2$ мВ у мужчин ≥ 40 лет, $\geq 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет, ≥ 15 мВ у женщин
- элевация сегмента ST в V7-V9 $\geq 0,05$ мВ, у мужчин до 40 лет ≥ 1 мВ (задняя стенка)
- элевация сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в RV3-RV4 (правый желудочек)

2. ЭКГ при БЛНПГ

- Элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведении с позитивным QRS (конкордантно к смещению ST)
- Депрессия сегмента ST в V1-V3 (конкордантно к смещению сегмента ST)
- Элевация сегмента ST ≥ 5 мм в отведениях с негативным QRS (несоответствующая дискордантность девиации ST).

3. Ритм от ЭКС

- При стимуляции ПЖ на ЭКГ регистрируется БЛНПГ, можно использовать те же критерии

4. Окклюзия ствола ЛКА

- Депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ mV в 8 и более отведениях (нижне-боковой локализации) с элевацией сегмента ST в aVR и/или V1.

5. Патологический зубец Q

- любой зубец Q в V2-V3
- зубец Q $\geq 0,03$ сек и $\geq 0,1$ мВ или QS в отведениях I, II, aVL, aVF, V4-V6, в двух смежных отведениях
- зубец R $\geq 0,04$ сек в V1-V2 и R/S ≥ 1 с конкордантным положительным зубцом T при отсутствии нарушений проводимости

Рекомендации по ФЛТ

Рекомендации	Класс	Уровень
Реперфузионная терапия показана всем больным в первые 12 часов пациентам с ишемией и постоянной элевацией сегмента ST	I	A
Первичное ЧКВ предпочтительнее фибринолизиса	I	A
Если первичное ЧКВ невозможно в течение 120 минут после диагностирования ОКС/СТ, необходимо провести фибринолизис	I	A
Фибринолизис может быть проведен в сроки от 12 до 24 часов от начала приступа, если клинически и на ЭКГ сохраняется обширная ишемия или гемодинамическая нестабильность	IIa	C
При показаниях фибринолизис должен быть начат как можно раньше, лучше догоспитально	IIa	A
Фибринспецифические препараты предпочтительнее (альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза)	I	B
У лиц старше 75 лет, предпочтительнее тенектеплаза в половинной дозе	IIa	B

Дозы фибринолитиков

Наименование препаратов	Дозировка
Стрептокиназа	1.5 млн. ЕД в/в кап за 30-60 минут
Альтеплаза	15 мг в/в болюс, 0,75 мг/кг за 30 мин (до 50 мг), затем 0,5 мг/кг за 60 мин (до 35 мг)
Ретеплаза	10 ЕД + 10 ЕД внутривенно с промежутком в 30 минут
Тенектеплаза	<ul style="list-style-type: none"> • однократно болюс 30 мг - < 60 кг, • 35 мг - < 70 кг • 40 мг - < 80 кг • 45 мг - < 90 кг

Противопоказания к фибринолизису

Абсолютные:

- Предшествующий геморрагический или неизвестного генеза инсульт в любые сроки
- Ишемический инсульт – 6 месяцев
- Повреждения или опухоли ЦНС, атрио-вентрикулярная мальформация
- Большая травма/хирургия/ЧМТ – 3 недели
- ЖКТ кровотечение – 1 месяц
- Расслоение аорты
- Активные кровотечения или геморрагические диатезы (кроме менсис)
- Некомпрессируемая пункция (биопсия печени, спинальная пункция) – 24 ч.

- Для стрептокиназы – предшествующее введение в течение 6 месяцев.

Относительные:

- ТИА – 6 месяцев
- Прием оральных антикоагулянтов
- Беременность, первая неделя после родов
- Рефрактерная АГ (180/110 мм рт.ст)
- Инфекционный эндокардит
- Печеночная недостаточность
- Язвенная болезнь ЖКТ в обострении
- Продолжительная или травматичная реанимация.

Критерии реперфузии после фибринолизиса (через 90 минут):

- Стойкое купирование болевого синдрома
- Аритмии
- ЭКГ: уменьшение элевации сегмента ST на 70% от исходного – полное восстановление коронарного кровотока; снижение элевации сегмента ST на 50-70% - частичная реперфузия; снижение элевации сегмента ST до 50% - отсутствие реперфузии.

Литература:

1. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31:2501-2555.
2. Dudek D., Rakowski T., Dziewierz A. PCI after lytic therapy: when and how? Eur Heart J Suppl. 2008; 10: J15–J20.
3. Braunwalds Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. Eight edition. Edited by Peter Libby, Robert O. Bonow, Douglas L. Mann et al. 2013.
4. Касенов Б.У., Арутюнян С.А., Цирятьевна С.Б. Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда – патогенез и клинические проявления. Медицинская Наука и Образование Урала. 2013; 14: 181-184.
5. Higuma T., Soeda T., Yamada M. et al. Coronary plaque characteristics associated with reduced TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow grade in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. Circ Cardiovasc Interv 2016; 9: pii: e003913.
6. Horne S., Weston C., Quinn T. et al. The impact of pre-hospital thrombolytic treatment on re-infarction rates: analysis of the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP). Heart 2009; 95: 559-563.
7. Семенов Д. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2007; 5: 73-78.
8. Fibrinolytic Therapy Trials Collaborative Groupe. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-322.
9. Elmariah S., Smith S., Fuster V. Late medical versus interventional therapy for stable ST-segment elevation myocardial infarction. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine 2008; 5: 42-52.
10. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J M 2006; 354: 1477-1488.
11. Estess J., Topol E. Fibrinolytic treatment for elderly patients with acute myocardial infarction. Heart 2002; 87: 308-311.
12. Stenestrand U., Wallentin L. Fibrinolytic therapy in patients 75 years older with ST-segment-elevation myocardial infarction: one-year follow-up of a large prospective cohort. Arch Intern Med 2003; 163: 965-971.
13. Бейшенкулов М.Т. Острая диастолическая сердечная недостаточность у больных инфарктом миокарда. Наука и новые технологии, 2010; 1: 95-97.
14. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33(20): 2569-2619.

Рецензент: д.м.н., профессор Калиев Р.Р.