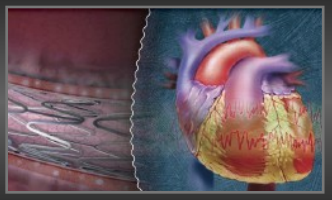
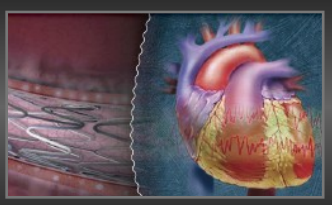
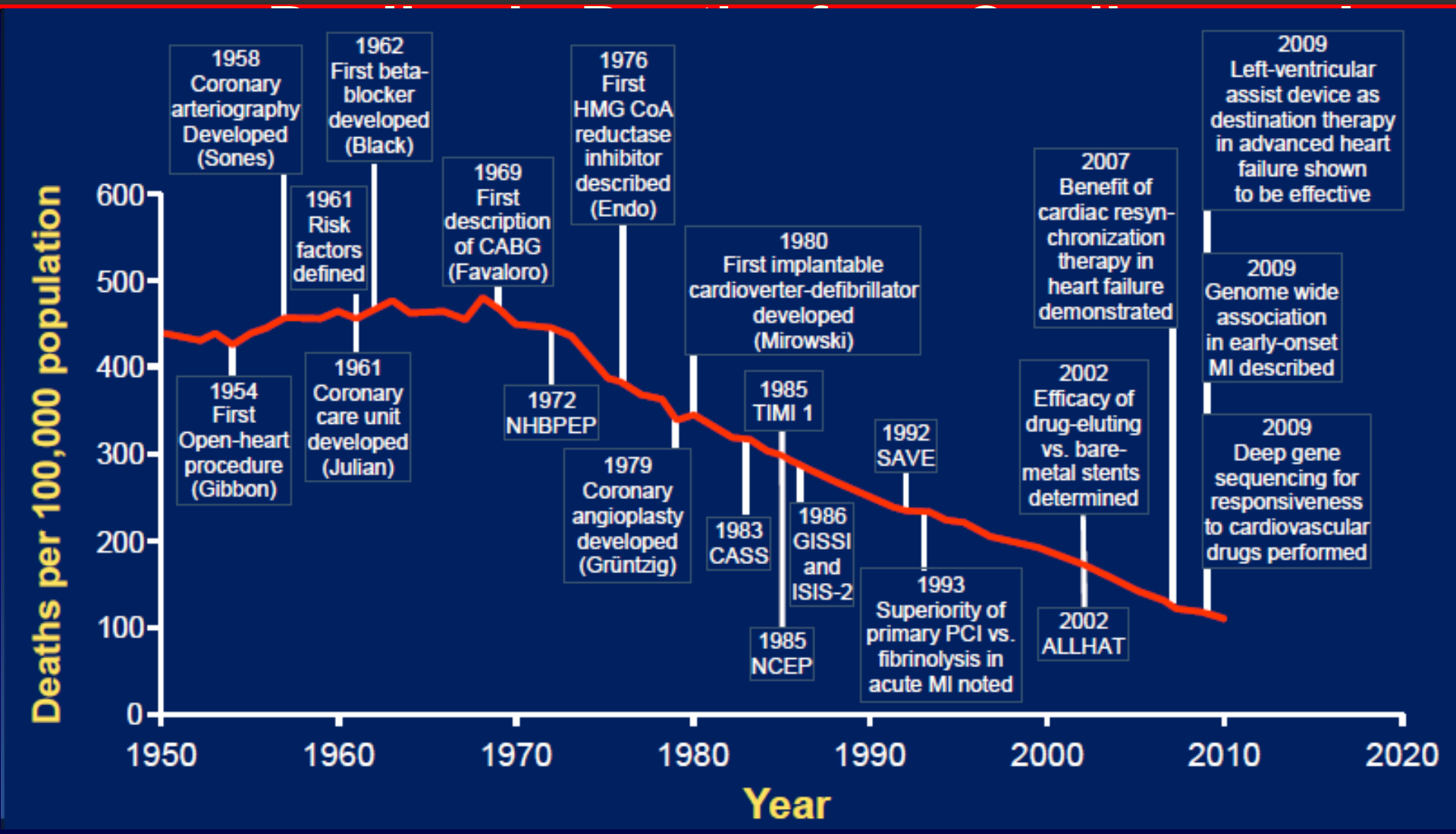


# РЕПЕРФУЗИОННА УВРЕДА

Кирил Карамфилов
УМБАЛ „Александровска“
Клиника по кардиология

organic@abv.bg

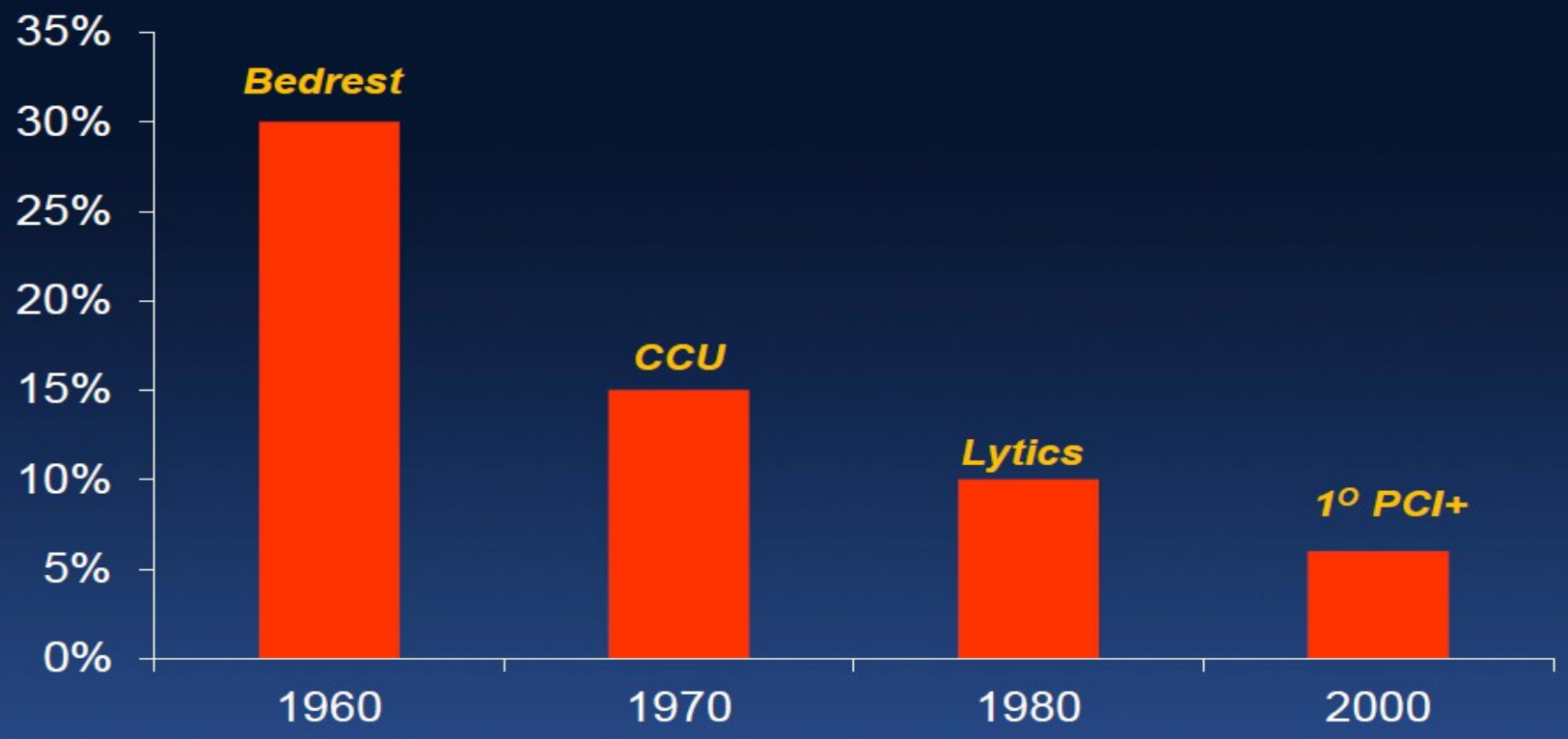


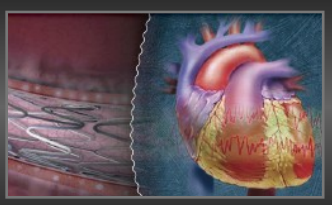



Nabel EG and Braunwald E. 2012;366:54-63

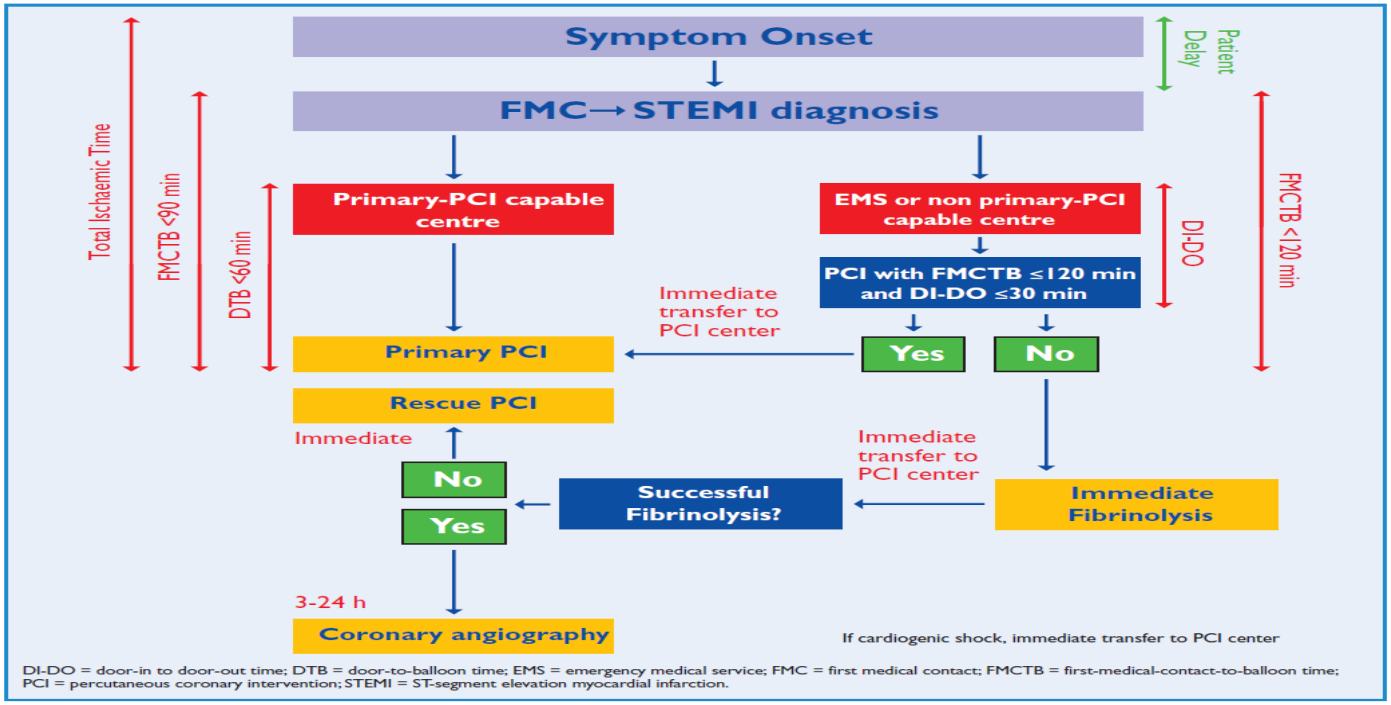
# Decline in STEMI mortality

## STEMI Care: Declining In-hospital Mortality 1960-2000

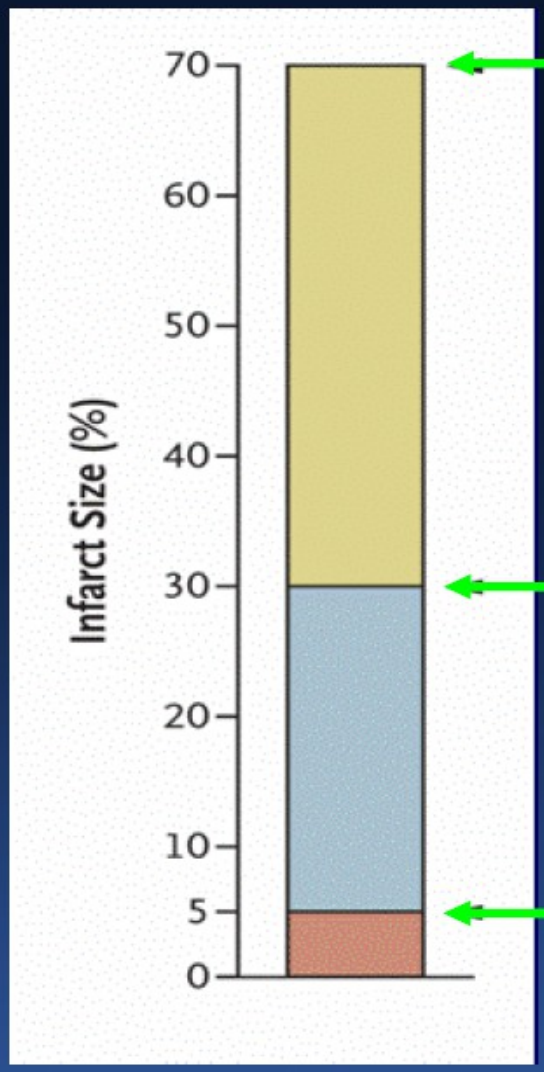




# STEMI GL 2014



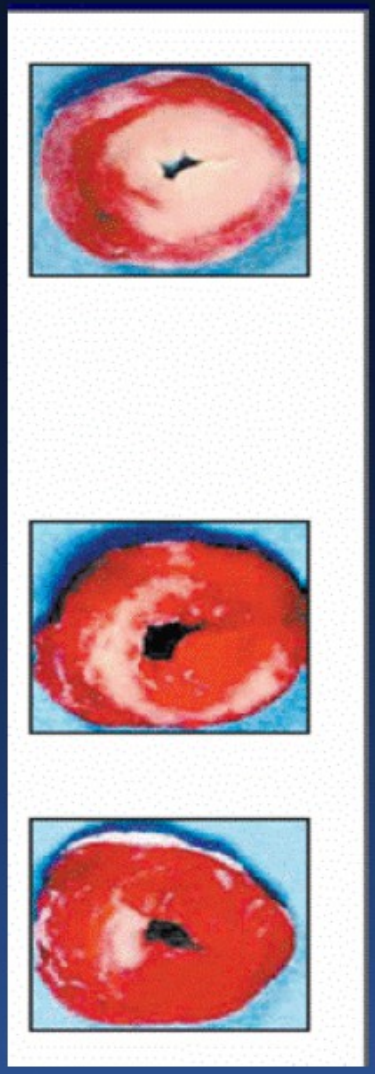

- Навременната реперфузия е най ефикасното лечение целящо намаляване на размера на инфаркта причинен от исхемията.
- Въпреки това обаче реперфузията има потенциал да индуцира допълнително фатално засягане на миокарда, известно като **реперфузионно увреда,** която може да бъде причина за до 40% от крайния размер на инфаркта.



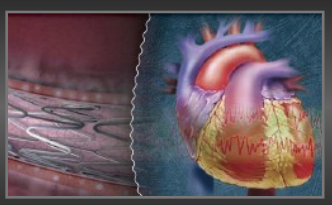

Myocardial infarction without reperfusion

Myocardial infarction with reperfusion

Myocardial infarction with reperfusion and cardioprotection

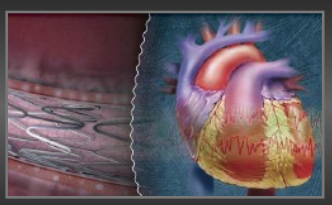


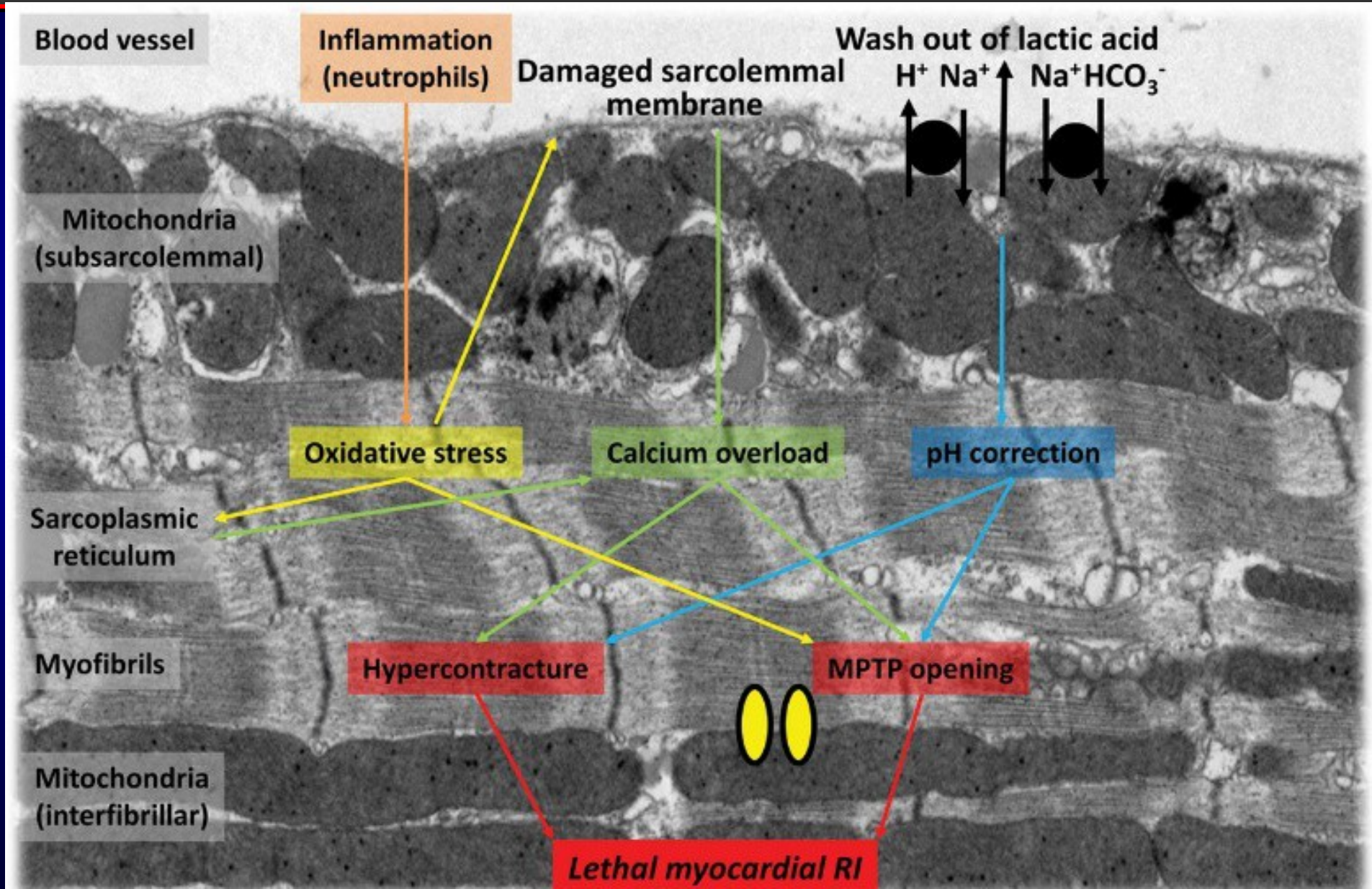
Murry et al. Circulation 1986
Yellon and Hausenloy. NEJM 2007

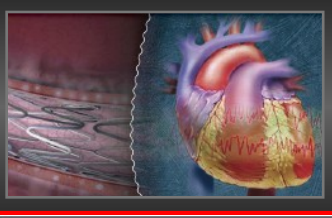


# Медиатори на реперфузионната увреда

- Патологично отваряне на митохондриалния канал за преходна пропускливост ( Mitochondrial permeability transition pore – MPTP)
- Освобождаване на Са
- Оксидативен стрес и NO
- Възпалителна реакция
- Вътреклетъчни промени на pH
- Кардиомиоцитна хиперконтрактура




Blood vessel
Inflammation (neutrophils)
Damaged sarcolemmal membrane
Wash out of lactic acid
$H^+$ $Na^+$
$Na^+HCO_3^-$
Mitochondria (subsarcolemmal)
Oxidative stress
Calcium overload
pH correction
Sarcoplasmic reticulum
Myofibrils
Hypercontracture
MPTP opening
Mitochondria (interfibrillar)
Lethal myocardial RI



Blood vessel

Endothelial cell

Chemoattractants
Reactive oxygen species
Cytokines
Activated complement

Washout of lactic acid

Neutrophil

Vascular plugging
Degradative enzymes

NADPH oxidase

Xanthine oxidase

Cell-adhesion molecules
P-selectin
CD18 and CD11
ICAM-1

$Na^+$

$H^+$

Membrane peroxidation

$Ca^{2+}$ overload

$Ca^{2+}$

$Na^+$

$Na^+$ $HCO_3$

Reactive oxygen species

pH correction

Sarcoplasmic reticulum

Opening of the mitochondrial PTP

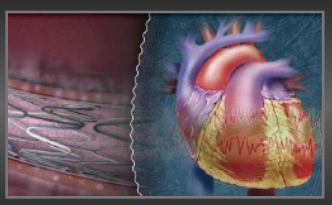
Mitochondria reenergized

Cardiomyocyte

Cardiomyocyte hypercontracture

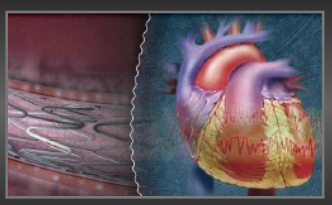
Myofibrils

Lethal reperfusion injury



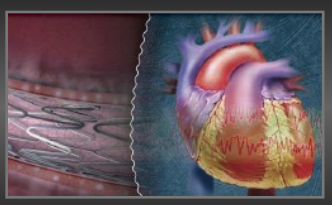
# Типове миокардна увреда

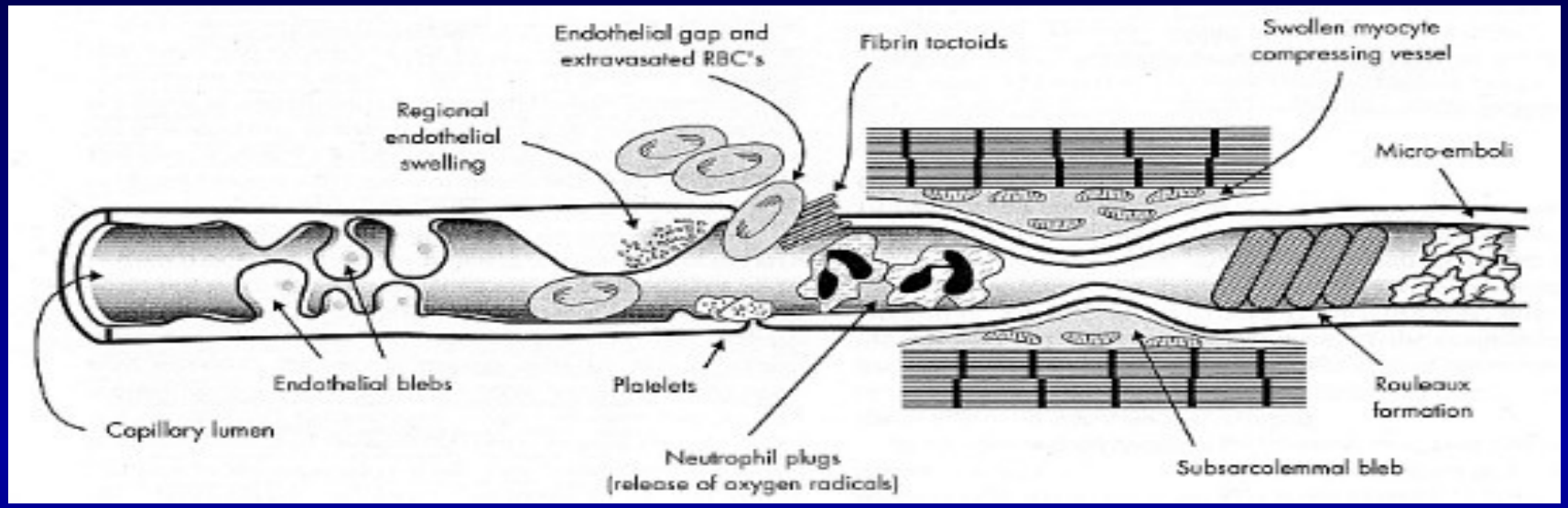
- Реперфузионни аритмии
- Миокарден stunning
- Микроваскуларна обструкция и интрамиокардна хеморагия
- Летално миокардно реперфузионно увреждане

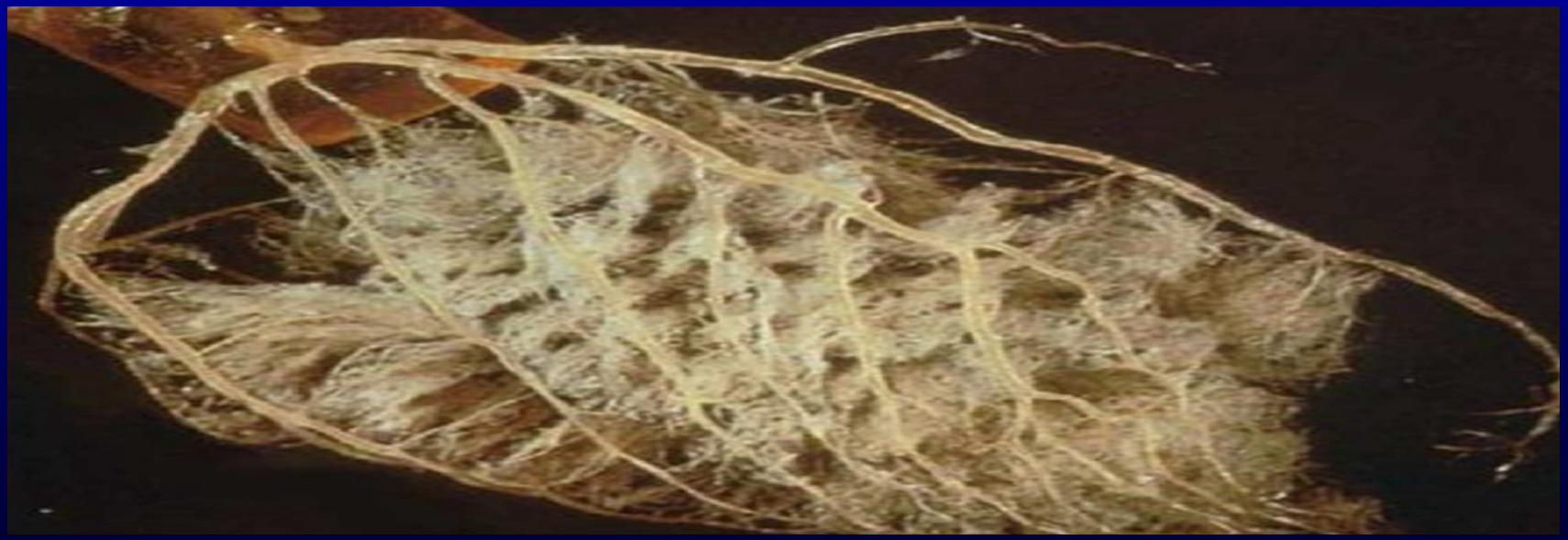


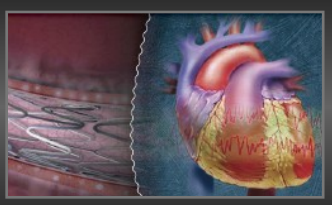
# Реперфузионна увреда - видове

- Реперфузионни аритмии
  - Идиовентрикуларен ритъм, КТ, КМ – обичайно с доброкачествен характер
- Миокарден стънинг
  - Обратима постисхемична контрактилна дисфункция
- Микроваскуларна обструкция и интрамиокардна хеморагия
  - Необратима форма, загиват ендотелни и мускулни клетки
    - *Дистална емболизация*
    - *Освобождаване на вазоконстриктори, тромбогенни и възпалителни агенти*
    - *Структурен колапс на капилярното русло*




Endothelial gap and extravasated RBC's
Fibrin toctoids
Swollen myocyte compressing vessel
Regional endothelial swelling
Micro-emboli
Endothelial blebs
Platelets
Rouleaux formation
Capillary lumen
Neutrophil plugs (release of oxygen radicals)
Subsarcolemmal bleb

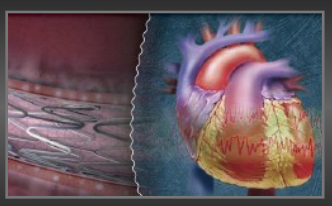




# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

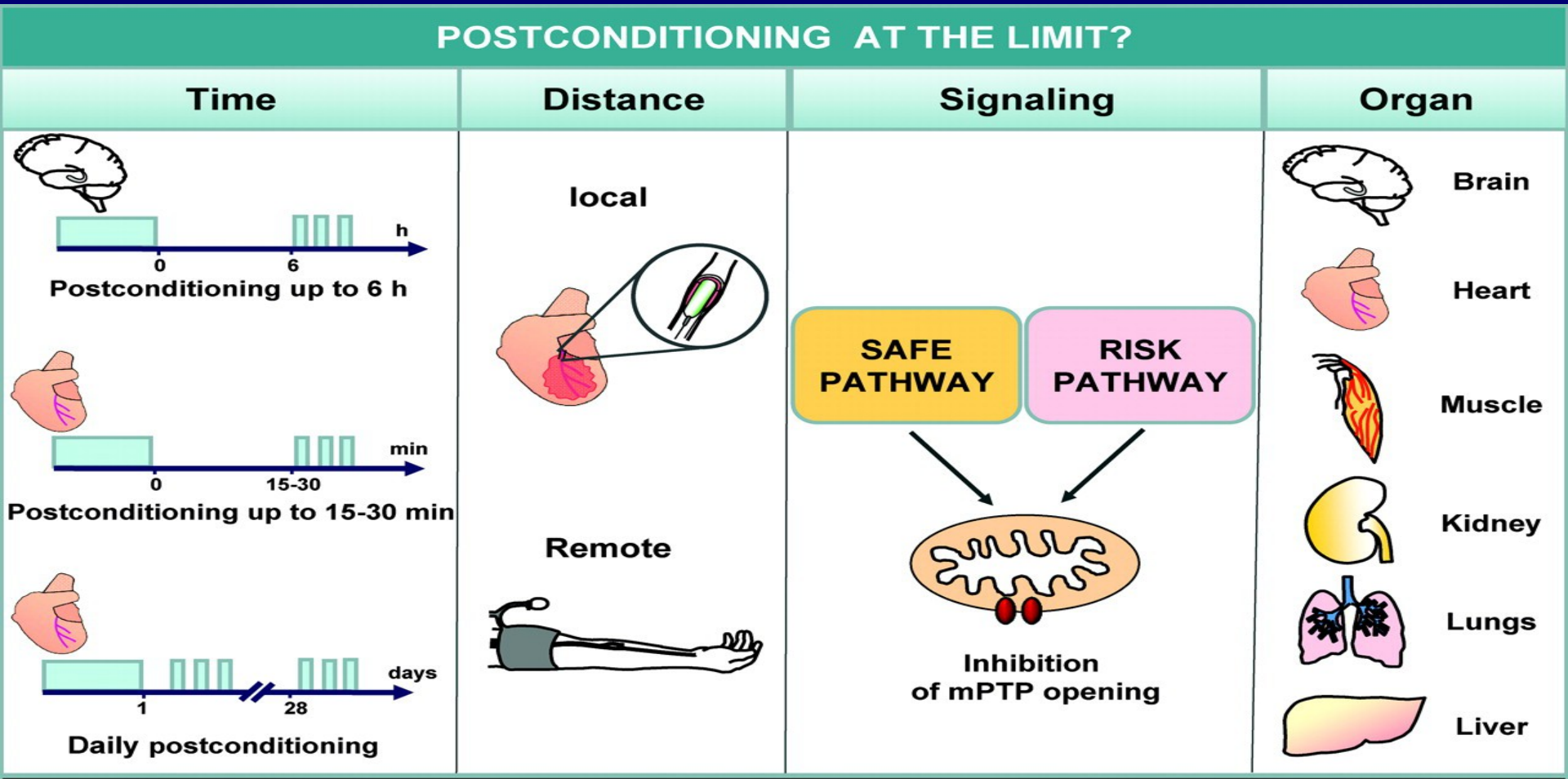
- Механични
  - Исхемичен посткондишънинг
  - Терапевтична хипотермия
  - Терапевтични хипероксемия
  - Отдалечен исхемичен кондишънинг

- Фармакологични агенти
  - ANP
  - Cyclosporin A
  - Exenatide
  - Метаболитна модулация чрез инфузия на глюкоза-инсулин- калий



# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

- Механични
  - Исхемичен посткондишънинг

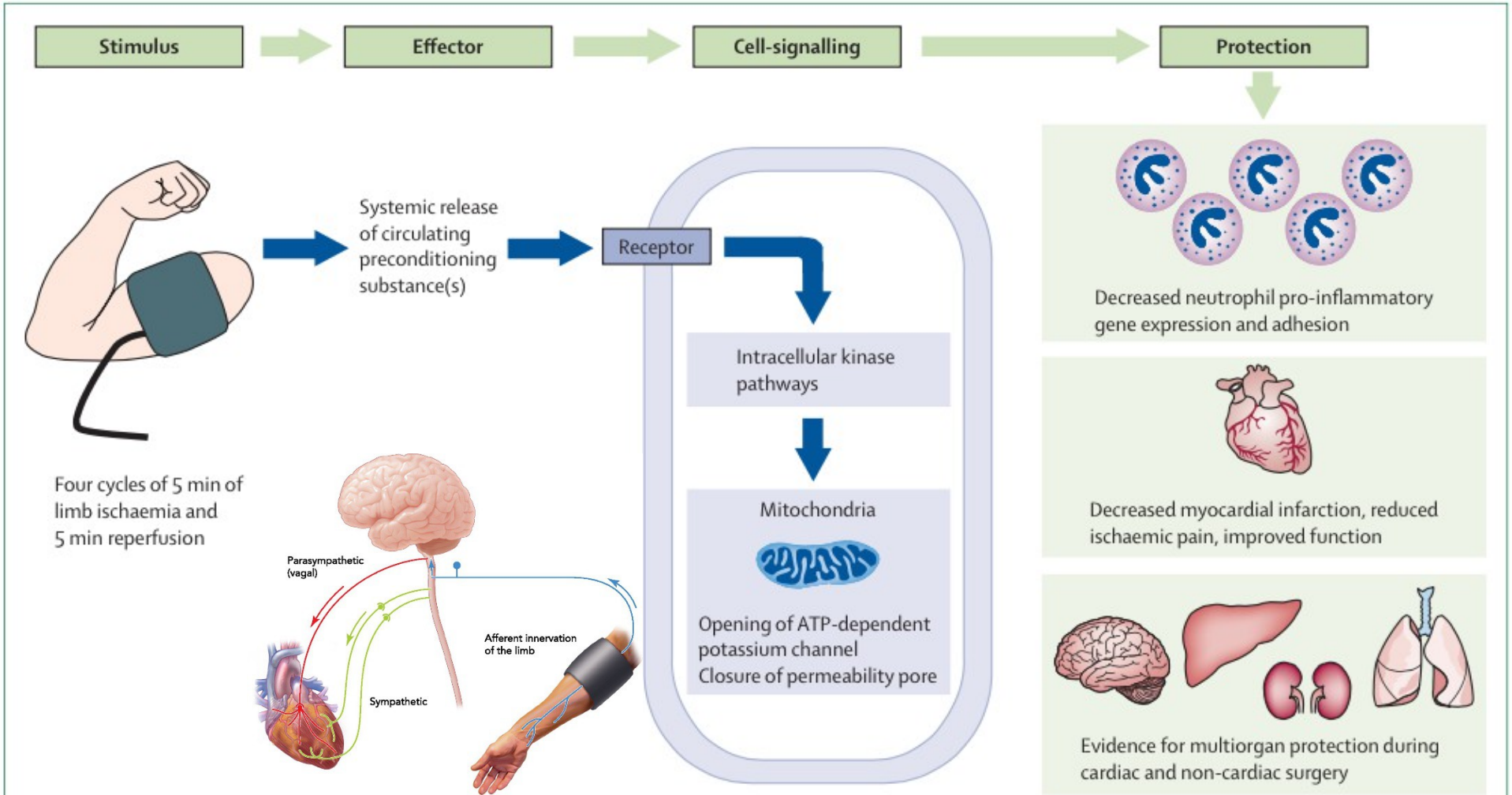


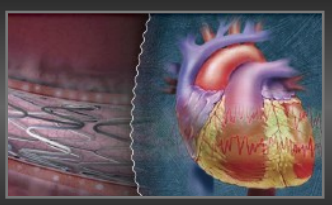
# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

- Механични
  - Терапевтична хипотермия
  - Терапевтични хипероксемия

# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

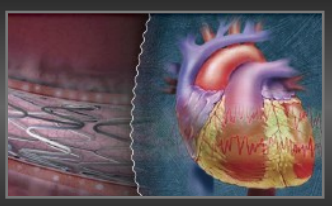
- Механични
  - Отдалечен исхемичен кондишънинг





# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

- Фармакологични агенти
  - ANP
    - *Редуцира размерът на инфаркта чрез активация на сигналните системи подпомагащи оцеляването на клетката*
  - Cyclosporine A
    - *Инхибира MPTP по време на реперфузиоята (Circus study)*
  - Exenatide
    - Glucagon like peptide-1 (GLP-1) агонист



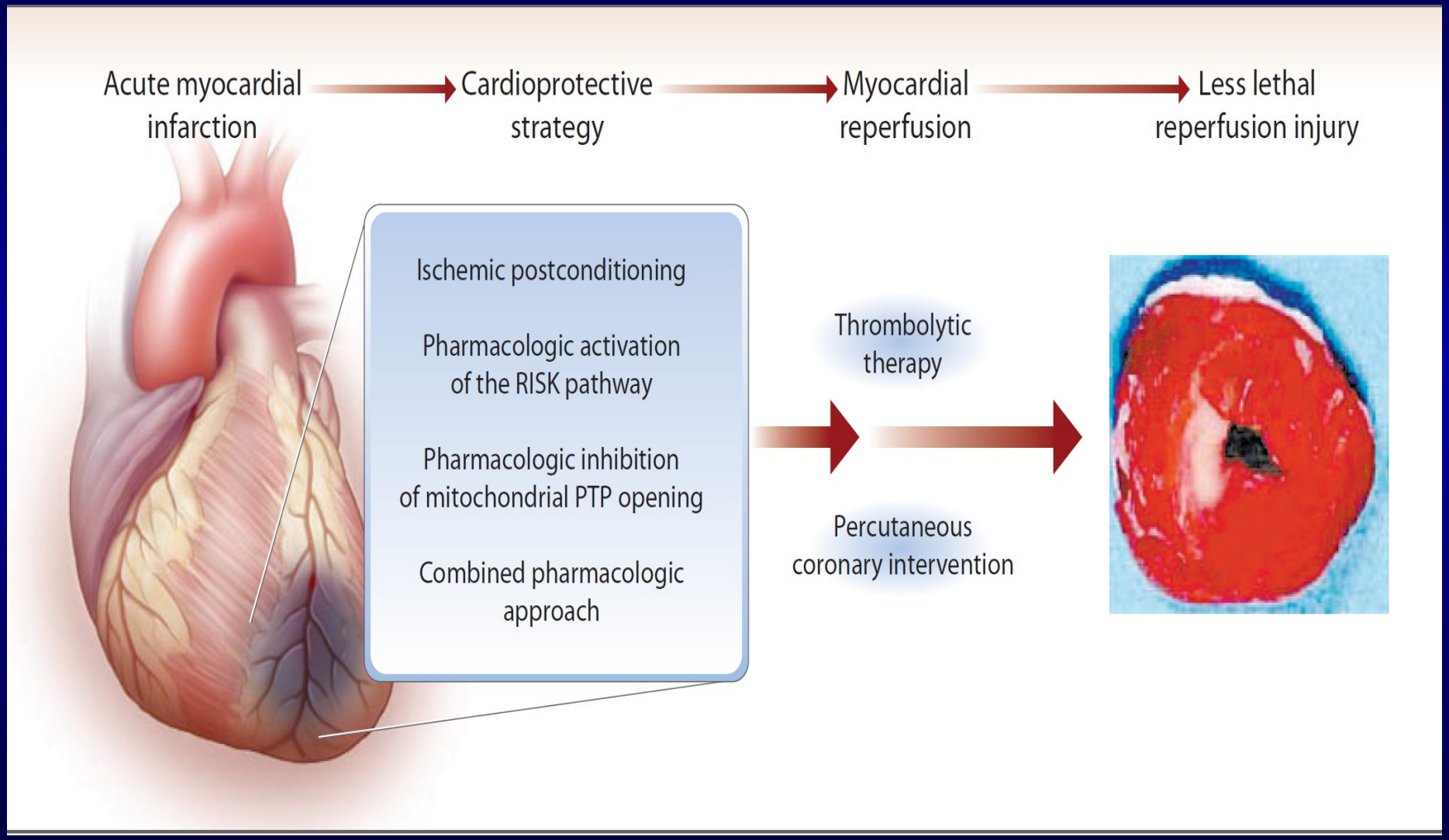
# Терапевтични интервенции за превенция на реперфузионната увреда

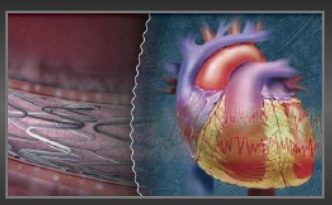
- Фармакологични агенти
  - Метаболитна модулация чрез инфузия на глюкоза-инсулин- калий
    - *Подобряването на метаболизма на глюкозата с инсулин има благоприятен ефект върху сърцето.* CREATE-ECLA (-), IMMEDIATE trial (+)
  - Други потенциално ефективни терапии
    - *И.в. Metoprolol в линейките METOCARD-CNIC*
    - melatonin – MARIA, sevoflurane SIAMI, mecasermin RESUS-AMI
    - Clopidogrel, cangrelor по време на *реперфузията*

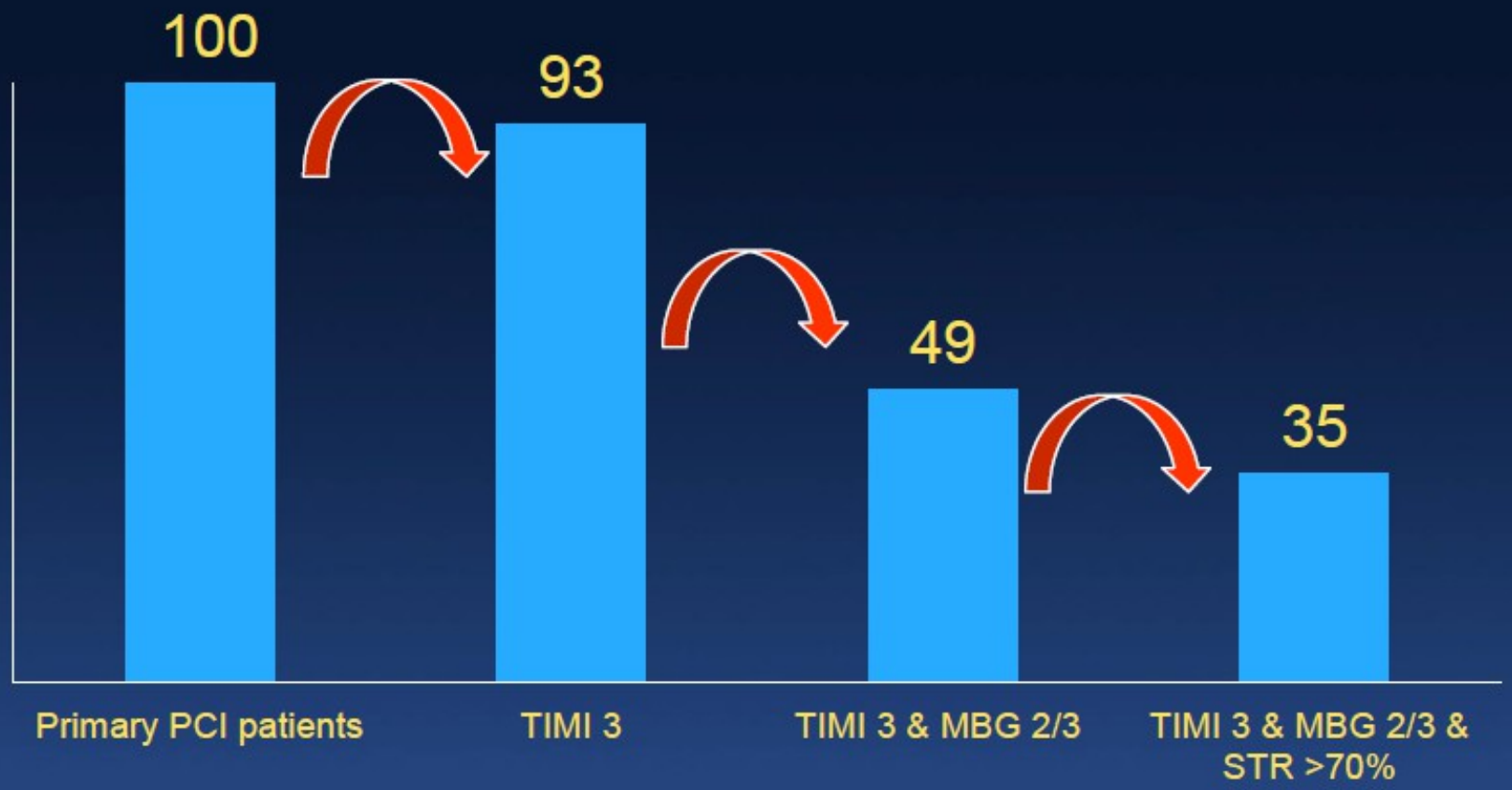
# STEMI InH Mortality has Plateaued

*Menees DS et al; NEJM 2013;369:901-9*

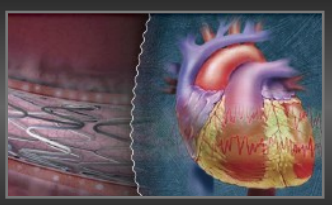
# Бъдещи перспективи








*Niccoli. J Am Coll Cardiol 2009;54:281–92*



# Изводи

- Въпреки че миокардната реперфузия е ключова за „спасяването“ на кардиомиоцитите, парадоксално тя може да индуцира миокардна увреда и да причини клетъчна смърт (МВО и миокардна некроза)
- Този феномен може да е причината за 40 - 50% загубената мускулна маса.
- За момента няма ефективни терапевтични средства за профилактика на този феномен при реперфузираните STEMI пациенти.
- Подобреното разбиране на патофизиологията на реперфузионната увреда позволи да се идентифицират нови терапевтични стратегии (механични и фармакологични) за потенциална превенция.