

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МИЛЕНЬКИНА**  
**Софья Григорьевна**

**ДЕСЯТИЛЕТНИЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПУРОЛАЗА  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

3.1.20 – Кардиология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук И.И. Староверов

Москва, 2024

## СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1 Современное состояние проблемы лечения инфаркта миокарда.....	13
1.2 Патогенетические принципы лечения инфаркта миокарда.....	16
1.3 Общие сведения о тромболитических препаратах.....	19
1.4 Рекомбинантная пуурокиназа (пууролаза) – история создания, особенности механизмов действия, результаты клинических исследований.....	26
1.5 Фармакоинвазивная стратегия лечения инфаркта миокарда.....	33
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	47
2.1 Дизайн исследования.....	47
2.2 План исследования .....	51
2.3 Методы оценки достижения коронарной реперфузии.....	52
2.4 Прочие методы исследования .....	53
2.5 Статистический анализ.....	54
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	55
3.1 Исходная характеристика участников исследования.....	55
3.2. Оценка эффективности тромболитической терапии пууролазой и стрептокиназой при инфаркте миокарда .....	61
3.3 Оценка безопасности проведения ТЛТ при ИМпST.....	64
3.4 Обобщённая оценка отдалённых результатов ТЛТ пууролазой	69
3.5 Оценка отдалённых результатов применения фармакоинвазивной стратегии с пууролазой.....	80

<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ</b>	
<b>РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>87</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>97</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>98</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>99</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ААС – Американская ассоциация сердца
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЕД – единицы действия
- ЕОК – Европейское общество кардиологов
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИСА – инфарктсвязанная артерия
- КАГ - коронарография
- КФК - креатинфосфокиназа
- ЛДГ - лактатдегидрогиназа
- ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
- ЛПНП – липопротеин низкой плотности
- МЕ – международных единиц
- МКБ – Международная классификация болезней
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

пЧКВ – первичное чрескожное коронарное вмешательство

РНК – рибонуклеиновая кислота

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика

ТЛТ – тромболитическая терапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

МВ-КФК - миокардиальная фракция креатининкиназы

NMDA - ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат

HR – hazard ratio (отношение рисков)

rt-PA - рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, инфаркт миокарда находятся на первом месте в структуре смертности по данным статистики большинства развитых стран. Перенесённый инфаркт миокарда является также и частой причиной инвалидизации у значительного количества пациентов. В основе патогенеза ишемического повреждения миокарда лежит нарушение кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСА). Максимально быстрое восстановление кровотока во многом определяет течение заболевания (размер зоны некроза, степень нарушения сократительной функции миокарда), а также непосредственно влияет на снижение частоты летальных исходов.

В настоящее время в клинические рекомендации по лечению больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) вошли две основные реперфузионные стратегии: тромболитическая терапия (ТЛТ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с целью восстановления кровотока [35]. Успешно проведённая ТЛТ приводит к восстановлению проходимости сосуда, однако в большинстве случаев в сосуде остаётся резидуальный стеноз и, следовательно, существует вероятность развития повторных коронарных событий [124]. Сохраняющиеся внутриартериальные изменения определяют для неотложной кардиологической практики приоритет применения ЧКВ над ТЛТ в связи с возможностью проведения ангиопластики и стентирования коронарной артерии. Согласно рекомендациям, целесообразно в максимально короткие сроки начать лечебные реперфузионные мероприятия, однако не всегда возможной является быстрая транспортировка больного в специализированный стационар, где доступно проведение рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в круглосуточном режиме [5, 47, 78]. Именно поэтому проведение ТЛТ в существующих условиях остаётся актуальным этапом реперфузионного лечения в структуре фармакоинвазивной стратегии [162], направленной на восстановление коронарного кровотока, и на расширение возможностей и

эффективности неотложной помощи при ИМпСТ [13, 40, 89, 142]. Подтверждением этому является ряд многоцентровых клинических исследований по оценке тромболитической терапии отдельными препаратами (ISIS-2, GUSTO, GISSI-1, ASSET), где показано, что ТЛТ приводит к достоверному снижению госпитальной летальности и улучшает прогноз у данной категории кардиологических больных.

В 2000 году в Российской Федерации был зарегистрирован и одобрен для медицинского применения и промышленного производства тромболитический препарат третьего поколения пууролаза, представляющий собой рекомбинантную проурокиназу. Данный препарат был создан в лаборатории генной инженерии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Применение пууролазы с момента регистрации и по настоящее время в Российской Федерации осуществляется не только на догоспитальном этапе, но и в стационарах [37, 86].

Имеющиеся данные говорят о том, что из-за высокой специфичности к фибрину тромба рекомбинантная проурокиназа приводит к восстановлению коронарного кровотока более чем в 70% случаев, и это не сопровождается ростом количества клинически значимых кровотечений. В связи с отсутствием антигенной активности не наблюдается развитие аллергических реакций и непереносимости препарата у больных даже при повторных его введениях. Стоит отметить невысокую стоимость пууролазы в сравнении с другими существующими препаратами для ТЛТ, что немаловажно для рационального отраслевого фармакоэкономического планирования и расширения клинического использования.

Накопленный опыт практического применения и сведения о клинической эффективности пууролазы являются основанием для изучения всех аспектов тромболитической терапии острого инфаркта миокарда рекомбинантоной проурокиназой отечественной разработки, в том числе в сравнении с распространёнными тромболитиками зарубежного производства [6, 31]. Актуальность исследований в данном направлении определяется как

необходимостью совершенствования патогенетических методов лечения инфаркта миокарда [23], так и потребностями неотложной кардиологической практики в разработке, изучении и внедрении достоверно высокоэффективных лечебных мероприятий.

В рамках исследовательской работы освещены и изучены несколько аспектов применения ТЛТ пууролазой при ИМпСТ как на догоспитальном и госпитальном этапе, так и в структуре фармакологических и фармакоинвазивных методов реперфузии. Результаты исследований, сравнимых по количеству и длительности наблюдений, посвящённых изучению применения пууролазы (рекомбинантной проурокиназы), и в том числе в структуре фармакоинвазивной стратегии, до настоящего времени в отечественной и зарубежной литературе не опубликовано.

### **Цель исследования**

Определить клиническую эффективность и отдалённые результаты лечения больных инфарктом миокарда тромболитическим препаратом третьего поколения пууролазой.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительный анализ 10-летнего опыта применения тромболитической терапии пууролазой и стрептокиназой на догоспитальном этапе и в стационаре с оценкой эффективности реперфузионного эффекта по данным ЭКГ и коронароангиографии.
2. Провести сравнительный анализ безопасности пууролазы и стрептокиназы по частоте развития осложнений в госпитальном периоде.
3. Оценить клиническую эффективность фармакоинвазивной стратегии у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST с применением пууролазы и стрептокиназы.



4. Определить отдалённые результаты лечения пациентов, перенесших тромболитическую терапию пуролазой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством в 5-летний период после инфаркта миокарда.

### **Научная новизна исследования**

На основании десятилетнего опыта специализированного кардиологического центра впервые проведено сравнение эффективности тромболитической терапии, которое показало преимущества пуролазы в сравнении со стрептокиназой при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Результаты фармакоинвазивной стратегии в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с использованием пуролазы сопоставимы в отдалённом периоде с результатами первичного чрескожного коронарного вмешательства.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Исследована методика лечения больных острым инфарктом миокарда с помощью отечественного тромболитического препарата 3-го поколения рекомбинантной проурокиназы (пуролазы), имеющая широкие практические аспекты применения.

Использование пуролазы является обоснованным, рациональным и клинически значимым как на догоспитальном этапе, так и в стационарных условиях, особенно при фармакоинвазивной стратегии (ТЛТ с последующим ЧКВ) в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Работа выполнена по традиционной схеме с использованием ретроспективного анализа клинических данных и основана на соблюдении принципов доказательной медицины. Применены современные лабораторные, высокоинформативные методы исследования, а также статистические методы

обработки полученных результатов. На основании систематизации полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Препарат пууролаза при ОИМ является эффективным тромболитическим средством, превышающим по эффективности стрептокиназу.
2. Относительная безопасность тромболитической терапии пууролазой подтверждается ближайшими и отдаленными результатами ее применения.
3. Результаты использования фармакоинвазивной стратегии с пууролазой при ОИМ сопоставимы в отдалённом периоде с результатами первичного ЧКВ.

### **Уровень внедрения результатов исследования**

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Внедрение осуществлялось в форме разработки алгоритма обследования больных с исходным диагнозом «острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST». Результаты используются в процессе обучения клинических ординаторов по специальности «кардиология» на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Степень достоверности проведенного исследования**

Достоверность результатов исследования достигнута путем анализа результатов информативных инструментальных методов диагностики и лечения острого ИМпСТ, включая прямой ангиографический контроль состояния коронарного русла, использования для анализа полученных сведений современных статистических методов обработки данных, представленных

большим количеством наблюдений (2448 случая для оценки госпитального периода лечения, и 1167 - в отдаленном периоде).

Анализ полученных данных проводился с использованием современной среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Основные положения и результаты диссертации доложены в формате 2-х докладов (Всероссийский конгресс «Кардиология на марше», Москва, 2020 г.; IX международный форум кардиологов и терапевтов, Москва, 2020 г.), и 3 постерных докладов на международных конференциях (Euro PCR, Париж, 2020, 2023 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научной конференции отделений НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава здравоохранения Российской Федерации 21 декабря 2023 года (протокол № 107).

### **Публикации по материалам диссертации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных научных работ, в том числе, 3 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертационной работы были представлены в виде докладов на ежегодной всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2020 г.), на IX международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2020 г.), а также представлены в виде постерных докладов на Euro PCR (Париж, 2020 г., 2021 г.).

### **Личный вклад автора в получение результатов исследования**

Автором разработан план исследования, проведён сбор и анализ литературы по теме исследования, осуществлён анализ архивных данных за 10-летний период и формирование базы данных, проведены анкетирование пациентов, анализ полученных данных с применением современных методов статистической обработки. Автор лично подготовила все разделы диссертации, приняла участие в написании печатных работ в соавторстве, а также выступала с докладами по теме диссертации

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 118 страницах, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 164 источник (119 из них – иностранных авторов). Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 22 рисунком и одним клиническим примером.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Современное состояние проблемы лечения инфаркта миокарда

В связи с растущим уровнем диагностических возможностей и большим количеством факторов риска ежегодно увеличивается количество случаев выявленных болезней системы кровообращения [11, 95].

Известно, что основная причина смертей во всём мире – это сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [49, 61, 94, 103, 135, 148, 159]. Согласно оценке ВОЗ [66], каждый год от ССЗ умирает 17,9 миллиона человек, что в среднем составляет около 31% всех случаев смертей в мире [160]. Из этого числа 7,4 миллиона человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС), что составило более 42% от общего количества умерших от разных форм ССЗ [70]. Аналогичная статистика представлена в ежегодных отчетах Европейского общества кардиологов (ЕОК) [145] и Американской ассоциации сердца (ААС) [88]. По данным, представленным в статистическом сборнике «Здравоохранение России 2017», публикуемом Федеральной Службой Государственной Статистики РФ (ФСГС РФ), в 2016 году от инфаркта миокарда умерло 62900 человек, что составляет 42,9 на 100000 населения [32]. К 2021 году количество умерших от инфаркта миокарда, согласно отчёту ФСГС РФ, составило 39,7 на 100 000 населения [33]. Общее количество умерших от инфаркта миокарда значительно не различалось по статистическим данным за предшествующие 14 лет (в 2005 году – 64000, в 2010 – 67400, в 2014 – 63900 человек, в 2018 – 56900 человек) [30]. Актуальность изучения оптимальной стратегии лечения острого инфаркта миокарда связана с проблемой высокой смертности населения трудоспособного возраста от данного заболевания [66].

Инфаркт миокарда (ИМ) – заболевание, диагностика и лечение которого требуют максимально быстрых и эффективных действий со стороны специалистов здравоохранения [115]. Ежегодно растущее количество

выявленных случаев ССЗ, а также их значение в структуре смертности, говорит о необходимости разработки и совершенствования методов лечения с учетом демографических, экономических и логистических особенностей каждого региона. На сегодняшний день считаются разработанными и активно внедряемыми в кардиологическую практику передовые методы лечения острого инфаркта миокарда [25, 26]. В 2019 году 352 центра РФ были оснащены лабораториями рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, где возможно оказание высокотехнологичной медицинской помощи – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). К 2020 году их число составило 367, однако проведение ЧКВ при ОКС оказалось доступным только в 306 центрах Российской Федерации [2]. Наибольшее количество центров сосредоточено в Центральном федеральном округе (118 центров - 32,2% от общего количества). Другим примером является Северо-Кавказский федеральный округ, где функционирует всего 12 таких центров. При этом в 2018 году ЧКВ у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) было выполнено 75294 пациентам, из них в Центральном федеральном округе – 22057 пациентам, а например, в Северо-Кавказском округе – 1969 пациентам [2, 3]. При соотношении количества выполненных ЧКВ с количеством зарегистрированных ИМпСТ становится очевидным, что рентгенэндоваскулярное лечение получает не каждый пациент, имеющий к этому прямые показания. Такие данные подтверждаются Регистром пациентов с острым инфарктом миокарда, согласно которому среднее время от регистрации ЭКГ до начала первичного ЧКВ составляет 136 минут, варьируя от 60 минут в Челябинской области до 273 минут в Республике Алтай.

С учетом установленных преимуществ ЧКВ над тромболитической терапией (ТЛТ) [54, 73, 82, 101, 116], количество эндоваскулярных вмешательств с каждым годом обоснованно растет, что может создавать впечатление о том, что эра тромболитической терапии подошла к концу. Однако, в связи с рядом логистических и экономических проблем, возможность оказания высокотехнологичной помощи не всегда бывает доступна в необходимом

круглосуточном режиме в адекватно короткие сроки [136]. Это наглядно проявляется в регионах с большой территорией, высокой долей сельского населения, а также связано с неполной оснащённостью и обеспеченностью специальным медоборудованием и кадрами лечебных учреждений, и с неравномерным финансированием [1, 46, 152, 163]. Поэтому в настоящее время актуальным остается метод ТЛТ в условиях отсутствия возможности транспортировки пациента в операционную для проведения эндоваскулярного вмешательства в рекомендованные сроки с целью снижения риска осложнений и летальности от ИМпСТ [17, 26, 51, 59, 93, 99, 137, 153].

Убедительным фактом необходимости применения ТЛТ является подтверждение снижения показателей смертности от ИМпСТ на 23-25% в результате своевременно проведённой тромболитической терапии [84].

По данным российского регистра известно, что на территории РФ до 2019 года ЧКВ выполнялись в 11,5% случаев, а ТЛТ проводилась в 26,7% случаев среди пациентов с ИМпСТ. Анализ этих сведений показывает, что большое количество пациентов не получило своевременных реперфузионных лечебных мероприятий. В результате задержки в проведении тромболитических и эндоваскулярных вмешательств для обеспечения реперфузии миокарда [117] наблюдается увеличение летальности от ИМ [34,35], и это требует активной реализации научно-методических разработок по существующей проблеме.

Аналогичные данные публикуются и за рубежом. Так, согласно литературе, в США только около трети больниц, оказывающих неотложную помощь, имеют доступ к круглосуточному выполнению ЧКВ, и около 20% населения проживает на удалении, требующем транспортировки продолжительностью более 60 минут в учреждения, выполняющих ЧКВ [118]. В Индии 70% населения живёт на достаточном для транспортировки в рекомендованные сроки расстоянии от медицинских учреждений с рентгеноперационными [118] а в Бразилии 20% не получают ни фармакологическое, ни механическое реперфузионное лечение [71]. Сложности

со своевременной транспортировкой профильных пациентов также отмечают и в Саудовской Аравии [57].

В докладе министра здравоохранения РФ «О ходе реализации Концепции демографической политики» отдельное внимание уделяется ТЛТ как «жизнеспасающему мероприятию». Отмечается, что целевой показатель применения ТЛТ при остром коронарном синдроме (ОКС) в РФ – 20-25% [29]. Приказом МЗ РФ №1165н от 28.10.2020 года «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» регламентированы антитромботические препараты, среди которых находится и проурокиназа. На уровне Министерства Здравоохранения РФ подчеркнута актуальность и эффективность ТЛТ как метода реперфузионной терапии при ИМпСТ с учётом всех аспектов и условий функционирования системы здравоохранения [36].

## 1.2 Патогенетические принципы лечения инфаркта миокарда

Установлено, что именно тромбоз коронарных артерий является основной причиной развития ОИМ. Ещё в 1910 году Образцов В.П. и Стражеско Н.Д. описали тромбоз коронарных артерий как основную причину развития ОИМ в «Трудах I съезда российских терапевтов» [9, 34], а в 1912 году в журнале JAMA вышла статья Herrick J.V. и соавторов, где была описана клиническая картина острой окклюзии коронарных артерий [91]. В 1977 году Ridolfi R.L. и Hutchins G.M. выявили, что в 67 из 69 случаев у пациентов умерших от ИБС имел место внутрисосудистый тромбоз [126], а Devis M.J. и Thomas A.C. (1985 г.) сообщили, что в 74 случаях из 100 у пациентов, умерших от ОИМ, в течение первых шести часов от развития основного заболевания, обнаруживался тромбоз коронарных артерий [75]. В 1980 году публикация DeWood M.A. и соавторов подтвердила, что у пациентов с ИМпСТ, которым была проведена коронарография (КАГ) в течение 4 часов от возникновения симптомов основного заболевания, в 90% случаев была диагностирована окклюзия инфарктсвязанной артерии (ИСА) [76].



В 1981 году Жданов В.С. и Вихерт А.М. опубликовали работу «Тромбоз коронарной артерии при инфаркте миокарда», в которой говорилось, что тромбоз коронарных артерий диагностируется в 95% случаев ИМ [8].

В настоящее время имеется единое мнение, что повреждение атеросклеротической бляшки в просвете коронарной артерии может инициировать окклюзию артерии, что в свою очередь является основной причиной ОИМ [112].

Развитие так называемого «сердечно-сосудистого события» заключается в том, что в интиму сосудов мигрируют моноциты, которые, оседая в тканях, становятся макрофагами за счет захвата, гидролиза и реэтерификации эфиров холестерина, присутствующих в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП), в результате чего возникают заполненные липидами ксантомные пенные клетки [131, 164]. Затем происходит формирование жировых полосок за счет отложения липидов, после чего отмечается промежуточное повреждение эндотелия и образование атеромы. В процесс вовлекаются гладкомышечные клетки и коллаген, образуется стабильная фиброзная бляшка с липидным ядром. Дестабилизация бляшки приводит к ее надрыву или разрыву, который и становится основной причиной сердечно-сосудистых событий [81].

В 1976 году Jennings R.B. и Reimer K.A. описали модель гибели миокарда и связь сроков реперфузии со спасением миокарда, разработанную на собаках [97]. Ученые доказали, что объем некроза кардиомиоцитов зависит от времени ишемии. Так, через 40 минут ишемии некроз, как правило, ограничен субэндокардиальной зоной. Однако при более продолжительной ишемии некроз распространяется к субэпикардиальным слоям. По данным работ Murry С.Е. и Jennings R.B. с соавторами, после 40 минут ишемии некроз миокарда составлял  $38 \pm 4\%$ , после 3 часов ишемии -  $57 \pm 7\%$ , после 6 часов -  $71 \pm 7\%$ , после 24 часов -  $85 \pm 2\%$  [121]. После 6 часов ишемии масштаб некроза миокарда по размерам сопоставим с 24-часовой ишемией. Именно на основании этих научных работ был сделан вывод, что ИМ – результат длительного процесса некроза миокарда, увеличивающегося во времени, и что временной период, когда спасение

миокарда возможно, критически мал. В 1983 году Bergmann S.R. с соавторами пришел к такому же заключению, при проведении экспериментальной коронарной окклюзии у собак с последующим тромболизисом стрептокиназой [62].

Существует понимание, что ограничение размеров ОИМ является первостепенной задачей кардиологов [36, 68]. Специалистами были изучены различные методы ограничения размеров инфаркта, в частности, методы, направленные на уменьшение потребности миокарда в кислороде и улучшение метаболизма путем назначения бета-блокаторов и нитратов. Подобные методы дают возможность замедлить процесс гибели клеток, но не способны предотвратить их некроз и ограничить размеры инфаркта миокарда [69].

С того времени, когда в экспериментальных моделях на собаках было показано, что реперфузия коронарной артерии в первые часы от начала развития ИМ способна остановить процесс некроза кардиомиоцитов и ограничить размеры формирования инфаркта, стало очевидно, что временным отрезком, когда реперфузия наиболее эффективна, являются первые часы от начала развития заболевания.

Попытки проведения прямой хирургической тромбэктомии и реваскуляризации подтвердили теорию о том, что именно тромбоз коронарных артерий является ведущей причиной развития ОИМ. В 1975 году Е.И. Чазов и соавторы опубликовали статью «Внутрикоронарное введение фибринолизина при ОИМ», в которой впервые в мире была описана эффективность ТЛТ и продемонстрирована реканализация ИСА [7, 39].

Следует считать, терапия ИМ должна быть направлена на восстановление коронарного кровотока в окклюзированной артерии именно в кратчайшие сроки, причём чем короче временной промежуток до реперфузии, тем больше масса спасенного миокарда [4, 50]. Целесообразно не только произвести реперфузионные мероприятия, но и обеспечить адекватную гемодинамику и проходимость коронарной артерии в дальнейшем.

Алгоритм оказания помощи должен быть исходно правильно определён медицинским работником, первым столкнувшимся с больным. На настоящий момент эффективны два варианта реперфузии: ЧКВ и ТЛТ. Зная о том, что первичное ЧКВ является предпочтительным методом, но ЧКВ не всегда доступно для проведения в рекомендованные сроки [123], ТЛТ может являться составляющей частью фармакоинвазивной стратегии, включающей и этапную рентгенэндоваскулярную диагностику и лечение.

### 1.3 Общие сведения о тромболитических препаратах

Реперфузионная терапия приводит к восстановлению коронарного кровотока и перфузии миокарда, предотвращению развития ишемического некроза или существенному его ограничению, а, следовательно, уменьшению возможности развития необратимых последствий [48].

Используемые в настоящее время тромболитические препараты, применяющиеся в клинической практике, относятся к активаторам плазминогена. Активаторы плазминогена представляют собой сериновые протеазы, которые способствуют превращению одноцепочечной молекулы плазминогена в двухцепочечный плазмин. Плазмин растворяет тромб путем расщепления нитей фибриногена, содержащих основу кровяного сгустка.

По механизму действия выделяют непрямые активаторы плазминогена (стрептокиназа) и фибринолитики, которые прямо активируют плазминоген (альтеплаза и тенектеплаза), а также одноцепочечный урокиназный активатор плазминогена (проурокиназа, проурокиназа рекомбинантная) [38].

В зависимости от избирательности в отношении фибрина тромболитические препараты разделяют на нефибринспецифичные (стрептокиназа) и относительно фибринспецифичные (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа).

Выделяют три поколения тромболитических препаратов (таблица 1).

Таблица 1. Тромболитические препараты

Поколение	Механизм действия	Пример
I	Системные тромболитики: природные активаторы плазминогена	стрептокиназа, урокиназа
II	Фибриноселективные тромболитики	рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA)
III	Усовершенствованные rt-PA и другие активаторы плазминогена	фибринспецифичная форма rt-PA, негликозилированная форма rt-PA, rt-PA с длительным периодом полувыведения, обеспечивающие направленную доставку к тромбу, фибринактивированный человеческий плазминоген; рекомбинантный активатор плазминогена урокиназного типа

Действующими отечественными клиническими рекомендациями по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, утвержденными МЗ РФ в 2020 году, определены для применения следующие тромболитические препараты: алтеплаза, проурокиназа рекомбинантная, стафилокиназа рекомбинантная, стрептокиназа, тенектеплаза [38]:. Аналогичные сведения приведены в Евразийских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST от 2020 г.

Сравнение основных тромболитических препаратов приведено в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов, зарегистрированных в РФ

Показатель	Стрептокиназа	Тканевой активатор плазминогена	Тенектеплаза	Рекомбинантная проурокиназа	Рекомбинантная стафилокиназа
Молекулярная масса, Д	47 000	70000	65000	46 000	15500
T <sub>1/2</sub> , мин	15-25	4-8	20-24	30-42	5,77 + 0,72
Связывание с плазминогеном	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое	Прямое
Избирательная активность в отношении фибрина	Минимальная (-)	Умеренная (++)	Высокая (+++)	Высокая (+++)	Высокая (++++)
Антигенные свойства	Да (+)	Нет (-)	Нет (-)	Нет (-)	Нет (-)

Показаниями для проведения ТЛТ являются: ангинозный приступ продолжительностью более 20-30 минут, типичная клиника ИМпST, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов, данные ЭКГ: элевация сегмента ST  $\geq 1$  мВ, как минимум в двух последовательных отведениях или в двух отведениях от конечностей, либо появление новой блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) [14, 28].

Введение тромболитических препаратов может быть начато в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых

прекордиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T) [137].

Установлены и относительные противопоказания к проведению ТЛТ: ишемический инсульт давностью более 3 месяцев, транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предшествующий месяц, деменция и другие тяжёлые психические расстройства, обширное оперативное вмешательство в последние 3 недели, беременность и первая неделя после родоразрешения, пункция некомпенсируемых сосудов, травматичные реанимационные мероприятия длительностью более 10 минут, рефрактерная тяжёлая АГ (систолическое АД выше 180 мм.рт.ст.), тяжёлые нарушения функции печени, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, прием антикоагулянтов непрямого действия. Отдельно стоит отметить, что не рекомендуется повторное введение стрептокиназы, в том числе модифицированной [61].

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются: геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе, ишемический инсульт в предшествующие 3 месяца, новообразования центральной нервной системы или изменение структуры мозговых сосудов, недавняя тяжёлая или средней степени тяжести травма, подозрение на расслоение аорты, полостная операция или повреждение головы в предшествующие 3 месяца, признаки имеющегося кровотечения или геморрагического диатеза, отсутствие сознания, а также желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе 1-месячной давности [41].

Менструация не является противопоказанием для проведения тромболитической терапии.

Самыми частыми осложнениями тромболитической терапии являются наружные и внутренние кровотечения, в том числе из ЖКТ, мочеполовых и паренхиматозных органов, в ретроперитонеальном пространстве, и интракраниальные кровотечения. Наиболее опасным является геморрагический инсульт. В случае передозировки препаратов риск кровотечений увеличивается. Также при проведении ТЛТ существует риск развития анафилактических

реакций, снижения АД, развития реперфузионных аритмий. Частота развития осложнений во многом зависит от особенностей используемого для лечения тромболитика. Сведения об этих препаратах приведены ниже.

Стрептокиназа – тромболитический препарат первого поколения, является прямым активатором пламиногена.

Стрептокиназа - неферментный белок, в плазме крови образует эквимольный комплекс с пламиногеном. После внутренних превращений в молекуле пламиногена открывается активный центр, в результате чего комплекс стрептокиназа-пламиноген, играя роль фермента, приобретает способность превращать эндогенный пламиноген в плазмин, причем он приблизительно в одинаковой степени активирует как связанные с фибрином тромба, так и свободные, циркулирующие в крови молекулы пламиногена. Плазмин расщепляет фибрин тромба до так называемых продуктов распада фибрина-фибриногена. Плазмин расщепляет не только фибрин, но и фибриноген, циркулирующий в крови. Являясь неспецифическим фибринолитиком, стрептокиназа приводит к системному превращению пламиногена в плазмин и вызывает выраженное истощение запасов циркулирующего фибриногена, пламиногена и факторов V и VIII.

Стрептокиназу получают из культуры бактерий, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. Для предотвращения развития аллергических реакций не рекомендуется повторное введение стрептокиназы. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, что связано с большой распространенностью стрептококковых инфекций в общей популяции.

Несмотря на вышесказанное, по данным исследования ISIS-2 [55] только у 4% больных, получавших стрептокиназу, были отмечены аллергические реакции, включая жар, озноб, крапивницу или сыпь. Анафилактический шок отмечался приблизительно в 0,3 -0,5% случаев.

Коронарная реперфузия достигается в среднем у 50% больных ИМ [10, 15].

Применение гепарина рекомендуется начинать не ранее, чем через 4 ч после прекращения инфузии стрептокиназы.

В одном из исследований эффективности ТЛТ при остром ИМ (GISSI, 11 тысяч больных) было показано, что применение ТЛТ стрептокиназой снижает госпитальную и отдалённую летальность при ИМ, а также была продемонстрирована зависимость эффективности тромболитического лечения от времени начала реперфузионной терапии [114]. Авторами установлено, что чем раньше начинается тромболитическая терапия, тем выше вероятность лизиса тромба.

Очевидно, что второе и третье поколения тромболитических препаратов более эффективны, однако стрептокиназа – один из самых известных недорогих препаратов, и поэтому она сегодня не только продолжает упоминаться в клинических рекомендациях, но и остается предметом научных дискуссий [60, 147] в связи с применением в ряде стран [77–79, 105, 108, 139].

Альтеплаза - это рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена (rt-PA), созданный методом генной инженерии (является копией человеческого rt-PA), имеет высокое сродство к фибрину, избирательно воздействует на связанный с фибрином плазминоген, запуская его превращение в активную форму – плазмин, который обладает способностью разрушать тромб. Альтеплаза способна разрушать нити фибрина длительно существующих тромбов. Действию альтеплазы препятствуют ингибиторы активатора плазминогена. Препарат не иммуногенен. Альтеплаза имеет короткий период полувыведения (4-8 минут), метаболизм происходит главным образом в печени [150].

Специфическим противопоказанием к применению альтеплазы является гиперчувствительность пациента к препарату гентамицину в связи с тем, что он используется в процессе получения альтеплазы.

Исследования эффективности терапии альтеплазой с ангиографическим контролем показали, что 3-часовая инфузия препарата достоверно чаще вызывает реперфузию коронарных артерий по сравнению со стрептокиназой.

Для улучшения фибринолитических характеристик препарата и снижения риска кровотечений методом генной инженерии были созданы модификации



молекулы rt-PA: ретеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена), ланотеплаза, тенектеплаза.

Тенектеплаза – генетически модифицированный препарат природного тканевого активатора плазминогена, который был синтезирован посредством замены аминокислотных остатков в трёх локусах. Это позволило снизить клиренс препарата из плазмы крови, удлинить период полувыведения, повысить сродство к фибрину, а также увеличить устойчивость к ингибитору активатора плазминогена 1-го типа [106]. Тенектеплаза выводится из кровотока, связываясь с рецепторами в печени, с последующей деградацией и образованием небольших пептидов.

Преимуществом препарата в практической кардиологии является удобство его введения - однократный внутривенный болюс [146]. Доза рассчитывается в зависимости от веса больного.

В настоящий момент нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий тенектеплазы с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ИМ. Лекарственные средства, изменяющие коагуляционные свойства крови, а также влияющие на функцию тромбоцитов, могут увеличивать риск развития кровотечения, если они используются до, одновременно или после назначения тенектеплазы. Однако, вопрос об их применении должен решаться в зависимости от состояния больного.

Отметим, что несмотря на доказанную эффективность и высокие потребительские свойства, тенектеплаза является одним из самых дорогих тромболитических препаратов.

Очередной отечественной разработкой явился препарат фортелизин®, представляющий собой рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы [16, 45, 142]. Следует отметить, что тромболитические средства на основе рекомбинантных проурокиназы и стафилокиназы, представителями которых являются отечественные пууролаза и фортелизин, включены в действующие Российские и Евразийские клинические рекомендации.

#### 1.4 Рекомбинантная проурокиназа (пууролаза) - история создания, особенности механизмов действия, результаты клинических исследований

Работы по созданию нового тромболитического препарата пууролаза в рамках проекта «Рекомбинантная Проурокиназа» были начаты по инициативе академика Е.И. Чазова в лаборатории генной инженерии Института экспериментальной кардиологии (Р. Ш. Бибилашвили) и отделе неотложной кардиологии Института клинической кардиологии (М. Я. Руда, И.И. Староверов) в 1984 году. В качестве прототипа действующего начала препарата выбрана специфическая протеаза человека - активатор плазминогена урокиназного типа или проурокиназа.

Природная проурокиназа представляет собой одноцепочный белок, состоящий из 411 аминокислотных остатков, организованных в несколько функциональных доменов.

Проурокиназа способна фибрин-специфично превращать плазминоген в плазмин, который, в свою очередь, рвет пептидную связь между 168-м и 169-м аминокислотными остатками проурокиназы. В результате образуется двухцепочечная урокиназа, которая в 1000 раз активнее профермента. Как только тромб образовался, запускается каскад реакций, приводящий к фрагментации фибрина и, следовательно, к лизису кровяного сгустка, но происходит это в кровотоке медленно. Для быстрого (в течение часа) лизиса требуется концентрация активатора, на три порядка бóльшая природной.

Активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов участвуют не только в лизисе тромба. Они играют существенную роль в процессах регуляции эмбрионального развития, воспалительных процессов, в восстановлении тканей и заживлении ран, а в случае проурокиназы еще и в процессах пролиферации и миграции клеток и ремоделирования тканей. Поэтому была поставлена задача не воспроизводить природный вариант проурокиназы (в отличие от стратегии фирм «Abbott», «Grunental» и «Genentech»), а создать на ее основе модифицированную молекулу активатора плазминогена урокиназного типа с

заданными свойствами, оптимальными для использования в тромболитической терапии, т.е. тромболитик 3-го поколения. Эта молекула должна сохранить протеолитические качества (фибринспецифичность и зимогенность, т.е. способность к многократной активации в присутствии фибрина) природного фермента и остаться чувствительной к инактивации эндотелиального ингибитора активатора плазминогена (РАІ 1), макрофагами и печенью; не активироваться продуктами фибринолиза. Всех остальных ее функций, связанных с пролиферацией и миграцией клеток, молекулу проактиватора плазминогена нужно было лишиться, а кроме того, заставить ее дольше жить, т.е. увеличить время ее полувыведения в кровотоке, что является необходимым условием для использования в последующем болюсной схемы введения.

Известно, что проурокиназа участвует в процессах пролиферацией и миграцией клеток только соединившись со своим рецептором. Следовательно, нужно было изменить именно тот участок ее полипептидной цепи, который предназначен для такой связи. Речь идет о рецептор-связывающем домене, локализованном в N-концевой области молекулы, который отвечает за взаимодействие с рецептором урокиназы и, как следствие, за все процессы, стимулирующие миграцию клеток и ремоделирование тканей. Кроме него, в структуре есть еще другие функциональные единицы: крингл-домен и каталитический домен, состоящий из нескольких субдоменов. При помощи замены в рецептор-связывающем домене 24-х аминокислотных остатков была получена молекула модифицированной проурокиназы с неактивным рецептор-связывающим доменом. На основе этой модифицированной молекулы и был создан препарат пууролаза - тромболитик 3-го поколения.

Препарат пууролаза фактически представляет собой полученный генно-инженерным путем продукт экспрессии гена модифицированной проурокиназы человека в бактериях *E. coli* – одноцепочную проурокиназу. Как и все тромболитические препараты 2-го и 3-го поколения, пууролаза вызывает значительно менее выраженный системный фибринолиз, в отличие от препаратов 1-го поколения (стрептокиназа и мочева урокиназа).

Пууролаза преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, в плазмин. Кроме того, установлено, что в области тромба проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. Сама одноцепочечная молекула проурокиназы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая в отличие от одноцепочечной про-формы значительно более активна в отношении фибрин-связанного плазминогена. Образуется «цепная реакция» взаимодействия препарата с плазминогеном тромба, в результате которой тромб разрушается.

Непосредственный аналог препарата пууролаза отсутствует. Наиболее близким аналогом препарата пууролаза являются препараты актилизе (альтеплаза) и метализе, выпускаемые фирмой Берингер Ингельхайм (Германия), основанные на использовании белка человека - активатора плазминогена тканевого типа со сходным механизмом действия.

Кроме того, препарат пууролаза в отличие от препаратов, основанных на активаторе плазминогена тканевого типа (актилизе и метализе), базируется на другом человеческом белке - проурокиназе, который был модифицирован для терапевтических целей. Как показал клинический опыт успешного использования в кардиологии, офтальмологии и нейрохирургии, он обладает не только высокой эффективностью, но и высокой степенью безопасности.

Эти уникальные свойства препарата пууролаза связывают с тем, что пууролаза, в отличие от препаратов актилизе и метализе, является производным другого человеческого белка - проурокиназы, и не обладает нейротоксическими свойствами, характерными для препаратов актилизе и метализе, основанных на тканевом активаторе плазминогена. Как показали многочисленные современные научные исследования тканевой активатор плазминогена (как действующее начало препаратов актилизе и метализе) обладает способностью к нарушению гематоэнцефалического барьера и к последующему специфическому

нейротоксическому взаимодействию с нервной тканью, где происходит протеолиз NMDA рецепторов мозговой ткани [68].

В отделе неотложной кардиологии РКНПК в 2004 году проводилось клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата пууролаза в сравнении с препаратом стрептокиназа в комплексной терапии ОИМ. В исследование включили 237 пациентов с острым инфарктом миокарда продолжительностью не более 6 ч. Препарат пууролаза применяли по следующей схеме – 2 000 000 МЕ болюс + 6 000 000МЕ инфузия в течение 60 мин. Достижение реперфузии коронарной артерии оценивали по снижению сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации через 3 ч от начала ТЛТ и достижению пика активности МВ-КФК до 16 ч от начала заболевания. Дополнительно у 21 пациента, получавшего препарат пууролаза, и у 30 пациентов, получавших препарат стрептокиназа, проводилась КАГ.

По данным ЭКГ и активности МВ-КФК, коронарная реперфузия была достигнута у 176 пациентов (74%).

По данным КАГ, к 90-й мин от начала ТЛТ реперфузия коронарной артерии была достигнута у 15 пациентов, которым вводился препарат пууролаза (71%), и у 15 пациентов, получавших препарат стрептокиназа (50%). По степени восстановления коронарного кровотока по TIMI 2 и 3 отмечались у 6 и 9 пациентов в группе пууролаза и у 12 и 3 пациентов группы стрептокиназа, соответственно.

Результаты исследования показали, что применение препарата пууролаза приводит к более частному и полноценному восстановлению коронарного кровотока по сравнению со стрептокиназой [31].

Несмотря на то, что пууролаза обладает фибринспецифичностью, при ее введении отмечались признаки системного фибринолиза: достоверное снижение уровня фибриногена (у 28% больных <1,0 г/л) и  $\alpha$ 2-антиплазмина. Вероятно, данные явления связаны с образованием двухцепочечной формы молекулы, лишенной фибринспецифичности. Также у больных отмечалось достоверное

увеличение АЧТВ, что, вероятно, обусловлено дополнительным введением всем больным гепарина. «Малые» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия) отмечались у 26 (11%) пациентов; «большие» кровотечения – в 0,4% случаев. У одного пациента развился геморрагический инсульт [21].

Согласно данным отчета о клинических исследованиях эффективности и безопасности проурокиназы рекомбинантной (пууролазы), у больных с ИМпST (2007 г.) , в многоцентровое клиническое исследование, выполненное в 2002-2005 годах, было включено 1022 пациента с ОИМ, 682 из которых получали ТЛТ препаратом пууролаза и 340 – стрептокиназой. Все пациенты поступали в стационар в интервале 1,0–5,5 ч от начала заболевания, а введение препаратов начиналось в среднем через  $4,1 \pm 0,3$  ч от начала заболевания или через  $0,7 \pm 0,1$  ч от поступления. Препарат пууролаза вводили по следующей схеме 2 000 000 МЕ болюсно + 4 000 000–6 000 000 МЕ в виде 60 мин инфузии. Стрептокиназу вводили инфузионно в дозе 1 500 000 МЕ в течение 60 мин. Кроме того, все пациенты получали общепринятую терапию для ИМ. Достижение реперфузии коронарной артерии оценивали по снижению сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации через 3 ч от начала ТЛТ и достижению пика активности МВ-КФК до 16 ч от начала заболевания. В программе лечения 40 пациентам, получавшим препарат пууролаза, и 40 пациентам, получавшим препарат стрептокиназа, проведена КАГ.

По результатам исследования пууролаза хорошо переносилась всеми пациентами. Непосредственно во время введения и после него не было отмечено аллергических реакций, явлений индивидуальной непереносимости, резкого снижения АД, снижения ЧСС, которые обычно отмечают на фоне терапии препаратом стрептокиназа [21].

По данным ЭКГ в группе из 682 больных, пролеченных препаратом пууролаза, коронарная реперфузия была достигнута у 504 (74%) пациентов, в группе 340 больных, пролеченных препаратом стрептокиназа, – у 162 (48%) пациентов. У 48 пациентов с рецидивом ИМ в течении госпитального периода

проводилось повторное введение препарата рекомбинантная проурокиназа, что привело к восстановлению коронарного кровотока в 75% случаев.

По данным КАГ к 90-й мин от начала ТЛТ реперфузия коронарной артерии была достигнута у 29 пациентов, которым вводился препарат пууролаза (72%), и у 20 пациентов, получавших препарат стрептокиназа (50%). По степени восстановления коронарного кровотока по ТИМІ 2 и 3 степени отмечались у 10 (25%) и 19 (47,5%) пациентов в группе пууролаза и у 15 (37,5%) и 5 (12,5%) пациентов группы стрептокиназа.

При введении препарата пууролаза в дозе 8 000 000 МЕ отмечалось небольшое снижение уровня фибриногена (на 47% от исходного уровня против 84% после стрептокиназы) к 3 ч после ее введения, которое восстанавливалось до нормальных значений через 10 ч после начала терапии. При данной дозе препарата пууролаза также наблюдалось значительное снижение концентраций  $\alpha$ 2-аиплазмина и плазминогена, которые восстанавливались только после 2-х суток. В первые часы после ТЛТ у всех пациентов отмечалось достоверное увеличение АЧТВ, связанное, вероятно, с дополнительным введением пациентам гепарина. В группе, получавшей терапию препаратом пууролаза, «малые и умеренные» кровотечения (геморрагии из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия, снижение гемоглобина  $< 5$  г/дл) отмечались у 109 (15,9%) пациентов; «большие» кровотечения (геморрагический инсульт или гемоглобин  $> 5$  г/дл) – у 7 пациентов (1,0%). Из них у 2-х больных развился геморрагический инсульт (0,3%); оба больных выжили, но у одного сохранилась тяжелая неврологическая симптоматика. У 5 пациентов зафиксированы желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие переливания крови и проведения экстренной фиброгастроуденоскопии для диагностики и лечения развившихся осложнений. Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови, составляли соответственно 0,15% и 2,6% для препаратов пууролаза и стрептокиназа.

В период 2012–2014 г.г. в ряде клиник Центрального федерального округа было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое

клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата пулолаза [21]. В исследование было включено 80 пациентов. Эффективность терапии оценивалась по летальности от ИМ к 14 и 60 дням исследования.

При оценке реперфузии миокарда по данным ЭКГ снижение сегмента ST более чем на 50% к 180 минуте было зарегистрировано у 24 пациентов в группе, получавшей препарат по схеме двойного болюса, и у 28 пациентов в группе сравнения. По этому показателю различие между группами оказалось равным 5%, что свидетельствует о не меньшей эффективности исследуемого способа введения препарата пулолаза по сравнению со схемой «болюс + инфузия». Пик активности МВ-КФК приходился на 12 ч после проведения ТЛТ и составлял  $340,96 \pm 261,34$  МЕ/мл в группе, получавшей препарат пулолаза по схеме «двойной болюс», и  $227,62 \pm 179,61$  МЕ/мл в группе, получавшей препарат пулолаза по схеме «болюс + инфузия». Динамика активности МВ-КФК характерна для инфаркта миокарда и схожа в обеих исследуемых группах. В результате межгруппового сравнения значений активности МВ-КФК в каждой из временных точек с использованием U-критерия Манна-Уитни, значимые различия были обнаружены на 12 ч и на 6 суток после проведения ТЛТ.

По времени нивелирования клинической симптоматики значимых различий между группами выявлено не было.

Результаты исследования показали, что препарат пулолаза обеспечивает высокую частоту восстановления коронарного кровотока у больных острым инфарктом миокарда. Результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препарата пулолаза у пациентов с острым инфарктом миокарда как в режиме «болюс + инфузия», так и в режиме «двойной болюс».

Препарат пулолаза был включен в «Стандарт медицинской помощи больным с ОИМ» (приказ Минздрава РФ от 02.02.2006 №582), в стандарт скорой медицинской помощи при ОИМпСТ (приказ МЗ РФ от 24.12.2012 №1383н), в Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом



сегмента ST электрокардиограммы», утвержденные Министерством Здравоохранения РФ в 2020 году, в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), одобренное и рекомендованное Министерством Здравоохранения РФ.

Ряд крупных клинических исследований (SESAM, PRIMI) [119, 144] с рекомбинантной проурокиназой показал, что по эффективности проурокиназа сравнима с тканевым активатором плазминогена, а в ближайшем краткосрочном периоде (1 месяц) летальность в группе получавших рекомбинантную проурокиназу оказалась достоверно меньше, чем при использовании стрептокиназы.

На настоящий момент установлена клиническая и фармакоэкономическая эффективность применения ТЛТ пулолазой у пациентов с ОИМпСТ на догоспитальном этапе, а также определено снижение затрат на лечение больных с ОИМпСТ при использовании пулолазы в сравнении с сопоставимой по эффективности, но высокой по стоимости альтеплазой [22, 42].

### 1.5 Фармакоинвазивная стратегия лечения инфаркта миокарда

Кардиологи до настоящего времени продолжают дискутировать, закончена ли эпоха ТЛТ. Основным аргументом против медикаментозного способа реперфузии служит появление современных методов лечения ОИМ, таких как ТБКА и стентирование коронарных артерий.

Единым представляется подход к лечению ИМпСТ среди мировых кардиологических сообществ ACCF/АНА, ESC:

-первичное ЧКВ должно быть проведено пациенту с ИМпСТ в течение 120 минут после первого медицинского контакта [31];

-если первичное ЧКВ невозможно провести в рекомендованный временной интервал, следует начать ТЛТ (как догоспитально, так и госпитально), с немедленной транспортировкой пациента для выполнения ЧКВ [93].

Применение фармакологического метода лечения (ТЛТ) вместе с механическим (ЧКВ) в специальной литературе обозначено терминологически как «фармакоинвазивная стратегия», «фармакоинвазивная тактика», «фармакоинвазивный подход».

По данным Росстата ОИМ развивается у 168 человек на 100000 населения, однако ЧКВ выполняется далеко не каждому пациенту с ОИМ [32]. Данные регистра «РЕКОРД-3», в котором анализировались данные из 21 региона России, говорят о том, что частота выполнения первичного ЧКВ составляет всего 39%, ТЛТ проводится в 32,1%, фармакоинвазивный подход применяется в 52% случаев при ИМпСТ [44]. Техническая возможность выполнить ЧКВ в первые сутки ОИМ в центрах, включенных в регистр, была доступна только в 51% случаев. В регистре почти у 1/3 пациентов реперфузионное лечение не проводилось. Анализ времени от поступления в стационар до проведения первичного ЧКВ показал, что в 1/3 случаев время составило более 90 минут, что превышает допущенный клиническими руководствами временной интервал.

Очевидно, что именно время до начала восстановления кровотока в ИСА, а не собственно метод реперфузии, в первые часы определяет выживаемость пациентов с ИМпСТ. Именно своевременное проведение ТЛТ является приемлемым стандартом оказания помощи при ИМпСТ. Задержка с выполнением ЧКВ коррелирует со статистически значимым ростом смертности [24].

В долгосрочной целевой программе «Развитие здравоохранения Московской области», утвержденной ещё на 2013-2015 годы постановлением Правительства Московской области (регион, который наиболее насыщен медицинскими технологиями), сказано следующее: «Проведение тромболитической терапии на догоспитальном этапе приводит к снижению госпитальной летальности от инфаркта миокарда на 15-20 % и существенно улучшает прогноз у больных инфарктом миокарда». Учитывая возможность быстрого прибытия скорой медицинской помощи к больному с ОКС, большое значение имеет проведение ТЛТ на догоспитальном этапе [12, 40]. В целях

снижения уровня смертности и осложнений ОИМ в рамках реализации мероприятий раздела предлагается: оснащение бригад скорой медицинской помощи современными тромболитическими средствами; повышение квалификации медицинских работников бригад скорой медицинской помощи по вопросам оказания экстренной помощи больным инфарктом миокарда на догоспитальном этапе.

Нельзя не отметить, что проблемы со своевременной транспортировкой пациента с ИМпСТ в стационар, оборудованный специальной операционной для выполнения эндоваскулярных вмешательств и работающей круглосуточно, существуют в большом количестве регионов как в РФ, так и за ее пределами.

Таким образом, учитывая существующие логистические, территориальные, транспортные, финансовые и технические возможности, ТЛТ в настоящее время и в данных условиях остаётся обоснованным методом реперфузионной терапии.

Важным периодом в истории тромболизиса стало внедрение ангиографического контроля эффективности ТЛТ в клинике, что впоследствии стало эталонным контролем в международных многоцентровых клинических исследованиях тромболитической терапии по протоколу TIMI. По результатам многочисленных исследований (ASSENT-I [154], ASSENT-II [155], ASSENT-III [156], EMERAS[80], GISSI-I [129], ISIS-2 [55], ISIS-3 [107], LATE [86], MITI [87], TEANAT [88], USIM [89] можно с уверенностью утверждать, что своевременное проведение ТЛТ в тех случаях, когда выполнение ЧКВ в рекомендованные сроки невозможно, статистически значимо снижает летальность от ИМпСТ и уменьшает риск развития осложнений данного заболевания [90].

Фармакоинвазивная стратегия – это ведение пациентов с ИМпСТ, при котором после успешной ТЛТ выполняется рентгенэндоваскулярное ЧКВ. Она применяется в условиях, когда невозможно своевременно доставить пациента в ЧКВ-центр, а значит и рекомендованные сроки начала механической реперфузии не удаётся соблюсти.

В исследовании STREAM провели сравнение первичного ЧКВ с фармакоинвазивной стратегией у пациентов с ИМпСТ, которые поступили в течение 3 часов после появления первых симптомов, у которых не было возможности выполнить первичное ЧКВ в течение часа. В исследование было включено 1915 пациентов; часть больных (n=944) получили ТЛТ тенектеплазой с последующей коронарной ангиографией, а части больных (n=948) была проведена первичная ЧКВ. Результаты показали, что фармакоинвазивный подход является столь же эффективным, как и первичное ЧКВ [90].

Исследование STREAM стало первым клиническим исследованием, в котором удалось показать, что ТЛТ, проведенная догоспитально, с последующим ЧКВ в интервале 3-24 часа, может быть столь же эффективной, как и первичное ЧКВ. Частота первичной конечной точки – комбинации смерти от всех причин, кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности и повторного ИМ в течение 30 дней была сопоставимой в группах первичного ЧКВ и тенектеплазы. Снижение частоты первичной конечной точки в группе фармакоинвазивной стратегии было достигнуто за счет снижения рисков кардиогенного шока и застойной сердечной недостаточности. Следует отметить, что лучшие результаты достигнуты у пациентов с нижним ИМ. Это может объясняться данными, полученными в более ранних исследованиях, согласно которым фибринолитическая терапия приводит к лучшему восстановлению проходимости правой коронарной артерии по сравнению с левой коронарной артерией. Через год после проведения исследования сердечно-сосудистая летальность в обеих группах оказалась одинаковой и составила 5,9% и 6,3% соответственно. Таким образом, выполнение ТЛТ на догоспитальном этапе в сочетании со своевременно выполненным последующим ЧКВ приводит к эффективной реперфузии миокарда у больных, которые обращаются за медицинской помощью в ранние сроки после развития ИМ, но у которых выполнение первичного ЧКВ на коронарных артериях в рекомендованные сроки невозможно.

Эффективность как первичного ЧКВ, так и ТЛТ, снижается с увеличением времени от момента появления симптомов ОИМ. В случае, если в течение 2 часов проведение ЧКВ не представляется возможным, целесообразно применение (при отсутствии противопоказаний) ТЛТ. При этом ряд клинических исследований показал, что исходы лечения пациентов с ранним началом ТЛТ не уступают ЧКВ.

В венском исследовании CAPTIM (n=840) сравнивали догоспитальную ТЛТ, когда пациентов после тромболитика транспортировали в специализированный ЧКВ центр, с первичной ЧКВ. Оказалось, если рандомизация проведена в течение 2 часов после появления симптомов, 30-дневная летальность выше в группе первичного ЧКВ в сравнении с догоспитальной ТЛТ (5,7% против 2,2%). По данным 5-летнего анализа, результаты были аналогичными с более низкой летальностью в группе пациентов с исходной ТЛТ в сравнении с группой ангиопластики (5,8% против 11,1%) [91,92].

В исследовании PRAGUE-2 (n=850) наблюдали больных, поступивших в центры без возможности проведения ЧКВ. При сравнении группы пациентов, которым проводили ТЛТ при поступлении, с группой пациентов, которым была выполнена первичное ЧКВ после перевода в стационар с ангиографией, достоверных различий в летальности выявлено не было, однако отмечена динамика в пользу первичного ЧКВ (30-дневная летальность составила 6,8% против 10,0%,  $p=0,12$ ). У пациентов, рандомизированных в течение 3 часов после появления симптомов, летальность была сравнима в обеих группах (первичное ЧКВ -7,2%, при ТЛТ -7,4%).

После анализа полученных наблюдений кардиологи пришли к заключению, что, несмотря на проведение ТЛТ, необходимо выполнять ЧКВ вне зависимости от результатов ТЛТ [93].

В испано-португальское исследование GRACIA-I включили 500 пациентов, которым либо было выполнено отсроченное ЧКВ (через 6-24 часа после ТЛТ, в среднем - через 17 часов), либо выбран консервативный путь

лечения [94]. Рутинное выполнение ЧКВ по мнению исследователей приводило к снижению летальности, частоты повторных инфарктов миокарда, а также случаев повторной реваскуляризации в течение 1 года (отношение рисков 0,44, 95% доверительный интервал 0,28-0,70). Похожие результаты были получены по данным исследований CAPITAL-AMI и SIAM-III. В исследовании GRACIA-II, где пациентам с ИМпСТ в первые 12 часов была проведена ТЛТ тенектеплазой, а затем ЧКВ через 3-12 часов показано, что тромболизис с последующей ЧКВ одинаково эффективен по сравнению с первичной ЧКВ.

Обращает внимание, что в исследовании FINESSE были получены результаты, не поддерживающие фармакоинвазивный подход. 2452 больных были рандомизированы в 3 группы: первичная ЧКВ, введение абциксимаба до ЧКВ и введение ретеплазы и абциксимаба до ЧКВ. По данным работы, проведение рутинной ЧКВ после введения ретеплазы не уменьшило частоту ишемических событий, но повысило частоту геморрагических осложнений. Следует отметить, что доза ретеплазы была вдвое меньше официально рекомендованной. Таким образом, трудно судить о достоверности данных этого исследования, оценивающих эффективность фармакоинвазивной стратегии.

По результатам исследования CARESS-in-AMI (n=600) немедленное выполнение ЧКВ оказалось лучше, чем спасительное ЧКВ после ТЛТ. 86% от общего числа пациентов было выполнено экстренное ЧКВ, тогда как в группе спасительного ЧКВ было проведено только 30% вмешательств. В группе ЧКВ, выполненного после ТЛТ, отмечалось значительное снижение частоты достигнутых первичных конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда или рецидив ишемии миокарда в течение 30 дней), а это 10,7% против 4,4%; (P=0,005).

В исследовании NORDISTEMI (n=266) проводилось сравнение эффективности различных стратегий. Пациентам с ИМпСТ, когда выполнение ЧКВ было невозможно, проводилась догоспитальная ТЛТ тенектеплазой. Затем больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты первой группы немедленно переводились в специализированные центры, где выполнялось ЧКВ;

во второй - продолжалось консервативное лечение, а перевод в специализированный центр осуществлялся только в случае ухудшения состояния. Среднее время транспортировки пациента в специализированный стационар после проведения ТЛТ составило 130 минут. Результаты исследования показали, что частота смерти/реинфаркта/реинсульта при фармакоинвазивном подходе оказалась ниже: 6,0% против 15,9% ( $p=0,01$ ) [96].

В исследовании TRANSFER-AMI ( $n= 1039$ ) в первые 12 часов от развития ИМпСТ проводилась ТЛТ. Больные были поделены на 2 группы: часть больных транспортировали в центр с возможностью проведения ЧКВ в течение 6 часов, больным второй группы выполнена спасительная ЧКВ. Количество достигнутых первичных конечных точек (повторный инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, шок) было значимо ниже в группе больных, которым применили фармакоинвазивную стратегию. У больных было отмечено снижение частоты повторных эпизодов ишемии миокарда и/или развития инфарктов (11,0% против 17,2%; 95% доверительный интервал 0,47-0,87;  $P=0,004$ ). Частота развития кровотечений не увеличивается при применении фармакоинвазивного подхода. Считают, что больным с факторами высокого риска (застойная сердечная недостаточность, шок, противопоказания к проведению ТЛТ) необходимо проведение ЧКВ. Неоправданные отсрочки могут быть пагубными для большинства пациентов с ИМпСТ без факторов высокого риска, и именно у этой группы больных оправдано проведение ТЛТ + ЧКВ, особенно при наличии тромболитических препаратов второго и третьего поколений. Продолжительность симптомов является главным фактором в выборе реперфузионной стратегии для пациентов с ИМ [97].

Исследование WEST ( $n=304$ ) подтвердило значимость фармакоинвазивной стратегии, доказав, что быстро проведенная фармакологическая реперфузия (ТЛТ) с последующей ЧКВ приводит к результатам, сопоставимым с первичным ЧКВ [98]. Всем больным с ИМпСТ, включенным в исследование (304 пациента), была назначена терапия АСК и эноксапарин подкожно при включении в исследование. Они были рандомизированы: группа А – ТЛТ теноктеплазой и

консервативная терапия, группа Б – ТЛТ тенектеплазой, а затем ЧКВ в течение 24 часов, В – первичное ЧКВ с нагрузочной дозой клопидогрела 300 мг. Повторный инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок и значимые желудочковые нарушения ритма были зарегистрированы в одинаковом количестве случаев (все различия недостоверны). Однако количество смертей и повторных инфарктов миокарда составило 13% в группе А против 4% в группе В ( $P=0,021$ ) и 6,7% в группе Б ( $P=0,378$  в сравнении с группой В). Количество летальных случаев составило 1% в группах Б и В против 4% в группе А (по оценке достоверности различий данных нет).

Таким образом, вышеупомянутые исследования показали, что быстрое проведение ЧКВ после ТЛТ приводит к улучшению клинических результатов в сравнении с изолированной ТЛТ.

Исследование REACT ( $n=427$ ) подтвердило, что существует польза от проведения спасительного ЧКВ в случае отсутствия косвенных признаков реперфузии по ЭКГ после ТЛТ [87]; исследования GRACIA-1, CAPITAL-AMI, SIAM-III, CARESS и TRANSFER-AMI показали, что рутинное ЧКВ превосходит спасительное ЧКВ, а исследование WEST показало, что ТЛТ вместе с ЧКВ приводило к лучшим клиническим результатам, аналогичным первичной ЧКВ.

Французский регистр USIC 2000 ( $n=1922$ ) дал сведения, что при ОИМ реперфузионная терапия не проведена у 49% от общего количества больных. Из той когорты пациентов, кому реперфузионная терапия была проведена, 18% больных выполнялся догоспитальный тромболитический, 27% - госпитальный тромболитический, а в 44% - первичное ЧКВ. Госпитальная летальность в группе догоспитальной ТЛТ составила 3,3%; 8,0% - в группе госпитальной ТЛТ, 6,7% - в группе первичного ЧКВ и 12% в группе пациентов, кому не проводилась реперфузионная терапия. При скрининге через 1 год выживаемость составила 94% в группе догоспитальной ТЛТ, 89% при госпитальной ТЛТ и первичном ЧКВ, 70% в группе без реперфузионной терапии. По итогам исследования пациенты, которым проводилась догоспитальная ТЛТ, имели лучшие исходы,



особенно в случаях, если они были госпитализированы в течение первых 3,5 часов заболевания [100].

Следует упомянуть ещё об одном французском регистре FAST-MI, в котором сравнивались эффекты первичного ЧКВ с фармакоинвазивным подходом (n=1714 пациентов с ИМпСТ). Более чем 60% больным проводилась реперфузионная терапия, в т.ч. 33% - первичное ЧКВ, 29% - ТЛТ (18% - догоспитальная ТЛТ). Время от появления симптомов до начала реперфузионной терапии было значительно короче в группе пациентов, кому проводилась ТЛТ (среднее время составило 130 минут против 300 минут в группе первичной ЧКВ; 110 минут при догоспитальной ТЛТ, 195 минут при госпитальной ТЛТ). После ТЛТ 96% больных проводилось ЧКВ, а у 84% - одномоментный переход на ТБКА со стентированием. Госпитальная летальность в группе пациентов, которым выполнялась ТЛТ, составила 4,3% (3,3% в группе догоспитальной ТЛТ; 6,1% при госпитальной ТЛТ), а в группе первичного ЧКВ составила 5,0%, тогда как госпитальная летальность пациентов без реперфузионной терапии составила 9,5%. 30-дневная летальность была сопоставима в группах первичного ЧКВ и ТЛТ (4,5% против 4,4%,  $p=0,92$ ) в случаях, если реперфузионная терапия начиналась не позднее, чем через 6 часов от начала симптомов. Если всё-таки реперфузионная терапия начиналась позже, в группе ТЛТ летальность увеличивалась больше, чем в группе ЧКВ (7,7% против 5,7%,  $p=0,58$ ). Однолетняя выживаемость составила 94% в группе ТЛТ (92% при госпитальной ТЛТ, 95% при догоспитальной ТЛТ), 92% в группе первичного ЧКВ ( $p=0,31$ ); после непараметрического метода отбора, подобного по вероятности, однолетняя выживаемость составила 94% в группе ТЛТ и 93% в группе первичного ЧКВ [100].

В регистре KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) производилось сравнение результатов лечения пациентов с ИМпСТ, которым была применена фармакоинвазивная стратегия. Всего было включено 708 пациентов с фармакоинвазивной стратегией лечения, а также 8878 пациентов с первичной ЧКВ. По результатам исследования было выяснено:

- у всех пациентов задержки в рекомендованных временных интервалах событий (симптом-первый медицинский контакт, симптом-начало лечения, первый медицинский контакт – начало лечения) были значительно короче в группе фармакоинвазивной стратегии в сравнении с группой первичного ЧКВ;

- значительно более короткие задержки во времени от появления симптомов до начала реперфузионной терапии отмечались в группе фармакоинвазивной стратегии по сравнению с группой первичного ЧКВ;

- до корректировки результатов частота госпитальной летальности, смерти в течение 12 месяцев, а также серьезных сердечно-сосудистых событий была ниже у пациентов, которым применена фармакоинвазивная стратегия в сравнении с группой первичной ЧКВ;

- после корректировки не было выявлено значимых различий по вышеупомянутым критериям между исследуемыми группами.

Результаты регистра показали, что у пациентов, в лечении которых была применена фармакоинвазивная стратегия, время от появления симптомов до начала реперфузии было значительно короче, а клинические результаты лечения при выписке и через 12 месяцев оказались статистически сопоставимыми с группой пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ [101].

В 2016 году были опубликованы результаты канадского исследования, в которое включили 1216 пациентов, проходивших лечение в University of Ottawa Heart Institute. 980 пациентам было выполнено первичное ЧКВ, тогда как 236 пациентам применена фармакоинвазивная стратегия. По первичным конечным точкам статистически значимых различий в двух группах выявлено не было (смертность от инсульта, реинфаркта) [102].

В Испании проведено исследование, в котором пациентам выполняли МРТ сердца через 1 неделю и через 6 месяцев после ИМ. В исследование включили 151 пациента, которым применена фармакоинвазивная стратегия, а также 93 пациента, лечение которых включало только первичную ЧКВ. Результаты показали следующее: через 1 неделю и 6 месяцев после развития ОИМ по данным МРТ у пациентов обеих изменения в состоянии миокарда были

сопоставимы; количество серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть и/или реинфаркт) через 1 год составила 6% в группе фармакоинвазивной стратегии и 7% в группе первичной ЧКВ (статистически недостоверно). Результаты этого исследования подтвердили, что фармакоинвазивная стратегия и первичная ЧКВ могут быть сопоставимы по короткосрочным и долгосрочным результатам [104].

За последние годы опубликован ряд исследований из разных стран, результаты которых свидетельствуют в пользу эффективности фармакоинвазивной стратегии в тех случаях, когда необходимо восстановить перфузию миокарда, но не удается выполнить ЧКВ в рекомендованные сроки после первого медицинского контакта [56, 85, 90, 100, 102, 138].

В ряде работ показано снижение госпитальной летальности при использовании фармакоинвазивного подхода в условиях работы некоторых сердечно-сосудистых центров в РФ [107].

В 2017 году ЕОК были изданы очередные обновленные Рекомендации по ведению пациентов с ОИМпST, и в 2018 году - рекомендации по реперфузионной терапии, где по-прежнему ТЛТ остается приоритетным методом в случае невозможности своевременного проведения ЧКВ [93].

Таким образом, результаты исследований, проведенных Европе, Азии и США, подтвердили эффективность и безопасность применения фармакоинвазивной стратегии. Результаты её реализации сопоставимы по ранней и годичной летальности с результатами лечения пациентов, которым выполнялась первичная ЧКВ. Исследования, затронувшие применение ТЛТ с последующим ЧКВ, помогли в формулировке показаний для фармакоинвазивного подхода, критериев выбора препарата для ТЛТ, определили оптимальные временные промежутки для каждого из этапов лечения.

Следует отметить, что отечественные фармакологические достижения в части реализации фармакоинвазивной стратегии при ОИМ не нашли должного отражения в исследованиях по сравнению эффективности пулолазы и часто используемой стрептокиназы.

Изучение литературы показало, что эволюция реперфузионных методик в сторону монополярного применения ЧКВ порой неоправданно дискредитирует важность и эффективность ТЛТ как действенного способа для осуществления реперфузии при ИМ [130]. Реалии нашего времени убедительно показывают, что стремление к первичному ЧКВ не удастся реализовать тотально. Данная проблема является многофакторной. Порой неожиданно возникают события, вносящие коррективы в, обоснованные и утверждённые лечебные алгоритмы. Насущным примером тому является пандемия COVID-19, повлекшая за собой многочисленные нюансы и ограничения, связанные с санитарно-противоэпидемическими и организационно-техническими изменениями налаженного режима работы.

Вынужденная изоляция пациентов в COVID-госпитали, неприспособленные для выполнения пЧКВ [104] и невозможность экстренного перевода пациентов с острым ИМ в полнопрофильные COVID-центры потребовала реализации реперфузионной терапии именно за счет ТЛТ [109, 110, 113, 122, 141, 149, 151, 161]. Ряд публикаций также говорит о важности ТЛТ в арсенале реперфузионных методов у пациентов с фульминантным течением COVID-19, а также у прочих групп пациентов, которые не могут находиться в горизонтальном положении, и, соответственно, проведение ЧКВ у них не представляется возможным.

Чрезвычайные события, в том числе военные конфликты, иначе именуемые как форс-мажорные обстоятельства в локальном или распространенном масштабе также чреваты ограничениями в проведении ЧКВ, и реперфузионная терапия с применением ТЛТ может быть реальным путем для реализации патогенетического лечения при остром ИМ [89, 96, 111].

Внешние условия также могут нарушить привычные схемы лекарственного и технологического обеспечения, примером чему являются санкционные ограничения одних государств (производителей) в отношении других. Качественные отечественные фармакологические и медико-технологические разработки могут обеспечить автономность работы системы

здравоохранения. Доказать их эффективность можно путем предметных научных и сравнительных клинических исследований, в том числе, применительно к наиболее актуальной неотложной кардиологической практике с учетом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то, что препарат отечественной разработки для ТЛТ пуролаза более 20 лет назад получил дорогу в клиническую практику, до настоящего времени исследований большого пласта клинических наблюдений, накопленных в течение многих лет в условиях одного профильного лечебного центра, в литературе не опубликовано.

Оценке клинической эффективности пуролазы посвящено незначительное количество работ, располагающих репрезентативным клиническим материалом. Публикаций в части изучения отдаленных результатов применения пуролазы как для ТЛТ, так и при фармакоинвазивной стратегии, в доступной литературе со статистически достоверными выводами найти не удалось.

Отсутствие конкретных и достоверных сведений в отношении отечественной рекомбинантной проурокиназы на репрезентативной выборке не способствует обоснованной научной популяризации препарата и продвижения самой идеологии ТЛТ как варианта реперфузии в условиях различных технологических и логистических обстоятельств.

Внимание исследователей всегда обращали научные изыскания, реализованные в условиях высокоспециализированных медицинских центров, оснащенных передовыми диагностическими и лечебными технологиями и работающих по самым современным стандартам оказания профильной помощи.

В литературе до настоящего времени нет научных статей, где бы был приведен опыт и результаты лечения ИМ с помощью ТЛТ пуролазой, превышающих несколько сотен наблюдений. Для восприятия медицинским сообществом результатов применения каких-либо препаратов особый интерес представляют большие по набору клинического материала исследования, которые часто находят отражение в данных тематических регистров. В литературе также не встречаются публикации в части анализа многолетнего

применения пулолазы и по изучению отдаленных результатов после ТЛТ данным препаратом.

Проведение дальнейших исследований в данном направлении должно базироваться на значительном числе наблюдений как с целью получения достоверных данных при максимальной репрезентативности, в том числе в среде известных международных регистров, так и для расширения базы известных профильных международных регистров.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемый препарат: тромболитический препарат третьего поколения Пууролаза, представляющий собой рекомбинантную проурокиназу, созданный в лаборатории генной инженерии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, зарегистрированный, одобренный для медицинского применения и промышленного производства и непосредственно производимый в Российской Федерации.

### 2.1 Дизайн исследования

В настоящем исследовании проведен анализ применения пууролазы в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в течение 10 лет при использовании её для ТЛТ как на догоспитальном, так и госпитальном этапах. Оценена эффективность использования препарата пууролаза и стрептокиназа у больных, в лечении которых применена фармакоинвазивная стратегия. Безопасность использования пууролазы оценивалась при использовании препарата на всех этапах оказания медицинской помощи, в том числе по результатам КАГ и ЧКВ после предшествующей ТЛТ. Проведена оценка отдалённых результатов лечения в сроки до 5 лет после ТЛТ пууролазой и ТЛТ пууролазой с последующим ЧКВ.

Целью исследования явилось определение клинической эффективности и отдалённых результатов лечения больных инфарктом миокарда тромболитическим препаратом третьего поколения пууролазой.

При этом задачи исследования были определены как необходимость оценки эффективности применения пууролазы у больных инфарктом миокарда в сравнении со стрептокиназой (по ретроспективным данным),

эффективности пуролазы и стрептокиназы при начале терапии на догоспитальном этапе и в стационаре, эффективности ТЛТ пуролазой и стрептокиназой при фармакоинвазивной стратегии; безопасности проведения тромболитической терапии пуролазой по частоте развития осложнений ТЛТ. Также была поставлена задача определить отдалённые результаты лечения пациентов, перенесших ТЛТ пуролазой (реокклюзии, повторные инфаркты миокарда, госпитализации по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) в следующих точках: период госпитализации, 1 год и 5 лет.

### Группы больных

В работу включены пациенты, поступившие в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2003 года по 2013 год с диагнозом «острый инфаркт миокарда», которым была начата ТЛТ пуролазой в течение первых 6 часов от начала развития основного заболевания.

Группой сравнения явились больные с диагнозом «острый инфаркт миокарда», которым проводился тромболизис стрептокиназой в аналогичные сроки.

По мере внедрения механических методов реперфузии миокарда в виде ЧКВ, в том числе в круглосуточную практику ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, и накопления достаточного для статистической обработки материала, была сформирована группа пациентов, перенесших ТЛТ пуролазой при фармакоинвазивной стратегии. Группой сравнения для неё явились пациенты, перенесшие первичное ЧКВ.

### Критерии включения в исследование

Критерии соответствовали клиническим рекомендациям к проведению ТЛТ и КАГ, возрастным ограничениям и клинико-инструментальным критериям подтверждения диагноза ОИМ.

В настоящее исследование включались пациенты:



- в первые 6 часов от начала заболевания для ТЛТ;
  - в первые 12 часов от начала заболевания для ЧКВ;
  - в возрасте от 18 до 75 лет;
  - с типичным ангинозным приступом длительностью более 30 минут;
  - с типичными ЭКГ признаками:
- а) подъёмом сегмента ST  $\geq 1$  мВ в любых двух отведениях от конечностей;
- б) с подъёмом сегмента ST  $\geq 2$  мВ в двух смежных грудных отведениях и получившие информированное согласие на включение в исследование.

#### Критерии исключения из исследования:

Соответствуют общепринятым противопоказаниям к ТЛТ и ЧКВ:

1. больные с активным кровотечением;
2. больные с недавним (в течение 4 недель) желудочно-кишечным или маточным кровотечением;
3. больные с перенесённым обширным хирургическим вмешательством или обширной травмой давность до 4-х недель;
4. пациенты с внутричерепными или внутриспинальными вмешательствами давностью до 8-ми недель;
5. пациенты с травмами головы до 4-х недель;
6. больные после реанимационных мероприятий, потребовавших интенсивного непрямого массажа сердца, включая СЛР более 10 мин, связанную с данным случаем
7. пациенты с пункцией некомпессируемых сосудов давностью до 2-х недель;
8. больные с диабетической геморрагической ретинопатией;
9. пациенты с нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) (в течение предшествующих 2 лет) или сохраняющимися остаточными явлениями ОНМК;

10. пациенты, у которых систолическое АД  $\geq 190$  мм.рт.ст. или диастолическое АД  $\geq 100$  мм. рт. ст., которое было зарегистрировано при поступлении;
11. больные с кардиогенным шоком (IV класс недостаточности кровообращения по Killip).

В ходе работы проведен анализ всех имеющихся в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России архивных данных. Изучены медицинские карты стационарных больных, поступивших в блок интенсивной терапии с диагнозом «Острый инфаркт миокарда», которым в первые 6 часов от начала развития основного заболевания проводилась тромболитическая терапия пулолазой, стрептокиназой, а также пулолазой с реализацией фармакоинвазивной стратегии (ТЛТ и ЧКВ).

Проанализированы общепринятые при обследовании больных с ИМ исследования, в том числе физикальное обследование, оценка и регистрация в общем статусе геморрагических проявлений, стандартные ЭКГ в 12 отведениях в динамике (до ТЛТ, а также через 90 минут после ТЛТ, через сутки после реперфузионной терапии, перед выпиской из стационара), коагулогические тесты, МВ КК в динамике, тропонин в динамике, динамика уровня гемоглобина, гематокрита, анализ мочи на наличие эритроцитов после ТЛТ, УЗИ сердца, КАГ.

При проведении КАГ определялась ИСА, оценивался кровоток по коронарным артериям по общепринятым критериям TIMI.

Оценка тяжести кровотечений соответствует критериям группы TIMI.

На основании анализа архивных данных с учетом вышеизложенных критериев непосредственно в анализ включено 2478 пациентов, из них:

-1449 пациентов, которым проводилась ТЛТ пулолазой, в том числе 1239 пациентов с последующим ЧКВ;

-1029 пациентов, которым проводилась ТЛТ стрептокиназой, в том числе 727 пациентов с последующим ЧКВ.

## 2.2 План исследования

На рисунке 1 приведён план исследования, в том числе, этапы оценки ТЛТ в остром периоде (госпитально) и в отдалённом периоде ИМ.

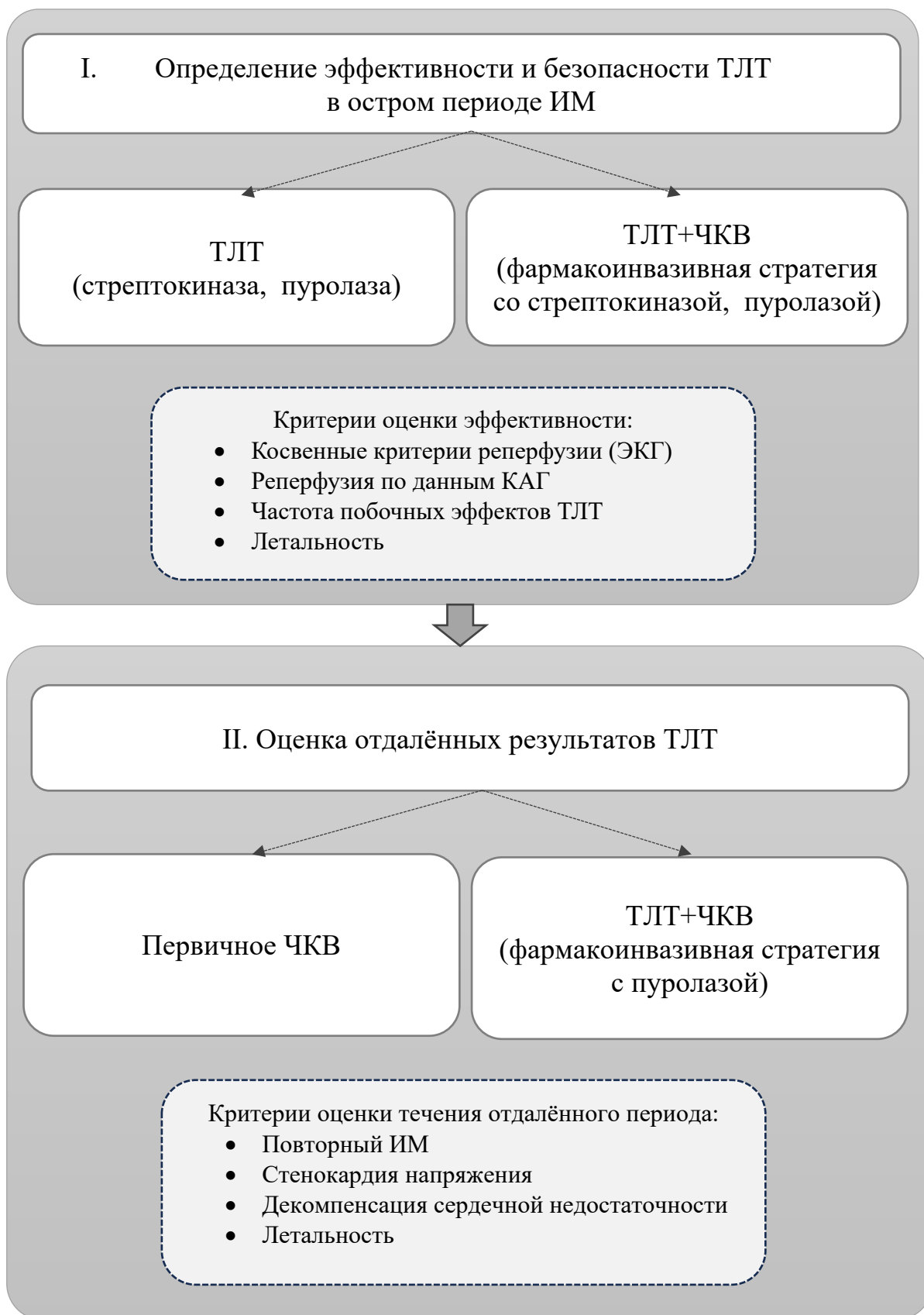


Рисунок 1. План исследования

После проведения набора клинического материала на основании анализа архивных данных в работу были включены больные, поступившие в блок реанимации и интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России с диагнозом «острый инфаркт миокарда» с догоспитально и госпитально начатой тромболитической терапией пуролазой в первые 6 часов от начала основного заболевания в период с 2003 года по 2013 год включительно.

Проведен анализ ряда параметров, полученных из архивных историй болезни, а именно: условия проведения ТЛТ (догоспитально, госпитально), время начала реперфузионной терапии, наличие или отсутствие противопоказаний к ТЛТ, факт наличия косвенных признаков реперфузии ИСА по данным ЭКГ, результаты КАГ (окклюзия или резидуальный стеноз; кровотоков по классификации ТИМІ), факт исхода заболевания на момент выписки (жив/смерть).

Вторым этапом проведена оценка отдалённых результатов лечения ТЛТ пуролазой на основе опроса и анкетирования больных. В опросник входили следующие конечные точки через 1 год, 5 лет и 10 лет после выписки из ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России: факт повторного развития ИМ с указанием времени, факт повторных госпитализаций в кардиологические стационары, факт повторного введения тромболитического препарата, отсутствие или наличие аллергической реакции в случае повторного проведения ТЛТ. В случае смерти больного факт регистрировался по возможности с указанием даты и причины.

### 2.3 Методы оценки достижения коронарной реперфузии

Достижение коронарной реперфузии оценивалось двумя способами:

- с помощью коронароангиографии (КАГ) на основании общепринятых критериев;
- по снижению сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации через час от начала введения тромболитика.

## Рентгенэндоваскулярные вмешательства

Ангиографическое исследование и лечебное ЧКВ по показаниям проводилось по единой схеме на рентгенангиографических установках. Использовались модели оборудования SIEMENS AXIOM Artis и PHILIPS ALLURA Xper. Селективное контрастирование коронарных артерий выполняли с учетом имеющегося протокола проведения процедуры, целью которого является получение полной информации о состоянии коронарного русла.

Ангиографическое исследование начинали с той артерии, поражение которой было наиболее вероятно по данным ЭКГ. При необходимости, согласно показаниям, пациентам выполнялись транслюминальная баллонная ангиопластика и/или стентирование коронарных артерий. После проведения вмешательства и осуществления адекватного гемостаза больные переводились в блок интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения.

## Регистрация ЭКГ

Исследование ЭКГ в стандартных отведениях проводилось на аппаратуре SHILLER у больных исходно при поступлении, а также в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями.

Регистрация ЭКГ проводилась на бумажном носителе. Динамика сегмента ST определялась по отведению с его максимальным исходным подъёмом, рассчитываемым в точке J.

## 2.4 Прочие методы обследования

### Эхокардиография

Ультразвуковое исследование сердца проводилось на оборудовании PHILIPS в 1-е сутки после поступления больного и перед выпиской из стационара. Двухмерное ЭХО-КГ исследование проводилось в положении больного лёжа на левом боку по общепринятой методике, предложенной в 1981г. Американской ассоциацией кардиологов. Для получения изображения использовались парастернальная и апикальная позиции. При этом 4-х и 2-х

камерное изображения использовались в дальнейшем для количественного анализа показателей общей и локальной сократительной функции левого желудочка. ЭХО-КГ исследование синхронизировалось с ЭКГ.

#### Плановое обследование больных

Помимо специальных методов обследования больных, связанных с задачами данной работы, выполнялись также рутинные исследования согласно действующим стандартам: рентгенологическое исследование органов грудной клетки; лабораторные исследования – резус фактор и группа крови, HbS - антиген, RW или микрореакция на сифилис, ВИЧ, общий анализ мочи, общий анализ крови, определение уровня холестерина, К, Na, АСТ, АЛТ и ЛДГ, уровень глюкозы, билирубин, мочевины, креатинина, проводился общий анализ мочи.

#### 2.5 Статистический анализ

Анализ полученных данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %), для количественных – в виде медиан (1-ый и 3-ий квартили) и среднего (стандартное отклонение).

Для изучения зависимости двух категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$ , в случае если ожидаемое число наблюдений хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше 5 – точный тест Фишера. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

Для сравнения двух количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Мейера. Для выявления факторов риска смерти использовались однофакторные модели Кокса с оценкой отношения рисков (hazard ratio) в качестве меры размера ассоциации предиктора с исходом.

## Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 3.1 Исходная характеристика участников исследования

В исследование включено 2478 пациентов с ИМпСТ в возрасте от 21 до 88 лет (средний возраст – 60,2 ( $\pm 9,4$ ) лет), поступивших в отделение неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 2002 по 2013 гг. Гистограмма распределения пациентов по возрасту представлена на рисунке 2. Среди включённых пациентов было 1706 (68,8%) мужчин и 772 (31,2%) женщины, таким образом, наблюдалось статистически значимое превалирование пациентов мужского пола ( $\chi^2 = 352,04$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ).

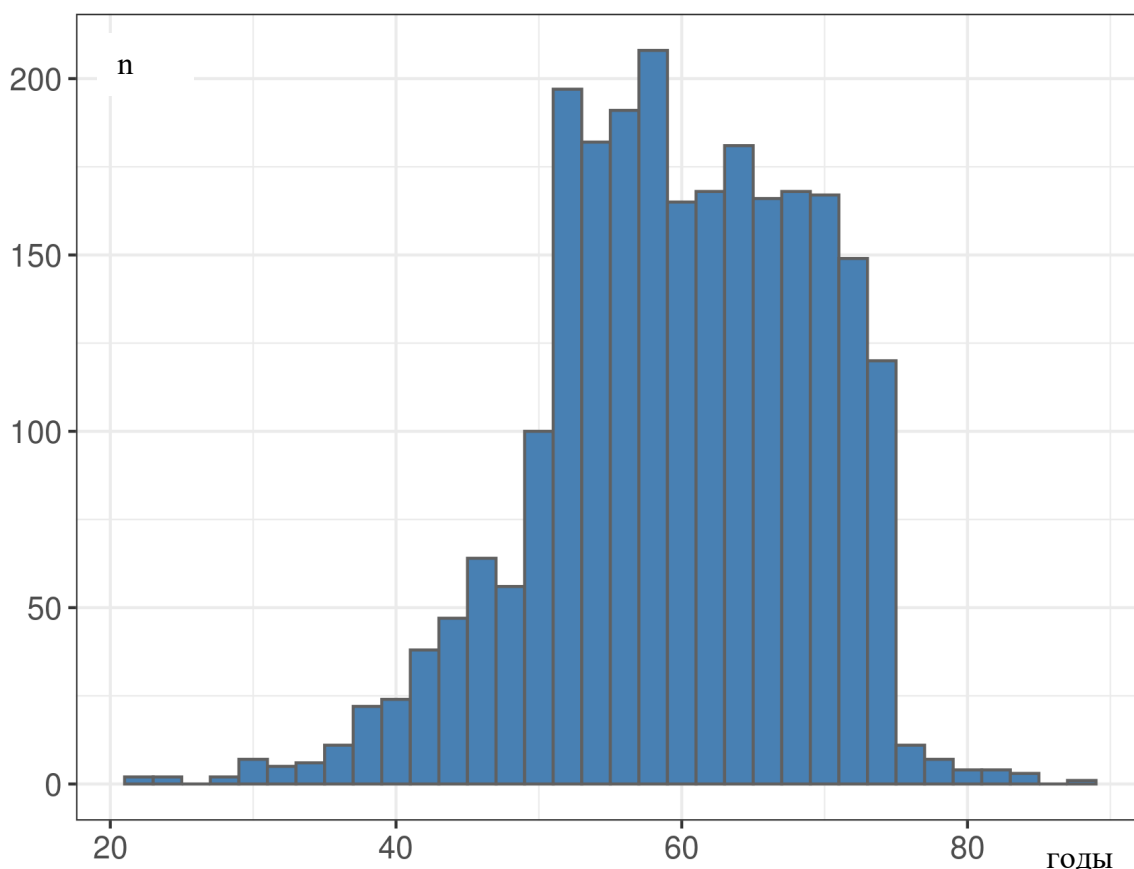


Рисунок 2. Возраст пациентов на момент проведения ТЛТ

Пациенты, госпитализированные с диагнозом: «ОИМпST» с 2003 по 2013 год, были разделены на две группы с целью изучения и сравнения результатов применения ТЛТ на догоспитальном этапе (проведении ТЛТ бригадой «скорой медицинской помощи») и ТЛТ в стационаре (рисунок 3).

I группа (исследуемая группа) – 1449 пациентов, которым проводилась ТЛТ пулолазой; II группа (контрольная группа) – 1029 пациентов, которым проводилась ТЛТ стрептокиназой.

Из исследуемой группы I были выбраны пациенты для изучения отдаленных результатов лечения ОИМ с применением фармакоинвазивной стратегии с пулолазой (601 пациент) за последние 5 лет глубины поиска. В качестве контроля дополнительно изучили отдаленные исходы лечения ОИМ у больных, которым выполнено первичное ЧКВ (556 пациентов) за последние 5 лет глубины поиска изучаемого периода.

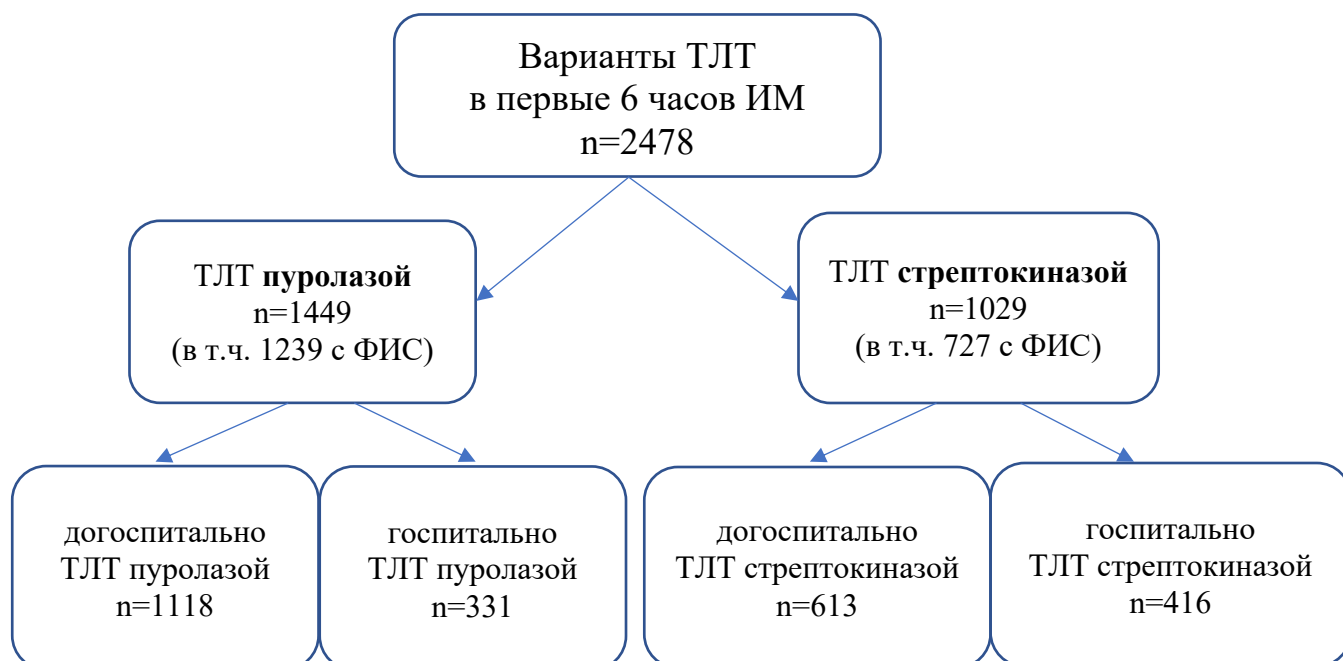


Рисунок 3. Использование ТЛТ с пулолазой и стрептокиназой при лечении ИМпST на госпитальном этапе: фармакологическая реперфузия (ТЛТ) и фармакоинвазивная стратегия (ТЛТ+ЧКВ)

В таблице 3 и 4 представлена сравнительная характеристика пациентов в отношении возрастных и анамнестических характеристик.



Таблица 3. Характеристики пациентов по полу, возрасту и приверженности к курению

Характеристики	ТЛТ пуrolазой	ТЛТ стрептокиназой
Количество больных	1449	1029
-мужской пол	944	762
-женский пол	505	267
Возраст, лет	60,9 ( $\pm 9,0$ )	59,2 ( $\pm 9,8$ )
Курение	986 (68,1%)	702 (68,2%)

Таблица 4. Сводные данные по сопутствующим заболеваниям по МКБ-11

Характеристика	Группа ТЛТ пуrolазой	Группа ТЛТ стрептокиназой	p
Количество больных	1449	1029	
Класс IX (болезни системы кровообращения)			
Гипертензивная болезнь сердца	1139 (78,6%)	815 (79,2%)	0,8
Фибрилляция предсердий	117 (8,1%)	85 (8,3%)	0,9
Сердечная недостаточность	259 (17,9%)	177 (17,2%)	0,7
Класс IV (болезни эндокринной системы)			
Сахарный диабет	207 (14,3%)	145 (14,1%)	0,9
Класс XI (болезни органов пищеварения)			
Язвенная болезнь желудка и ДПК	93 (6,4%)	50 (4,9%)	0,12
Класс III (болезни крови)			
Железодефицитная анемия	25 (1,7%)	14 (1,4%)	0,6

Средний возраст пациентов в «группе пуролазы» составил  $60,9 \pm 9,0$  лет, в «группе стрептокиназы» –  $59,2 \pm 9,8$  лет. Различие в среднем возрасте пациентов (60,9 против 59,2 лет) является клинически незначимым.

Больше половины пациентов в обеих группах подтвердили табакокурение (68,1% в группе пуролазы и 68,2% в группе стрептокиназы).

При ранжировании сопутствующих заболеваний в соответствии с МКБ-11 на первом месте были заболевания системы кровообращения (класс IX), на втором – болезни эндокринной системы (класс IV), на последующих – болезни органов пищеварения (класс XI) и заболевания крови (класс III). Данные классы заболеваний (IX, IV) имеют значение как факторы риска ОИМ и дальнейших нежелательных сердечно-сосудистых событий. Классы XI и III имеют прямое значение при определении противопоказаний и возможных геморрагических осложнений ТЛТ.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием являлась артериальная гипертония, которая встречалась в 78,6% в исследуемой группе и 79,2% в группе сравнения, различия статистически недостоверны.

Таким образом, анамнез и сопутствующие заболевания больных из исследуемой группы и группы контроля были сопоставимы, полученные данные следует считать относительно однородными.

Медикаментозная терапия в обеих группах была стандартной и сопоставимой. Всем пациентам назначалась общепринятая терапия ИМ в соответствии с клиническими рекомендациями, в том числе двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, а также специфическая терапия сопутствующих заболеваний и/или осложнений по принятой тактике лечения.

ТЛТ выполнялась в 1732 наблюдениях догоспитально, что составило 69,9% от общего количества случаев. При этом, в группе пуролазы догоспитально было выполнено 77,2% ( $n=1118$ ) от общего количества ТЛТ, 22,8% ( $n=331$ ) – госпитально; в группе стрептокиназы – 59,6% ( $n=613$ ) и 40,4% ( $n=416$ ) соответственно ( $\chi^2 = 87,52$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ) (рисунок 4).

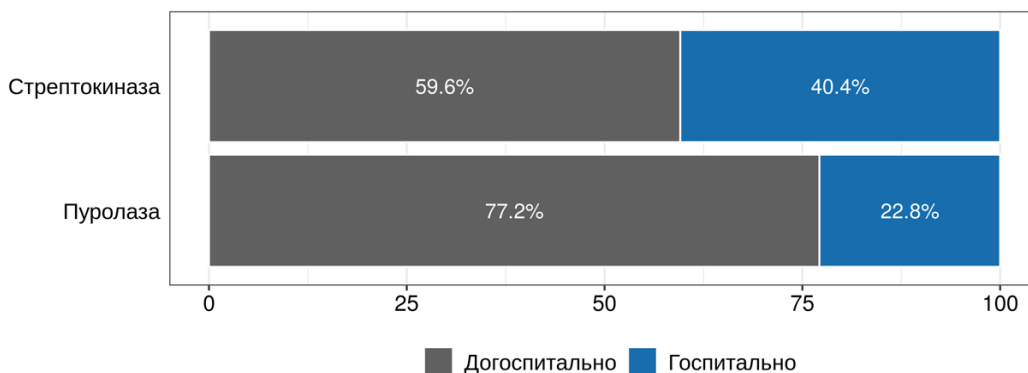


Рисунок 4. Использование тромболитических препаратов для ТЛТ в группах сравнения

Данные различия можно объяснить тем, что стрептокиназа применялась в основном в начале анализируемого периода наблюдения. Большая частота применения ТЛТ пулолазой приходится на середину и конец периода наблюдения, что выпало на период более активного внедрения методов эндоваскулярного лечения в стационаре. За счёт расширения возможностей проведения ЧКВ снизилась необходимость госпитального проведения фармакологической реперфузии (рисунок 5).

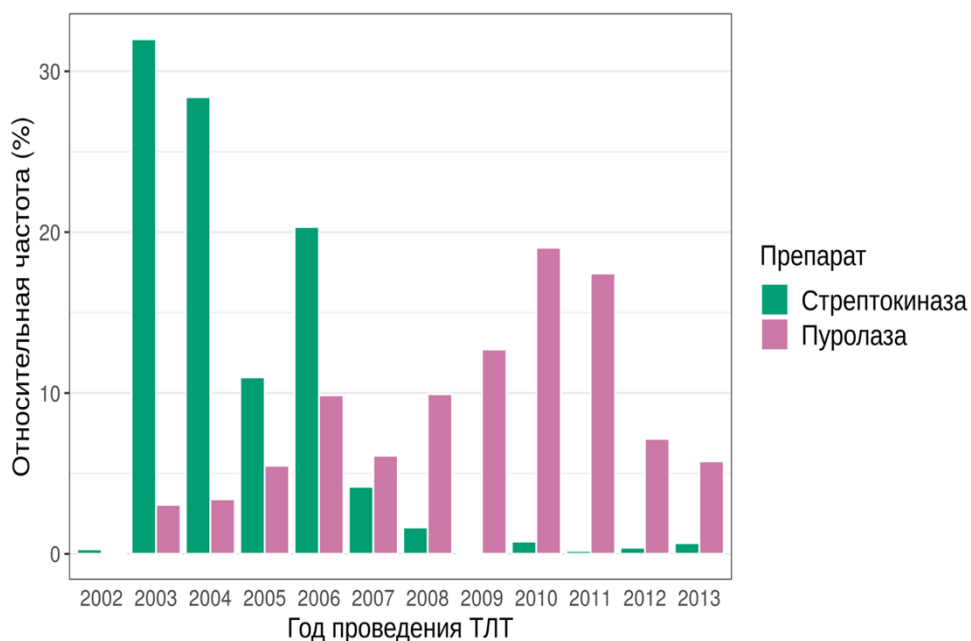


Рисунок 5. Частота использования тромболитических препаратов в исследуемом периоде

Из 2478 наблюдений ТЛТ по показаниям была выполнена 2461 пациенту (99,3%) [18]. У 17 (0,7%) пациентов, которым догоспитально проводилась ТЛТ, как показал ретроспективный анализ, препарат пууролаза был введен без показаний. Так, у 4 (0,2%) больных диагноз «ИМпСТ» не верифицирован, а наличие противопоказаний (гипертонический криз более 180 мм рт ст, тромбоцитопения, заболевания печени, острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки) ретроспективно установлено для 13 (0,5%) больных. Все эти случаи были исключены из дальнейшего анализа (рисунок 6).

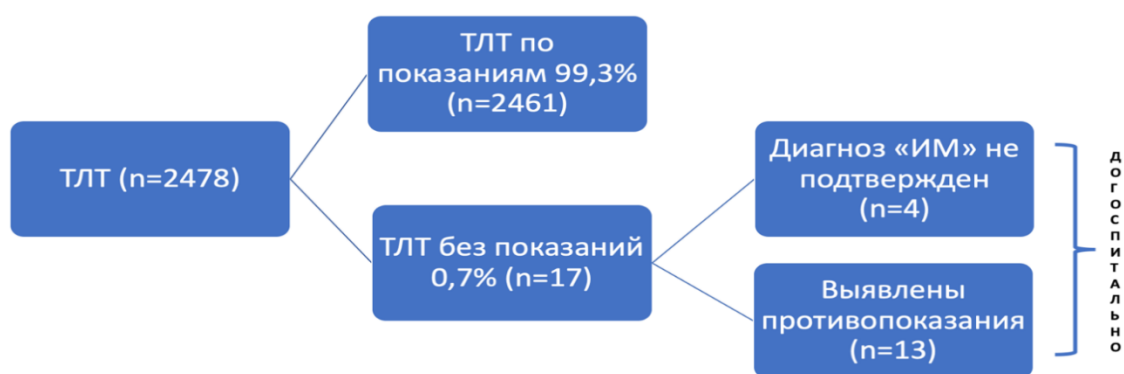


Рисунок 6. Оценка корректности назначения и противопоказаний к ТЛТ в группе Пууролазы

Соотношение локализации ИМ (нижней и передней локализации) было сопоставимо в обеих группах: ИМ нижней локализации был зарегистрирован в 732 (51,1%) случаях в группе ТЛТ пууролазой и в 547 (53,2%) случаях в группе сравнения ( $\chi^2 = 0,92$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,3377$ , различие недостоверно). В целом, несколько чаще встречался ИМ нижней локализации (1279 случаев, 51,97%). ИМ правого желудочка зарегистрирован в 137 (5,5%) случаях.

Время до начала ТЛТ в обеих группах было сопоставимым ( $p > 0,05$ ), так как в анализ эффективности и безопасности включались только пациенты, которым проводилась реперфузионная терапия в течение первых 6 часов от начала основного заболевания, что соответствовало показаниям для ТЛТ и критериям включения в исследование.

Среднее время по данным медицинской документации от начала ангинозного приступа до ТЛТ составило  $183,1 \pm 73,9$  мин (медианное время – 180,0 (130,0–230,0) мин) в общей когорте больных; при догоспитальной ТЛТ –  $170,5 \pm 68,8$  мин (медианное время – 170,0 (120,0–220,0) мин), при госпитальной ТЛТ –  $212,2 \pm 76,9$  мин (медианное время – 210,0 (160,0–270,0) мин).

### 3.2 Оценка эффективности тромболитической терапии пууролазой и стрептокиназой при инфаркте миокарда

Проведена оценка эффективности ТЛТ при начале терапии на догоспитальном и госпитальном этапах.

Первым этапом оценки эффективности ТЛТ была оценка косвенных критериев коронарной реперфузии ИСА (ЭКГ-критерии). Косвенные критерии реперфузии оценивали по динамике изменений на ЭКГ (снижение сегмента ST более 50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 60 минут от начала ТЛТ).

По данным ЭКГ проводимая ТЛТ оказалась эффективной в 74,8% из 1071 случаев в группе пууролазы и неэффективной в 25,2% наблюдений ( $n=361$ ). В группе стрептокиназы эффективность ТЛТ составила 54,4% ( $n=560$ ) и неэффективной в 45,6% (469 случаев).

Таким образом, частота выявления признаков реперфузии миокарда по данным ЭКГ была значимо выше в группе пууролазы (ОШ = 2,48, 95% ДИ: 2,09–2,95;  $\chi^2 = 110,23$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ , различия статистически достоверны), что отражено на рисунке 7.

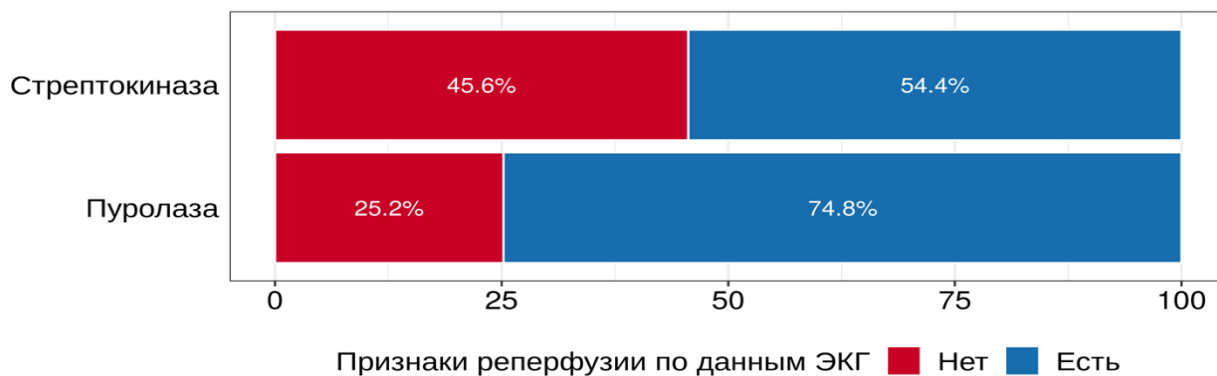


Рисунок 7. Частота выявления признаков реперфузии по данным ЭКГ в исследуемых группах

Проведена оценка тромболитического эффекта пулолазы и стрептокиназы при фармакоинвазивной стратегии.

Основным и наиболее достоверным критерием успешной реперфузии ИСА после проведенной ТЛТ являются данные КАГ. Согласно результатам КАГ выявленный стеноз в русле ИСА говорит о достигнутой КР, а выявленная окклюзия ИСА – о недостигнутой реперфузии ИСА.

КАГ в соответствии действующим рекомендациям сроки была выполнена 1966 пациентам. Из них коронарография проведена 1239 из 1449 пациентов в группе пулолазы, что составило 85,5%, а также 727 из 1029 больных в группе стрептокиназы, что составило 70,7%).

У части пациентов (495 от общей когорты из 2478 больных), согласно ретроспективным данным, КАГ не выполнялась как в связи с отказом больного от вмешательства, так и с организационно-техническими аспектами эндоваскулярного вмешательства (193 пациента из группы пулолазы и 302 из группы стрептокиназы).

Ряду пациентов по показаниям эндоваскулярное вмешательство выполнялось повторно в период госпитализации (n=6), что чаще всего было связано с рецидивом ангинозных болей.

В группе пулолазы реперфузия была достигнута в 72,1% случаев, и в 54,4% случаях в группе стрептокиназы ( $\chi^2 = 62,11$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ , различия статистически достоверны).

Таким образом, объективные данные КАГ (рисунок 8, 9) подтвердили более высокую эффективность ТЛТ пулолазой, превосходящую эффективность тромболитика стрептокиназы (ОШ = 2,16, 95% ДИ: 1,78–2,61).

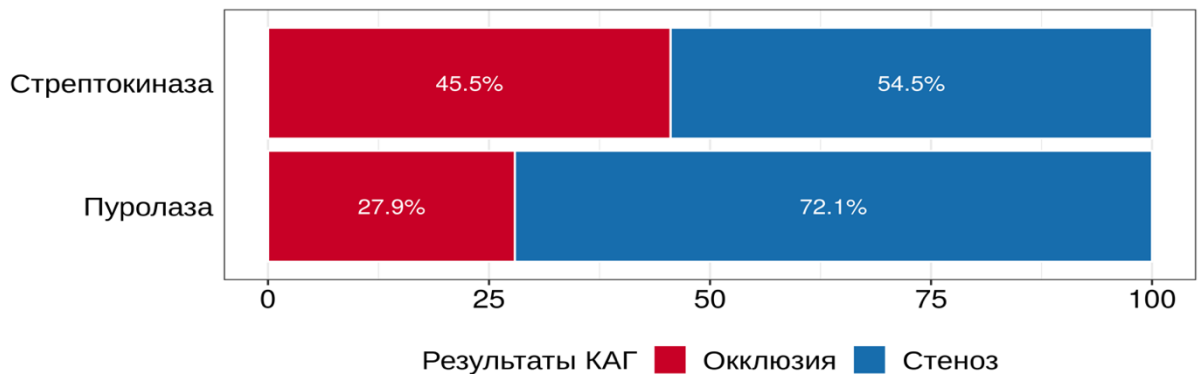


Рисунок 8. Частота выявления признаков реперфузии по данным КАГ в исследуемых группах

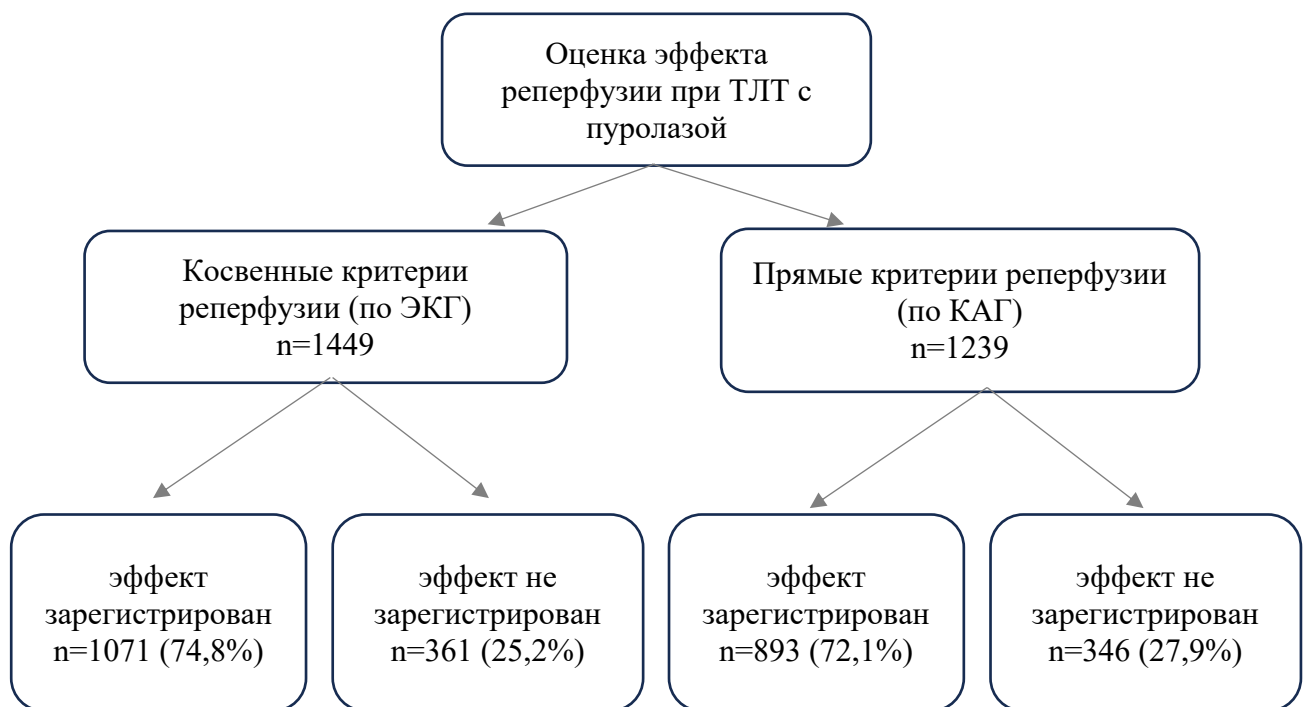


Рисунок 9. Оценка реперфузионного эффекта в инфарктсвязанной артерии в группе пулолазы

### 3.3 Оценка безопасности проведения ТЛТ при ИМпСТ

Безопасность препаратов оценивалась по частоте развития нежелательных явлений, таких как кровотечения различной степени тяжести, частота развития геморрагического инсульта, развитие реперфузионных аритмий, аллергических реакций.

При оценке возникших в период госпитализации кровотечений было принято условное их разделение на клинически значимые (в том числе требующие переливания компонентов крови) и клинически незначимые (не требующие коррекции), такие как кровотечения из мест пункции, кровоточивость десен, микрогематурия. Отдельно рассматривалась частота возникновения геморрагического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений.

Кровотечения, не требующие дополнительных мер коррекции состояния больных («малые», клинически незначимые), в группе пулолазы развились в 54 (3,7%) случаях. В группе стрептокиназы «малые» кровотечения развивались чаще – в 118 (11,5%) случаях ( $\chi^2 = 54,62$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ , различия статистически достоверны). «Большие» (клинически значимые) кровотечения в группе пулолазы развились в 5 случаях из 1449, что составляет 0,35%, а в группе стрептокиназы – в 28 из 1029 случаев, что составляет 2,72% ( $p < 0,0001$ ). Различия в данной группе сравнения были статистически достоверны [18].

Следует отметить, что большая часть кровотечений зарегистрирована у пациентов с наличием язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе как в когорте в целом ( $p = 0,013$ ), так и в группе пулолазы ( $p = 0,028$ ). В то же время статистически значимой ассоциации частоты развития кровотечений при язвенной болезни в анамнезе у пациентов группы стрептокиназы выявлено не было ( $p = 0,217$ ) [18].

Частота развития геморрагического инсульта в группе пулолазы составила 3 (0,2%) случая в группе пулолазы и 2 (0,19%) случая в группе стрептокиназы, различия статистически незначимы ( $p \approx 1$ ) (рисунок 10).



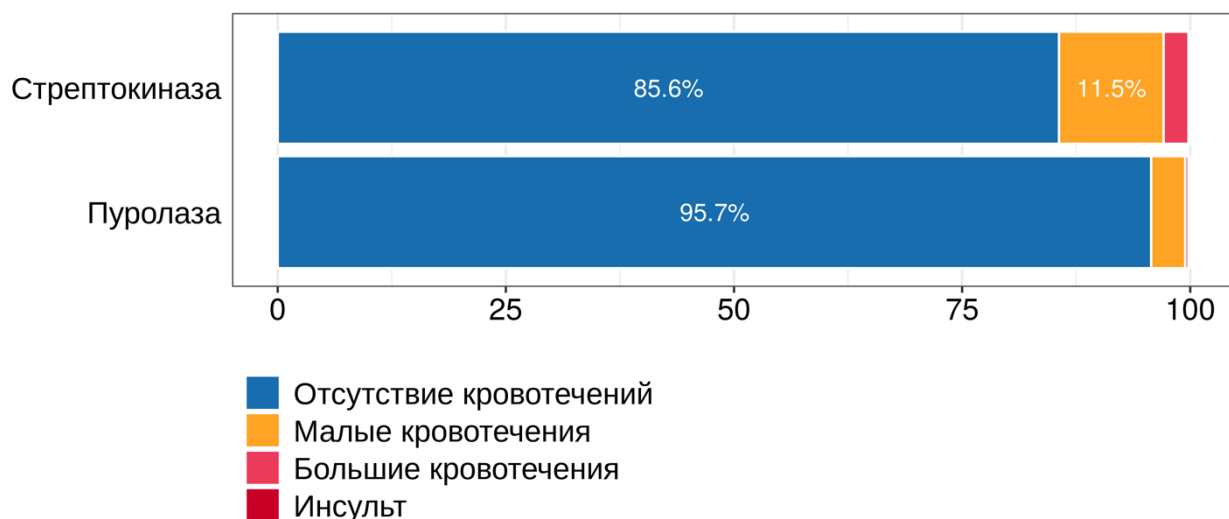


Рисунок 10. Частота развития кровотечений и инсульта в исследуемых группах

Аллергическая реакция (крапивница) была отмечена только в 1 случае (0,07%) из 1449 наблюдений в группе пууролазы. В группе стрептокиназы аллергические реакции (крапивница) отмечались в 4 случаях (0,3%) из 1029 наблюдений, что превышает частоту аллергических осложнений в группе пууролазы почти в 5 раз ( $p = 0,0167$ ).

Рецидив ИМ наблюдался в 8 случаях (0,6%) из 1449 наблюдений в группе пууролазы и в 4 случаях (0,4%) из 1029 в группе стрептокиназы ( $p = 0,771$ , различия статистически недостоверны).

Таким образом, изучение частоты нежелательных явлений выявило, что развитие осложнений ТЛТ в группе пууролазы было ниже, чем в группе стрептокиназы (таблица 5). Стоит отметить, что в связи с особенностями включения пациентов в исследование, ряд пациентов имел многососудистое поражение коронарных артерий. Значительному числу пациентов ( $n=495$ ) КАГ не проводилась как с в связи с отказом пациента от вмешательства, так и по организационно-техническим причинам.

Следует полагать, что развитие рецидива ИМ за время госпитализации не должно достоверно коррелировать только с препаратом для ТЛТ. Рецидив ОИМ в большей мере может зависеть не от факта достигнутой реваскуляризации ИСА, но и от наличия имеющегося мультифокального поражения коронарного русла.

Таблица 5. Частота развития нежелательных явлений при ТЛТ в исследуемых группах

Характеристики	Группа ТЛТ пууролазой (n)	Группа ТЛТ стрептокиназой (n)	p
Клинически незначимые кровотечения	54 (3,7%)	118 (11,5%)	<0,0001
Клинически значимые кровотечения	5 (0,3%)	28 (2,7%)	<0,0001
Инсульт (геморрагический)	3 (0,2%)	2 (0,2%)	≈ 1
Аллергические реакции	1 (0,07%)	4 (0,3%)	0,167
Рецидив ИМ	8 (0,6%)	4 (0,4%)	0,771
Всего	72 (4,96%)	156 (15,16%)	<0,0001

Повторное введение пууролазы выполнялось в 8 случаях, из них 6 введений производились после исходного выполнения ТЛТ пууролазой, 2 – после исходного ТЛТ стрептокиназой. Все случаи повторного введения пууролазы не вызвали побочных эффектов (рисунок 11). Один пациент, нуждавшийся в повторном введении препарата, умер, однако по данным патолого-анатомического исследования никаких геморрагических и аллергических осложнений в данном случае зарегистрировано не было.

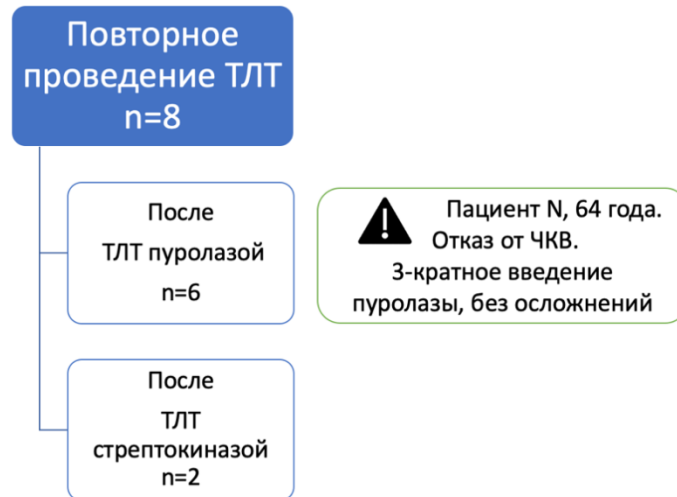


Рисунок 11. Случаи повторного выполнения ТЛТ пууролазой по показаниям

Летальность пациентов на момент выписки составила 1,9% (27 случаев) в группе пууролазы и 1,8% (19 случаев) в группе стрептокиназы ( $p \approx 1$ ). Причины смерти пациентов не были связаны с введением тромболитического препарата.

#### Клинический случай

*Пациент К., 1963 г.р., история болезни № А-161089, поступил в отделение неотложной кардиологии 28.02.2006 г. спустя три часа от начала развития инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.*

*У пациента коронарный анамнез с 2001 года, когда впервые развился ИМ передней локализации, был госпитализирован больницу по месту жительства спустя 24 часа от начала основного заболевания, реперфузионная терапия не проводилась. С того же времени отметил появление ангинозных приступов, возникающих при физической нагрузке, а также приступов нерегулярного сердцебиения. По месту жительства была диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий.*

*В дальнейшем в 2004 году у пациента развился ИМ нижней локализации, был госпитализирован в городскую больницу, от эндоваскулярного вмешательства категорически отказался, проводилась ТЛТ стрептокиназой, с достижением косвенных критериев реперфузии инфарктсвязанной артерии*

*через 90 минут от начала ТЛТ, осложнившееся эпизодом гипотонии. После перенесенного ИМ отметил резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам, учащение приступов стенокардии напряжения, эпизоды повышения артериального давления до 220/110 мм рт ст, однако по данному поводу к врачам не обращался.*

*28.02.2006 г. при возникновении интенсивных болей за грудиной в ночное время, не купирующихся более 30 минут на фоне приема нитратов, спустя 3 часа от развития болей вызвал бригаду скорой медицинской помощи. При поступлении в стационар пациенту предложено проведение эндоваскулярного вмешательства, однако несмотря на разъяснительную беседу с медицинским персоналом, от вмешательства категорически отказался, в связи с чем начата тромболитическая терапия пуrolазой в дозе 8 млн ЕД, с достижением косвенных критериев реперфузии инфарктсвязанной артерии по данным ЭКГ (снижение сегмента ST > 50% от исходного). На 3 сутки от развития основного заболевания был у пациента развился интенсивный приступ болей за грудиной, с элевацией сегмента ST в отведениях I, II, V2-V4 до 3 мм, в связи с чем пациенту рекомендовано проведение КАГ, однако получен повторный отказ пациента от ЧКВ, начата ТЛТ пуrolазой в дозе 8 млн ЕД. Через 90 минут от начала ТЛТ достигнуты косвенные критерии реперфузии.*

*07.02.2013 г. в покое рецидивировали интенсивные боли за грудиной, не купирующиеся нитратами, повторно начала ТЛТ пуrolазой в дозе 8 млн ЕД, на фоне чего достигнуты косвенные критерии реперфузии инфарктсвязанной артерии в течение 90 минут от начала ТЛТ. С пациентом неоднократно проведены разъяснительные беседы, после чего получено согласие на эндоваскулярное вмешательство, по результатам которого выявлено тяжелое многососудистое поражение коронарного русла. Проведен консилиум, по заключению которого рекомендовано проведение аорто-коронарного шунтирования, пациент переведен в отделение сердечно-сосудистой хирургии.*

*Таким образом, пациенту после ТЛТ стрептокиназой ввиду категорического отказа от ЧКВ и рецидивов ОКС с подъёмом сегмента ST*

*трижды в течение одного месяца проводилась ТЛТ пулолазой. Все три раза фармакологическая реперфузия была проведена без осложнений, с достижением косвенных критериев реперфузии, что подтвердило эффективность и безопасность препарата на госпитальном этапе.*

*После проведения успешного АКШ пациент был выписан из стационара с рекомендациями к дальнейшему наблюдению у кардиолога по месту жительства.*

### 3.4 Обобщенная оценка отдаленных результатов ТЛТ пулолазой

Для изучения отдаленных результатов терапии осуществлялся сбор необходимых сведений путем как очного опроса, так и посредством телефонного контакта с пациентами, в лечении которых применялась ТЛТ пулолазой.

Общее количество наблюдений при использовании ТЛТ рекомбинантной проурокиназой составило 1449 случаев. Госпитальная летальность при этом составила 1,9% (n=27). Всего с улучшением выписано из стационара 1422 пациента, из которых у 879 изучены отдаленные результаты таргетной терапии пулолазой.

Для получения сведений о выживаемости, продолжительности жизни, качестве жизни в части рецидивов стенокардии, развития ИМ, сердечной недостаточности, фактов госпитализации по кардиологическому профилю и соблюдении рекомендаций по медикаментозной терапии была составлена универсальная анкета, которая приведена на рисунке 12.

Сведения по анкетным данным на умерших пациентов были получены от их родственников на основании записей в медицинском свидетельстве о смерти.

Очное интервьюирование проведено у 879 человек.

По контактными координатам не откликнулись на вызов лечебного учреждения 543 бывших пациентов клиники. Все они относятся преимущественно к 2003-2008 г.г. госпитализации.

Фамилия, имя, отчество; дата рождения

Статус на момент анкетирования

Жив	
Умер	Дата и причина:

Факт госпитализации в кардиологическое отделение

Дата	
Причина	
Исход	

Рецидивировала ли стенокардия?

Нет	
Да:	Когда: Функциональный класс:

ХСН:

Нет	
Да	

Развивался ли повторный ИМ?

Нет	
Да	Дата: Реперфузия: Аллергическая реакция:

Проводилось ли ЧКВ?

Нет	
Да	Дата: Выявленные изменения: Стент:

Принимал ли всю назначенную терапию согласно выписке?

Да	
Нет	Причина:

Рисунок 12. Бланк анкеты для пациента, перенесшего ИМпST и ТЛТ в остром периоде ИМ

Проведенное анкетирование по указанным параметрам у 879 пациентов (67,8% от общего количества пролеченных за период 2003 - 2013 г.г.) показало,

что после выписки из стационара в указанный промежуток времени умерло 170 человек, что составило 19,3% от общего количества больных.

В связи с изменениями в течении интересующего периода как контактных данных, так и иных событий (место жительства, физиологическая убыль населения и прочее), в первом пятилетнем периоде наблюдения отмечалось меньшее количество доступных контакту включенных в исследование пациентов, чем в последующие, близкие к настоящему периоду, годы.

Распределение абсолютного количества пациентов и количества пациентов, с кем удалось установить контакт, представлено на рисунке 13.

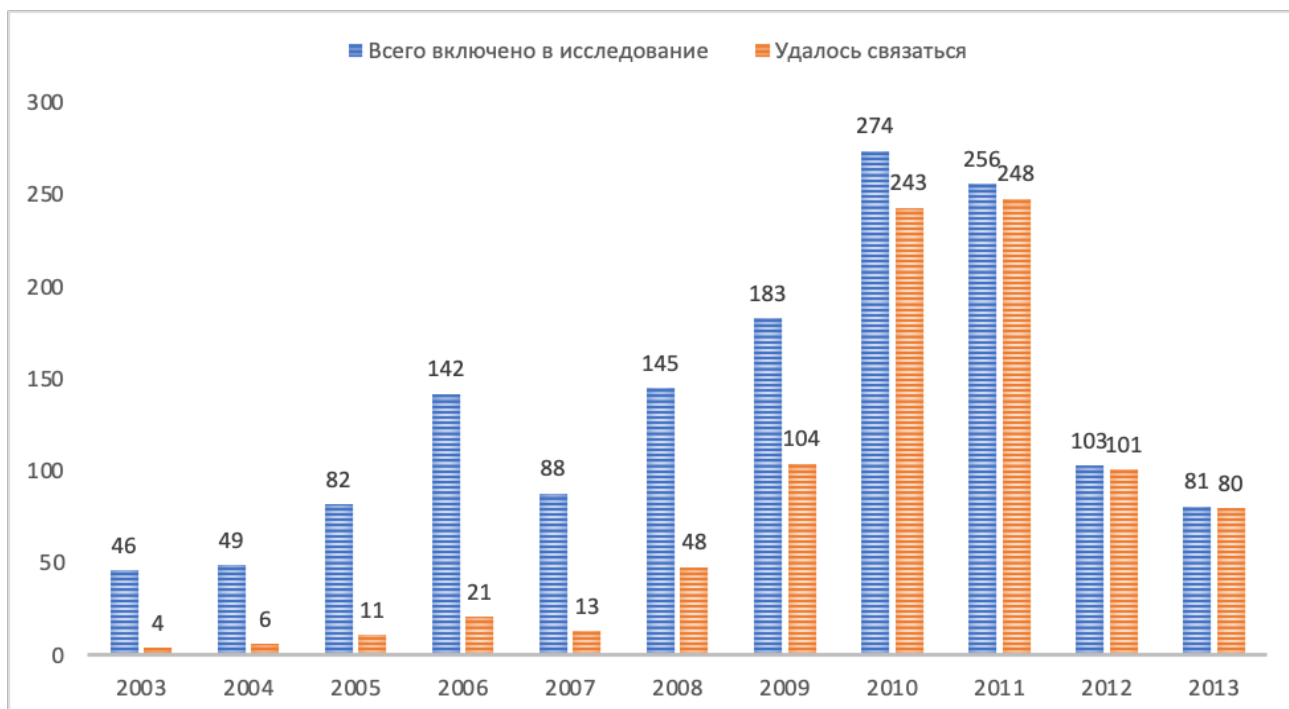


Рисунок 13. Общее количество пациентов по годам (синий цвет) и количество пациентов, с которыми удалось связаться (оранжевый цвет) в 2013 году

Как видно на рисунке 13, подавляющее большинство доступных контакту пациентов было за период с 2009 по 2013 год. Именно, в связи с этим был выполнен 5-летний анализ изучаемых данных.

В таблице 6, приведенной ниже, представлены результаты анкетирования пациентов.

Таблица 6. Количество и процентное соотношение профильных пациентов, госпитализированных в период с 2009 по 2013 год, и доступных контакту в 2013 году

Год	Количество включенных пациентов (n)	Удалось связаться, n (%)
2013	81	80 (98,8%)
2012	103	101 (98,1%)
2011	256	248 (96,9%)
2010	274	243 (88,7%)
2009	183	104 (56,8%)
Всего	897	704 (78,5%)

В клинических рекомендациях ЕОК (2017 г.) указывается, что согласно ангиографическим регистрам, летальность в течение первого года после ИМпСТ достигает 10% [93]. В наших наблюдениях, где ЧКВ выполнено в 85,5% случаев в изучаемой группе, летальность в течение ближайшего года составила всего 6,2% случаев.

Такие результаты получены, по-видимому, как за счет применения фармакоинвазивного подхода в высоком проценте случаев, так и за счет раннего начала ТЛТ (до 6 часов от появления ангинозного приступа). Несомненным положительным фактором является и то, что раннее введение пулолазы сопровождалось КР в 72,1% случаев, что подтверждено результатами КАГ [19].

Выживаемость через 1 год после ТЛТ пулолазой составила 91,1%. Через 3 года она составила 82,3%, а через 5 лет – 72,4%. Следует отметить, что высокая выживаемость обусловлена активной лечебной тактикой в соответствии с ранним проведением ТЛТ и, соответственно, ранней КР - в течение первых 6 часов ИМ, а также тем фактом, что ЧКВ в остром периоде ИМ выполнено 85,5% пациентов. К моменту проведения ЧКВ у 72,1% пациентов, согласно данным КАГ, была достигнута реперфузия ИСА с помощью ТЛТ.



На рисунках 14-16 и в таблице 7 и представлены результаты анализа выживаемости пациентов с использованием метода Каплана-Мейера.

Проведена оценка 1-6 летней общей выживаемости, вероятности смерти от любых причин и вероятности смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

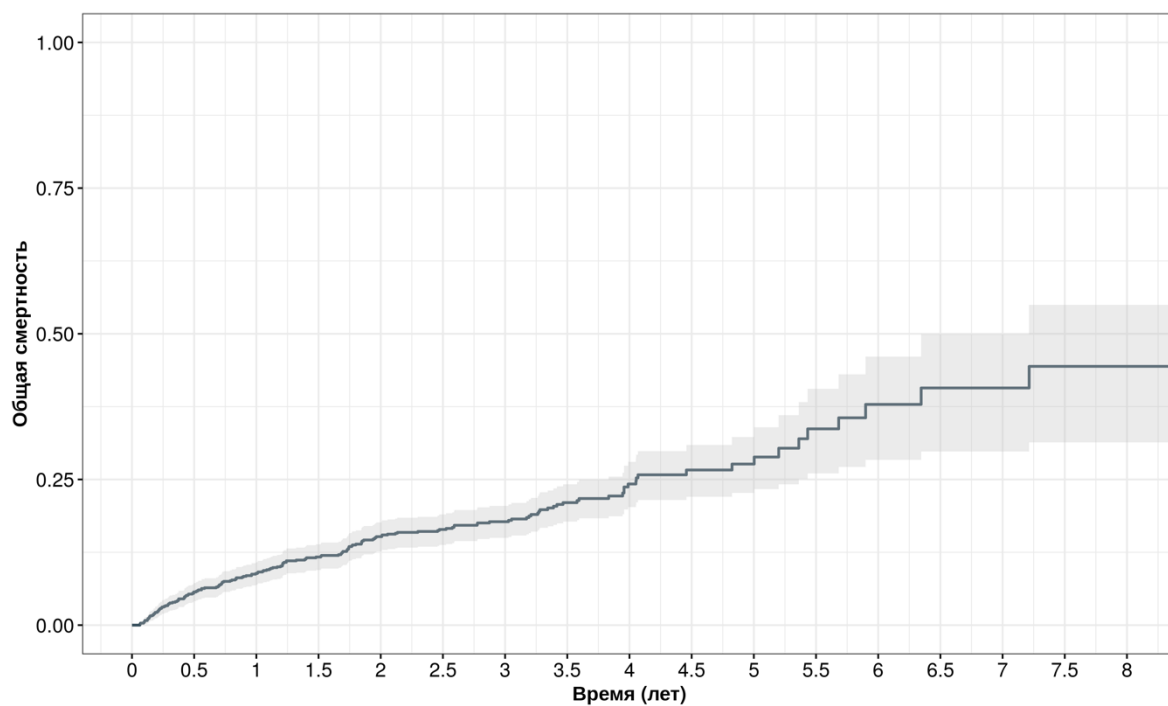


Рисунок 14. Общая кумулятивная летальность пациентов (залитая зона соответствует 95% доверительной области)

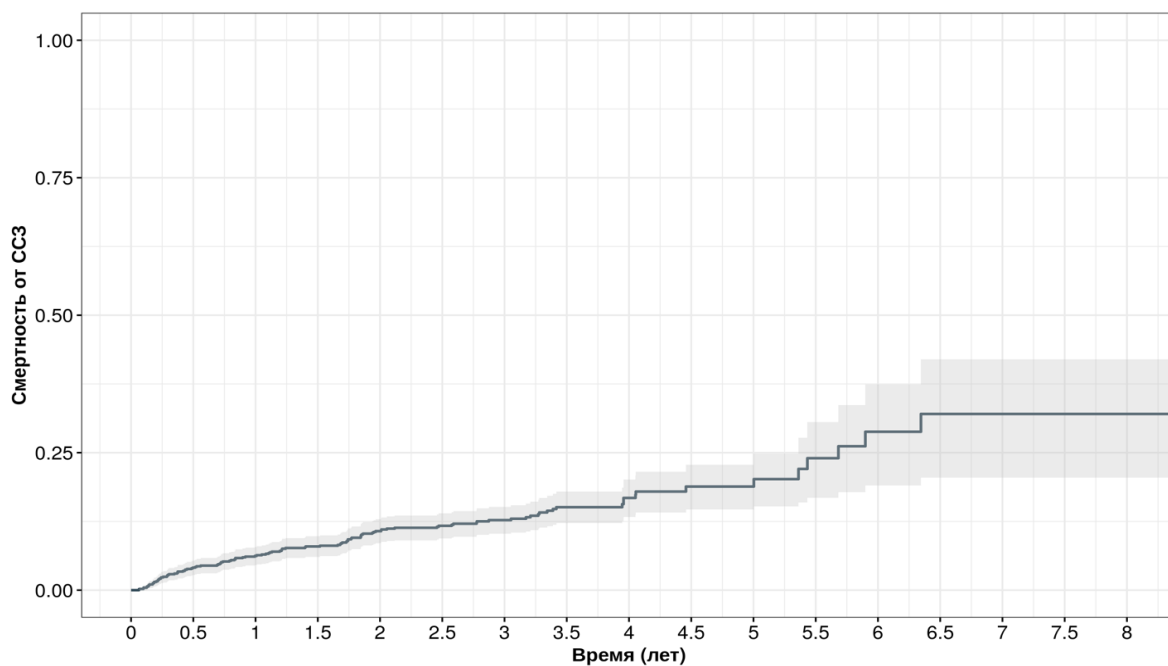


Рисунок 15. Кумулятивная летальность от сердечно-сосудистых причин (залитая зона соответствует 95% доверительной области)

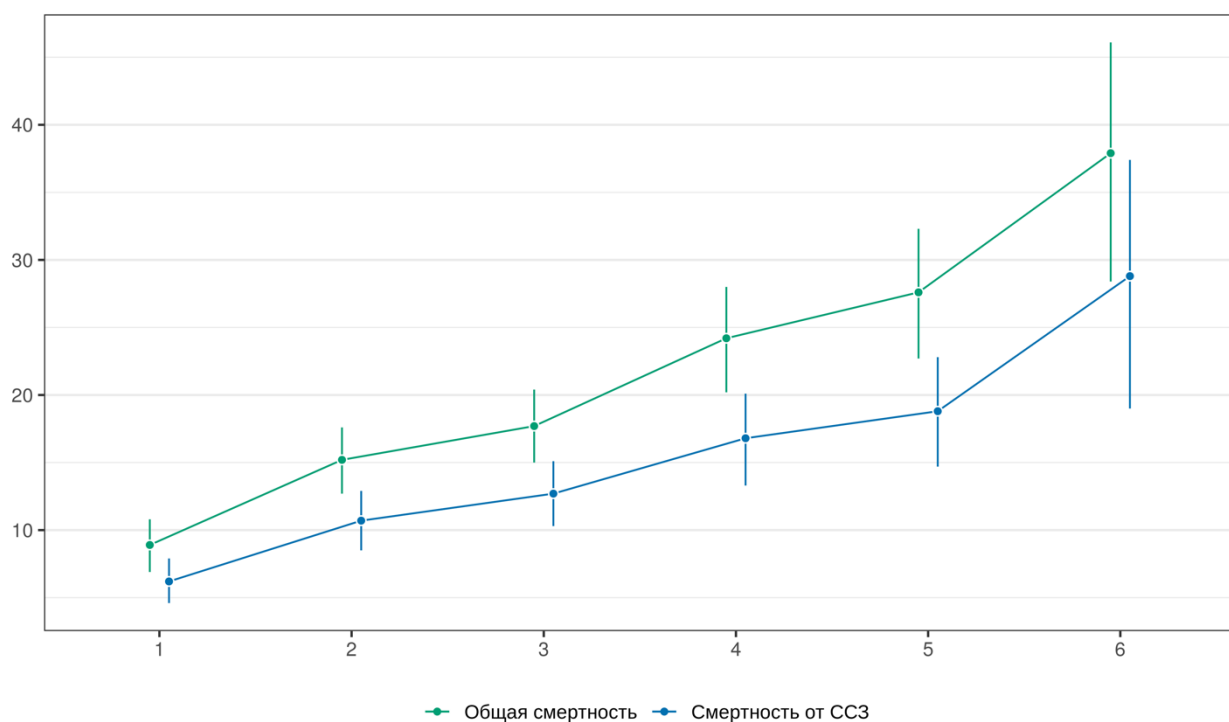


Рисунок 16. Оценки общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний в сроки от 1 года до 6 лет после ИМпСТ

Таблица 7. Статистический анализ выживаемости и летальности в отдаленном периоде

Характеристики	1-летняя	2-летняя	3-летняя	4-летняя	5-летняя
Выживаемость	91.1 [89.2-93.1]	84.8 [82.4-87.3]	82.3 [79.6-85.0]	75.8 [72.0-79.8]	72.4 [67.7-77.3]
Общая летальность, %	8.9 [6.9-10.8]	15.2 [12.7-17.6]	17.7 [15.0-20.4]	24.2 [20.2-28.0]	27.6 [22.7-32.3]
Летальность от коронарных причин, %	6.2 [4.6-7.9]	10.7 [8.5-12.9]	12.7 [10.3-15.1]	16.8 [13.3-20.1]	18.8 [14.7-22.8]

Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год после ИМ составила 6.2% [4.6-7.9], через 3 года – 12.7% [10.3-15.1], через 5 лет – 18.8% [14.7-22.8]. Общая летальность после ИМ составила 8.9% [6.9-10.8], через 3 года – 17.7% [15.0-20.4], через 5 лет – 27.6% [22.7-32.3].

При оценке факторов, влияющих на отдаленный прогноз, удалось определить, что характер поражения коронарных артерий (однососудистое или многососудистое поражение), наличие стенокардии, развитие ИМ, прогрессирование ХСН ассоциированы с повышенным риском летального исхода у пациентов, перенесших ИМ и ТЛТ (таблица 8). Статистически установлено, что любые повторные госпитализации связаны с возрастанием риска летального исхода. Удалось установить, что приверженность к терапии ассоциирована со снижением риска летального исхода в среднем в 1.1 раз.

Таблица 8. Изучение отдаленных результатов лечения после ТЛТ пуролазой

Исход	Предиктор		HR [95% ДИ]	P
Общая летальность	Поражение	однососудистое	2,71 [1,55-4,72]	<0,0001
		двухсосудистое	8,68 [4,53-16,61]	0,0001
		многососудистое	23,49 [12,60-43,80]	<0,0001
	Стенокардия		8,19 [5,39-12,46]	<0,0001
	Повторный ИМ		10,40 [7,03-15,38]	<0,0001
	ХСН		11,15 [7,68-16,20]	<0,0001
	Повторная госпитализация		6,55 [4,33-9,90]	<0,0001
	Приверженность к терапии		0,09 [0,06-0,15]	<0,0001
Летальность от ССЗ	Поражение	однососудистое	3,40 [1,87-6,20]	<0,0001
		двухсосудистое	16,57 [6,66-41,23]	<0,0001
		трехсосудистое	56,40 [23,68-134,34]	<0,0001
	Стенокардия		21,42 [10,71-42,82]	<0,0001
	Развитие ИМ		26,37 [14,29-48,67]	<0,0001
	ХСН		20,43 [12,33-33,87]	<0,0001
	Госпитализация по поводу коронарных событий		14,28 [7,57-26,95]	<0,0001
	Приверженность к терапии		0,04 [0,02-0,09]	<0,0001

Отмечено, что среди выживших в течение 5 лет после ИМ пациентов однососудистое поражение было зарегистрировано у 84,7% (n=467), двухсосудистое – у 11,4% (n=63), трехсосудистое поражение коронарного русла

– у 3,9% (n=21). При анализе коронарной анатомии у умерших в течение 5 лет после выписки пациентов удалось установить, что однососудистое поражение коронарных артерий было зарегистрировано у 23,2% (n=22), двух- и трехсосудистое поражение – у 33,7% (n=32) и 43,1% (n=41) соответственно (таблица 9).

Таблица 9. Поражение коронарного русла и выживаемость пациентов в отдаленном периоде после фармакоинвазивной стратегии с использованием пулолазы

Характеристика	Однососудистое поражение КА	Двухсосудистое поражение КА	Многососудистое поражение КА
Живы на момент анкетирования (n=551)	84,7% (n=467)	11,4% (n=63)	3,9% (n=21)
Умерли на момент анкетирования (n=95)	23,2% (n=22)	33,7% (n=32)	43,1% (n=41)

По данным анкетирования удалось установить, что с течением времени регистрируется тенденция к возрастанию частоты развития ХСН с 8,7% в течение первого года до 22,1% в течение последующих текущих 5 лет (таблица 10).

Таблица 10. Частота развития ХСН после лечения ИМпСТ с применением ТЛТ

	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Частота случаев развития ХСН, %	8,7%	14,8%	15,3%	19,3%	22,1%

Развитие очередного ИМ отмечено в 10% за первый год наблюдения, в течение 5 лет – у 30,8% пациентов (таблица 11).

Таблица 11. Частота развития очередного ИМ после лечения ИМПСТ с применением ТЛТ

	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Частота развития очередного ИМ, %	10%	9,4%	19,8%	26,3%	30,8%

Наиболее ярко регистрируется рост проявления симптоматики стенокардии напряжения с 12,5% в течение первого года до 51,9% на пятом году наблюдения (таблица 12).

Таблица 12. Частота развития стенокардии после лечения ИМПСТ с применением ТЛТ

	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Частота развития стенокардии, %	12,5%	16,8%	21,8%	36,6%	51,9%

Необходимость адекватного приема специфической терапии после перенесенного ИМ является научно доказанной и регламентированной клиническими рекомендациями. В связи с этим всем выписанным пациентам была назначена терапия согласно действующим рекомендациям. Приверженность к терапии в отдаленном периоде определялась путем анкетирования пациентов, с уточнением принимаемых препаратов и доз. Результаты анкетирования выявили, что в анализируемых наблюдениях имеется явная тенденция со стороны пациентов к игнорированию врачебных назначений.

Если в первый год после ИМ 80% пациентов строго соблюдают все рекомендации, то через 5 лет лишь половина от них продолжают прием жизненно необходимых препаратов. Этот факт следует учитывать при активном патронаже данной категории пациентов.

Риск летальных исходов при отказе от рекомендованной терапии возрастает в 11 раз, что отражено в таблице 13.

Таблица 13. Приверженность к рекомендованной таргетной терапии у пациентов после лечения ИМпСТ с применением ТЛТ

	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Приверженность к терапии, %	80%	78,2%	75%	60,5%	45,1%

Таким образом, резюмируя данный раздел работы, можно констатировать ряд статистически подтвержденных фактов. После применения ТЛТ пуролозой у пациентов с ИМпСТ в периоде наблюдения от 1 года до 5 лет летальность от кардиологических причин составляет от 6,2% в течение первого года после госпитализации до 18,8% к пятому году наблюдения.

По результатам изучения желаемого отдалённого периода в 10 лет после инфаркта миокарда, получить статистически значимую информацию не представилось возможным. С учётом среднего возраста изученного контингента пациентов (60,9±9 лет), перенесших ОИМ с применением лечебной тактики с использованием ТЛТ, спустя 10 лет удалось связаться всего с 24 пациентами. Возрастные гериатрические аспекты, в том числе коморбидность и малое число наблюдений не позволили получить статистически достоверные сведения. В итоге данная группа не явилась достаточно репрезентативной ( $p > 0,05$ ).

### 3.5 Оценка отдаленных результатов применения фармакоинвазивной стратегии с пулолазой

Для изучения отдаленных результатов лечения ОИМ с применением фармакоинвазивной стратегии с пулолазой в последние 5 лет изучаемого временного периода соответствующее лечение получил 601 пациент (группа 1 - исследуемая). В эти же годы первичное ЧКВ без применения ТЛТ было проведено 556 пациентам (группа 2). Данная группа была выбрана в качестве группы сравнения, где для лечения инфаркта миокарда применён метод механической реваскуляризации с доказанной высокой клинической эффективностью.

Сведения о пациентах были взяты из медицинских карт стационарного больного, а отдаленный период оценивался путем анкетирования пациентов и/или их родственников. Сравнительная характеристика пациентов представлена в таблице 14.

Таблица 14. Характеристика профильных пациентов после лечения ИМпСТ с применением реперфузионных методик лечения

Характеристика		пЧКВ	Фармакоинвазивная стратегия	Р
Пол	ж	92/556 (16.5%)	230/601 (38.3%)	<0.0001
	м	464/556 (83.5%)	371/601 (61.7%)	<0.0001
Возраст на момент проведения ТЛТ		56,3 (9,6) 56,0 (49,0–65,0)	60,6 (8,1) 60,0 (55,0–67,0)	<0.0001
Локализация ИМ	передний	241/556 (43.3%)	281/601 (46.8%)	0.2613
	нижний	315/556 (56.7%)	320/601 (53.2%)	



В сравниваемых группах доля пациентов, придерживающихся рекомендаций приема терапии, составила 70,7% в 1 группе и 64,9% во 2 группе ( $p=0.0376$ ). Отмечено, что приверженность к терапии снижается с течением времени в обеих группах (таблица 15). Причины снижения приверженности к терапии не анализировались.

Таблица 15. Приверженность пациентов к рекомендуемой терапии в течение 5-летнего периода

Характеристика		пЧКВ	Фармакоинвазивная стратегия	р
Приверженность к терапии	Не сохранялась	195/556 (35.1%)	176/601 (29.3%)	0.0376
	Сохранялась	361/556 (64.9%)	425/601 (70.7%)	

В течение ближайших 5 лет после коронарных событий стенокардия напряжения отмечена соответственно у 28,1% и 29,9% пациентов в 1 и 2 группе (рисунок 17) (ОШ 0,92, 95% ДИ 0.71 - 1.19,  $p = 0,51$ ) [20].

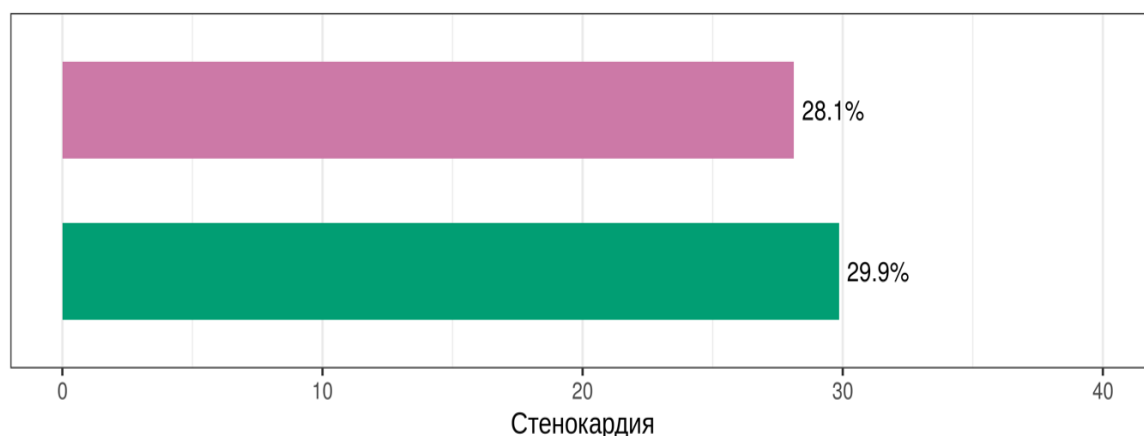


Рисунок 17. Частота развития стенокардии напряжения у пациентов после перенесенного ИМпСТ с применением реперфузионных методик лечения (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет - первичное чрескожное коронарное вмешательство)

Повторные ИМ были зарегистрированы у 18,5% (n=111) и 18,2% (n=101) пациентов (ОШ 0,89, 95% ДИ 0.76 - 1.38, p 1,02) (рисунок 18).

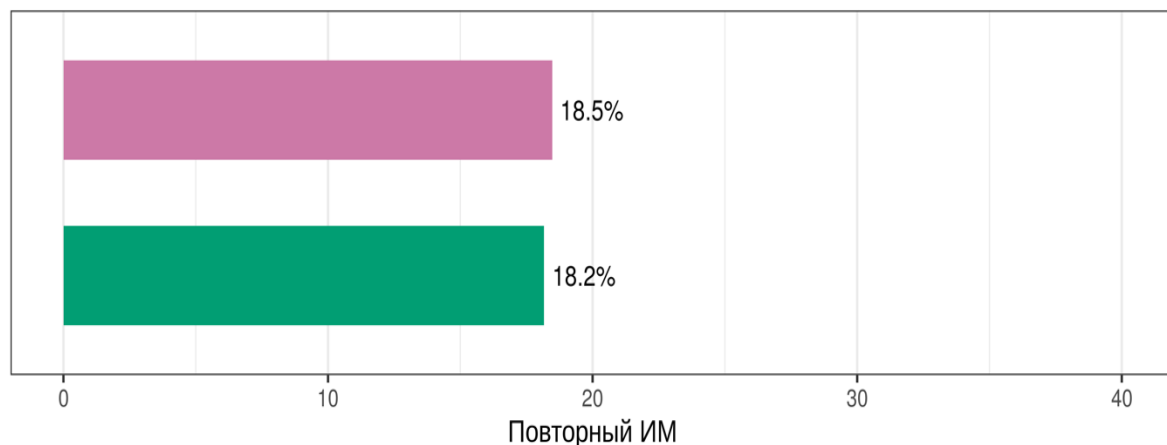


Рисунок 18. Частота развития повторных ИМ у пациентов после перенесенного ИМпСТ с применением реперфузионных методик лечения (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет - первичное чрескожное коронарное вмешательство)

Декомпенсация ХСН отмечалась у 13% и 13,8% в обеих соответствующих группах (ОШ 0,93, 95% ДИ 0.66 - 1.30, p 0,66) (рисунок 19).

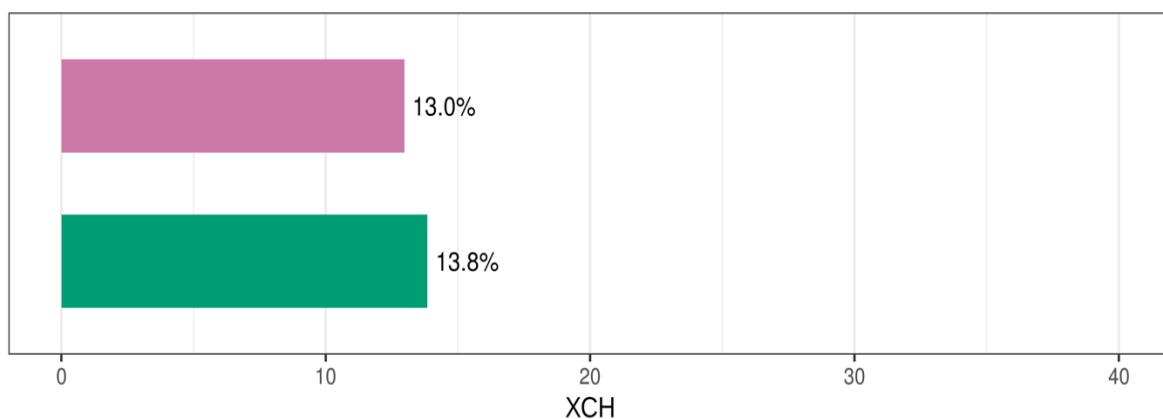


Рисунок 19. Частота развития ХСН у пациентов после перенесенного ИМпСТ (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет - первичное чрескожное коронарное вмешательство)

Не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении частоты развития стенокардии, повторного инфаркта миокарда, развития ХСН (таблица 16) [20].

Таблица 16. Отдаленные исходы в исследуемых группах после лечения ИМпСТ с применением реперфузионных методик

Исход	пЧКВ (n=556)	Фармакоинвазивная стратегия (n=601)	ОШ [95% ДИ]	p
Повторная госпитализация	174 (31.3%)	203 (33.8%)	1.12 [0.88; 1.43]	0.3682
Повторный ИМ	101 (18.2%)	111 (18.5%)	1.02 [0.76; 1.38]	0.8938
Стенокардия	166 (29.9%)	169 (28.1%)	0.92 [0.71; 1.19]	0.5154
ХСН	77 (13.8%)	78 (13.0%)	0.93 [0.66; 1.30]	0.6641

Результаты анализа позволяют констатировать, что течение ИБС при фармакоинвазивной стратегии с пулолазой и пЧКВ не имеет статистически значимых различий [20].

Одним из конечных критериев эффективности лечения в двух группах явился показатель летальности в сроки от 1 до 5 лет после ИМпСТ.

В таблице 17 отражена оценка выживаемости и летальности в группах пациентов. Статистически значимых различий между группами в отношении общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний выявлено не было (HR = 0,93 [0,56; 1,53], p = 0,8436 и HR = 0,93 [0,56; 1,53], p = 0,7753, соответственно).

Таблица 17. Результаты анализа выживаемости пациентов групп сравнения за 5-летний период

Контрольные точки в группах	Годы после ИМ с реперфузией				
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Общая выживаемость:					
пЧКВ	94,9 [92,9— 97,0]	90,9 [87,9— 93,9]	89,0 [85,4— 92,7]	88,2 [84,3— 92,2]	88,2 [84,3— 92,2]
фармако- инвазивная стратегия	95,8 [94,2— 97,5]	91,5 [89,2— 93,9]	89,3 [86,6— 92,1]	88,4 [85,3— 91,5]	88,4 [85,3— 91,5]
Летальность от всех причин:					
пЧКВ	5,1 [3,0— 7,1]	9,1 [6,1— 12,1]	11,0 [7,3— 14,6]	11,8 [7,8— 15,7]	11,8 [7,8— 15,7]
фармако- инвазивная стратегия	4,2 [2,5— 5,8]	8,5 [6,1— 10,8]	10,7 [7,9— 13,4]	11,6 [8,5— 14,7]	11,7 [8,6— 14,8]
Летальность от ССЗ:					
пЧКВ	3,6 [1,8— 5,3]	6,3 [3,7— 8,8]	7,5 [4,5— 10,5]	8,3 [4,9— 11,7]	8,3 [4,9— 11,7]
фармако- инвазивная стратегия	2,6 [1,3— 4,0]	5,8 [3,7— 7,8]	7,3 [4,8— 9,6]	8,3 [5,5— 11,0]	8,3 [5,5— 11,0]

Оценки Каплана-Мейера для летальности от любых причин и смертности от ССЗ представлены на рисунках 20-22.

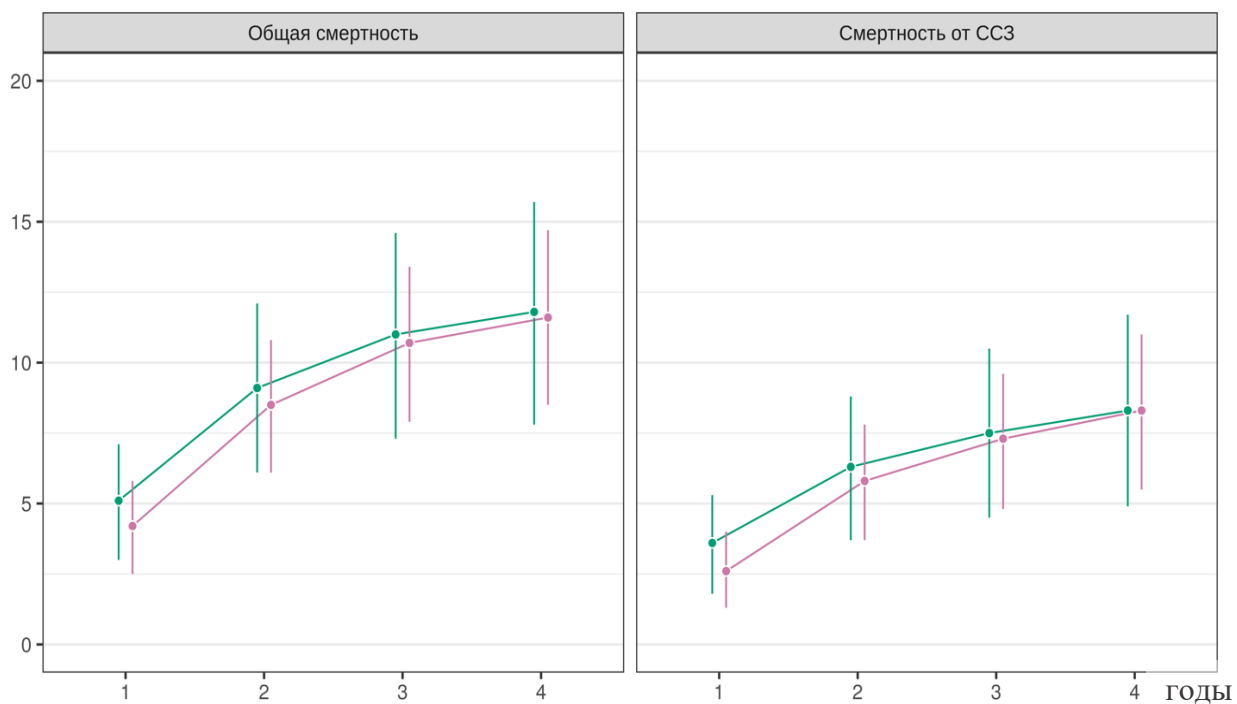


Рисунок 20. Частота общей летальности и летальности от ССЗ в группах сравнения (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет – пЧКВ)

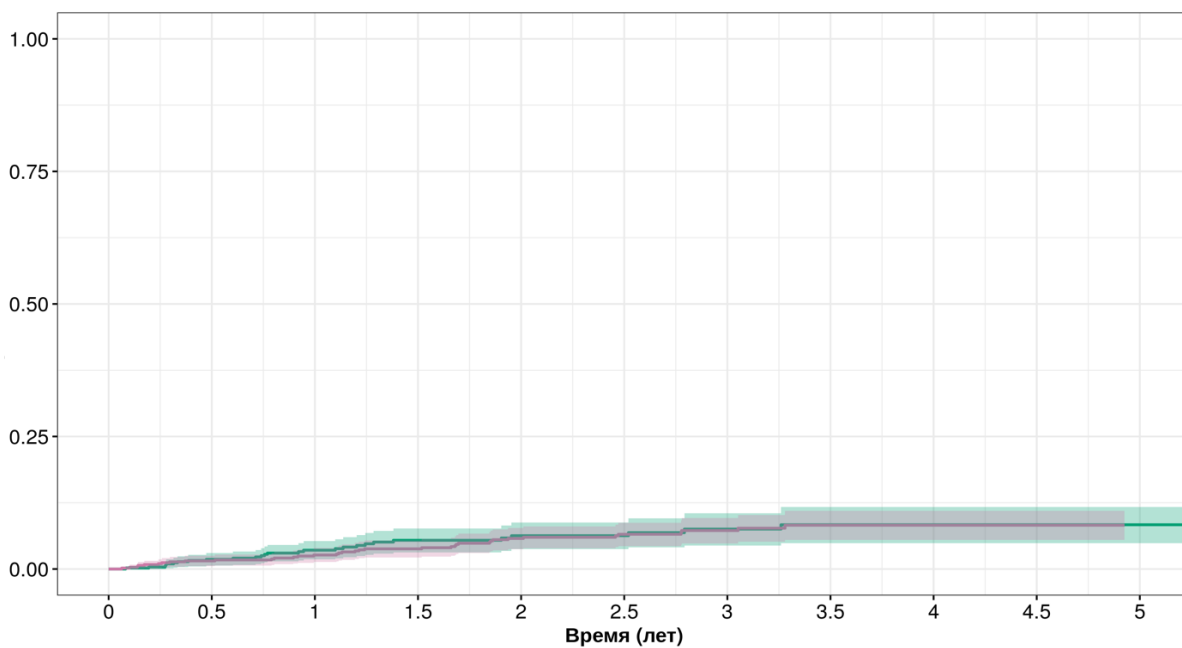


Рисунок 21. Летальность от ССЗ в группах пациентов с ИМпСТ в группах сравнения (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет - пЧКВ)

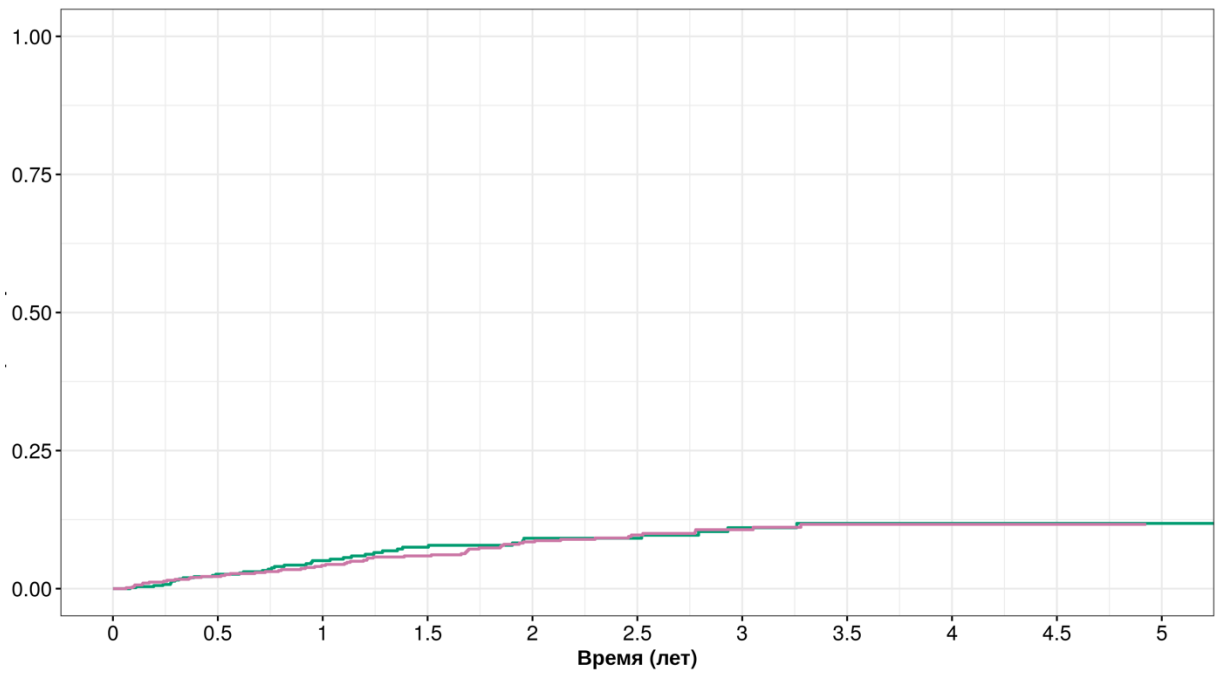


Рисунок 22. Общая летальность среди пациентов, перенесших ИМПСТ (розовый цвет – фармакоинвазивная стратегия; зеленый цвет - ПЧКВ)

## Глава 4.

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследований с упоминанием тромболитического препарата третьего поколения пууролаза опубликовано немного, все они проведены на ограниченном количестве наблюдений, преимущественно на этапе клинических испытаний. Сравнительных исследований по оценке клинической эффективности пууролазы практически нет, и в научных источниках отражены единичные сообщения, основанные на небольшом количестве наблюдений [67]. При этом нужно отметить, что в последние годы появились сообщения по изучению возможности применения фармакоинвазивной стратегии с применением другого отечественного фибринолитика стафилокиназы в сравнении с тенектеплазой [142]. Однако прямых сравнительных исследований рекомбинантной проурокиназы и стафилокиназы до настоящего времени не проводилось.

В опубликованных работах, оценивающих пууролазу, основное внимание исследователи отводили проблеме эффективности и/или безопасности ТЛТ рекомбинантной проурокиназой либо на догоспитальном, либо на госпитальном этапах.

Ни одного исследования отечественных авторов со статистически значимым количеством наблюдений в отношении российского препарата пууролаза, где бы комплексно оценивался реперфузионный эффект на всех этапах оказания медицинской помощи в условиях одного специализированного учреждения с максимальной регистрацией и обработкой статистически значимых параметров, до настоящего времени не опубликовано.

Ограничениями для настоящей работы следует считать следующее:

- концепция исследования за десятилетний период клинического использования пууролазы заключалась в выборе такого временного интервала его применения, в течение которого данный тромболитик использован наиболее часто;
- благодаря этому удалось в условиях специализированного кардиологического центра набрать существенный по количеству наблюдений (1449) пул

профильных пациентов. До настоящего времени сообщений в специальной литературе, где был бы представлен и подвергнут анализу сопоставимый по объему клинический материал с ТЛТ пуролазой, нет;

- сравнительно-наблюдательный характер исследования определялся изучением клинических случаев тромболитической терапии при ОИМ с подъемом сегмента ST в их естественном течении в условиях специализированного кардиологического центра. Следует отметить, что ретроспективность событий исключала возможность применения метода рандомизации;

- комплексная терапия ОИМ проводилась пациентам в соответствии с действовавшими в изучаемом временном периоде клиническими рекомендациями и алгоритмами назначения лекарственных препаратов;

- на сегодняшний день стрептокиназа является малоиспользуемым для ТЛТ препаратом, однако для оценки препарата пуролаза и получения убедительных и статистически достоверных сведений необходимо было сформировать сопоставимую по количеству наблюдений группу сравнения. В изучаемом периоде времени эту группу удалось сформировать и представить 1029 случаями ТЛТ стрептокиназой.

Ставя задачей комплексную оценку эффективности пуролазы на обсуждение, выносятся оценка эффективности лечения по конкретным временным параметрам, стандартным дозировкам в соответствии с рекомендациями производителя и показаниями к применению.

Из исследования были исключены все случаи, когда препарат назначался с отклонениями от четких показаний к ТЛТ, а также случаи гипердиагностики ОИМ.

Детальный анализ клинической группы пациентов показал, что из 1449 пациентов, получивших ТЛТ пуролазой, в 17 случаях, как оказалось, применение было неоправданным на этапе оказания скорой медицинской помощи.

В литературе описаны и научно обоснованы оптимальные временные интервалы, в которые необходимо уложиться при проведении реперфузии для



достижения оптимальных результатов лечения. Так, известно, что если ТЛТ выполнено в течение 60 минут от начала развития ОИМ, то до 30% ИМ могут быть «прерваны» [52]. Однако, опираясь на опыт известных исследований, ТЛТ эффективна в случае, если она выполняется в течение первых 12 часов от развития основного заболевания. В то же время установлено, что наибольшая эффективность ТЛТ достигается при выполнении фармакологической реперфузии в первые 4-6 часов от развития ОИМ [120].

Из данного исследования исключены случаи применения пулолазы в сроки, превышающие 6 часов от начала коронарного события. Эти данные по соблюдению временного фактора получены из сведений, указанных в медицинской документации.

Таким образом, для проведения данной работы была сформирована когорта наблюдений, соответствующая необходимым требованиям для получения статистически значимых результатов.

Необходимость исследования определялась и тем, что до настоящего времени ни одним из коллективов исследователей на значимом клиническом материале не обобщался опыт и не анализировались результаты длительного многолетнего применения тромболитического препарата третьего поколения рекомбинантной проурокиназой (пулолазой), производимого в Российской Федерации.

Создание и развитие методов реперфузионной терапии позволило проводить эффективное лечение ИМ и ограничивать зону некроза миокарда в максимально короткий период времени. На сегодняшний день активно освоены методы ТЛТ, ЧКВ и фармакоинвазивный подход. Клиническими рекомендациями определены временные интервалы, в которые необходимо уложиться для достижения максимального результата, а также доказанно эффективные группы препаратов для сопутствующей терапии. Первичное ЧКВ является золотым стандартом лечения ИМпST в случае, если пациент может быть доставлен в рентгеноперационную в оптимальные сроки [26, 128]. Для соблюдения данных условий необходимо, чтобы специализированные центры,

оборудованные операционными для выполнения ЧКВ, работали в круглосуточном режиме, а опыт бригады врачей соответствовал рекомендованному (не менее 200 ЧКВ в год в учреждении, при этом, личный опыт оператора – более 50 плановых и 11 первичных процедур в год). Однако на настоящий момент в некоторых регионах РФ проблема своевременного выполнения первичного ЧКВ не решена в связи с рядом логистических и технических сложностей. Именно в таких регионах оправданно проведение ТЛТ с последующей транспортировкой больного в центр, оборудованный рентгеноперационной. Минимизация времени ишемии – ключевая цель лечения ИМпСТ, которая позволяет ограничить зону некроза миокарда.

Актуальность применения отечественного препарата пулолазы, обладающего всеми преимуществами тромболитического препарата третьего поколения, будет сохраняться до достижения во всех регионах страны сопоставимого уровня материально-технической и кадровой обеспеченности интервенционными технологиями неотложной кардиологии, достигнутого в столичном регионе.

Территориальные особенности различных регионов Российской Федерации и других стран со всеми трудными аспектами транспортировки, соблюдение временных лимитов маршрутизации убедительно свидетельствуют в пользу оправданной современной ТЛТ на догоспитальном этапе и в условиях стационарного оказания помощи в лечебных учреждениях, не оснащенных специализированным оборудованием для ЧКВ. Согласно данным регистра РЕКОРД-3, обобщившему данные 21 региона Российской Федерации, около трети пациентов с ИМпСТ не получили реперфузионную терапию, а техническая возможность провести ЧКВ в первые сутки от развития ИМпСТ, была доступна в 51% случаев. При этом, первичное ЧКВ выполняется в 39% случаев, ТЛТ – в 32% случаев ИМпСТ, а фармакоинвазивный подход – в 52% случаев [108].

По результатам крупного мета-анализа было показано, что ранняя ТЛТ может улучшать результаты выживаемости при условии своевременного

назначения в рамках показаний; догоспитальный ТЛТ при ОИМ значительно снижает время до ТЛТ и госпитальную летальность от всех причин [120].

В данном исследовании установлено, что раннее начало ТЛТ препаратом третьего поколения, отвечающим современным критериям, с последующим проведением ЧКВ, не только не вызывает значимого количества осложнений, но и повышает эффективность лечения в связи с ранней реперфузией инфарктсвязанной артерии и улучшением перфузии миокарда в зоне повреждения.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов, которым проводилась ТЛТ пуролазой, в отсутствие противопоказаний, подтверждают низкую частоту осложнений и ее высокую эффективность. В сравнении с одним из самых изученных и распространенных тромболитических препаратов стрептокиназой, пуролаза показала себя как более эффективное средство. Частота коронарной реперфузии по данным КАГ, составляющая 72,1%, является весомым аргументом в пользу рекомендации препарата пуролаза к использованию по показаниям в рекомендованные сроки в случае отсутствия возможности выполнения своевременного первичного ЧКВ.

Результаты исследования STREAM показали, что фармакоинвазивный подход в первые 3 часа от развития ИМ может быть адекватной альтернативой первичному ЧКВ, так как не уступает первичному ЧКВ в эффективном снижении летальности от ИМ.

После выполнения ТЛТ ЭКГ критерии реперфузии не всегда соответствуют ангиографической картине, являющейся «золотым стандартом» оценки реперфузии. Таким образом, ЭКГ не обладает необходимой диагностической эффективностью в абсолютной оценке степени реперфузии ИСА, а для подтверждения эффекта ТЛТ рекомендуется выполнение ЧКВ.

В настоящее время для лечения ИМпСТ используются тромболитические препараты нескольких поколений. Отечественный препарат пуролаза был зарегистрирован в 2000 году. Будучи разработанным в НИИ Экспериментальной кардиологии РКНПК, прошедший клинические испытания на базе НИИ

Клинической кардиологии РКНПК и принятый для использования на клинической базе разработчика, данный препарат применяется во всех регионах страны. С учетом глубины поиска результатов ТЛТ, препаратом для сравнения с пууролазой была избрана стрептокиназа. Этот выбор определялся тем фактом, что именно стрептокиназа долгое время была наиболее распространенным, изученным и доступным препаратом, а эпоха применения пууролазы пересеклась почти на два десятилетия с популярной стрептокиназой. Два эти препарата сравнивались по реперфузионному эффекту (по данным ЭКГ и КАГ), и по неблагоприятным эффектам (аллергические реакции и геморрагические осложнения).

За десятилетний период наблюдения с 2003 по 2013 годы анализу подвергнуты 2478 случаев применения ТЛТ. В 1449 случаях использована пууролаза, в 1029 случаях – стрептокиназа.

Пууролаза по итогам исследования показала преимущества перед стрептокиназой. Так, пууролаза достоверно превосходила эффективность по косвенным ЭКГ-критериям достижения реперфузии ИСА - 74,8% против 54,4% в группе стрептокиназы ( $p < 0,001$ ).

Критерии достижения коронарной реперфузии по данным КАГ составили 72,1% в группе пууролазы против 54,4% в группе стрептокиназы, ( $p < 0,0001$ ), и разница в пользу пууролазы явилась статистически достоверной.

Отмечена более низкая частота осложнений при использовании пууролазы по сравнению со стрептокиназой (клинически незначимые кровотечения составили 3,7% против 11,5% в группах пууролазы и стрептокиназы, соответственно; клинически значимые кровотечения - 0,35% и 2,72% соответственно).

Наиболее опасным осложнением ТЛТ считается развитие острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. И в первой, и во второй группе такие случаи были единичными, встретились в 3 и 2 случаях, соответственно. Эти различия были недостоверны, а частота их развития была 0,2% и 0,19% в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что частота аллергических реакций в группе пулолазы зарегистрирована почти в 5 раз меньше, чем в группе стрептокиназы (0,07% и 0,3% соответственно;  $p < 0,001$ ). Кожные проявления по типу крапивницы при использовании пулолазы были зарегистрированы только в 1 случае из 1449 наблюдений.

Преимуществом пулолазы является и то, что сравниваемая с ней стрептокиназа не рекомендована к повторному введению в связи с высокой иммуногенностью. В отличие от стрептокиназы, пулолаза может быть введена повторно. Таких случаев было 8, и все они прошли без каких-либо осложнений. Следует отметить, 1 пациент после повторного введения пулолазы умер на госпитальном этапе. По результатам патологоанатомического исследования, смерть не имела прямой причинно-следственной связи с ранее проведенным тромболизисом.

Анализ госпитальной летальности показал, что в сравниваемых группах различий не было. Умерли 27 больных (1,86%) в группе пулолазы и 19 больных (1,84%) в группе стрептокиназы ( $p=1$ ). Ни один случай летального исхода не был обусловлен последствиями проведения ТЛТ.

Новизной исследования явилось изучение количества летальных исходов в разные сроки отдаленного периода после применения пулолазы. Удалось получить сведения о 61,7% ( $n=879$ ) пациентов, получивших лечение пулолазой в период с 2003 по 2013 гг. Результаты исследования регистрировались в пределах 10 лет от исходных коронарных событий с применением пулолазы.

Изучение отдаленных результатов ТЛТ пулолазой позволило выявить определенные закономерности. Так, увеличиваются показатели летальности в соответствии со сроками течения основного заболевания и возрастом пациентов. Среди пациентов, перенесшие терапию пулолазой, в течение первого года после лечения от осложнений ИБС умерло 6,2% пациентов, а к пятому году наблюдения летальность составила 28,8%. Низкая летальность связана с сокращением времени до начала реперфузионной терапии, высокой частотой

выполнения ЧКВ после ТЛТ, а также реперфузионной эффективностью пулолазы (72,1%).

Исследования выживаемости в течение конечной точки 10 лет не были информативными ввиду малого числа наблюдений по совокупности объективных причин (пожилой возраст, коморбидность).

Оценка рисков летального исхода показала, что летальность в отдаленном периоде сопряжена с частотой проявлений стенокардии напряжения, развитием последующих ИМ, ХСН, многососудистым поражением коронарного русла, а также повторными госпитализациями по поводу значимых сердечно-сосудистых событий. Удалось установить, что с течением времени после перенесенных коронарных событий и ТЛТ пациенты ослабляют внимание к соблюдению рекомендаций кардиолога. Анкетирование показало, что к концу первого года после ИМ 20% пациентов перестают принимать назначенные препараты и посещать кардиолога. С каждым годом процент таких игнорирующих лечение пациентов возрастает, и к пятому году после ИМ 54,9% прекращают наблюдение и приём препаратов по кардиологическому профилю. Риск летальных исходов при этом повышается в 11 раз. Эти внушительные цифры должны быть убедительным аргументом при проведении информирования пациентов о принципах лечения и правилах приема рекомендованных лекарственных средств.

Эволюция лечения ИМпСТ на данный период времени показала абсолютную ценность первичного ЧКВ, являющегося «золотым стандартом» в лечении. При этом, продолжает сохраняться необходимость и потребность в применении ТЛТ в случаях, когда первичное ЧКВ не может быть выполнено в рекомендованные сроки [142]. Это обусловлено как организационными трудностями в реализации рентгенинтервенционных пособий, так и случаями отказа больных от ЧКВ. Альтернативным вариантом лечения ИМ продолжает оставаться применение ТЛТ в рамках фармакоинвазивного подхода.

Углубленное исследование на представленном клиническом материале показало, что пулолаза обладает рядом преимуществ в части возможности

болюсного введения, повторного применения, низкой частоты побочных эффектов, высокой клинической эффективности. Изучение отдаленных результатов использования пулолазы после ИМпСТ выявило, что в данной группе не доживали до пятилетнего срока после лечения ИМ 27,6% пациентов. При этом, непосредственно кардиогенные причины явились причиной смерти лишь в 18,8% случаев. Следует считать, что нарастание частоты летальных исходов в течение каждого года наблюдения после ИМ связано как с прогрессированием основного заболевания, так и с приобретаемым с течением времени коморбидным статусом. Обязательным лечебным аспектом в постинфарктном периоде является необходимость применения таргетного специфического лечения в соответствии с научно доказанными клиническими рекомендациями. Мотивированный подход к кардиологическому лечению должен опираться в том числе и на полученные в данном исследовании отдаленные результаты и ожидаемые прогнозы для соответствующей категории пациентов.

Преимущества пЧКВ перед альтернативными способами восстановления коронарной перфузии неоспоримы. Тем не менее, с каждым годом появляется все больше работ, подтверждающих, что применение ТЛТ в рамках фармакоинвазивной стратегии в случае невозможности своевременной транспортировки пациента в ЧКВ-центр не просто безопасно, но и не уступает пЧКВ. Фармакоинвазивная стратегия является этапом эволюции лечения ИМ, и может иметь свои преимущества при ряде условий. К этим условиям относятся недоступность своевременного ЧКВ в оптимальные сроки, особенности логистики пациентов из удаленных регионов, региональные и эпидемиологические особенности организации неотложной кардиологической помощи. В связи с этим невозможность своевременной механической реперфузии диктует необходимость использовать на первом этапе фармакологический метод (ТЛТ) с последующей механической реперфузией (ЧКВ) в кратчайшие сроки. Не вызывает сомнений, что в условиях высокой технической оснащенности пЧКВ является приоритетным при ИМпСТ. Таким

образом, основываясь на вышесказанном, уместно сравнить одноэтапные (пЧКВ) и двухэтапные (фармакоинвазивные) методы реперфузии миокарда при ИМпST.

Предметный анализ лечения пациентов после ТЛТ пуролазой показал, что в период с 2009 по 2013 г.г. 601 пациенту после ТЛТ выполнялось последующее ЧКВ. Отдаленные результаты применения фармакоинвазивной стратегии сравнивались с «золотым стандартом» лечения инфаркта миокарда – пЧКВ – по следующим критериям (контрольным точкам): стенокардия напряжения, повторный ИМ, ХСН, общая летальность и летальность от сердечно-сосудистых причин. Удалось установить, что последующее течение ишемической болезни сердца по упомянутым критериям не различается в обеих группах.

Достигнутые при применении фармакоинвазивной стратегии с пуролазой отдалённые результаты показали, что они не уступают результатам лечения с использованием пЧКВ, что не противоречит исследованию STREAM, а также подтверждают данные исследования FAST-MI и ряду других научных работ [72], согласно которым пятилетняя выживаемость при использовании фармакоинвазивной стратегии оказалась сопоставимой со своевременно выполненной пЧКВ [74].

Сопоставимые данные по долгосрочным результатам с одной стороны можно объяснить своевременностью начала ТЛТ (до 6 часов от появления симптомов ОИМ) высокоэффективным препаратом, а с другой стороны - проведению второго этапа лечения в виде ЧКВ в рекомендуемые сроки у большинства пациентов.

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность ТЛТ препаратом третьего поколения – пуролазой, а также значение данного тромболитика при использовании на догоспитальном этапе. Зарегистрированы её высокие клинические характеристики. Подтверждена возможность и необходимость применения ТЛТ пуролазой при невозможности проведения ЧКВ в рекомендованные сроки.



## ВЫВОДЫ

1. В течение 10-летнего изучаемого периода сравнительный анализ результатов тромболитической терапии пулолазой и стрептокиназой на догоспитальном этапе и в стационаре при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST показал более высокую эффективность использования пулолазы. Применение пулолазы по ЭКГ-признакам приводит к восстановлению коронарного кровотока в 74,4%, а тромболитическая терапия стрептокиназой эффективна по ЭКГ-признакам в 54,5% случаев ( $p < 0,0001$ ).

2. Пулолаза является относительно безопасным препаратом для терапии инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST. Большие, клинически значимые кровотечения, отмечены в 0,35% случаев, инсульт - в 0,2% и аллергические реакции - в 0,07% наблюдений.

При использовании стрептокиназы достоверно чаще развиваются как клинически значимые кровотечения - 2,72% ( $p < 0,0001$ ), так и аллергические реакции - 0,3% наблюдений ( $p < 0,0167$ ). Различия по частоте развития геморрагических инсультов статистически незначимы ( $p = 1$ ).

3. Применение пулолазы в составе фармакоинвазивной стратегии эффективно по прямым признакам реперфузии по данным коронароангиографии в 72,1 % случаев, а при использовании стрептокиназы - в 54,5% случаев ( $p < 0,0001$ ).

4. Течение ишемической болезни сердца в отдалённом периоде до 5 лет после лечения инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с пулолазой в сравнении с течением ИБС после первичного чрескожного коронарного вмешательства не имеет статистически значимых различий как по частоте госпитализаций в связи со стенокардией, хронической сердечной недостаточностью, инфарктами миокарда, так и по показателям летальности.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тромболитический препарат пууролаза может эффективно и относительно безопасно применяться как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе при отсутствии противопоказаний в первые 6 часов от клинической манифестации ИМпСТ.
2. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в рекомендованные сроки у пациентов с ИМпСТ следует применять фармакоинвазивную стратегию лечения с пууролазой (проведение ТЛТ с последующим ЧКВ).
3. Необходимыми являются мероприятия, повышающие ответственность врача и пациента в отношении как назначения, так и соблюдения схем специфической кардиотерапии после инфаркта миокарда.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверков, О.В. Место системного тромболизиса в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда / О.В. Аверков, Е.Е. Тюлькина, Е.П. Павликова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 9 (113). – С. 77–83.
2. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов с соавт. // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – № 2 (5). – С. 94–204.
3. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов с соавт. // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – № 2 (2). – С. 5–188.
4. Бессонов, И. С. Влияние общего времени ишемии миокарда на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко с соавт. // Кардиология. – 2021. – № 2(61). – С. 40–46.
5. Бойцов, С. А. Что меняется в лечении острого коронарного синдрома в Российской Федерации? / С. А. Бойцов, Б. Г. Алекян, Р. М. Шахнович // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – № 6(18). – С. 703–709.
6. Бочаров, А. В. Сравнение тромболитических препаратов 2-го и 3-го поколений у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и назначением тикагрелора не позднее 3 часов после окончания фибринолиза по частоте и тяжести кровотечений / А. В. Бочаров, Д. В. Сидоров, Л. В. Попов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 3(15). – С. 20–23.
7. Бурячковская Л. И. Случай успешного тромболизиса на пороге реперфузионной революции в коронарной кардиологии и сосудистой неврологии / Л. И. Бурячковская, Н. В. Ломакин, Е. А. Широков с соавт. // Кардиология. – 2019. – № 6 (59). – С. 91–96.

8. Вихерт, А.М. Географическая патология атеросклероза / А. М. Вихерт, В. С. Жданов, Е. Е. Матова с соавт. // Москва: Медицина. – 1981. – С. 215.
9. Воробьев, В.А. Кончаловский М.В. Труды первого съезда российских терапевтов / В.А. Воробьев, М.В. Кончаловский // Москва: Издательство Медицина. – 1910. – С. 246.
10. Вышлов, Е.В. Сравнительная эффективность стрептокиназы и тенектеплазы на догоспитальном этапе у больных инфарктом миокарда / Е.В. Вышлов, Д.С. Севастьянова, В.Ю. Филюшкина // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 20–24.
11. Герасимов, А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации / А.А. Герасимов // Автореф. дис. к.м.н. – Москва, 2019. – С. 24.
12. Жаббаров, А. А. Анализ эффективности тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе у больных пожилого возраста / А. А. Жаббаров, М. Х. Максудова, А. И. Дуйсенбаева // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – № 2. – С. 207.
13. Иоселиани, Д.Г. Комбинированное применение догоспитальной системной тромболитической терапии (ТЛТ) и ангиопластики инфаркт-ответственной артерии (ИОА) на госпитальном этапе при лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). / Д.Г. Иоселиани, С.П. Семитко, А.Г. Колединский с соавт. // Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2005. – №7 – С. 23.
14. Константинова, Е.В. Применение тромболитических препаратов при инфаркте миокарда / Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак // Лечебное дело. – 2009. –N4. – С. 19–25.
15. Мазур, Е. С.Эффективность тромболитической терапии при нижнем инфаркте миокарда с поражением правого желудочка. / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.С. Кузнецова с соавт. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. № 2 (17). С. 233–238.

16. Марков, В. А. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. / В.А. Марков, Д.В. Дупляков, С.Л. Константинов с соавт. // Российский кардиологический журнал. 2022. № 8 (27). С. 85–94.
17. Миленькин, Б.И. Кардиоатлас. Клинические случаи острого коронарного синдрома / Б.И. Миленькин, С.Г. Миленькина, А.Д. Гаврилко. с соавт.// Москва: МЕДпресс-информ. – 2022. С. 1–152.
18. Миленькина, С.Г. Фармакоинвазивный подход к лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / С.Г. Миленькина, А.А. Белогуров, Е.П. Дельвер с соавт. // Кардиология. – 2020. – № 60(1). – С. 62–69.
19. Миленькина, С.Г. Опыт применения рекомбинантной проурокиназы (пууролазы) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С.Г. Миленькина, И.И. Староверов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18(1). – С. 105–106.
20. Миленькина, С.Г. Отдаленные результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с применением фармакоинвазивной стратегии с рекомбинантной проурокиназой в сравнении с первичным чрескожным коронарным вмешательством / С.Г. Миленькина, И.И. Староверов // Кардиологический вестник. – 2023. – №18(4). – С. 27–32.
21. Миленькина, С.Г. Что мы знаем сегодня об отечественном тромболитическом препарате рекомбинантная проурокиназа (пууролаза) / С.Г. Миленькина, Е.П. Дельвер, А.А. Белогуров с соавт. // Кардиологический вестник. –2019. – №14 (4). – С. 12–21.
22. Назаров, А.М. Сравнительный анализ эффективности фибринолитических препаратов при инфаркте миокарда / А.М. Назаров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 346.
23. Новикова, Н.А. Антитромботическая терапия при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. / Новикова Н.А., Гиляров М. Ю. // Российский медицинский журнал. – 2008. – №11. – С. 16–18.

24. Попонина, Т.М. Риск и выгода реперфузионных стратегий в лечении больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Т.М. Попонина, Ю.С. Попонина, А.Г. Васильев // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №15(5). – С.103–115.
25. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. [Электронный ресурс]. – 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_bST-unlocked.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST-unlocked.pdf)
26. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы [Электронный ресурс]. – 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_OKS\\_sST.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_sST.pdf)
27. Садыков, Т.Т. Госпитальные результаты фармакоинвазивного подхода у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / Т.Т. Садыков, А.Н. Самко, И.И. Староверов // Атеросклероз и дислипидемии. –2014. – № 2(15). – С. 23–32.
28. Семенцов, Д. П. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда/ Д. П. Семенцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №5. – С. 73-78.
29. Скворцова, В.И. О ходе реализации Концепции демографической политики. Доклад министра Здравоохранения РФ. 2015. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://government.ru/dep\\_news/18457/](http://government.ru/dep_news/18457/)
30. Старинская, М.А. Сравнительный анализ смертности от инфаркта миокарда в России в 2006 и 2014 гг / М.А. Старинская, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2016. –№19. – С. 73.
31. Староверов, И.И. Пулолаза - отечественный тромболитический препарат третьего поколения / И.И. Староверов, К.Л. Коткин // Российский медицинский журнал. – 2004. – № 9. – С. 538–542.
32. Статистический сборник «Здравоохранение в России». Росстат. – Москва. – 2017. С. 172.

33. Статистический сборник «Здравоохранение в России». Росстат. – Москва. – 2021. С. 173.
34. Стражеско, Н.Д. Избранные труды / Н.Д. Стражеско // Киев: Издательство Академии наук Украинской ССР. – 1957. – С. 365.
35. Сыркин, А. Л. Острый коронарный синдром / А. Л. Сыркин // Москва: Медицинское информационное агентство. – 2019. – 2-е изд. – С. 220–223
36. Тишкина, И.Е. Предикторы формирования постинфарктной аневризмы левого желудочка / И.Е. Тишкина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2023. – №28(2). – С. 118-124
37. Труханова, И. Г. Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом / Труханова, И. Г. // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – №3. – С. 60–65.
38. Чазов, Е.И. Руководство по кардиологии. Том четвертый. Заболевания сердечно-сосудистой системы. / Е.И. Чазов // Москва: Практика. – 2014. – С. 976.
39. Чазов, Е.И. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда / Е.И. Чазов, Л.С. Матвеева, А.В. Мазаева // Терапевтический архив. – 1976. – № 4. – С. 8–19.
40. Шальнев, В. И. Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе: клинические рекомендации и реальная практика / В. И. Шальнев // Скорая медицинская помощь. – 2020. – № 4 (21). – С. 70–76.
41. Шахнович, Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST / Р.М. Шахнович // Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 376.
42. Щетинкина, И.Н. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике / И.Н. Щетинкина // Автореф. дис. к.м.н. – Москва, 2009. – С. 24.
43. Эрлих, А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №3. – С. 23-30

44. Эрлих, А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров “Рекорд”). / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – №58(7). – С. 23-33.
45. Юневич, Д. С. К вопросу эффективности и безопасности Фортелизина® при остром коронарном синдроме: два клинических случая / Д. С.Юневич, С. Б. Аксентьев // Евразийский кардиологический журнал. –2018. – №1. – С. 82–85.
46. Alex, A. Observational study comparing pharmacoinvasive strategy with primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with ST elevation myocardial infarction to a tertiary care centre in India / A. Alex, A. Lahiri A, Devika et al. // Journal of Postgraduate Medicine. – 2018. – № 2(64). – С. 80-85.
47. Alhabib, K. F. The first survey of the Saudi Acute Myocardial Infarction Registry Program: Main results and long-term outcomes (STARS-1 Program) / K. Alhabib, A. Kinsara, S. Alghamdi et al. // PLOS One. – 2019. – № 5(14). – P. e0216551.
48. Ali, M.R. Aspect of thrombolytic therapy: A review / M.R. Ali, M. Salim Hossain, M. Islam et al. // Scientific World Journal. – 2014. – № 1. – P.
49. Amini, M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017 / M. Amini, F. Zayeri, M. Salehi et al. // BMC Public Health. – 2021. – № 21(1). – P. 1–12.
50. Andrassy, P. Myocardial blood volume and the amount of viable myocardium early after mechanical reperfusion of acute myocardial infarction: Prospective study using venous contrast echocardiography / P. Andrassy, M. Zielinska, R. Busch et al. // Heart. – 2002. – № 4 (87). – P. 350–355.
51. Araiza-Garaygordobil, D. Pharmacoinvasive Strategy vs Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: Results From a Study in Mexico City / D. Araiza-Garaygordobil, R. Gopar-Nieto, A. Cabello-López et al. // CJC Open. – 2021. – № 4(3). – P. 409–418.
52. Arbel, Y. Long-term Follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction



(TRANSFER-AMI) / Y. Arbel, D. Ko, A. Yan et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2018. – № 6 (34). – P. 736–743.

53. Armstrong, P. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: The WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study / P. Armstrong P. // European Heart Journal. – 2006. – № 13(27). P. 1530–1538.

54. Armstrong, P. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / P. Armstrong, A. Gershlick, P. Goldstein et al. // New England Journal of Medicine. – 2013. – № 15(368). – P. 1379–1387.

55. Baigent C. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither // C. Baigent, R. Collins, P. Appleby et al. / British Medical Journal. – 1998. № 7141(316). – P. 1337 – 1343.

56. Baine, K. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice / K. Baine, P. Armstrong, Y. Zheng // Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2019. –№ 10(12). – P. e008059.

57. Balghith, M. Primary Percutaneous Coronary Intervention Facility Hospitals and Easy Access Can Affect the Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / M. Balghith // Heart Views. – 2020. – № 4(21). – P. 251–255.

58. Baron, A. Tissue-type plasminogen activator induces plasmin-dependent proteolysis of intracellular neuronal nitric oxide synthase / A. Baron, Y. Hommet, F. Cassé F et al. // Biology of the Cell. – 2010. – № 10 (102). – P. 539–547.

59. Barriuso, I. Estrategia farmacoinvasiva: herramienta para evitar la Paradoja de Reperusión en redes de infarto / I. Barriuso, T. Ramírez-Martínez, N. Pueyo // Archivos de Cardiología de México. – 2022. – № 4 (91). – P.542-543.

60. Barzkar, N. Marine Microbial Fibrinolytic Enzymes: An Overview of Source, Production, Biochemical Properties and Thrombolytic Activity / N. Barzkar, S. Jahromi, F. Vianello // Marine Drugs. – 2022. – № 1(20). – P. 46.

61. Benjamin, E. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso et al. // *Circulation*. – 2019. – №10(139). – P.556–528.
62. Bergmann S.R. Clot-selective coronary thrombolysis with tissue type plasminogen activator / Bergmann S.R., et al. // *Science*. 1983. 220(4602). p. 1181–1183.
63. Bett J. LATE assessment of thrombolytic efficacy with alteplase (rt-PA) six-24 hours after onset of acute myocardial infarction / J. Bett // *Australian and New Zealand journal of medicine*. – 1993. – № 6(23). – P. 745–748.
64. Bøhmer E. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances. Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-Elevation M / E. Bøhmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – № 2 (55). –P. 102–110.
65. Bonnefoy E. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up / E. Bonnefoy, P. Steg, F. Boutitie et al. // *European Heart Journal*. 2009. – № 13(30). – P. 1598–1606.
66. Boytsov, S. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction / S. Boytsov, R. Shakhnovich, A. Erlikh et al. // *Kardiologiya*. – 2021. – № 6 (61). – P. 41–51.
67. Brouwer, M. Influence of early prehospital thrombolysis on mortality and event-free survival (The Myocardial Infarction Triage and Intervention [MITI] randomized trial) / M. Brouwer, J. Martin, C. Maynard et al. // *American Journal of Cardiology*. – 1996. – № 5(78). – P. 497–502.
68. Bulluck, H. Reducing myocardial infarct size: Challenges and future opportunities / H. Bulluck, D. Yellon, D. Hausenloy // *Heart*. – 2016. – № 5 (102). – P. 341–348.
69. Burke, A. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly/ / A. Burke, A. Farb, G. Malcom/ *New English Journal of Medicine*. – 1997. – №336(18). – P.1276-1282.

70. Cardiovascular Diseases. World Health Organisation; 2016. [Электронный ресурс]. – 2020. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
71. Cesena, F. Estratégia Farmacoinvasiva no Infarto do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST: Particularidades no Idoso / F. Cesena // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2023. – № 1(120). P. e20220885
72. Chacón-Díaz, M. Outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention or pharmacoinvasive strategy in a Latin American country / M. Chacón-Díaz, P. Custodio-Sánchez, P. Rojas De la Cuba et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2022. – № 1(22). P. 296.
73. Claeys, M. Contemporary mortality differences between primary percutaneous coronary intervention and thrombolysis in ST-segment elevation myocardial infarction / M. Claeys, A. de Meester, C. Convens et al. // Archives of Internal Medicine. – 2011. № 171(6). – P. 544–549.
74. Danchin, N. Five-year outcomes following timely primary percutaneous intervention, late primary percutaneous intervention, or a pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the FAST-MI programme / N. Danchin, B. Popovic, E. Puymirat et al. // European Heart Journal. – 2020. – № 7(41). – P. 858–866.
75. Davies, M. Thrombosis and acute coronary artery lesions is sudden cardiac ischemic death. The New England Journal / M. Davies, A. Thomas // New England Journal of Medicine. – 1986. – № 314(24) – P. 1547–1552.
76. DeWood M. A. Prevalence of Total Coronary Occlusion during the Early Hours of Transmural Myocardial Infarction // New England Journal of Medicine. 1980. № 16 (303). C. 897–902.
77. Diwan, D. Thrombolytic Enzymes of Microbial Origin: A Review / D. Diwan, Z. Usmani, M. Sharma // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – № 19(22). – P. 10468.

78. Durdana, S. Angiographic outcomes in STEMI patients receiving fibrinolysis with guideline directed optimal antithrombotic therapy / S. Durdana, M. Malik, A. Hasan // *Indian Heart Journal*. – 2021. – № 1(73). – P. 125–128.
79. Edwards, Z. Streptokinase / Z. Edwards, S. Nagalli // *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing. – 2023.
80. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repùblicas de América del Sur) Collaborative Group Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction / EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repùblicas de América del Sur) Collaborative Group // *The Lancet*. – 1993. – №8874(342). – P. 767–772.
81. Falk, E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi / Falk E. // *British Heart Journal*. – 1983. – № 50(2). – P. 127–134.
82. Fazel, R. Comparison of reperfusion strategies for ST-segment–elevation myocardial infarction: A multivariate network meta-analysis / R. Fazel, T. Joseph, M. Sankardas et al.  
// *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – № 12 (9). P. e015186
83. Fernandez-Avilés, F. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): A randomised controlled trial / F. Fernandez-Avilés, J. Alonso, A. Castro-Beiras et al. // *Lancet*. – 2004. №364 (9439). – P. 1045–1053.
84. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients / Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group // *The Lancet*. – 1994. – № 8893 (343). – P. 311–322.
85. French, W. Transforming quality of care and improving outcomes after acute MI: Lessons from the national registry of myocardial infarction / W. French, V. Reddy, H.

- Barron // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – № 308(8). – P. 771–772.
86. Gao, J. Efficacy of half-dose recombinant human prourokinase thrombolysis combined with early PCI in 48 patients with ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) / J. Gao, W. Wang, Y. Liu et al. // *Asian Journal of Surgery*. – 2023. – № 4(46). – P. 1658–1659.
87. Gershlick, A. Rescue Angioplasty after Failed Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction / A. Gershlick, A. Stephens-Lloyd, S. Hughes et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – № 353(26). – P. 2758–2768.
88. Go A. S. [и др.]. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update // *Circulation*. 2014. № 3 (129).
89. Guddeti, R. Impact of COVID-19 on Acute Myocardial Infarction Care / R. Guddeti, M. Yildiz, K. Nayak et al. // *Heart Failure Clinics*. – 2023. – № 2(19). – P. 221–229.
90. Helal A.M. Primary PCI versus pharmacoinvasive strategy for ST elevation myocardial infarction / A. Helal, S. Shaheen, W. Elhammady et al. // *IJC Heart and Vasculature*. – 2018. – № 21. – P. 87–93.
91. Herrick, J.B. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries / J. Herrick // *JAMA*. – 1912. – № 59(20). – P. 2015–2020.
92. Holmberg, S. Very Early Thrombolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction / Holmberg S. // *The American Journal of Cardiology*. – 1990. – №65. – P. 401-407.
93. Ibanez, B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / B. Ibanez, S. James, S. Agewall et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – № 2(39). – P. 119–177.
94. Ioacara S. [и др.]. Acute myocardial infarction mortality rates and trends in Romania between 1994 and 2017 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. № 1(17). P. 1–9.
95. Ishihara, M. Clinical Presentation, Management and Outcome of Japanese Patients with Acute Myocardial Infarction in the Troponin era – Japanese Registry of Acute

- Myocardial Infarction Diagnosed by Universal Definition (J-MINUET) / M. Ishihara, M. Fujino, H. Ogawa et al. // *Circulation Journal*. – 2015. – № 6(79). – P. 1255–1262.
96. Jamal, J. A fibrinolysis-first strategy for ST-elevation myocardial infarction in the COVID-19 era / J. Jamal, A. O’Loughlin, J. French // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – № 342. – P. 125.
97. Jennings, R. Reduction of infarct size by mannitol during acute coronary occlusion in the dog. / Jennings R.B. Reimer K.A. // *American Journal of Pathology*. – №78. – P. 124.
98. Johanson, P. ST Resolution 1 Hour After Fibrinolysis for Prediction of Myocardial Infarct Size: Insights from ASSENT 3 / P. Johanson, Y. Fu, G. Wagner et al. // *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc., 2009. Vol. 103, № 2. p. 154–158.
99. Jortveit, J. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway / J. Jortveit, A. Pripp, S. Halvorsen // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2022. – № 5(8). – P. 442–451.
100. Karthikeyan, G. Choosing the right model for STEMI care in India – Focus should remain on providing timely fibrinolytic therapy, for now / G. Karthikeyan, M. Mantoo, B. Bhargava // *Indian Journal of Medical Research*. – 2022. – №1(156). – P. 17.
101. Keeley, E. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials / E. Keeley, J. Boura, C. Grines // *Lancet*. – 2003. – № 9351(361). – P. 13–20.
102. Khan, J. Prevalence and extent of infarct and microvascular obstruction following different reperfusion therapies in ST-elevation myocardial infarction / J. Khan, N. Razvi, S. Nazir et al. // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2014 – № 16(1). – P. 38.
103. Khan, M. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. Khan, M. Hashim, H. Mustafa et al. // *Cureus*. – 2020. – № 7(12). – P. e9349

104. Kiris, T. Impact of COVID-19 outbreak on patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in Turkey: results from TURSER study (TURKISH ST-segment elevation myocardial infarction registry) / T. Kiris, E. Avci, T. Ekin et al. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2022. – № 2(53). – P. 321–334.
105. Koh, H. The outcomes of reperfusion therapy with streptokinase versus tenecteplase in ST-elevation myocardial infarction (STEMI): a propensity-matched retrospective analysis in an Asian population / H. Koh, A. Redzuan, S. Mohd Saffian et al. // *International Journal of Clinical Pharmacy*. – 2022. – № 3(44). – P. 641–650.
106. Konstantinova, E. Current Reperfusion Therapy Possibilities in Myocardial Infarction and Ischemic Stroke / E. V. Konstantinova, N. A. Shostak, M. Yu. Gilyarov // *The Clinician*. – 2015. – № 1(9). – P. 1-4.
107. Krohn K. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction / Krohn K., et al. // *Lancet (London, England)*. 1992. Vol. 339, № 8796. p. 753–770.
108. Kumbhani D. Pharmacoinvasive Approach with Streptokinase in Low to Intermediate Risk ST-Elevation Myocardial Infarction Patients: Insights from the Tamil Nadu-STEMI Initiative / D. Kumbhani, T. Alexander, B. Nallamotheu et al. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2019. – № 5(19). – P. 517–519.
109. Kwok C. Impact of COVID-19 on percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction / C. Kwok, C. Gale, T. Kinnaird et al. // *Heart*. – 2020. – № 23(106). – P. 1805–1811.
110. Li, F. Current situation of acute ST-segment elevation myocardial infarction in a county hospital chest pain center during an epidemic of novel coronavirus pneumonia / F. Li, R. Luo, X. Wang et al. // *Open Medicine*. – 2023. – № 1(18). – P. 20220621
111. Li, K. Reperfusion Strategy of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Pharmaco-Invasive Therapy / K. Li, B. Zhang, B. Zheng et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – №17(9). –813325.

112. Lu Y. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy / Y. Lu, X. Cui, L. Zhang et al. // *Aging and disease*. – 2022. – № 2 (13). – P. 491–520.
113. Mafham, M. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England / M. Mafham M, E. Spata E, R. Goldacre et al. // *The Lancet*. – 2020. – № 10248(396). – P. 381–389.
114. Maggioni, A. GISSI trials in acute myocardial infarction. Rationale, design, and results / A. Maggioni, M. Franzosi, C. Fresco et al. // *Chest*. – 1990. – № 97(4). – P. 146-150.
115. Maxwell, S. Emergency management of acute myocardial infarction / S. Maxwell // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1999. – № 48(3). – P. 284–298.
116. Melandri, G. Why and when PCI, why and when thrombolysis?: PCI / G. Melandri, F. Semprini, S. Nanni // *Internal and Emergency Medicine*. – 2009. – № 1(4). – P. 7–9.
117. Menon, V. The second strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM-2) study / V. Menon, S. Halvorsen // *European Heart Journal. – Acute Cardiovascular Care*. – 2023. – № 4 (12). – P. 219–221.
118. Mentias, A. Pharmaco-Invasive Strategy: The Answer to Improving ST-Elevation–Myocardial Infarction Care / A. Mentias, S. Girotra // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – № 12(9). – P. e016831.
119. Meyer, J. Randomized double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction: PRIMI Trial Study Group / J. Meyer, F. Bar, H. Barth // *Lancet*. – 1989. – № 1. – P. 863–868.
120. Morrison, L. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. A meta-analysis / L. Morrison, P. Verbeek, A. McDonald et al. // *Journal of the American Medical Association*. – 2000. – № 283(20). – P. 2686–2692.
121. Murry, C. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium / C. Murry, R. Jennings, K. Reimer // *Circulation*. – 1986. – № 74 (5). – P. 1124–1136.



122. Nijjer, S. Optimal management of acute coronary syndromes in the era of COVID-19 / S. Nijjer, R. Petraco, S. Sen // *Heart*. – 2020. – № 20(106). – P. 1609–1616.
123. Oliveira, J. Influência da Localização Geográfica no Acesso às Terapias de Reperusão e Mortalidade de Pacientes com IAMcSST em Sergipe: Registro VICTIM / J. Oliveira, G. Ferreira, J. Oliveira et al. // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. – 2021. – № 117(1). – P. 120–129.
124. Otaal P. S., Anand A., Vijayvergiya R. Correlates of Residual Thrombus Burden in Successfully Thrombolysed Patients of ST-Elevation Myocardial Infarction Receiving Dual Anti-Platelet Therapy // *Cureus*. 2020. C. e12017.
125. Rashid, M. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System / M. Rashid, N. Guron, J. Bernick et al. // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2016. – № 9(19). – P. 2014–2020.
126. Ridolfi, R. The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarcts: Ulceration of atherosclerotic plaques precipitating coronary thrombosis / R. Ridolfi, G. Hutchins // *American Heart Journal*. – 1977. – № 93(4). – P. 468–486.
127. Rossi P., Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction // *The American Journal of Cardiology*. – 1991. – № 6(68). – P. 585–592.
128. Roule V. Residual platelet reactivity, thrombus burden and myocardial reperfusion in patients treated by PCI after successful pre-hospital fibrinolysis compared to primary PCI / V. Roule, L. Schwob L, C. Briet // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2020. – № 4 (50). – P. 858–866.
129. Rovelli, F. GISSI trial: Early results and late follow-up / F. Rovelli, C. De Vita, G. Feruglio et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1987. – № 10 (5). – P. 33-39.
130. Saito, Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond / Y. Saito, K. Oyama, K. Tsujita et al. // *Journal of Cardiology*. – 2023. – № 2(81). – P. 168–178.

131. Shah, P. Pathophysiology of coronary thrombosis: Role of plaque rupture and plaque erosion / P. Shah // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2002. – № 44(5). – P. 357–368.
132. Sim, D.S. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis / D. Sim, M. Jeong, Y. Ahn et al. // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2016. – № 9(9). – P. 1–10.
133. Sinnaeve, P. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention strategic reperfusion early after myocardial infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up / P. Sinnaeve, P. Armstrong, A. Gershlick et al. // *Circulation*. – 2014. – № 130(14). – P. 1139–1145.
134. Sinnaeve, P. Primary percutaneous coronary intervention not always the best reperfusion strategy? / P. Sinnaeve, F. Van de Werf // *Circulation*. – 2014. – № 129(16). – P. 1623–1625.
135. Siqueira, C. Reduction of mortality and predictions for acute myocardial infarction, stroke, and heart failure in Brazil until 2030 / C. Siqueira, D. de Souza // *Scientific Reports*. – 2020. – № 10(1). – P. 1–11.
136. Somaratne, J. ST-Elevation Myocardial Infarction Networks and Logistics: Rural and Urban / J. Somaratne, J. Stewart, P. Ruygrok et al. // *Primary Angioplasty*. – 2018. – № 7 – P. 41–52.
137. Staroverov, I. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI) / I. Staroverov, R. Shakhnovich, M. Gilyarov et al. // *Eurasian heart journal*. – 2020. – № 1(4). – P. 1–77.
138. Stenestrand, U. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction / Stenestrand U., Lindbäck J., Wallentin L. // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – № 296(14). – P. 1749–1756.
139. Sultan E. Safety and Efficacy of Pharmaco-invasive Approach Using Streptokinase Compared With Primary Percutaneous Coronary Angiography / E.

- Sultan, A. Elberry, H. Rabea et al. // *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine*. – 2021. – № 3(20). – P. 149–154.
140. Takano, H. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / H. Takano, M. Takayama // *Japanese journal of clinical medicine*. – 2003. – №61(5) –P. 758–766.
141. Tang, L. Impact of the COVID-19 Pandemic on ST-Elevation Myocardial Infarction Management in Hunan Province, China: A Multi-Center Observational Study / L. Tang L, Z. Wang, X. Hu et al. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – №9. P. 85.
142. Tereshchenko, A. Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute myocardial infarction: current state-of-the-art / A. Tereshchenko, T. Uskach, N. Kondratova // *Russian Journal of Cardiology*. – 2021. – № 2S(26). – P. 4452.
143. Terkelsen, C. Health Care System Delay and Heart Failure in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Follow-up of Population-based Medical Registry Data / C. Terkelsen, L. Jensen, H. Tilsted // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2012. – № 3(42). – P. 365.
144. The SESAM Investigators. Early patency and reocclusion in acute myocardial infarction. A comparison between the thrombolytic agents saruplase and alteplase. Results of the SESAM trial / The SESAM Investigators // *Journal American College Cardiology*. – 1994. – P. 345.
145. Timmis, A. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale // *European Heart Journal*. – 2018. – №7(39). – P. 508–577.
146. Tsikouris, J. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction / J. Tsikouris, A. Tsikouris // *Pharmacotherapy*. – 2001. – № 2(21). – P. 207–217.
147. Venkateswaran, R. Guillain-Barré Syndrome Following Thrombolysis with Streptokinase for Myocardial Infarction / R. Venkateswaran, M. Vadivelan, A. Hamide // *Neurology India*. – 2022. – № 5(70). – P. 2187.

148. Virani, S. 2021 Heart Disease and Stroke Statistics Update Fact Sheet At-A-Glance / S. Virani, A. Alonso, H. Aparicio et al. // American Heart Association. – 2021. – №143(8). – P. e254-e743.
149. Walters D. Thrombolytic Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction Presenting to non-Percutaneous Coronary Intervention Centers During the COVID-19 Crisis / D. Walters, E. Mahmud // Current Cardiology Reports. – 2021. – №10 (23). – P. 1–152.
150. Wang, H. Recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) versus alteplase (rt-PA) as fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction (China TNK STEMI): Protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial / H. Wang, P. Ji, X. Zhao et al. // BMJ Open. – 2017. – № 9(7). – P. 1–8.
151. Wang, N. Fibrinolysis is a reasonable alternative for STEMI care during the COVID-19 pandemic / N. Wang, M. Zhang, H. Su et al. // Journal of International Medical Research. – 2020. – № 10(48). – P. e030006052096615.
152. Ward M. Examining the Timeliness of ST-elevation Myocardial Infarction Transfers / M. Ward, T. Vogus, D. Muñoz et al. // Western Journal of Emergency Medicine. – 2021. – № 2(22). – 319-325.
153. Welsh, R. Primary Percutaneous Coronary Intervention and Application of the Pharmacoinvasive Approach Within ST-Elevation Myocardial Infarction Care Networks / R. Welsh, W. Cantor, M. Traboulsi et al. // Canadian Journal of Cardiology. – 2022. – №10(38). – P. S5–S16.
154. Werf F. Van De [и др.]. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue- plasminogen activator in acute myocardial infarction: The ASSENT-1 trial // American Heart Journal. – 1999. – № 5(137). – C. 786–791.
155. Werf F. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: The ASSENT-2 double-blind randomised trial / F. Werf, C. Cannon, A. Luyten et al. // Lancet. – 1999. – №9180(354). – P. 716–722.

156. Werf F. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: The ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet*. 2001. № 9282 (358). С. 605–613.
157. Westerhout, C. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST / C. Westerhout, E. Bonnefoy, R. Welsh et al. // *American Heart Journal*. – 2011. – № 2(161). – P. 283–290.
158. Widimský, P. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2 / P. Widimský, T. Budesínský, D. Vorác et al. // *European Heart Journal*. – 2003. – № 1(24). – P. 94–104.
159. Wilkins, E. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe et al. // *European Heart Network*. – 2017. – С. 94–100.
160. World Health Organisation. Cardiovascular Diseases. Overview [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1) (дата обращения: 25.01.2023).
161. Wu, C. Fibrinolytic therapy use for ST-segment elevation myocardial infarction and long-term outcomes in China: 2-year results from the China Acute Myocardial Infarction Registry / C. Wu, L. Li, S. Wang // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2023. – № 1(23). – P. 103.
162. Xu, H. Association of Hospital-Level Differences in Care With Outcomes Among Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in China / H. Xu, Y. Yang, C. Wang et al. // *JAMA Network Open*. – 2020. – №10(3). – P. e2021677.
163. Yang, Y. Practice of reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China–Acute Coronary Syndrome project / Y. Yang, Y. Hao, J. Liu et al. // *Chinese Medical Journal*. – 2022. – № 23(135). – P. 2821–2828.

164. Zhou J. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes / J. Zhou, M. Chew, H. Ravn et al. // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 1999. – № 230. – P. 3–11.