



## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

# Опыт применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у больных острым коронарным синдромом

**И.Г.Труханова**

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ГОУ ВПО «Самарского государственного медицинского университета Росздрава»

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности тромболитической терапии урокиназой рекомбинантной (Пуролозой) на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** Тромболитическую терапию проводили врачи скорой помощи при длительности ангинозного приступа не более 12 ч и наличии подъема сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ по крайней мере в двух соседних грудных отведениях или двух отведениях от конечностей или появлении блокады левой ножки пучка Гиса. Проурокиназу рекомбинантную вводили внутривенно в дозе 6000000 МЕ (2000000 МЕ в виде болюса + 4000000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

**Результаты.** Тромболитическая терапия с использованием проурокиназы рекомбинантной проведена 135 больным в возрасте в среднем 54 года с острым коронарным синдромом. У 85% больных тромбозис начинали в первые 3 ч после появления симптомов. У 82% пациентов было отмечено уменьшение или полное купирование болевого синдрома, сердечной недостаточности и других проявлений ИМ. У 34% больных выявлено постепенное снижение сегмента ST. Летальность составила 7% (в этих случаях тромболитический препарат применяли при рефлекторной форме кардиогенного шока). У 15% пациентов наблюдалось незначительное и кратковременное кровотечение из места инъекции, не требовавшее дополнительного лечения.

**Заключение.** Проурокиназа рекомбинантная — это эффективный и безопасный фибрин-специфический тромболитик, который можно применять на догоспитальном этапе у больных ИМ.

**Ключевые слова.** Инфаркт миокарда, тромбозис, догоспитальный этап, проурокиназа рекомбинантная.

**Клин. фармакол. тер., 2010, 19 (3), 60-65.**

**С**ЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ патология — важнейшая проблема современного здравоохранения. Смертность от болезней сердца находится на первом месте во всех странах мира. Ведущую роль в структуре смертности играет инфаркт миокарда (ИМ). В России летальность больных первичным тяжелым ИМ (с зубцом Q) составляет 12-15%, повторным — 40-50%. Ежегодно именно на больных ИМ приходится самая большая доля вызовов скорой медицинской помощи (СМП). Так, в Самаре число таких обращений в год в последнее десятилетие составляет около 2,5-3 тыс. Правительство и Президент РФ ставят приоритетной задачей перед медиками и организаторами здравоохранения сокращение сердечно-сосудистой смертности, а улучшению медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями отведены ведущие позиции в Национальных проектах развития здравоохранения России.

В последнее время в клиническую практику введено понятие «острый коронарный синдром» (ОКС), причиной которого обычно является внезапное прекращение коронарного кровотока в результате острого тромбоза артерии, пораженной атеросклерозом. Различают ОКС с подъемом сегмента ST или остро возникшей полной блокадой левой ножки пучка Гиса и без подъема сегмента ST (возможны депрессия сегмента ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T, однако изменения на ЭКГ могут отсутствовать).

В стандарт диагностики и лечения больного с ОКС

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, СамГМУ

**ТАБЛИЦА 1. Контрольный лист для врача скорой помощи**

	Да	Нет
Больной ориентирован, может общаться	+	
Характерный для ОКС болевой синдром и/или его эквиваленты, продолжающиеся не менее 15-20 минут, но не более 12 ч	+	
После исчезновения характерного для ОКС болевого синдрома и/или его эквивалентов прошло не более 3 ч	+	
Выполнена качественная регистрация ЭКГ в 12 отведениях	+	
У врача/фельдшера скорой помощи есть опыт оценки изменений сегмента ST и блокады ножек пучка Гиса на ЭКГ (только при отсутствии дистанционной оценки ЭКГ специалистом)	+	
Есть подъем сегмента ST на 1 мм и более в двух и более смежных отведениях ЭКГ или зарегистрирована блокада левой ножки пучка Гиса, которой раньше у больного не было	+	
У врача/фельдшера СМП есть опыт проведения тромболитической терапии	+	
Транспортировка больного в стационар займет более 30 мин	+	
Имеется возможность получать рекомендации кардиореаниматолога стационара в режиме реального времени	+	
В период транспортировки больного имеется возможность постоянного мониторинга ЭКГ (хотя бы в одном отведении), внутривенных инфузий (в кубитальную вену установлен катетер) и срочного применения дефибриллятора	+	
Возраст более 35 лет для мужчин и более 40 лет для женщин	+	
Систолическое АД не превышает 180 мм рт. ст.	+	
Диастолическое АД не превышает 110 мм рт. ст.	+	
Разница уровней систолического АД на правой и левой руке не превышает 15 мм рт. ст.	+	
В анамнезе отсутствуют указания на перенесенный инсульт или наличие другой органической (структурной) патологии мозга	+	
Отсутствуют клинические признаки кровотечения любой локализации (в том числе желудочно-кишечных и урогенитальных) или проявления геморрагического синдрома	+	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о проведении больному длительной (более 10 мин) сердечно-легочной реанимации или о наличии у него за последние 2 недели внутреннего кровотечения; больной и его близкие это подтверждают	+	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о перенесенной за последние 3 месяца хирургической операции (в том числе на глазах с использованием лазера) или серьезной травме с гематомой и/или кровотечением; больной подтверждает это	+	
В представленных медицинских документах отсутствуют данные о наличии беременности или терминальной стадии какого-либо заболевания; данные опроса и осмотра подтверждают это	+	

на догоспитальном этапе входят следующие меры (стандарт принят МЗ и СР РФ в 2006 г.):

- оценка клинического состояния;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- экспресс-тесты на тропонины и миоглобин;
- наркотические анальгетики – преимущественно морфин внутривенно по 2-5 мг каждые 5-15 мин до купирования боли или появления побочных эффектов;
- патогенетические препараты: нитроглицерин или изосорбида динитрат сублингвально и/или внутривенно капельно, β-адреноблокаторы (преимущественно селективные, короткого действия), магния сульфат (при удлинении интервала QT на ЭКГ или при наличии противопоказаний к применению первых двух групп);
- антитромботические средства: ацетилсалициловая кислота 162,5-325 мг разжевать; клопидогрел 300 мг (желательно совместное использование препаратов);
- антикоагулянтная терапия: нефракционированный гепарин (до 5000 Ед внутривенно болюсно) или низкомолекулярные гепарины;
- тромболитическая терапия;
- кислородотерапия.

Тромболитическая терапия показана, если длительность ангинозного приступа не превышает 12 ч, а на ЭКГ определяется стойкий подъем сегмента ST или появляется блокада левой ножки пучка Гиса. Тромболитическая наиболее эффективна, если ее проводят в первые часы после появления симптомов, в частности на догоспитальном этапе. Интервал времени до начала тромболитической терапии может быть сокращен в

среднем на 1 ч, если фибринолитическую терапию начинают на догоспитальном этапе. Целью исследования было изучение эффективности и безопасности тромболитической терапии рекомбинантной урокиназой (Пууролазой), которая проводилась врачами скорой помощи.

**Материал и методы**

Показаниями к тромболитической терапии были следующие: длительность ангинозного приступа не более 12 ч и подъем сегмента ST ≥0,1 мВ по крайней мере в двух соседних грудных отведениях или двух отведениях от конечностей или появление блокады левой ножки пучка Гиса. Кроме того, тромболитик применяли в те же сроки при наличии признаков истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T).

Абсолютные противопоказания к тромболитической терапии: перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии; ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев; опухоль мозга (первичная или метастатическая); подозрение на расслоение стенки аорты; признаки кровотечения или геморрагический диатез (за исключением менструации); тяжелые закрытые травмы головы в последние 3 месяца; изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы; кардиогенный шок. Относительные противопоказания: неконтролируемая артериальная гипертензия (>180/110 мм рт. ст.); прием непрямых антикоагулянтов; травмы и операции в последние 2-4 недели; сердечно-легочная реанимация более 10 мин.; острый панкреатит; декомпенсированные хронические заболевания, сопровождающиеся геморрагическим синдромом; геморрагическая

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

диабетическая ретинопатия; беременность.

Чтобы принять решение о проведении больному с ОКС тромболитической терапии врачи скорой помощи заполняли контрольный лист (табл. 1). Если были отмечены все квадратики в столбце “Да” и ни одного в столбце “Нет”, то проведение тромболитической терапии показано. При наличии даже одного не отмеченного квадратика в столбце “Да” тромболитическую терапию проводить не следует, а заполнение контрольного листа можно прекратить.

Пулолазу вводили внутривенно в дозе 6000000 МЕ (2000000 МЕ в виде болюса + 4000000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

**Результаты**

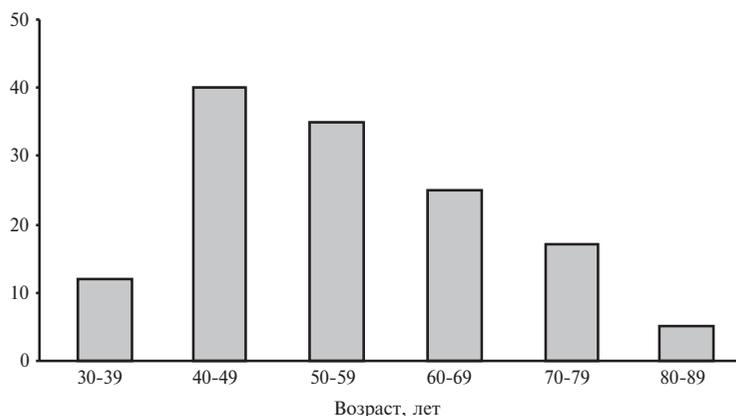
В 2006-2008 г.г. врачами Станции скорой медицинской помощи Самары тромболитическая терапия с использованием проурокиназы рекомбинантной (Пулолазы) была проведена 135 больным ОКС. Средний возраст пациентов составил 54±5,2 года (рис. 1). Мужчин было в 3 раза больше, чем женщин, причем все пациенты в возрасте до 40 лет были мужчинами.

Сроки тромболизиса составляли от 1 до 12 ч, хотя у 85% больных тромболитическую терапию начинали в первые 3 ч после появления симптомов.

После проведения тромболитической терапии и оказания догоспитальной помощи все пациенты были госпитализированы в кардиологические отделения г. Самары, в том числе 87% – в Самарский областной клинический кардиологический диспансер, 10% – в отделение кардиологии клиник Самарского государственного медицинского университета и 3% – в отделение кардиологии городской больницы №2.

Положительная динамика при тромболитической терапии рекомбинантной урокиназой была отмечена у 82% пациентов в виде уменьшения или полного купирования болевого синдрома, сердечной недостаточности и т.д. У 34% больных отмечено постепенное снижение сегмента ST. У 11% пациентов динамика отсутствовала, а 7% больных умерли (в этих случаях тромболитический препарат применяли при рефлекторной форме кардиогенного шока).

При тромболизисе на догоспитальном этапе не было зарегистрировано ни одного случая фатальной реперфузионной аритмии и значимого кровотечения. У 15% пациентов наблюдалось незначительное и кратковре-



**Рис. 1. Распределение больных по возрасту (указано число пациентов)**

менное кровотечение из места инъекции, не требовавшее дополнительного лечения.

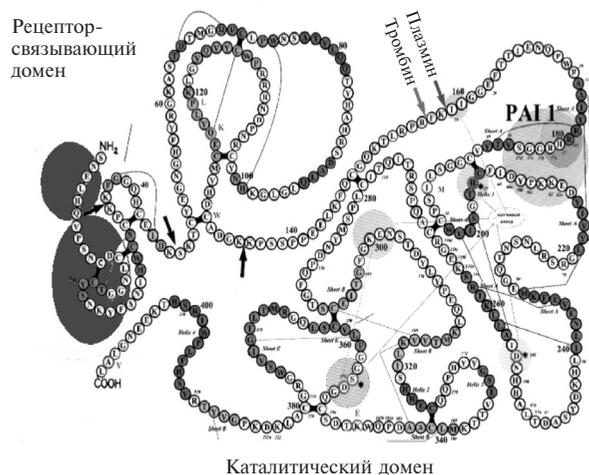
**Обсуждение**

Разработка тромболитической терапии, позволяющей без операции восстановить проходимость коронарной артерии, – это одно из крупнейших достижений кардиологии. В нашей стране тромболизис был внедрен в кардиологическую практику в 60-70-е годы академиком Е.И.Чазовым. При своевременном применении тромболизиса удается спасти дополнительно 50-90 жизней на 1000 больных и еще у многих избежать развития сердечной недостаточности, других осложнений ИМ или уменьшить их выраженность. Применение тромболитиков считают эффективной альтернативой инвазивным методам восстановления коронарного кровотока у больных ИМ. Соответственно, успешный тромболизис позволяет избежать инвазивного лечения и связанного с ним риска (ангиография, наркоз, сама операция, послеоперационный период).

Тромболитическую терапию лучше всего начинать в первые 1-3 ч после развития тромбоза (“золотой час”), что позволяет сохранить жизнеспособность ишемизированного миокарда. Тромболизис возможен и в более поздние сроки, но не более 12 ч от начала заболевания. Учитывая возможность быстрого прибытия скорой медицинской помощи к “коронарному” больному, очевидно значение тромболитической терапии на догоспитальном этапе. Однако врачи скорой помощи должны

**ТАБЛИЦА 2. Свойства тромболитических препаратов**

Характеристика	Проурокиназа рекомбинантная	Тканевый активатор плазминогена	Стрептокиназа
Природа препарата	Генноинженерный человеческий белок	Генноинженерный человеческий белок	Бактериальный белок
Механизм действия	Превращение плазминогена в плазмин в области тромба	Превращение плазминогена в плазмин в области тромба	Активация общего плазминогена
Иммунные реакции	Не вызывает	Не вызывает	Часто
Системный фибринолиз	Не вызывает, точное дозирование не требуется	Не вызывает, требуется точное дозирование	Вызывает
Частота тромботических реокклюзий	До 5%	10%	10%
Производство	Россия	США, Германия	Германия и др.



**Рис. 2. Строение проурокиназы рекомбинантной**

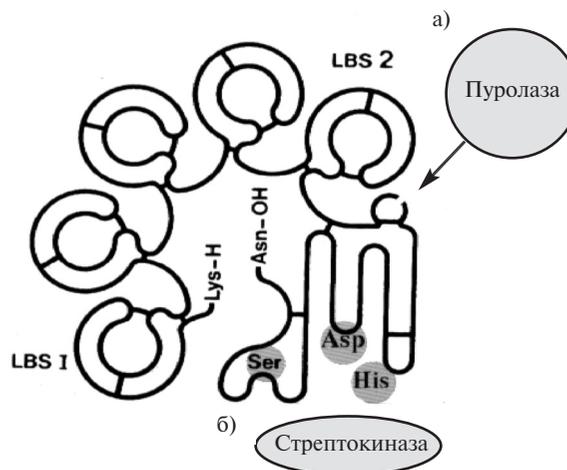
четко следовать показаниям к тромболитису и учитывать все противопоказания.

Для тромболитической терапии у больных с ОКС могут быть использованы различные фибринолитические средства (табл. 2). Стрептокиназа – это фермент, который выделяется β-гемолитическим стрептококком и катализирует превращение неактивного плазминогена в плазмин. Стрептокиназа является чужеродным белком для человека и часто вызывает аллергические реакции, в том числе серьезные. Еще один недостаток стрептокиназы – неспецифичность действия. Препарат активирует плазминоген, не связанный с тромбом, что приводит к истощению противосвертывающей системы и частым геморрагическим осложнениям. Современные фибринолитические препараты, в том числе проурокиназу (Пууролаза), тканевый активатор плазминогена, тенектеплазу, получают с помощью методов генной инженерии. Проурокиназа рекомбинантная представляет собой одноцепочечную молекулу с молекулярной массой 46000 Да, состоящую из двух полипептидных цепей-доменов, которые содержат регуляторную часть и каталитический домен фермента, соответственно, и соединены дисульфидным мостиком (рис. 2). С помощью своей регуляторной части проурокиназа рекомбинантная специфически взаимодействует с фибрин-связанным плазминогеном и катализирует превращение плазминогена в плазмин, лизирующий фибриновые сгустки (тромбы). В отличие от стрептокиназы, препарат характеризуется низкой иммуногенностью, что позволило снизить до минимума число аллергических реакций. Другой важной особенностью проурокиназы рекомбинантной является специфичность действия (рис. 3), т.е. разрушение фибрина только в зоне тромба. В результате снижается риск кровотечений, которые относятся к числу основных осложнений тромболитической терапии.

И.И.Староверов и К.Л.Коткин [2] применяли про-

урокиназу рекомбинантную у 237 пациентов с острым инфарктом миокарда в среднем через 3,3 ч после начала ангинозного приступа. Коронарная реперфузия была достигнута у 176 (74%) больных. По данным коронароангиографии, которую проводили через 90 минут после начала тромболитической терапии, реперфузия инфаркт-связанной артерии была отмечена у 15 (71%) из 21 пациента, получавшего проурокиназу рекомбинантную, и 15 (50%) из 30 пациентов, которым вводили стрептокиназу. Применение проурокиназы вызывало более полноценное восстановление коронарного кровотока, чем введение стрептокиназы. Двенадцати больным проурокиназу вводили повторно в связи с рецидивом ИМ. У 11 (92%) больных в течение часа после начала тромболитической терапии привела к восстановлению коронарного кровотока, при этом у 3 (27%) пациентов повторный инфаркт не развился. Одному больному препарат вводили трижды в течение 14 дней. Повторные инфузии хорошо переносились больными и не вызвали побочных эффектов. В то же время повторные инфузии стрептокиназы сопровождаются увеличением частоты аллергических реакций, Частота геморрагических осложнений была низкой. Малые кровотечения (из мест пункции, кровоточивость десен, микрогематурия) отмечались у 11% больных, большие – у 0,4% (у одного больного развился геморрагический инсульт).

Результаты нашего исследования подтвердили эффективность и безопасность применения проурокиназы рекомбинантной на догоспитальном этапе у большой группы больных острым инфарктом миокарда. Препарат вводили врачи скорой помощи после заполнения контрольного листа (показания и противопоказания к тромболитической терапии). У подавляющего



**Рис. 3. Схема активации плазминогена: (а) специфическая активация фибринсвязанного плазминогена проурокиназой в области тромба; (б) неспецифическая активация стрептокиназой путем образования комплекса с общим плазминогеном, в том числе циркулирующем в крови**

большинства пациентов тромболитическую терапию удалось начать в первые 3 ч после развития ангинозного приступа. У 82% пациентов было отмечено уменьшение или купирование болевого синдрома и других проявлений заболевания. Более чем в трети случаев было выявлено постепенное снижение сегмента ST на ЭКГ.

Следует отметить высокую безопасность догоспитальной тромболитической терапии проурокиназой рекомбинантной. При тромболлизисе не было зарегистрировано ни одного случая фатальной реперфузионной аритмии и значимого кровотечения. У 15% пациентов наблюдалось незначительное и кратковременное кровотечение из места инъекции, не требовавшее дополнительного лечения.

### Выводы

- Догоспитальный этап является наиболее выгодным для проведения эффективного тромболизиса у больных с ОКС, так как позволяет использовать принцип “золотого часа”.
  - Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе существенно улучшает прогноз больных с ОКС и снижает риск развития осложнений в раннем и отдаленном периодах.
  - Проурокиназа рекомбинантная (Пулолаза) — это эффективный и безопасный фибрин-специфический тромболитик, который может быть использован на догоспитальном этапе.
1. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 г.
  2. Староверов И.И., Коткин К.Л. Пулолаза — отечественный тромболитический препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. РМЖ, 2004, 12 (9), 3-7.

ский препарат третьего поколения. Использование при остром инфаркте миокарда. РМЖ, 2004, 12 (9), 3-7.

### The use of recombinant urokinase for prehospital thrombolysis in patients with acute coronary syndrome

*I. Trukhanova*

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of recombinant prourokinase in prehospital setting in patients with acute myocardial infarction.

**Material and methods.** The indications for prehospital thrombolysis were typical acute chest pain (within 12 hours) with ST elevation or new onset left bundle branch block. The dosage of prourokinase was 6000000 IU (2000000 IU bolus and 4000000 IU continuous infusion).

**Results.** Prehospital thrombolysis was performed in 135 patients (average age 54 years) with ST elevation acute coronary syndrome. In 85% patients infusion of prourokinase was started within 3 hours after symptoms onset. Thrombolytic treatment caused effective relief of chest pain and other manifestation of myocardial infarction in 82% of patients and reduction of ST elevation in 34% of patients. Mortality was 7% (patients with cardiogenic shock). Minor bleeding developed in 15% patients.

**Conclusion.** Recombinant prourokinase is effective and safe fibrin-specific thrombolytic that may be used in prehospital setting.

**Key words.** *Myocardial infarction, thrombolysis, prehospital, recombinant prourokinase.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2010, 2010, 19 (3), 60-65.**