



«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ФГУ РКНПК Росмедтехнологий  
академик Е.И. Чазов

« 20 » НОЯБРЯ \_\_\_\_\_ 2007 г.

**ОТЧЕТ  
О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ  
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА  
3-ГО ПОКОЛЕНИЯ ПУРОЛАЗА  
(ПРОУРОКИНАЗА РЕКОМБИНАНТНАЯ)  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА  
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭКГ**

## **СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ:**

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий,  
(проф. М.Я.Руда, проф. И.И.Староверов)

ФГУ НИИ кардиологии Томского научного центра РАМН  
(акад. РАМН Р.С.Карпов, проф. В.А. Марков)

Московский НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, г. Москва;  
(акад. РАМН А.П. Голиков, проф. Д.В. Руднев)

ФГУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росмедтехнологий,  
(проф. П.Я. Довгалецкий)

Центральный клинико-диагностический комплекс ГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Росздрава  
(проф. С.А. Бойцов)

## **СОДЕРЖАНИЕ:**

Введение . . . . .	5
Фармакокинетика Пуролазы . . . . .	6
Характеристика больных . . . . .	7
Переносимость препарата . . . . .	9
Введение препарата Пуролаза больным с повторным ИМ . . . . .	10
Частота восстановления коронарного кровотока . . . . .	10
Клиническое течение заболевания . . . . .	11
Данные биохимических исследований крови . . . . .	12
Клинический анализ крови . . . . .	12
Мониторирование ЭКГ . . . . .	12
Исследование фармакокинетических параметров Пуролазы при уменьшенной дозе 6 млн. МЕ . . . . .	12
Изучение эффективности и безопасности препарата Пуролаза в дозе 6 млн. МЕ у больных ОИМ с подъемом сегмента ST . . . . .	14
Выводы . . . . .	19
Иллюстрации . . . . .	20

## **ПРИЛОЖЕНИЯ:**

I. Инструкция по применению лекарственного препарата Пуролаза . . . . .	31
II. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 02.08.2006 № 582). . . . .	36
III. Российские рекомендации «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», Москва 2007; Глава 9. Восстановление коронарной перфузии . . . . .	42
IV. Состав медицинской укладки выездной бригады скорой медицинской помощи (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.06.2010 № 445н); 1.28. Активаторы фибринолиза . . . . .	52
V. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), Выпуск XII, Москва 2011; Глава 2.2.10.3. Фибринолитические средства . . . . .	54

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- инфаркт миокарда — ИМ
- тромболитическая терапия — ТЛТ
- частота сердечных сокращений — ЧСС
- инфарктсвязанная коронарная артерия — ИСКА
- креатинфосфокиназа — КФК
- активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ
- рецептор-связывающий домен проурокиназы — РСД
- стрептокиназа — СК
- коронарная реперфузия — КР

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время инфаркт миокарда (ИМ) является одной из наиболее актуальных проблем медицины и здравоохранения. В большинстве случаев непосредственная причина ИМ — тромботическая окклюзия коронарной артерии, при этом (по данным ВОЗ — МОНИКА) смертность в первый месяц достигает 50%, а около половины умерших погибают в течение первых двух часов от начала заболевания.

Крупные многоцентровые исследования показали, что тромболитическая терапия (ТЛТ) приводит к 15-20% снижению госпитальной летальности и существенно улучшает прогноз у больных инфарктом миокарда. Своевременное восстановление кровотока по инфарктсвязанной артерии прямо коррелирует с размерами зоны некроза, функцией миокарда левого желудочка и, следовательно, степенью уменьшения ближайшей и отдаленной летальности. В мировой практике считается, что при правильной организации помощи больным ИМ, ТЛТ должна быть проведена в первые 90 минут от обращения больного за помощью. Сегодня ТЛТ входит в перечень стандартных лечебных мероприятий у больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Препарат Пууролаза (Проурокиназа рекомбинантная) представляет собой полученный генно-инженерным путем продукт экспрессии гена 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). Изменение аминокислотной последовательности ее N-концевого рецептор-связывающего домена (РСД) привело к невозможности связывания Пууролазы со специфическими рецепторами на поверхности клеток, и, таким образом, исключило активизацию регуляторных процессов, контролирующих миграцию клеток и ремоделирование тканей, но никак не повлияло на вторичную структуру «протеазной части» молекулы и, соответственно, на ферментативные и фибринолитические свойства препарата.

Пууролаза преимущественно активирует фибрин-связанный плазминоген, имеющий иную конформацию по сравнению с циркулирующим в кровотоке плазминогеном, в плазмин. Кроме того, показано, что в области тромба проурокиназа не ингибируется специфическими ингибиторами, присутствующими в плазме крови. Сама одноцепочечная молекула Пууролазы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу, которая в отличие от одноцепочечной про-формы значительно более активна в отношении фибрин-связанного плазми-

ногена. Образуется «цепная реакция» взаимодействия Пуролазы с плазминогеном тромба, в результате которой тромб разрушается.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА ПУРОЛАЗЫ

Другим важным результатом модификации структуры рецептор-связывающего домена Пуролазы и ее «высвобождения» из несвязанных с фибринолизисом процессов стало увеличение ее времени жизни в кровотоке. Действительно, наши предыдущие исследования фармакокинетики Пуролазы, выполненные на собаках (общепринятая модель для подобного рода исследований), показали, что время полувыведения Пуролазы составляет  $40 \pm 6$  мин., что значительно, (в 4-7 раз) превышает величину этого параметра, характерную для природной урокиназы (6 – 9 мин).

Аналогичные результаты были получены нами при клинических исследованиях фармакокинетики Пуролазы, выполненных при использовании Пуролазы в дозе 8 млн. МЕ для лечения больных ОИМ. Кривая на *Рис. 1* показывает усредненные значения активности урокиназы в плазме крови в зависимости от времени сразу после окончания введения препарата. В *Таблице 1* приведены параметры обычно используемые для описания фармакокинетики препаратов.

Таблица 1.

### Фармакокинетические параметры Пуролазы для дозы 8 млн. МЕ

Наименование параметра	Условное обозначение	Величина	Стандартное отклонение	Единица измерения
Доза		8 000 000	$\pm 80 000$	МЕ
Площадь под кривой	AUC	24500	$\pm 3 500$	МЕ мин/мл
Клиренс абсолютный	CL	327	$\pm 36$	мл/мин
Константа скорости выведения	k	0.021	$\pm 0.002$	1/мин
Время удержания	MRT	48	$\pm 9.6$	мин
Время полувыведения	t 1/2	33	$\pm 6.7$	мин
Объем распределения	V1	15.7	$\pm 0.9$	литр
Максимальная концентрация в плазме	Cmax	247	$\pm 37$	МЕ/мл
Биодоступность в плазме некоррегиров	PB	17	$\pm 8$	%
Удельная активность Пуролазы		100000	$\pm 10000$	МЕ/мг
Расчетный объем крови		5.5	$\pm 0.5$	литр

Данные, приведенные в *Таблице 1* показывают, что время полувыведения Пуролазы составляет  $33 \pm 7$  мин. и примерно в 5 раз превышает

величину этого параметра, характерного для природной формы проурокиназы (6 – 9 мин).

## ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 1022 больных ОИМ, 682 из них получили ТЛТ Пууролазой и 340 Стрептокиназой (СК). Общая клиническая характеристика больных приведена в *Таблице 2*.

*Таблица 2.*

### Общая клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Пууролаза N=682	СК N=340
Средний возраст (M±m)	54±1,8	55±2,1
Локализация ИМ:		
передняя	314 (46%)	153 (45%)
нижняя	368 (54%)	187 (55%)
Время от начала ангинозного приступа до поступления в БИН	3,4±0,5	3,3±0,6
Время от начала ангинозного приступа до начала ТЛТ	4,1±0,3	4,0±0,4
Наличие в анамнезе:		
-ИМ	82 (12%)	51(15%)
-стенокардии	280 (41%)	129 (39%)
-артериальной гипертонии	107 (45%)	170 (50%)
-сахарного диабета	102 (15%)	51(15%)
-недостаточности кровообращения	55 (8%)	40 (12%)

Критерии включения в исследование: первые 6 часов от начала заболевания; возраст от 18 до 75 лет; ангинозный приступ более 30 минут; ЭКГ: подъем сегмента ST≥0,1 мВ в любых двух отведениях от конечностей, подъем сегмента ST≥0,1 мВ в двух смежных грудных отведениях; появление новой блокады левой ножки пучка Гиса.

Критерии исключения из исследования:

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

— ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;

— ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев;

— опухоль мозга, первичная и метастатическая;

- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или гемморагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы.

Относительные показания:

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая артериальная гипертензия в анамнезе;
- наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации — АД систолическое > 180 мм рт. ст., диастолическое > 110 мм рт. ст.);
- ишемический инсульт давностью более 3 месяцев;
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «абсолютных противопоказаниях»;
- травматичная или длительная (более 10 мин), сердечно-легочная реанимация или обширное оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель;
- недавнее (в течение предыдущих 2-4-х недель) внутреннее кровотечение;
- пункция сосуда, не поддающегося прижатию;
- беременность;
- обострение язвенной болезни;
- прием непрямых антикоагулянтов (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

Все больные поступили в стационар менее чем через 6 часов от начала заболевания в интервале 1,0 – 5,5 час ( $3,4 \pm 0,5$ ), введение препарата начиналось в среднем через  $4,1 \pm 0,3$  часа от начала заболевания или через  $0,7 \pm 0,1$  часа от поступления.

Всем больным вводили Пулолазу по следующей схеме: 2 мл. МЕ препарата разводили в 20,0 мл 0,9% раствора хлористого натрия и вводили в/в болюсом за 1 – 2 мин с последующей инфузией 4 – 6 мл. МЕ препарата, разведенного в 100 мл 0,9% раствора хлористого натрия за 1 час; больные получали простую (не защищенную) ацетилсалициловую кислоту: 300 мг per os при поступлении, далее 100 мг/сут.

СК вводили в дозе 1,5 мл. МЕ в 100 мл 0,9% раствора NaCl в течение 60 мин.

На фоне инфузии ТЛ препарата (Пулолазы или СК) начинали инфузию гепарина с в/в болюса 60 Ед/кг (не более 4000 Ед), а далее инфузию со скоростью 1000 Ед/час на протяжении 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (целе-



вой уровень — увеличение АЧТВ в 2–2,5 раза выше нормы — в среднем до 50–70 секунд). Кроме этого, все больные получали общепринятую терапию ИМ (инфузия нитроглицерина в первые сутки болезни,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и т.д.).

## **ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ**

Введение болюса и инфузия Пулолазы хорошо переносились всеми больными. Непосредственно во время введения и после него не было отмечено аллергических реакций, явлений индивидуальной непереносимости, резкого снижения артериального давления (*Рис. 2*), снижения частоты сердечных сокращений (*Рис. 3*), которые обычно отмечаются на фоне терапии СК. Не было отмечено каких-либо других побочных действий при и после введения Пулолазы.

Несмотря на то, что Пулолаза обладает фибринспецифичностью, при ее введении в дозе 8 млн. МЕ отмечается небольшое снижение уровня фибриногена (на 47% от исходного уровня против 84% после СК) к 3 часу после ее введения, которое восстанавливается до нормальных значений через 10 часов после начала терапии (*Рис. 4*). При этой дозе Пулолазы показано значительное снижение концентраций  $\alpha$ 2-антиплазмина и плазминогена, которые восстанавливаются только после 2-х суток (*Рис. 5*). По-видимому, эти явления связаны с процессом образования низкомолекулярной урокиназы, лишенной фибринспецифичности, и могут быть устранены в дальнейшем путем оптимизации дозы Пулолазы.

Так же у больных отмечалось достоверное увеличение АЧТВ в первые часы после ТЛТ, связанное, по-видимому, с введением всем больным гепарина в/в (*Рис. 6*).

При лечении Пулолазой «малые и умеренные» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия, снижение  $Hb < 5$  г/дл) отмечались у 109 (15,9%) больных; «большие» кровотечения (геморрагический инсульт или  $Hb > 5$  г/дл) отмечены у 7 больных (1,0%). Из них у 2-х больных развился геморрагический инсульт (0,3%); оба больные выжили, но у одного сохранилась тяжелая неврологическая симптоматика. Еще у 5-ти больных развились желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие переливания крови и проведения экстренной гастрофиброскопии для диагностики и лечения развившихся осложнений (*Таблица 3*). Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови составили 0,15% и 2,6% для Пулолазы и СК соответственно.

Таблица 3.

**Частота развития геморрагических осложнений на фоне тромболитической терапии Пууролазой и Стрептокиназой**

	Пууролаза (n=682)	СК (n=340)	p
«Малые и умеренные кровотечения» (из мест пункции, кровоточивость десен, микрогематурия)	109 (16,0%)	90 (26,5%)	0,05
Кровотечения, потребовавшие трансфузии крови	1 (0,15%)	9 (2,6%)	NS
«Большие кровотечения», в том числе геморрагический инсульт	7 (1,0%) 2 (0,3%)	6 (1,8%) 2 (0,6%)	NS NS

### **ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПУУРОЛАЗА БОЛЬНЫМ С ПОВТОРНЫМ ИМ**

В исследовании Пууролаза вводилась 48 больным (7%) с повторным ИМ, которым ранее проводилась ТЛТ СК. У 36 больных (75%) была достигнута КР. Следует отметить, что у 27 больных (56%) повторный ИМ развился в течение одной госпитализации (через 2–7 суток от развития ИМ), в связи с которым проводилась ТЛТ. Повторная ТЛТ у этих больных проводилась в среднем через 45 мин. от развития болевого приступа. КР отмечена в 80% случаев. У 21 больного (44%) ТЛТ Пууролазой проводилась через 1,5–4 года после введения СК.

Пууролазу вводили повторно в связи с рецидивом ИМ 38 больным. ТЛТ Пууролазой в течение часа после начала болей привела к восстановлению коронарного кровотока у 34 (90%) больных, при этом у 10 (29%) повторный инфаркт не развился. Одному больному Пууролаза вводилась трижды в течение 14 дней. Повторные введения хорошо переносились больными и не вызывали побочных эффектов.

### **ЧАСТОТА ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА**

Для оценки эффективности Пууролазы у части больных мы провели коронароангиографию к 90-й минуте от начала ТЛТ. 40 больным вводилась Пууролаза, 40 больным — Стрептокиназа (СК) по общепринятой схеме (1,5 млн.ЕД, в/в за 60 мин).

К 90-й минуте от начала ТЛТ реперфузия ИСА была достигнута у 29 больных, которым вводилась Пууролаза (72%) и у 20 больных в группе стрептокиназы (50%). Для оценки степени восстановления коронарного

кровотока мы использовали классификацию TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в соответствии с которой степень 0 и 1: полная или почти полная окклюзия; степень 2: частично окклюзированная артерия с замедленным кровотоком; степень 3: полное восстановление проходимости, когда контрастное вещество достигает дистальных участков коронарного русла с такой же скоростью, как и в непораженной коронарной артерии. Оказалось, что к 90-й минуте кровотоков по TIMI 2 и 3 у больных получавших Пулолазу отмечался в 10 (25,0%) и 19 (47,5%) случаях соответственно, а в группе СК у 15 (37,5%) и 5 (12,5%) пациентов.

Таким образом применение Пулолазы приводит к более частому и полноценному восстановлению коронарного кровотока, чем СК (Рис. 7).

В дальнейшем достижение коронарной реперфузии (КР) оценивалось при наличии 2-х косвенных признаков: снижение сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации через три часа от начала ТЛТ и достижение пика активности МБ фракции креатинфосфокиназы до 16 часов от начала заболевания.

В группе из 682 больных, пролеченных Пулолазой, КР была достигнута у 504 (74%) больных (Таблица 4). Динамика сегмента ST и КФК у больных с КР и без представлены на Рис. 8 и 9. В группе 340 больных, пролеченных СК, КР была достигнута у 162 (48%) больных.

Таблица 4.

**Частота восстановления коронарного кровотока у больных ИМ при введении Пулолазы и Стрептокиназы**

	Пулолаза n=682	СК n=340	
Коронарная реперфузия диагностирована	504 (73,9%)	162 (47,6%)	p<0,05

Таким образом, эти данные, а также приведенные выше результаты коронарной ангиографии свидетельствуют о том, что препарат Пулолаза высокоэффективен и не уступает по эффективности тромболитического действия другим современным тромболитикам 2-го и 3-го поколения (Актилизе и Метализе).

**КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

За время наблюдения в стационаре у больных, которым вводилась Пулолаза было отмечено 48 летальных исходов (7%). Данные по исходу ИМ к 30 дню заболевания приведены в Таблице 5.

Таблица 5.  
Клиническое течение ИМ

Осложнение	Пуролаза (n=682)	СК (n=340)	p
Острая левожелудочковая недостаточность	63 (9,2%)	37 (10,9%)	NS
Постинфарктная стенокардия	138 (20,2%)	57 (16,8%)	NS
Повторный ИМ	34 (5,0%)	15 (4,4%)	NS
Летальный исход	48 (7,0%)	29 (8,5%)	NS

## **ДАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ КРОВИ**

Показатели активности КФК как и тропонина Т типичны для больных с ИМ. Исследование уровня печеночных ферментов, азотистых шлаков, электролитов и глюкозы не выявило достоверных изменений в течение первых 2-х недель после введения Пуролазы.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ**

Результаты клинического анализа крови показали изменения, характерные для ИМ, и не выявили каких-либо других изменений. Достоверных изменений уровней Hb, Ht, эритроцитов и тромбоцитов отмечено не было (Рис. 10).

## **МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ**

Через три часа от начала введения Пуролазы у 430 (63%) отмечалось достоверное снижение уровня сегмента ST более чем на 50% по сравнению с исходной элевацией. У 382 больных (56%) отмечались реперфузионные аритмии типа периодов ускоренного идиовентрикулярного ритма, частая желудочковая экстрасистолия: би- и тригиминия, преходящие нарушения антриовентрикулярной проводимости. У 27 больных (4%) с ИМ с нижней локализацией в течение трех часов отмечалась гемодинамически не значимая полная AV блокада. У 31 больного (5%) в остром периоде ИМ была зафиксирована фибрилляция желудочков, купированная электрической дефибрилляцией. В дальнейшем у больных жизнеопасных нарушений ритма зарегистрировано не было.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПУРОЛАЗЫ ПРИ УМЕНЬШЕННОЙ ДОЗЕ 6 МЛН. МЕ**

Как уже отмечалось выше (Глава «Фармакокинетика Пуролазы») важным следствием модификации молекулы Пуролазы стало увеличе-

ние ее времени жизни в кровотоке. Исследования фармакокинетики Пулолазы, выполненные при использовании Пулолазы в дозе 8 млн. МЕ для лечения больных ИМ, показали, что время полувыведения активной Пулолазы равно  $33 \pm 7$  мин. Это примерно в 5 раз превышает величину этого параметра, характерную для природной формы проурокиназы (6-9 мин) и является безусловным показанием к заметному снижению дозы препарата Пулолаза (8 млн. МЕ), которая применяется обычно в случае использования природной проурокиназы.

Отметим, что в аналогичной ситуации модификация активатора плазминогена тканевого типа (Тенектеплаза), используемого в препарате Метализе фирмы «Берингер Ингельхайм», которая привела к увеличению времени полувыведения в 5-7 раз (до 20–24 мин) по сравнению с природным аналогом (Алтеплаза; препарат Актилизе) ( $t_{1/2} = 3-5$  мин), позволила в конечном итоге реально снизить дозу для лечения ИМ в два раза (с 100 до 50 мг), а также использовать болюсный способ введения.

С целью более детального изучения фармакокинетических параметров Пулолазы при лечении ИМ и оптимизации дозы препарата нами было проведено исследование на 12 пациентах с диагнозом инфаркт миокарда различной локализации с подъемом сегмента ST (10 мужчин, 2 женщины, средний возраст  $57 \pm 9$  лет, средний вес  $79 \pm 5$  кг). Пулолаза вводилась пациентам внутривенно через 2–5 ( $3 \pm 1,3$ ) часов после начала приступа в уменьшенной дозе 6 млн. МЕ (2 млн. МЕ болюс + 4 млн. МЕ инфузия в течение 60 мин). Восстановление коронарного кровотока наблюдалось через 30–90 мин. от начала введения Пулолазы у 9 из 12 больных ИМ (75%).

Кривая на *Рис. 11* показывает усредненные значения активности урокиназы в плазме крови в зависимости от времени сразу после болюса и начала инфузии для Пулолазы в дозе 6 млн. МЕ. В *Таблице 6* приведены все параметры обычно используемые для характеристики фармакокинетики препаратов.

Отметим, что значения соответствующих фармакокинетических параметров, полученных для доз Пулолазы 6 и 8 млн. МЕ (таблицы 6 и 1 соответственно) отличаются друг от друга незначительно (в пределах среднестатистического разброса данных). Так например, уменьшение дозы Пулолазы с 8 до 6 млн. МЕ не повлияло заметно на время полувыведения активной Пулолазы ( $33 \pm 7$  и  $36 \pm 6$  мин), клиренс ( $327 \pm 36$  и  $286 \pm 31$  мл/мин) и объем распределения ( $15,7 \pm 0,9$  и  $14,9 \pm 0,8$  л) соответственно.

Приведенные в *Таблице 6* результаты послужили основанием для проведения клинического исследования с целью изучения эффектив-

Таблица 6.

**Фармакокинетические параметры Пулолазы для дозы 6 млн. МЕ**

Наименование параметра	Условное обозначение	величина	стандартное отклонение	единица измерения
Доза		6 000 000	± 60 000	МЕ
Площадь под кривой	AUC	21 000	± 3 000	МЕ мин/мл
Клиренс абсолютный	CL	286	± 31	мл/мин
Константа скорости выведения	k	0,019	± 0,004	1/мин
Время удержания	MRT	52	± 9,2	мин
Время полувыведения	t 1/2	36	± 6,5	мин
Объем распределения	V1	14,9	± 0,8	литр
Максимальная концентрация в плазме	Cmax	273	± 33	МЕ/мл
Время достижения наибольшей концентрации в плазме	tmax	66	± 5,3	мин
Константа скорости активации	k_a	0,083	± 0,017	1/мин
Характерное время активации	MRT_a	8	± 2,4	мин
Время полуактивации	t 1/2_a	5,5	± 0,91	мин
Удельная активность Пулолазы		100 000	± 10 000	МЕ/мг
Расчетный объем крови		5,5	± 0,5	литр
Биодоступность в плазме некоррегиров	PB	25	± 0,08	%

ности и безопасности лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST с использованием препарата Пулолаза в уменьшенной дозе 6 млн. МЕ.

## **ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ПУЛОЛАЗА В ДОЗЕ 6 МЛН. МЕ У БОЛЬНЫХ ОИМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

### **Характеристика больных**

В исследование включено 94 больных (80 мужчин и 14 женщин) с ОИМ в возрасте от 33 до 81 лет. Общая клиническая характеристика больных приведена в *Таблице 7*.

Таблица 7.

**Общая клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	n=94
Средний возраст ( $M \pm m$ )	55 $\pm$ 1,0
Локализация ИМ:	
передняя	49 (52%)
нижняя	45 (48%)
Время от начала ангинозного приступа до поступления в БИН	3,7 $\pm$ 0,2
Время от начала ангинозного приступа до начала ТЛТ	4,0 $\pm$ 0,2
Наличие в анамнезе:	
-ИМ	19 (20%)
-стенокардии	38 (40%)
-артериальной гипертонии	52 (55%)
-сахарного диабета	20 (21%)
-недостаточности кровообращения	11 (12%)

Критерии включения в исследование, также как и критерии исключения из него были аналогичны критериям, использованным при лечении больных Пуролазой в дозе 8 млн. МЕ.

Пулолаза вводилась внутривенно в дозе 6 млн МЕ (2 млн. МЕ болюс + 4 млн. МЕ инфузия в течение 60 мин). Всем больным проводилась терапия аспирином и гепарином. Аспирин — 250 мг при поступлении, далее 125 мг в сутки до выписки, и 100 мг на постгоспитальном этапе в виде кишечнорастворимых форм. Гепарин — при поступлении больного сразу болюс внутривенно 60 ед./кг, но не более 4000 ед. Далее в течение 24–48 часов инфузия 1000 ед./час. под контролем АЧТВ каждые 3 часа до повышения АЧТВ в 2–2,5 раза выше исходных значений.

**Частота восстановления коронарного кровотока**

Реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСА) определялась на основании общепринятых критериев: 1) снижение сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ более чем на 50% от исходной элевации в течение трех часов от начала введения тромболитика; 2) наличие раннего пика активности креатинфосфокиназы (КФК) до 16 часов от начала заболевания.

При введении Пулолазы в дозе 6 млн. МЕ восстановление коронарного кровотока отмечалось у 69 из 94 (73,4%) больных (Таблица 8).

Таблица 8.

**Частота восстановления коронарного кровотока у больных ИМ при введении Пуролазы в дозах 6 и 8 млн. МЕ**

Доза Пуролазы	6 млн. МЕ (n=94)	8 млн. МЕ (n=682)	p
Коронарная реперфузия диагностирована	69 (73,4%)	504 (73,9%)	NS

Таким образом, восстановление кровотока при лечении больных ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, при введении Пуролазы в дозе уменьшенной до 6 млн. МЕ происходит с такой же частотой как и при использовании препарата в дозе 8 млн. МЕ.

**Переносимость препарата Пуролаза и побочные действия**

Введение болюса и инфузия препарата Пуролаза в дозе 6 млн. МЕ хорошо переносились всеми больными. Непосредственно во время введения и после него не было отмечено аллергических реакций, явлений индивидуальной непереносимости, резкого снижения артериального давления, уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) или каких-либо других побочных действий. «Малые» и «умеренные» кровотечения (из мест пункций, кровоточивость десен, микрогематурия, снижение Hb < 5 г/дл) отмечались у 11 (11,7%) больных. Ни у одного больного, которому вводилась Пуролаза, не было отмечено каких-либо серьезных геморрагических осложнений («больших» кровотечений) во время введения препарата и в течение последующего наблюдения в стационаре (Таблица 9).

Таблица 9.

**Частота развития геморрагических осложнений на фоне тромболитической терапии Пуролазой в дозе 6 и 8 млн. МЕ**

	Пулолаза 6 млн. МЕ (n=94)	Пулолаза 8 млн. МЕ (n=682)	p
«Малые» и «умеренные» кровотечения (из мест пункции, кровоточивость десен, микрогематурия)	11 (11,7%)	109 (16,0%)	NS
«Большие кровотечения», (Hb>5 г/дл), в том числе геморрагический инсульт	0 (0%) 0 (0%)	7 (1,0%) 2 (0,3%)	-



Данные, приведенные в *Таблице 9*, также указывают на тенденцию к снижению частоты геморрагических осложнений при уменьшении дозы Пулолазы с 8 до 6 млн. МЕ.

### **Клиническое течение заболевания**

За время наблюдения в стационаре у больных, которым вводилась Пулолаза, было отмечено 2 летальных исхода (2,1%). Данные по исходу ИМ к 30 дню заболевания приведены в *Таблице 10*.

*Таблица 10.*  
**Клиническое течение ИМ**

Осложнение	Пулолаза 6 млн. МЕ (n =94)
Острая левожелудочковая недостаточность	17 (18,1%)
Постинфарктная стенокардия	13 (13,8%)
Повторный ИМ	1 (1,1%)
Летальный исход	2 (2,1%)

### **Данные биохимического исследования и клинического анализа крови**

Результаты биохимического и клинического анализа крови показали изменения характерные для ИМ и не выявили других изменений. Исследование уровня печеночных ферментов, азотистых шлаков, электролитов и глюкозы не выявило достоверных изменений в течение первых 2-х недель после введения Пулолазы. Достоверных изменений уровней Hb, Ht, эритроцитов также не было отмечено.

### **Коагулогические показатели**

У больных, которым вводилась Пулолаза в дозе 6 млн. МЕ, было отмечено достоверное снижение уровня фибриногена (но не ниже 2 г/л против 1,7 г/л при дозе 8 млн. МЕ) в первые 3 часа от начала инфузии Пулолазы. Достоверное увеличение АЧТВ, в том числе и при поступлении, связано с введением всем больным гепарина, начиная с догоспитального этапа. Несмотря на вышеуказанные изменения, ни у одного больного не было серьезных геморрагических осложнений (*Таблица 9*).

### **Заключение**

В результате клинического исследования фармакокинетических параметров Пулолазы было показано, что время полувыведения актив-

ной Пулолазы равно в среднем 33 – 36 мин. Это примерно в 5 раз превышает величину этого параметра, характерного для природной формы проурокиназы и является безусловным основанием для дальнейшего поиска оптимальных схем введения этого препарата, в том числе и чисто болюсной.

Введение Пулолазы в дозе 6 млн. МЕ является высокоэффективным способом тромболитической терапии у больных ОИМ, и восстанавливает коронарный кровоток также эффективно, как и в случае использования дозы 8 млн. МЕ (в среднем у 70 – 75% больных).

**Препарат Пулолаза включен в стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 02.08.2006 № 582), в Российские рекомендации «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», принятые в 2007 г. под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов и Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в состав медицинской укладки выездной бригады скорой медицинской помощи (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11.06.2010 № 445н) и в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система), одобренное и рекомендованное Министерством здравоохранения и социального развития РФ.**

## **ВЫВОДЫ**

1. Результаты исследований показывают, что отечественный тромболитический препарат 3-го поколения Пууролаза при применении у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в дозах 6 и 8 млн. МЕ (см. Инструкцию по применению лекарственного препарата) является высокоэффективным препаратом, восстанавливающим коронарный кровоток у 74% больных и не уступающим по своей эффективности лучшим современным тромболитикам.

2. Препарат Пууролаза хорошо переносится больными ИМ, не вызывает серьезных побочных эффектов, в том числе и угрожающих жизни кровотечений, является относительно безопасным тромболитиком и не уступает по своей безопасности лучшим современным тромболитикам 2-го и 3-го поколения.

## ИЛЛЮСТРАЦИИ

Фармакокинетика Пуролазы. Доза 8 млн. МЕ.  
2 млн. МЕ болюс и 6 млн. МЕ инфузия  
в течение 60 мин. n = 10

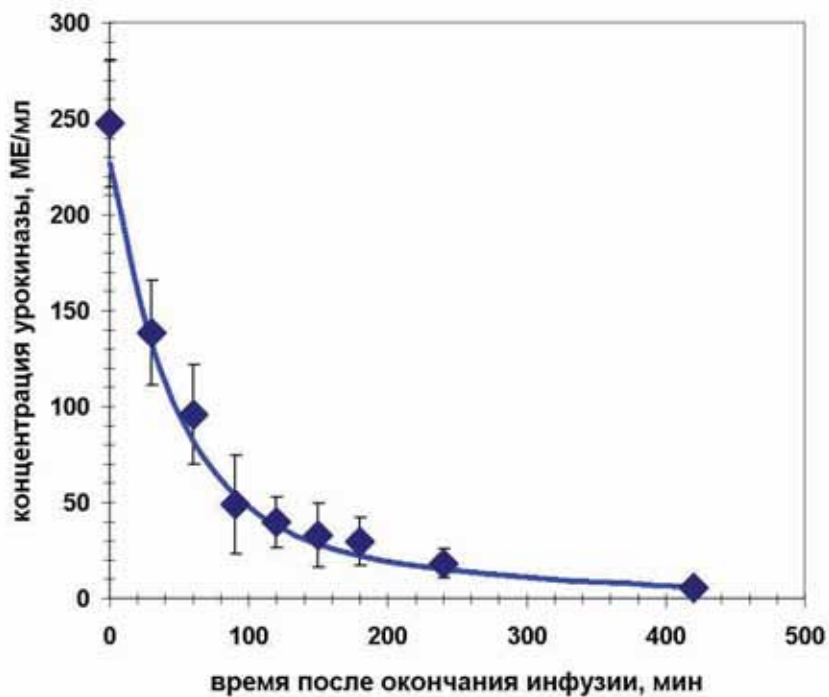


Рис.1. Фармакокинетика Пуролазы при дозе 8 млн. МЕ (2 млн. МЕ болюс + 6 млн. МЕ инфузия в течение 60 мин) после окончания введения препарата

## Изменения артериального давления при ТЛТ

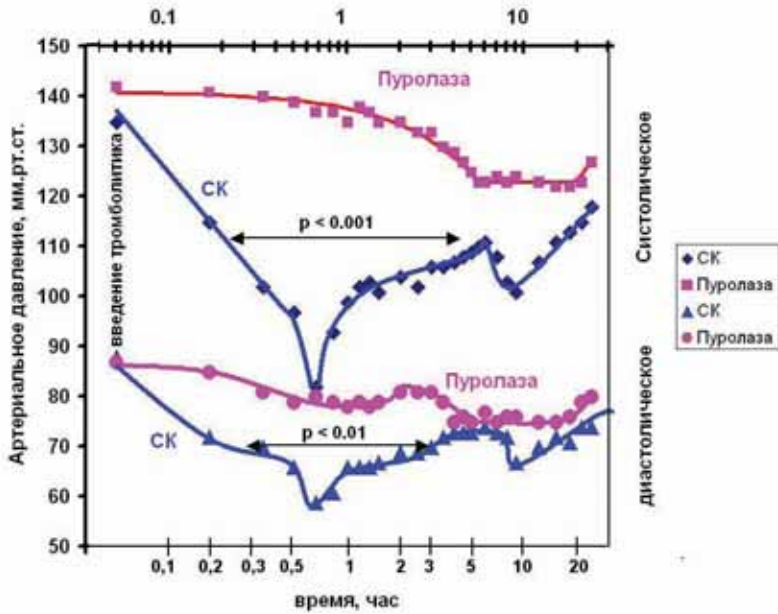


Рис.2. Измерение артериального давления при ТЛТ Пулолазой (8 млн. МЕ) и Стрептокиназой (1,5 млн. МЕ)

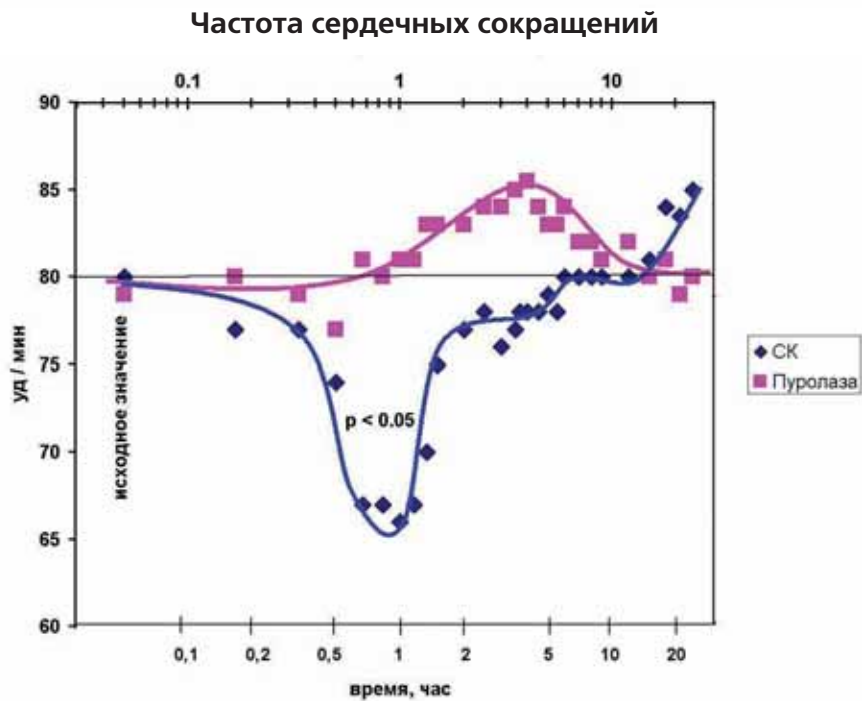


Рис 3. Изменение частоты сердечных сокращений при ТЛТ Пуролазой (8 млн. МЕ) и Стрептокиназой (1,5 млн. МЕ)

### Динамика фибриногена после введения Пуролазы и Стрептокиназы

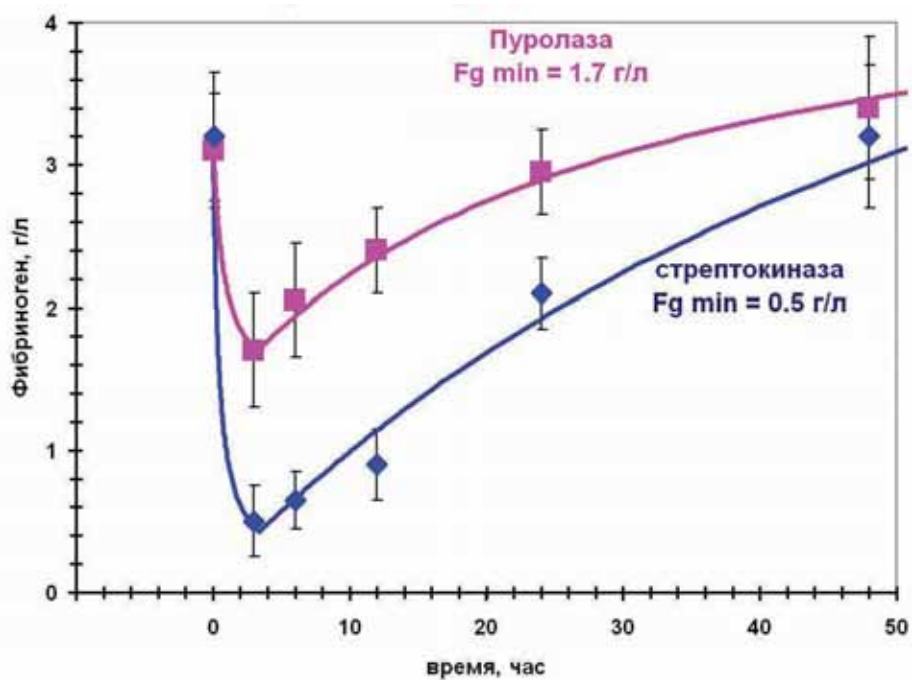


Рис. 4. Динамика фибриногена при введении Пуролазы (8 млн. МЕ) и Стрептокиназы (1,5 млн. МЕ)

### Динамика $\alpha$ 2-антиплазмина, $\alpha$ 2-макроглобулина, антитромбина III, плазминогена и антитрипсина

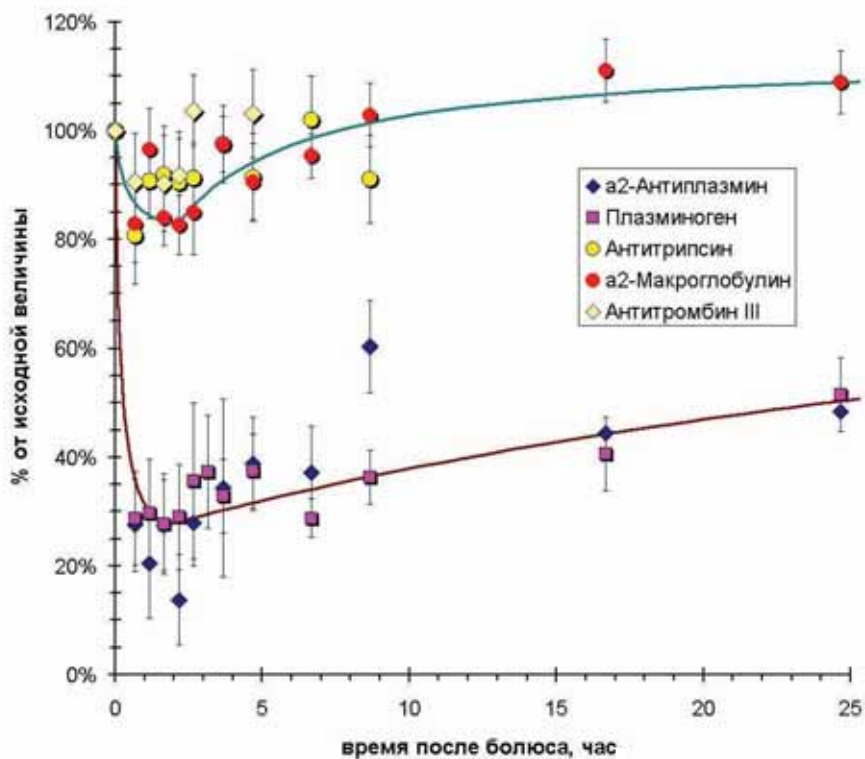


Рис. 5. Динамика  $\alpha$ 2-антиплазмина,  $\alpha$ 2-макроглобулина, антитромбина III, плазминогена и антитрипсина в плазме пациентов с ИМ после введения Пуролазы в дозе 8 млн. МЕ



### АЧТВ, сек

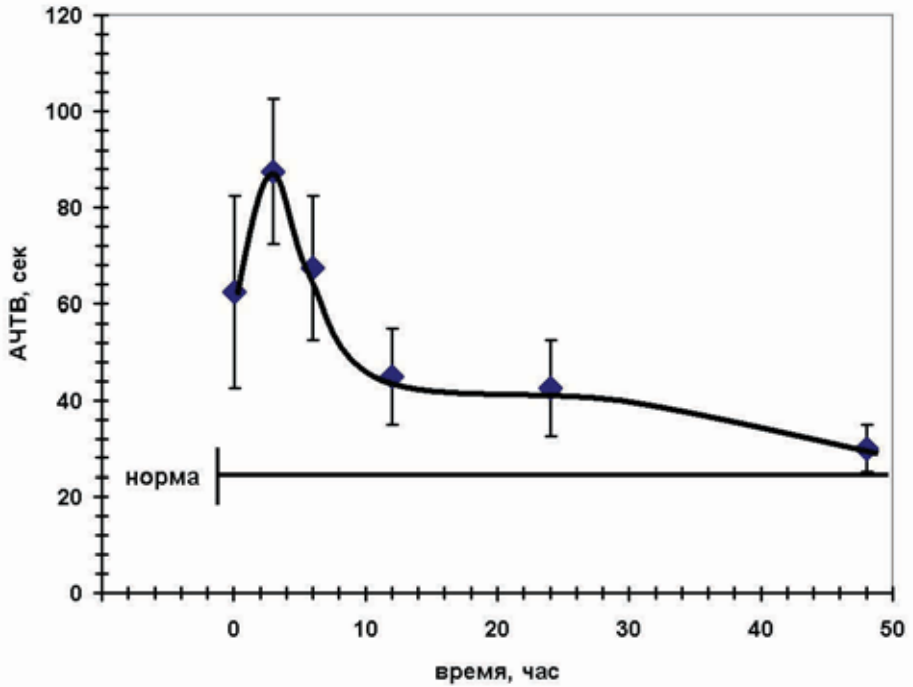


Рис. 6. Динамика АЧТВ после введения Пуролазы при дозе 8 млн. МЕ

## Коронарная реперфузия

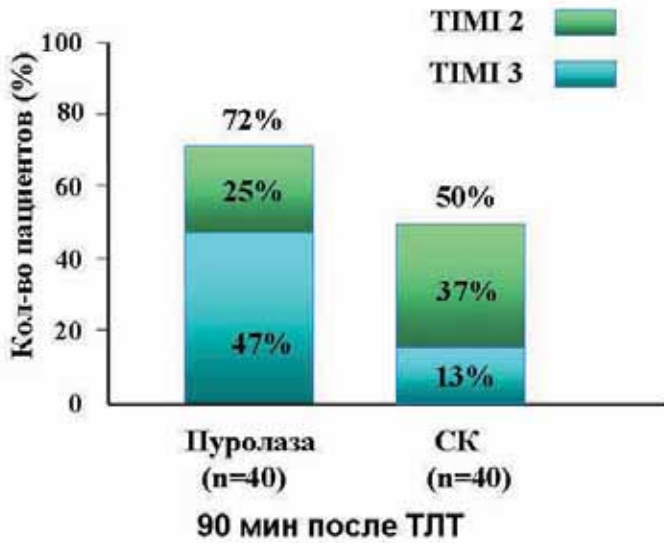


Рис.7. Частота восстановления коронарного кровотока при ТЛТ Пуринолазой и Стрептокиназой через 90 мин после ТЛТ

### Динамика сегмента ST кардиограммы после введения Пуролазы у больных ОИМ с коронарной реперфузией и без реперфузии

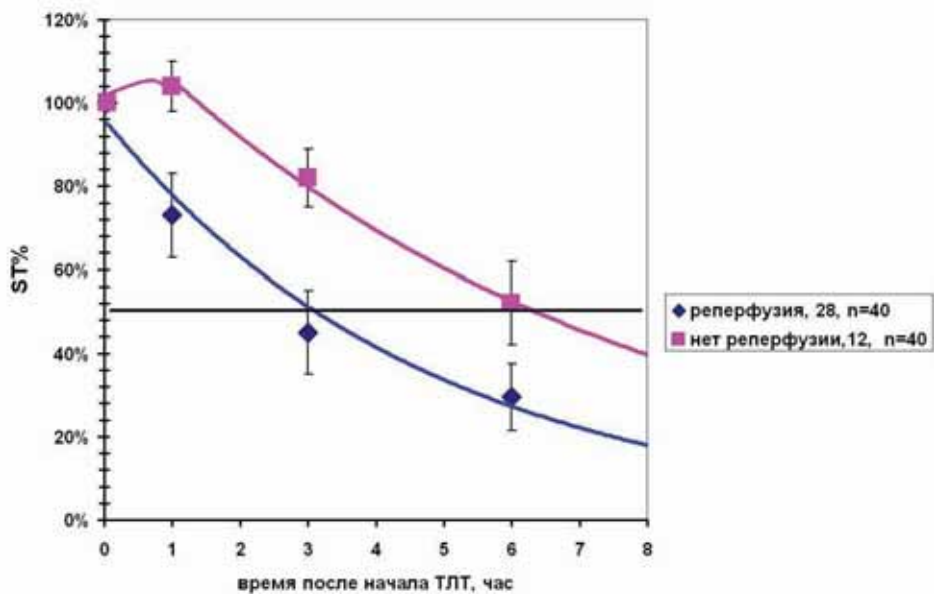


Рис. 8. Динамика сегмента ST после введения Пуролазы у больных ИМ с коронарной реперфузией и без реперфузии

### Динамика КФК при ИМ

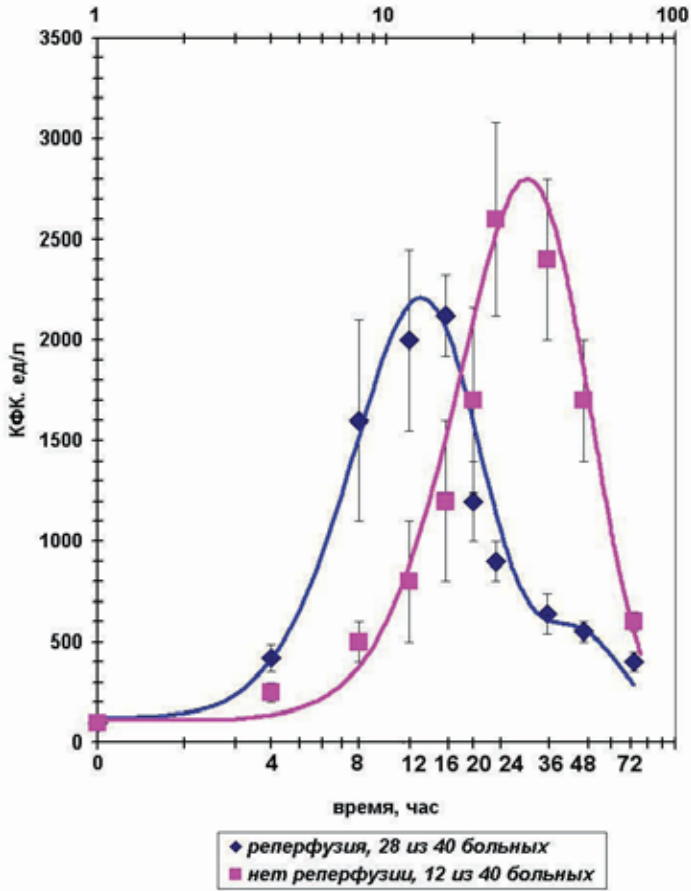


Рис. 9. Динамика КФК у больных ИМ с коронарной реперфузией и без реперфузии

## Динамика показателей клинического анализа крови после введения Пуролазы

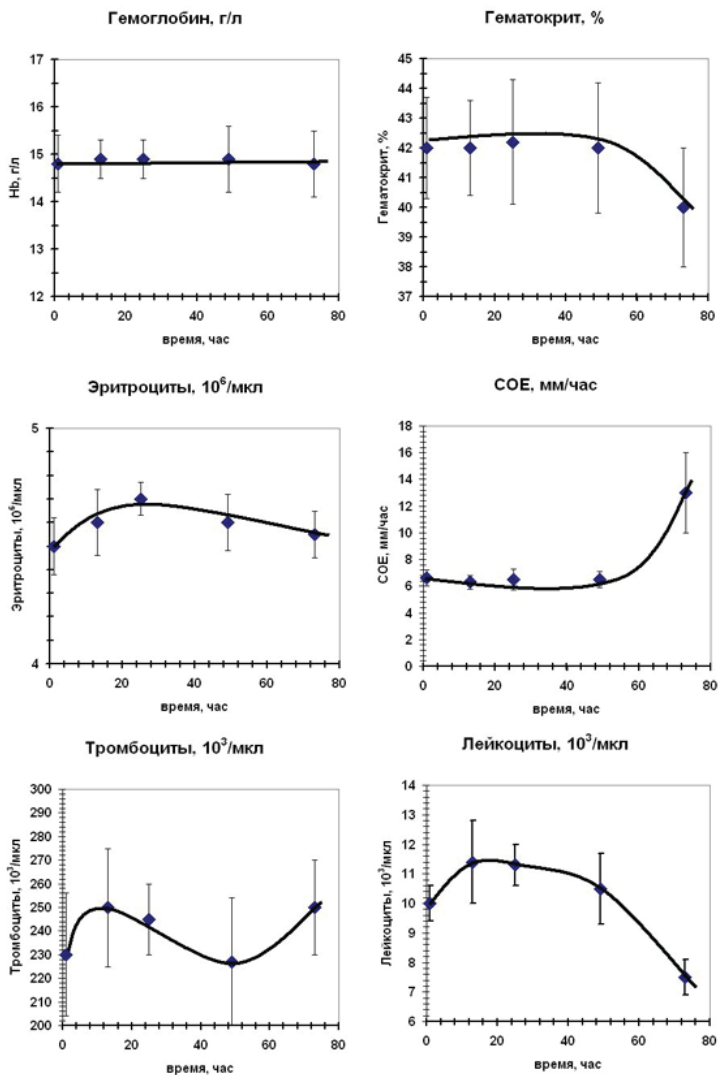
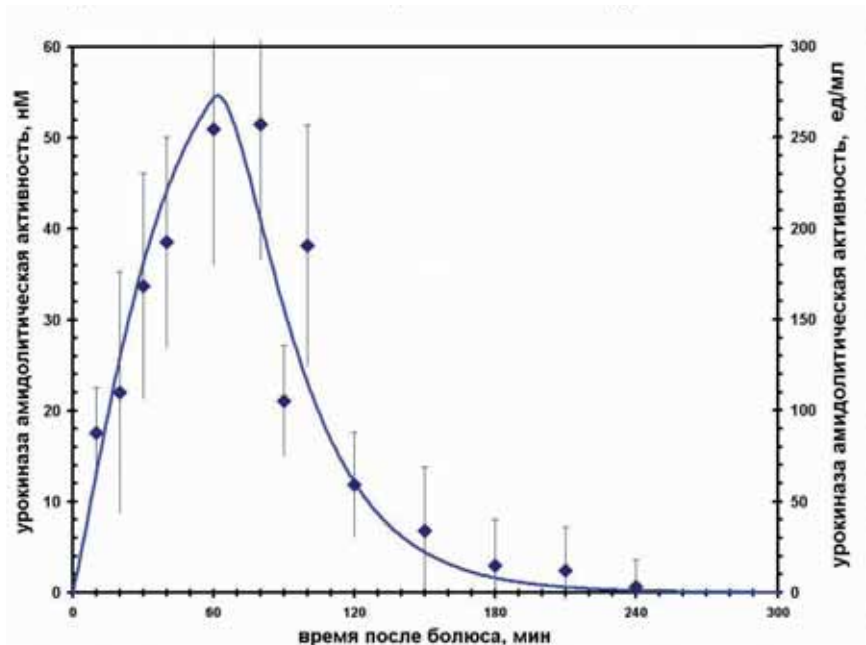


Рис. 10. Динамика показателей клинического анализа крови после введения Пуролазы при дозе 8 млн. МЕ

**Фармакокинетика Пуролазы**  
**Доза 6 млн. МЕ: 2 млн. МЕ болюс + 4 млн. МЕ инфузия 60 мин**  
**n = 12**



*Рис. 11.* Фармакокинетика Пуролазы при дозе 6 млн. МЕ (2 млн. МЕ болюс + 4 млн. МЕ инфузия в течение 60 мин) после окончания болюса и начала инфузии

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## ПРИЛОЖЕНИЕ I

### ИНСТРУКЦИЯ

ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

### ПУРОЛАЗА®

P №000028/01-171011

**Торговое название:** Пуролаза®

**Международное непатентованное или группировочное название:**  
проурокиназа

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

**Состав:** проурокиназа рекомбинантная (содержит натрия хлорида 180 мг) 2 000 000 МЕ.

**Описание:** аморфный порошок или пористая масса белого цвета без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа:** фибринолитическое средство.

**Код АТХ:** B01AD

#### **Фармакологические свойства.**

Рекомбинантный фибрин-специфичный активатор плазминогена урокиназного типа. Действующим началом препарата является фермент проурокиназа рекомбинантная (ПУР), представляющая собой одноцепочечную молекулу с молекулярной массой 46000 Да, состоящую из двух полипептидных цепей-доменов с молекулярными массами 17000 и 29000 Да, которые содержат регуляторную часть и каталитический домен фермента, соответственно, и соединены дисульфидным мостиком. С помощью своей регуляторной части ПУР специфически взаимодействует с фибрин-связанным плазминогеном и катализирует превращение плазминогена в плазмин - протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки (тромбы).

#### **Показания для применения.**

Острый инфаркт миокарда в первые 6 часов от момента развития заболевания (в качестве тромболитического средства).

### **Противопоказания для применения:**

- заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы - гемофилия, тромбоцитопения и т.д.) или состояния с высоким риском развития кровотечений;
- гиперчувствительность к препарату;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4-х недель;
- реанимационные мероприятия, потребовавшие интенсивного непрямого массажа сердца, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин;
- кардиогенный шок (IV класс по Киллипу);
- заболевания печени с выраженными нарушениями системы гемостаза;
- пункция некомпессируемых сосудов (v. subclavia);
- диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- предшествующий геморрагический инсульт;
- систолическое артериальное давление (АД)  $\geq 180$  мм. рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 110$  мм. рт. ст., рефрактерное к лечению;
- подозрение на расслоение аорты;
- септический эндокардит;
- беременность, период лактации;
- детский возраст до 18 лет, так как эффективность и безопасность препарата у данной группы лиц не изучена.

### **Способ применения и дозы.**

#### **Только для внутривенного введения!**

Препарат необходимо вводить как можно раньше в первые 6 часов от момента возникновения клинической симптоматики. Допустимо вводить препарат в период от 6 до 12 часов от момента развития заболевания при наличии соответствующих показаний к тромболитической терапии. Следует учитывать, что эффективность тромболитической терапии в этот период может снижаться.

Рекомендованная общая доза препарата находится в интервале от 70 000 МЕ до 100 000 МЕ на кг массы тела и не должна превышать 100 000 МЕ/кг.

У больных с массой тела от 60 до 85 кг препарат вводят внутривенно в общей дозе 6 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюсно, затем 4 000 000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

У больных с массой тела более 85 кг препарат вводят внутривенно в общей дозе 8 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюсно, затем 6 000 000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

У больных с массой тела менее 60 кг препарат вводят внутривенно



по схеме: 2 000 000 МЕ болюсно, затем в виде инфузии в течение 60 мин, доза которой рассчитывается по формуле:  $100\ 000\ \text{МЕ}/\text{кг} \times [\text{масса тела в кг}]$  минус 2 000 000 МЕ.

#### **Схема введения препарата:**

Содержимое одного флакона (2 000 000 МЕ) растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят болюсно. Для приготовления инфузионного раствора содержимое двух (4 000 000 МЕ) или трех (6 000 000 МЕ) флаконов растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида (по 20 мл на каждый флакон), затем общий объем раствора доводят до 100 мл и вводят внутривенно в течение 60 мин. Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению. Концентрация раствора препарата в 0,9 % растворе натрия хлорида не должна превышать 100 000 МЕ/мл.

#### **Меры предосторожности при применении.**

Введение препарата, как и других тромболитических средств, рекомендуется проводить в условиях, когда имеются в наличии стандартное реанимационное оборудование и соответствующие лекарственные препараты. Наиболее частым осложнением, связанным с применением препарата, является кровотечение. Одновременное применение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов и двойной антитромбоцитарной терапии (250 мг ацетилсалициловой кислоты + 300 мг клопидогрела) увеличивает вероятность развития кровотечений. Поэтому тромболитическое лечение требует тщательного наблюдения за зонами возможного возникновения кровотечения, включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций. Следует избегать применения жестких катетеров, внутримышечных инъекций и пункций некомпрессируемых сосудов.

#### **Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке.**

*Симптомы:* геморрагические осложнения.

*Лечение:* небольшие кровотечения могут быть остановлены без прекращения введения препарата путем временного прекращения инфузии гепарина с дополнительным контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

При возникновении жизнеугрожающих кровотечений, введение препарата следует остановить и назначить свежезамороженную плазму или цельную кровь. При необходимости, для нейтрализации эффекта препарата, можно ввести антифибринолитическое средство, например аминокaproновую или транексамовую кислоту.

### **Побочное действие.**

Кровотечения различной степени тяжести. При развитии местных кровотечений (например, из мест пункций, десен и т.п.), которые являются наиболее частым побочным действием при применении препарата, как правило, дополнительных вмешательств не требуется. При развитии серьезных осложнений - внутренних кровотечений (снижения гемоглобина более чем на 3 г/дл), требуется немедленная остановка введения препарата и при необходимости переливание крови.

При подозрении на развитие геморрагического инсульта необходима срочная консультация невролога и проведение соответствующего обследования (компьютерная томография и др.) и лечения.

Эффективный коронарный тромболитический эффект может сопровождаться возникновением реперфузионной аритмии, которая может потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Введение препарата в терапевтических дозах, как правило, не приводит к снижению АД.

Аллергические реакции при введении препарата, обычно, не наблюдаются или выражены очень слабо. При развитии аллергических реакций применяется общепринятая противоаллергическая терапия. Анафилактические реакции (то есть обусловленные IgE) даже при повторном введении препарата не наблюдались.

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.**

Риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов, непрямых антикоагулянтов, при передозировке гепарина (более 4000 ед) и других препаратов, действующих на свертывающую систему крови.

### **Особые указания.**

Лечение инфаркта миокарда должно проводиться квалифицированными специалистами согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда с обязательным применением антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

Дополнительные рекомендации по применению антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии для увеличения эффективности терапии препаратом Пуролаза®.

Рекомендуется одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и гепарина, которые следует вводить сразу после установления диагноза острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет

160 - 250 мг. В этом случае для быстрого начала действия препарата необходимо использовать таблетку ацетилсалициловой кислоты, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой. Первую дозу обязательно разжевать и дожидаться всасывания ее из полости рта. В последующем рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 - 100 мг в сутки неопределенно долго после перенесенного инфаркта. Клопидогрел используют в нагрузочной дозе 300 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг в сутки на протяжении первых 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Доза гепарина рассчитывается в зависимости от массы тела. Введение гепарина рекомендуется начать с болюса внутривенно из расчета 60 ед/кг, но не более 4000 ед, с последующим инфузионным введением гепарина в течение 24 - 48 часов со скоростью 1000 ед/час под контролем АЧТВ каждые 3 часа до повышения АЧТВ в 2 - 2,5 раза выше исходных значений.

#### **Форма выпуска.**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 000 000 МЕ во флаконах по 50 мл. 1 флакон с инструкцией по применению в пачку из картона.

#### **Срок годности.**

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения.**

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 20 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Условия отпуска из аптек.**

По рецепту.

#### **Наименование, адрес производителя лекарственного препарата.**

ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" Министерства здравоохранения Российской Федерации - Экспериментальное производство медико-биологических препаратов.

Адрес: 121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а,  
тел./факс (499) 149-02-13.

## ПРИЛОЖЕНИЕ II

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ПРИКАЗ

2 августа 2006 г.

№582

### ОБ УТВЕРЖДЕНИИ СТАНДАРТА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В соответствии со ст. 40 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. №5487-1 (Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1993, №33, ст. 1318; Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, №2, ст. 167; 2004, №35, ст. 3607; 2005, №10, ст. 763) приказываю:

1. Утвердить прилагаемый стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда.
2. Рекомендовать руководителям государственных и муниципальных учреждений здравоохранения использовать стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда при оказании скорой медицинской помощи.

*Заместитель Министра*  
**В. СТАРОДУБОВ**

УТВЕРЖДЕНО  
приказом Министерства  
здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
от 02.08.2006 г. №582

## СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

1. Модель пациента:

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: острый инфаркт миокарда

Код по МКБ 10: I21

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Условия оказания: скорая медицинская помощь

### 1.1. ДИАГНОСТИКА

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический	1	1
A01.31.011	Пальпация общетерапевтическая	1	1
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A09.05.199.001	Экспресс-исследование уровня тропонина в крови	1	1
A09.05.006.001	Экспресс-исследование уровня миоглобина в крови	1	1

## 2. Модель пациента:

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: острый инфаркт миокарда

Код по МКБ-10: I21

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: без осложнений

Условия оказания: скорая медицинская помощь

### 2.1. ЛЕЧЕНИЕ ИЗ РАСЧЕТА 30 МИНУТ

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	1	1
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	2
A25.10.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях сердца и перикарда	1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	0,7	1
A11.09.008	Ингаляторное введение лекарственных средств и кислорода	1	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	2
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	2
F05.01.02	Транспортировка пациента службой скорой медицинской помощи вне медицинского учреждения (организации)	1	1

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства		0,8		
		Ацетилсалициловая кислота	1	375 мг	375 мг
	Наркотические анальгетики		0,8		
		Морфин	1	10 мг	20 мг
Средства, влияющие на кровь			1		
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1		
		Алтеплаза	0,1	100 мг	100 мг
		Стрептокиназа	0,1	1500000 Ед	1500000 Ед
		<b>Проурокиназа</b>	<b>0,1</b>	<b>6000000 Ед</b>	<b>6000000 Ед</b>
		Надропарин кальций	0,2	7600 Ед	7600 Ед
		Эноксапарин натрий	0,2	80 мг	80 мг
		Гепарин натрий	0,4	5000 Ед	5000 Ед
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			1		
	Антиангинальные средства		0,7		
		Нитроглицерин	1	0,5 мг	1 мг
	Гипотензивные средства		0,6		
		Пропранолол	1	5 мг	10 мг
	Прочие средства		0,3		
		Этилметилгидроксипиридина сукцинат	1	300 мг	1800 мг

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

### 3. Модель пациента:

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма: острый инфаркт миокарда

Код по МКБ-10: I50.1; R57.0

Фаза: острое состояние

Стадия: первое обращение

Осложнения: левожелудочковая недостаточность;  
кардиогенный шок, аритмия

Условия оказания: скорая медицинская помощь

#### 3.1. ЛЕЧЕНИЕ ИЗ РАСЧЕТА 30 МИНУТ

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	1	1
A02.12.001	Исследование пульса	1	1
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	1
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	4
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	1
A25.10.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях сердца и перикарда	1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	1	1
A11.09.008	Ингаляторное введение лекарственных средств и кислорода	0,8	1
A17.10.001	Электроимпульсное воздействие при патологии сердца и перикарда	0,05	1
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	2
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	2
A05.10.003	Непрерывное мониторирование электрокардиографических данных	1	1
F05.01.02	Транспортировка пациента службой скорой медицинской помощи вне медицинского учреждения (организации)	1	1



Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Наркотические анальгетики		0,8		
		Морфин	1	10 мг	20 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,5		
	Диуретики		1		
		Фуросемид	1	40 мг	80 мг
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			1		
	Антиангинальные средства		0,5		
		Нитроглицерин	1	0,5 мг	5 мг
	Вазопрессорные средства		0,5		
		Добутамин	0,5	20 мг	20 мг
		Допамин	0,5	20 мг	20 мг
	Средства для лечения сердечной недостаточности		0,05		
		Дигоксин	1	0,25 мг	0,25 мг
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			0,1		
	Спазмолитические средства		1		
		Атропин	1	0,5 мг	1 мг
Средства, влияющие на кровь			1		
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1		
		Алтеплаза	0,1	100 мг	100 мг
		Стрептокиназа	0,1	1500000 Ед	1500000 Ед
		<b>Проурокиназа</b>	<b>0,1</b>	<b>6000000 Ед</b>	<b>6000000 Ед</b>
		Надропарин кальций	0,2	7600 Ед	7600 Ед
		Эноксапарин натрий	0,2	80 мг	80 мг
		Гепарин натрий	0,2	5000 Ед	5000 Ед
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			0,1		
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1		
		Натрия хлорид	1	200 мл	200 мл
Прочие средства			0,4		
		Этанол	1	200 мл	200 мл

<\*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<\*> Ориентировочная дневная доза.

<\*\*\*> Эквивалентная курсовая доза.

## ПРИЛОЖЕНИЕ III

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ

### «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ»

*Российские рекомендации, Москва 2007*

## ГЛАВА 9.

### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ КРОНАРНОЙ ПЕРФУЗИИ\***

#### **9.1. ОБЩАЯ КОНЦЕПЦИЯ**

Непосредственной причиной развития ИМпСТ является окклюзия КА, как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих больных является восстановление коронарного кровотока — коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров его повреждения и, в конечном итоге, к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все больные ИМпСТ должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

#### **9.2. ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА ВРЕМЕНИ**

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро, и уже через 4–6 ч от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Поэтому очень важно провести реперфузионную терапию как можно раньше. Только

---

\* Полностью текст данных Рекомендаций опубликован в Приложении к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 2007; 6 (8) и приведен на интернет-сайте ВНОК [www.cardiosite.info](http://www.cardiosite.info) После изменения названия ВНОК полный текст данных рекомендаций размещен на официальном интернет сайте Российского кардиологического общества (РКО) [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч от начала первых симптомов болезни (за исключением особых случаев — см. ниже) достоверно улучшает прогноз. Оптимальные результаты наблюдаются, если реперфузионная терапия проводится в первые 2 ч. Восстановление коронарного кровотока в течение первого часа после начала приступа в ряде случаев предотвращает развитие ИМ или делает размеры очага некроза минимальными (ИМ без образования патологических зубцов Q на ЭКГ).

Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала лечения при использовании любого метода реперфузионной терапии — ТЛТ или ТБА. Особенно жестко эта зависимость прослеживается при ТЛТ, т.к. со временем организующийся тромб хуже поддается разрушению под влиянием фибринолитических препаратов. Считается, что в течение первых 3 ч эффективность ТЛТ приблизительно такая же, как ТБА, однако, в более поздние сроки преимущество за ТБА. Опыт применения реперфузионной терапии позволил выработать временные нормативы: следует стремиться к тому, чтобы ТЛТ начиналась не позднее 30 мин после первого контакта больного ИМпСТ с медицинским персоналом, а ТБА осуществлялась в пределах ближайших 90 мин.

### **9.3. ТЛТ. ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВПОКАЗАНИЯ**

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба. Оно обеспечивается введением препаратов, активирующих эндогенный фибринолиз, что приводит к расщеплению нитей фибрина (фибрино- или тромболитики). При отсутствии противопоказаний ТЛТ следует проводить у больных ИМпСТ, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч, а на ЭКГ отмечается подъем сегмента  $ST \geq 0,1 \text{ mV}$ , как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется блокада ЛНПГ. Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T).

ТЛТ снижает госпитальную летальность в среднем на 21% по сравнению с пациентами, ее не получавшими. Применение ТЛТ позволяет спасти дополнительно 30 жизней на каждую 1 тыс. больных, леченых в первые 6 часов заболевания, и 20 на каждую 1 тыс. в интервале 7 – 12 часов\*.

---

\* Эффективность ТЛТ возрастает почти в 2 раза при комбинации с АСК.

Благоприятное влияние ТЛТ сохраняется, как минимум, на протяжении последующих 20 лет.

Если бригада СМП имеет возможность мониторингового контроля за ритмом сердца и проведения электрической кардиоверсии, ТЛТ следует начать на догоспитальном этапе в машине СМП. При этом сокращение времени задержки до начала лечения в среднем на 1 час позволяет дополнительно снизить вероятность летального исхода в ближайший месяц на 17%.

### **АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТЛТ:**

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- опухоль мозга, первичная и метастазы;
- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- изменение структуры мозговых сосудов, например, артериовенозная мальформация, артериальные аневризмы.

### **ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТЛТ:**

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;
- наличие плохо контролируемой АГ (в момент госпитализации — САД > 180 мм рт.ст., ДАД > 110 мм рт.ст.);
- ишемический инсульт давностью >3 месяцев;
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «Абсолютных противопоказаниях»;
- травматичная или длительная (>10 мин), сердечно-легочная реанимация или обширное оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3 недель;
- недавнее (в течение предыдущих 2–4 недель) внутреннее кровотечение;
- пункция сосуда, не поддающегося прижатию;
- для стрептокиназы — введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
- беременность;
- обострение язвенной болезни;
- прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола больного, сопутствующего СД, АД (если САД <180 мм рт.ст.), ЧСС и перенесенных

ранее ИМ. Степень снижения летальности при ТЛТ зависит от времени ее начала; она более значительна у больных с передним ИМ, у пожилых, у больных с вновь возникшей блокадой ЛНПГ, у пациентов с признаками обширной ишемии по данным ЭКГ.

#### **9.4. ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ**

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Алтеплазу) и его модификацию — Тенектеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (Пуролазу).

*Стрептокиназа* вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30–60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев.

При использовании стрептокиназы, особенно недостаточно очищенных препаратов, может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция, вплоть до шока. Стрептокиназа — чужеродный для организма белок, ее введение вызывает выработку антител. Это делает повторное ее использование позже 5 дней и в последующие годы неэффективным и даже опасным. Стрептокиназа относится к, так называемым, нефибринспецифичным тромболитикам. Она приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в общем кровотоке, чем фибринспецифичные (обладающие сродством к фибрину тромба) препараты.

Преимущество рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и его производных, а также Пуролазы заключается в отсутствии антигенности, что позволяет повторно вводить препараты в любое время, как только в этом появляется необходимость, и в тропности к фибрину тромба, что повышает частоту восстановления коронарного кровотока при их использовании до 70%.

*Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Алтеплаза)* вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Доза препарата 1 мг/кг МТ (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин (общая продолжительность инфузии 1,5 часа).

Отличие *Тенектеплазы* от Алтеплазы в том, что более длительный период полувыведения из организма позволяет использовать препарат в виде однократного болюса, что особенно удобно при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка определяется МТ больного: 30 мг при

МТ <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70 – 80 кг; 45 мг при 80 – 90 кг и 50 мг при МТ >90 кг.

*Пулолаза* вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс + инфузия». Болюс составляет 2000000 МЕ; последующая инфузия 4000000 МЕ в течение 30 – 60 мин.

## **9.5. СОПУТСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ**

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМпСТ, присоединение АСК (нагрузочная доза 250 мг *per os* с последующим приемом 75 – 160 мг 1 раз в сутки) и *клопидогрела* (первая доза *per os* у больных не старше 75 лет 300 мг, в остальных случаях 75 мг; поддерживающая доза 75 мг 1 раз в сутки) улучшает прогноз.

Применение НФГ рекомендуется у больных, получающих фибринспецифические тромболитические препараты. Пациентам, которые получают стрептокиназу, НФГ вводится при высоком риске тромбозов и ТЭ (при обширном и/или переднем ИМ, наличии тромба в полости ЛЖ, предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, ФП или ТП, выраженной СН, указании на ТЭ в анамнезе, тромбозе вен ног и таза). В последнее время наблюдается тенденция к использованию гепарина у всех больных ИМпСТ, получающих лечение стрептокиназой.

В/в инфузия НФГ осуществляется в течение 48 ч (инфузия может быть более длительной у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА). Первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч). В последующем дозу НФГ подбирают, ориентируясь на значения АЧТВ, которое должно превышать ВГН для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза. АЧТВ следует определять через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата, а затем через 6 часов после каждого изменения дозы.

*Эноксапарин*, не влияя на частоту реперфузии КА, снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий по сравнению с НФГ. Первую дозу эноксапарина (в/в болюсом в дозе 30 мг) следует ввести перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (первая доза через 15 мин после в/в введения) до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. У лиц  $\geq 75$  лет для профилактики геморрагического инсульта в/в болюс эноксапарина не вводится, а доза уменьшается до 0,75

мг/кг. Уменьшается доза препарата и при почечной недостаточности.

*Фондапаринукс* повышает эффективность лечения ИМпСТ при ТЛТ с помощью стрептокиназы и может с успехом применяться при повышенной опасности геморрагических осложнений и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Первую дозу препарата 2,5 мг следует ввести в/в перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится п/к в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки в течение госпитализации, но не более 8 дней.

## **9.6. ОСЛОЖНЕНИЯ ТЛТ**

Наиболее частое осложнение ТЛТ — кровотечения (большие и малые), а самое тяжелое из них — геморрагический инсульт, который наблюдается на фоне ТЛТ у 1,2% больных (при частоте в контрольной группе 0,8%). К ФР геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую МТ (<70 кг), САД >170 мм рт.ст. На фоне использования тканевого активатора плазминогена геморрагический инсульт развивается чаще, чем при терапии стрептокиназой. Риск кровотечения возрастает в зависимости от увеличения количества вышеперечисленных факторов (от 1 до 4). Вероятность геморрагического инсульта повышается при сочетанном применении стрептокиназы и НФГ. Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4—13%. Он более значителен у лиц >75 лет, у женщин, при МТ <70 кг, а также на фоне передозировки антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений — места пункции сосудов, однако нередко развиваются и внутренние кровотечения — из желудочно-кишечного тракта, почек. Иногда кровь изливается забрюшинно — в паранефральную клетчатку и по ходу подвздошно-поясничной мышцы. Все эти факторы должны учитываться при решении вопроса о проведении ТЛТ у больных с относительными противопоказаниями. При прочих равных условиях, чем больше относительных противопоказаний к проведению ТЛТ, тем выше вероятность кровотечений и тем больше оснований для восстановления коронарного кровотока с помощью ТБА. Следует помнить, что появление неврологической симптоматики в первые 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, бывает следствием внутричерепного кровоизлияния, и поэтому прием антикоагулянтов, тромболитических и антитромбоцитарных средств должен быть немедленно прекращен. Тактика обследования и лечения больного согласуется с неврологом. Необходимо стабилизировать состояние больного, в частности с помощью введения свежзамороженной плазмы, протаминсульфата, тромбоцитарной массы, криопреципитата. Таков же подход к лечению и других кровотечений.

Критерии тяжести кровотоков, предложенные группами TIMI и GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries) представлены в *Приложении 8*.

## **9.7. ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА**

Для диагностики состояния кровотока по КА, используют прямой — КАГ и косвенные методы. КАГ — наиболее точный метод диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления (оценка степени коронарного кровотока по критериям TIMI представлена в *Приложении 9*). Важное преимущество КАГ — возможность детальной оценки коронарной анатомии и выработка оптимальной тактики последующего лечения. Очевидный минус — методическая сложность, опасность развития осложнений.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов — контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T. Более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST >50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ с 90% вероятностью свидетельствует о реперфузии. По другим критериям о восстановлении коронарной перфузии и ее степени судят через 90 мин от начала лечения по выраженности снижения сегмента ST (на 30%, 50% и 70% от исходного). При раннем наступлении полноценной реперфузии вольтаж зубцов R может остаться сохранным, поражение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ минимальным, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда незначительным (т.н. «абортный» ИМ). Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии — свидетельство спонтанного разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМпST (реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда и пр.) дают менее четкие результаты. Контроль динамики ЭКГ дает более точную, чем КАГ, информацию о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны и, в частности, позволяет судить о развитии феномена «no-reflow».



## **9.8. РЕПЕРFUЗИОННЫЙ СИНДРОМ. ФЕНОМЕН «NO-REFLOW»**

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардальным артериям у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается неполностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым «реперфузионным» повреждением миокарда. При реперфузионной терапии (ТЛТ и ТБА) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов, перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушением функции и морфологии эндотелия, активируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспаление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению нормальной циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено методом сцинтиграфии миокарда с радиоактивными изотопами и некоторыми другими) и, соответственно, функции миокарда. Этот феномен в англоязычной литературе получил название «no-reflow». Вероятность развития осложнений, в первую очередь СН, а также прогноз для жизни у этих больных примерно такой же, как у больных, у которых не происходит восстановления кровотока по магистральным коронарным сосудам. ЭКГ отражение феномена «no-reflow» — отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям TIMI 2–3 ст.) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда. Эффективные методы борьбы с реперфузионным повреждением миокарда и феноменом «no-reflow» не разработаны, но известно, что они менее выражены при раннем восстановлении коронарного кровотока.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 8. КЛАССИФИКАЦИИ ТЯЖЕСТИ КРОВОТЕЧЕНИЙ

<b>Критерии группы TIMI*</b>	
Большие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутричерепные кровотечения.</li> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 5</math> г/дл или Ht на <math>\geq 15\%</math>.</li> <li>• Тампонада сердца.</li> <li>• Смерть от кровотечения.</li> </ul>
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на <math>\geq 3</math> г/дл или Ht на <math>\geq 10\%</math>.</li> <li>• Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на <math>\geq 4</math> г/дл или Ht на <math>\geq 2\%</math>.</li> </ul>
Минимальные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%.</li> </ul>
<b>Критерии группы GUSTO</b>	
Тяжелые или угрожающие жизни кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутричерепные кровотечения.</li> <li>• Кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства.</li> </ul>
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики.</li> </ul>
Легкие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечения, не удовлетворяющие критериям тяжелых и умеренно тяжелых</li> </ul>

**Примечания.** По данным разных источников критерии тяжести кровотечений несколько различаются;

\* если проводилось переливание крови, то оценка степени снижения уровней Hb и Ht должна проводиться следующим образом:

$A \text{ Hb (г/дл)} = [\text{исходный Hb} - \text{Hb после трансфузии}] + [\text{количество единиц перелитой крови}]$ ;

$A \text{ Ht (\%)} = [\text{исходный Ht} - \text{Ht после трансфузии}] + [\text{количество единиц перелитой крови} \cdot 3]$ .

## ПРИЛОЖЕНИЕ 9. СТЕПЕНЬ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ПО КРИТЕРИЯМ TIMI

3 ст. (нормальная коронарная перфузия)	Антеградный кровоток и вымывание контраста дистальнее места обструкции не отличаются от таковых в неповрежденном сосуде.
2 ст. (неполная коронарная перфузия)	Полное контрастирование КА дистальнее места обструкции, однако, отмечается задержка заполнения дистального русла и/или замедление вымывания контраста.
1 ст. (минимальная коронарная перфузия)	Контраст «просачивается» дистальнее места обструкции, однако дальше не поступает. Заполнение дистального русла отсутствует.
0 ст. (отсутствие перфузии)	Отсутствие антеградного поступления контраста после окклюзии.

## ПРИЛОЖЕНИЕ IV

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### ПРИКАЗ

11 июня 2010 г.

№ 445н

### ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ТРЕБОВАНИЙ К КОМПЛЕКТАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ИЗДЕЛИЯМИ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ УКЛАДКИ ВЫЕЗДНОЙ БРИГАДЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В соответствии с пунктом 5.2.100.90 Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. N 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, N 28, ст. 2898; 2005, N 2, ст. 162; 2006, N 19, ст. 2080; 2008, N 11, ст. 1036; N 15, ст. 1555; N 23, ст. 2713; N 42, ст. 4825; N 46, ст. 5337; N 48, ст. 5618; 2009, N 2, ст. 244; N 3, ст. 378; N 6, ст. 738; N 12, ст. 1427; ст. 1434; N 33, ст. 4083; ст. 4088; N 43, ст. 5064; N 45, ст. 5350; 2010, N 4, ст. 394; N 11, ст. 1225) и в целях совершенствования организации оказания скорой медицинской помощи населению Российской Федерации, приказываю:

1. Утвердить состав медицинской укладки выездной бригады скорой медицинской помощи согласно приложению.

*Министр*  
**Т. ГОЛИКОВА**

**СОСТАВ МЕДИЦИНСКОЙ УКЛАДКИ ВЫЕЗДНОЙ БРИГАДЫ  
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**1. Лекарственные средства**

Лекарственные средства 1	Лекарственные формы 2
1.28. Активаторы фибринолиза	
Алтеплаза	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
<b>Проурокиназа</b>	<b>Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения</b>

# ПРИЛОЖЕНИЕ V

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ФОНД "ЗДОРОВЬЕ"

ФЕДЕРАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
(ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА)

Под редакцией  
А.Г. Чучалина (главный редактор),  
Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова

*Выпуск XII, Москва 2011*

## ГЛАВА 2.2.10.3. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА\*

Фибринолитические средства (активаторы плазминогена) способствуют переходу циркулирующего в крови неактивного белка плазминогена в активный фермент плазмин, вызывающий лизис фибрина и разрушение тромба. Плазмин вызывает также разрушение фибриногена и других белковых ФСК, что приводит к увеличению риска развития геморрагических осложнений.

### **Стрептокиназа (*streptokinase*)**

Фибринолитик; высокоочищенный белковый препарат активатора плазминогена, вырабатываемого  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы С. В крови стрептокиназа образует с плазминогеном комплекс, переводящий оставшийся плазминоген в плазмин; не обладает фибриноспецифичностью.

**Показания.** Острый ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ<sup>а</sup>; тяжелая ТЭЛА<sup>б</sup>; отдельные случаи тромбоза глубоких вен.

**Противопоказания.** *Абсолютные:* ГЧ; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ИИ в предшествующие 6 мес; повреждение или новообразование ЦНС; тяжелая травма или оперативное вмешательство (<10 сут); повреждение головы (<3 нед); желудочно-кишечное кровотечение (< 1 мес); подозрение на расслаивающую аневризму аорты; продолжающееся

---

\* Полностью текст данного Руководства опубликован в отдельном издании, подготовленном Фондом "Здоровье": Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. - М.: "Эхо", 2011. Издание распространяется ЗАО РИЦ "Человек и лекарство" ([www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)).

кровотечение; геморрагический диатез. *Относительные*: преходящее НМК (<6 мес); прием НА; Б и 1 нед после родов; пункция сосудов, не поддающихся прижатию; рефрактерная АГ; тяжелая ПсН; инфекционный эндокардит; острая пептическая язва.

**Побочные эффекты.** Чаще всего тошнота, рвота, кровотечение. При лечении острого ИМ может возникнуть реперфузионная аритмия. При появлении АрГ обычно достаточно поднять ноги больного, снизить скорость инф. либо временно остановить инф. тромболитика; в отдельных случаях может потребоваться в/в инф. жидкости и вазопрессорных средств. Кровотечения чаще всего ограничиваются местами инъекций, но возможно развитие внутричерепных и иных тяжелых геморрагических осложнений. Серьезное кровотечение требует прекращения введ. тромболитика, а в ряде случаев - введ. ФСК и СЗП. Возможны АР, боль в спине.

**Предостережения.** Риск кровотечения увеличивается при пункции несжимаемых сосудов или инвазивных вмешательствах, наружном сдавлении грудной клетки, Б, аневризме брюшного отдела аорты, диабетической ретинопатии (незначительная вероятность кровоизлияния в сетчатку), недавнем или продолжающемся использовании антикоагулянтов. ПочН и/или Пен, БА, перенесенная стрептококковая инфекция, предшествующее лечение стрептокиназой (>5 сут назад), возраст старше 75 лет, сочетанное применение с другими антитромботическими средствами увеличивает риск геморрагических осложнений.

**Дозы и применение.** *Острый ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ*: в/в инф. 1,5 млн. МЕ в течение 30-60 мин. Используют в сочетании с АСК и клопидогрелом; возможно одновременное применение антикоагулянтов прямого действия (см. разд. 2.1.4.1). *ТЭЛА*: в/в 250 тыс. МЕ за 30 мин, затем 100 тыс. МЕ/ч в течение 12-24 ч (при отсутствии эффекта возможно продолжить инф. до 72 ч) или в/в инф. 1,5 млн. МЕ в течение 2 ч. Одновременное введение НФГ не рекомендуется.

**Стрептокиназа** (*Белмегпрепараты РУП*, Беларусь); лиоф. д/приг. р-ра для в/в и в/а введ. (флак.), 750 и 1500 тыс. МЕ.

## **Алтеплаза (*alteplase*) [I]**

Фибринолитик; рекомбинантный препарат человеческого тканевого активатора плазминогена; *при системном* введ. избирательно активирован плазминоген, адсорбированный на фибрине, и вызывает фибриноспецифичный тромболитический эффект без выраженного снижения  $S_{\text{тб}}$  фибриногена.

**Показания.** Острый ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ<sup>А</sup>, тяжелая ТЭЛА<sup>Б</sup>, первые 3 ч острого ИИ у тщательно отобранных больных<sup>А</sup>.

**Противопоказания, побочные эффекты, предостережения, взаимодействия.** См. "Стрептокиназа"; в отличие от стрептокиназы алтеплаза не антигенна и может использоваться повторно.

**Дозы и применение.** *Острый ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ*: 15 мг в/в болюсно, затем в/в инф. 0,75 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 30 мин, далее инф. 0,5 мг/кг (максимально 35 мг) в течение 60 мин; ВРД 1 мг/кг (максимально 100 мг). Используют в сочетании с АСК, клопидогрелом и антикоагулянтами прямого действия (см. разд. 2.1.4.1). *ТЭЛА*: в/в 10 мг в течение 1-2 мин, затем в/в

инф. 90 мг в течение 2 ч или в/в введ. 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) в течение 15 мин. Одновременное введ. НФГ не обязательно. *Первые 3 ч ИИ:* в/в 0,9 мг/кг (максимально 90 мг), первые 10% дозы болюсно, остальное инфузионно за 60 мин. Одновременное применение АСК и антикоагулянтов противопоказано.

**Актилизе** (*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG*, Германия); лиоф. д/приг. р-ра д/инф. (флак.), 50 мг.

## **Проурокиназа (*prourokinase*) [I]**

Фибринолитик; фибриноспецифичный активатор плазминогена.

**Показания.** Острый ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ<sup>А</sup>.

**Противопоказания, побочные эффекты, предостережения, взаимодействие.** См. "Алтеплаза".

**Дозы и применение.** *Острый ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ:* в/в болюсно 2 млн. МЕ, затем 4 млн. МЕ в течение 30-60 мин; используют в сочетании с АСК, клопидогрелом и НФГ (см. разд. 2.1.5.1).

**Пуролаза (Россия);** лиоф. д/приг. р-ра для в/в введ. (флак.), 2 млн МЕ.

## **Тенектеплаза (*tenecteplase*)**

Фибринолитик; рекомбинантный препарат человеческого тканевого активатора плазминогена с наиболее выраженной фибриноспецифичностью и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

**Показания.** Острый ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ<sup>А</sup>.

**Противопоказания, побочные эффекты, предостережения, взаимодействие.** См. "Алтеплаза"; исключить КГ в течение 1 сут после введ. препарата.

**Дозы и применение.** В/в болюсно за 5-10 с 30 мг при МТ < 60 кг, 35 мг - 60 < 70 кг, 40 мг - при МТ 70 < 80 кг, 45 мг - при МТ 80 < 90 кг, 50 мг - при МТ ≥ 90 кг; ВРД 50 мг. Используют в сочетании с АСК, клопидогрелом и антикоагулянтами прямого действия (см. разд. 2.1.4.1).

**Метализе** (*Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG*, Германия); лиоф. д/приг. р-ра для в/в введ. (флак.), 30, 40 и 50 мг.

## **Урокиназа (*urokinase*)**

Фибринолитик; прямой активатор плазминогена, не обладает фибриноспецифичностью.

**Показания.** Тяжелая ТЭЛА<sup>В</sup>, отдельные случаи тромбоза глубоких вен; тромботическая окклюзия периферических артерий; блокирование шунтов фибриновыми сгустками при гемодиализе.

**Противопоказания, побочные эффекты, предостережения, взаимодействие.** См. "Стрептокиназа"; в отличие от стрептокиназы урокиназа не антигенна и может быть использована повторно.

**Дозы и применение.** ТЭЛА: в/в 4400 МЕ/кг в течение 10 мин, затем 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч или 3 млн. МЕ за 2 ч. Одновременное введ. НФГ не рекомендуется.

**Урокиназа медак** (*Green Cross Corporation [Yongin-shi]*, Южная Корея); лиоф. д/приг. р-ра д/инф. (флак.), 10, 50, 100 и 500 тыс. МЕ.