ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

FIBRINOLYTIC AGENTS AND THEIR INTERACTION WITH ANTICOAGULANTS IN VARIOUS REGIMENS OF THROMBOLYTIC THERAPY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

УДК 615.036.8

DOI: 10.24411/2658-4964-2021-10360

Евсеев Владислав Сергеевич, студент, 3 курс, институт стоматологии, Самарский Государственный Медицинский Университет Россия, г. Самара

Волина Анастасия Евгеньевна, студентка, 3 курс, институт профилактической медицины Самарский Государственный Медицинский Университет, Россия, г. Самара

Булатова Маргарита Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева Россия, г. Самара

Evseev Vladislav Sergeevich, vlad.evseev.2000@inbox.ru

Volina Anastasia Evgenievna, n-volina@bk.ru

Bulatova Margarita Viktorovna

Аннотация

Статья посвящена фибринолитическим средствам в целом, а также отдельные представители данной группы: их краткая характеристика, фармакологическое действие, способы применения и дозировки лекарственных препаратов и самое

главное- лекарственное взаимодействие между представителями различных фармакологических групп. Совместное применение фибринолитических средств и антикоагулянтов при использовании различных режимов тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Сравнение новых агрессивных тромболитических стратегий со стандартными тромболитическими режимами при лечении острого инфаркта миокарда. Относительная эффективность стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена, а также роль внутривенного введения по сравнению с подкожным гепарином в качестве дополнительной терапии при остром инфаркте миокарда

Summary

The article is devoted to fibrinolytic agents in general, as well as individual representatives of this group: their brief characteristics, pharmacological action, methods of application and dosage of drugs and, most importantly, drug interactions between representatives of various pharmacological groups. Combined use of fibrinolytic agents and anticoagulants when using various modes of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Comparison of new aggressive thrombolytic strategies with standard thrombolytic regimens in the treatment of acute myocardial infarction. The relative efficacy of streptokinase and tissue plasminogen activator and the roles of intravenous as compared with subcutaneous heparin as adjunctive therapy in acute myocardial infarction

Ключевые слова: фибринолитические средства, антикоагулянты, гепарин, стрептокиназа, тромболитическая терапия, острый инфаркт миокарда, аспирин, тканевый активатор плазминогена.

Keywords: fibrinolytic agents, anticoagulants, heparin, streptokinase, thrombolytic therapy, acute myocardial infarction, aspirin, tissue plasminogen activator.

Фибринолитическими средствами называют лекарственные средства, которые способствуют растворению внутрисосудистых тромбов, а также средства, применяемые при тромбозах вен и артерий и тромбоэмболии легочной артерии.

Фибринолитические лекарственные средства подразделяют на препараты, которые:

- обладают прямым фибринолитическим действием (ораза, трихолизин, фибринолизин и др.);
- растворяют тромб за счет активации плазминогена (урокиназа, стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена, проурокиназа, ацилированный комплекс плазминоген-арептокиназа — активатор плазминогена, стрептодеказа);
- направлены на стимулирование образования протеинов фибринолитической системы (анаболические стероиды, никотиновая кислота и др.).

Среди фибринолитиков прямого действия на практике отечественные врачи в большинстве случаев применяют фибринолизин, получаемый из плазмы человеческой крови. Однако по эффективности данный препарат сильно уступает другим фибринолитическим средствам, активирующим плазминоген, следствием чего в современных условиях наиболее широкое применение нашли такие препараты, как «Урокеназа» и «Стрептокиназа».

Стрептокиназа (Streptokinase) по клинико- фармакологической группе относится к тромболитикам- тканевым активаторам плазминогена. По фармако-терапевтической группе является фибринолитическим средством, фармакокинетика которого составляет: Начальный $T_{1/2}$- 13-23 мин, конечный- 83 мин. Стрептокиназа не метаболизируется.

По фармакологическому действию препарат «Стрептокиназа» представляет собой производное белковой структуры, молекулярная масса которой около 50 тыс. дальтон, продуцируемый некоторыми штаммами стрептококка.

При соединении с плазминогеном стрептокиназа образует комплекс, активирующий переход плазминогена крови или кровяного сгустка в плазмин (фибринолизин) - протеолитический фермент, растворяющий волокна фибрина в кровяных сгустках и тромбах, вызывающий деградацию фибриногена и плазменных протеинов, в т.ч. факторов свертывания V и VII.

По своей сути стрептокиназа является слабым стрептококковым антигеном, из-за чего при ее введение внутривенным путем с большой вероятностью произойдет нейтрализация ее циркулирующими антигенами. Чтобы достичь состояния фибринолиза необходимо введение избыточного количества препарат стрептокиназы, которое понадобится для нейтрализации антител.

Режимы применения препарата в клинических условиях

В современных клинических условиях выделяют несколько режимов применения препарата стрептокиназа. Ее можно вводить как капельно внутривенно, так и внутриартериально, но только в особенных случаях.

При использовании стрептокиназы на начально этапе лечения, ее доза равняется 250 тыс. МЕ, которую разводят в 50 мл. изотонического раствора хлорида натрия. После чего в течении 30 минут раствор вводят капельно внутривенно со скоростью 30 капель в минуту. Данная доза обычно вызывает начало лизиса (растворения) тромба.

После чего продолжают введение стрептокиназы, но уже в дозе равной 100 тыс. МЕ в час общей продолжительностью от 16 до 18 часов. Далее, лечение проводят с применением препарата гепарина и антикоагулянтов непрямого действия.

В случаях, когда имеют место быть обширные венозные и артериальные тромбозы применяют методику длительного введения препарата «стрептокиназы»

Внутриартериальное введение стрептокиназы применяют в остром периоде инфаркта миокарда, где начальная доза препарата составляет 20 000 МЕ; далее используют поддерживающую терапию - 2000-4000 МЕ в минуту в течение 30-90 минут.

Во всех случаях введение стрептокиназы следует начинать как можно раньше, так как лучший эффект наблюдается при воздействии на свежеобразованные тромбы.

Лечение стрептокиназой проводят под контролем тромбинового времени (показателя свертываемости крови) и содержания в крови фибриногена (одного из факторов свертываемости крови).

Показаниями для использования активных веществ препарата «Стрептокиназа» являются: острый инфаркт миокарда (сроком до 24 ч), тромбоэмболия легочной артерии и ветвей легочной артерии. Тромбоз и тромбоэмболия артерий (острый, подострый, хронический тромбоз периферических артерий, хронический облитерирующий эндартериит, облитерация артериовенозного шунта), окклюзия центральных сосудов сетчатки с давностью менее 6-8 ч (артерии), менее 10 дней (вены); тромбоз артерий вследствие диагностических или терапевтических процедур у детей, тромбозы сосудов при катетеризации у новорожденных. Тромбоз вен внутренних органов, тромбоз глубоких вен конечностей (давностью менее 14 дней) и таза. Ретромбоз после операций на сосудах. Тромбоз гемодиализного шунта. Тромбоз при протезировании сердечных клапанов. Промывание в/в катетеров (в т.ч. для гемодиализа). Моно- или комбинированная терапия стенокардии покоя при остром инфаркте миокарда.

Противопоказаниями к использованию препарата «Стрептокиназа» является: повышенная чувствительность к активным веществам препарата «Стрептокиназа»; кровотечения, геморрагический диатез, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, воспалительные заболевания толстой кишки, недавние множественные ранения, аневризма, опухоли с наклонностью к кровотечениям, опухоли головного мозга или метастазы в ЦНС, артериальная гипертензия (АД более 200/110 мм рт.ст.), диабетическая ретинопатия, острый панкреатит, эндокардит, перикардит, митральные пороки сердца с мерцанием предсердий, туберкулез (активная форма), каверны легких, сепсис, септический тромбоз, послеоперационный период (8-12 послеоперационных дней, 3-6 недель после расширенных хирургических вмешательств, 8 недель после нейрохирургических операций), недавняя биопсия внутренних органов, 4 недели после транслюмбальной артериографии, 3 месяца после острого геморрагического

инсульта; первые 18 недель беременности; патология беременности, связанная с повышенным риском развития кровотечения, недавние роды (в течение 10 дней) или искусственное прерывание беременности; постоянный катетер мочевого пузыря.

С осторожностью данный препарат нужно применять при: печеночной/почечной недостаточности, бронхиальной астме, перенесенной стрептококковой инфекции (включая ревматизм), бронхоэктатической болезни с кровохарканьем, расширении вен пищевода, недавнем назначении антикоагулянтов, состоянии после сердечно-легочной реанимации (в т.ч. непрямой массаж сердца), ИВЛ, нефроуролитиазе, меноррагии, менструальном периоде, предшествующем лечении стрептокиназой (от 5 дней до 1 года), пожилом возрасте (старше 75 лет).

Лекарственное взаимодействие препарата «Стрептокиназа» при одновременном применении с гепарином, производными кумарина, дипиридамолом, декстранами, ацетилсалициловой кислотой значительно потенцирует действие стрептокиназы.

Однако, препарат несовместим с плазмозаменяющими лекарственными средствами - гидроксиэтилкрахмалом или декстраном.

Фибринолитические средства и их взаимодействие с антикоагулянтами при различных режимах тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда

Непосредственной причиной возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) является острая тромботическая окклюзия коронарной артерии (КА). Восстановление кровотока по окклюзированной КА ведет к спасению ишемизированного миокарда и его функциональному восстановлению [1]. Один из наиболее значимых методов восстановления кровотока – тромболитическая терапия (ТЛТ), суть которой состоит в разрушении нитей фибрина, составляющих основу коронарного тромба.

При лечении острого инфаркта миокарда назначают препарат стрептокиназу в дозировке 1.5 млн. ЕД, предварительно разведя в 100 мл

изотонического раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы. После, раствор вводится капельно внутривенно в течение 30-60 минут.

Однако существуют данные, которые подтверждают эффективность использования препаратов стрептокиназы в более низких дозах нежели рекомендованных. Такие дозы ниже в два раза обычных- 750 тыс. ЕД.

Также, рационально назначение аспирина пациентам с острым инфарктом миокарда после тромболитической терапии, что является рекомендацией во многих руководствах, и подтверждено с помощью исследования ISIS-2 (International study of infarct survival-2), результатом которого стало- аспирин в комбинации со стрептокиназой снижает летальность на 42%.

Что касается назначения антикоагулянтной терапии после использования тромболитической терапии стрептокиназой в среде кардиологов нет единого ответа, поскольку стрептокиназа является фибринонеспецифичным препаратом, и при ее применении в большом количестве образуются продукты деградации фибрина и фибриногена, которые связывают высвободившийся тромбин и обладают антикоагуляционными свойствами.

Итогом является необязательное использование антикоагулянта, гепарина после тромболитической терапии стрептокиназой.

Рассматривается возможность как подкожного (п/к) введения гепарина после тромболитической терапии стрептокиназой, так и внутривенного (в/в) капельного введения. В исследовании GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries-1) Годовая смертность оставалась в пользу ускорения TPA (9,1%) по сравнению со стрептокиназой при подкожном введении гепарина (10,1%, P = 0,011) и стрептокиназой при внутривенном введении гепарина (10,1%, P = 0,009). Комбинированная терапия привела к промежуточной годичной смертности (9,9%); этот результат был статистически неотличим от результата со стрептокиназой (P = 0,47), но незначительно отличался от результата с ускоренной TPA (P = 0,05). **Годовые** результаты продемонстрировали спасение 10 жизней на 1000 пациентов, получавших ускоренную TPA по сравнению со стрептокиназой и подкожным или

внутривенным гепарином. Комбинированная тромболитическая терапия имела промежуточный эффект, но не давала преимущества перед ускоренным лечением только TPA.

Было показано, что присоединение п/к или в/в введения гепарина к тромболитической терапии стрептокиназой, практически не улучшало прогноза (на 1 %).

Характеристики пациентов

В период с 27 декабря 1990 г. по 22 февраля 1993 г. в исследование был включен 41 021 пациент. Несбалансированность количества пациентов, которым назначали стрептокиназу и подкожный гепарин, отражает небольшую задержку с началом исследования в этой группе во время исследования. Не было различий в исходных характеристиках между четырьмя группами лечения. Время от появления симптомов до лечения, хотя и не являлось исходной переменной, различалось между группами (P <0,001); это было на пять минут больше для группы, получавшей комбинированную стрептокиназу и t-PA, из-за большего времени, необходимого для подготовки и начала этой схемы лечения. Диагноз острого инфаркта миокарда был подтвержден не менее чем у 97% пациентов в каждой группе.

Изучаемые лекарства и схемы их применения

Степень соблюдения случайно назначенных тромболитических схем составляла от 97 до 98 процентов для всех четырех групп. В каждой группе начальная доза аспирина давалась 97 процентам пациентов, а пероральный аспирин вводился впоследствии примерно 93 процентам, без существенных различий между группами лечения. В трех группах, которым назначалось внутривенное введение гепарина, 99,5 процента пациентов получали эту терапию в первый день госпитализации, а 86 процентов получали не менее 40 часов непрерывного внутривенного введения гепарина в течение первых 48 часов. Среднее время активации частичного тромбопластина через 12 часов в группах, назначенных для стрептокиназы и внутривенного гепарина, ускоренного t-PA и внутривенного гепарина и комбинации t-PA и стрептокиназы с внутривенным

гепарином, составляло 82, 72 и 83 секунды, соответственно. ; через 24 часа соответствующие значения составили 62, 63 и 62 секунды. Эти данные демонстрируют, что целевое значение антикоагуляции in vitro было достигнуто по крайней мере у половины пациентов, которым назначалось внутривенное введение гепарина в течение первых 24 часов. Несоблюдение режима подкожной терапии гепарином, определяемое как отказ от начала этого режима в первые 24 часа, наблюдалось у 11 процентов пациентов, чаще в США (14 процентов), чем в других странах (7 процентов). В целом, 36% пациентов в этой группе получали гепарин внутривенно в какой-то момент во время госпитализации. Преобладающей причиной перехода на внутривенное введение гепарина была рецидивирующая ишемия у более чем 60 процентов пациентов.

Бета-адреноблокаторы вводились внутривенно 46 процентам пациентов и перорально - 71 процентам. Профилактический лидокаин был назначен 18 процентам пациентов, блокатор кальциевых каналов - 31 проценту, препараты дигиталиса - 14 процентам, другие инотропные агенты - 19 процентам, внутривенный нитроглицерин - 77 процентам и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента - 21. процентов.

Основные клинические результаты

Данные об основных конечных точках суммированы для четырех групп лечения (Таблица 1). Что касается 30-дневной смертности, не было значительных различий между группами стрептокиназы (P = 0,731). Было отмечено значительное снижение смертности при ускоренном t-PA по сравнению с двумя стратегиями стрептокиназы (10 спасенных жизней на 1000 пролеченных пациентов; снижение риска 14 процентов; 95-процентный доверительный интервал от 5,9 до 21,3; P = 0,001). Кроме того, сравнение группы ускоренного t-PA отдельно с каждой группой стрептокиназы продемонстрировало значительное снижение смертности (t-PA по сравнению со стрептокиназой с подкожным гепарином, P = 0,009; t-PA по сравнению со стрептокиназой с внутривенным гепарином, P = 0,003) . Не было различий в смертности между комбинированной стратегией с использованием t-PA и стрептокиназы и двумя стратегиями,

включающими монотерапию стрептокиназой (снижение риска, 4 процента; 95-процентный доверительный интервал, от -4,2 до 12,2; P = 0,352). Наблюдалась значительная разница в 30-дневной смертности между ускоренным t-PA и комбинированной терапией (6,3 против 7,0 процентов; снижение риска 10 процентов; 95-процентный доверительный интервал от 0,8 до 19,2; P = 0,04). Как показано в (Таблице 1), были сходные статистически значимые различия между ускоренным t-PA и каждой из стратегий стрептокиназы в отношении комбинированных конечных точек смертности и инсульта. На (Графике 1) данные о смертности нанесены на график с актуарным анализом для 30-дневной конечной точки.

Таблица 1.

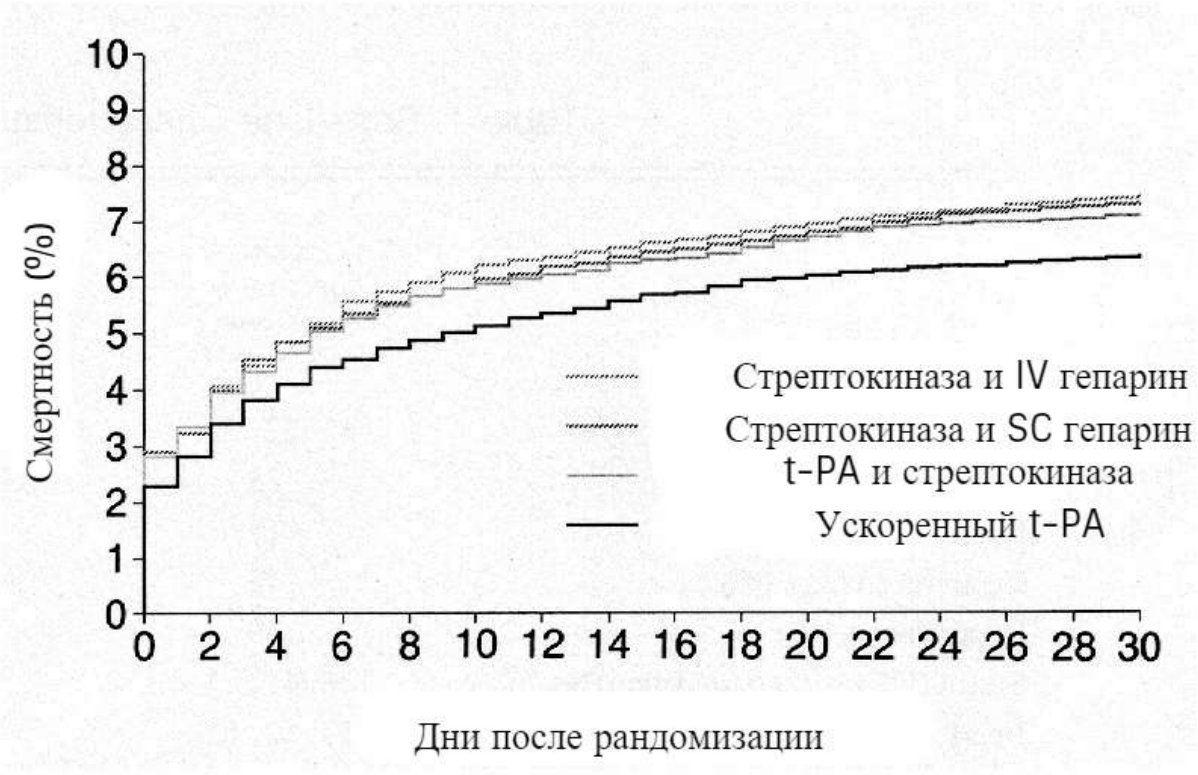
Таблица 1. Основные клинические результаты.

Исходы	Стрептокиназа и подкожный гепарин (N=9796)	Стрептокиназа и внутривенный гепарин (N=10,377)	Ускоренный t-PA и внутривенный гепарин (N=10,344)	Оба тромболитических агента и внутривенный гепарин (N=10,328)	Значение P, ускоренная t-PA против обеих групп стрептокиназы
24- часовая смертность	2.8	2.9	2.3	2.8	0.005
30- дневная смертность	7.2	7.4	6.3	7.0	0.001
Или нефатальный инсульт	7.9	8.2	7.2	7.9	0.006
Или нефатальный геморрагический инсульт	7.4	7.6	6.6	7.4	0.004
Или нефатальный инвалидизирующий инсульт	7.7	7.9	6.9	7.6	0.006

Показано преимущество в группе ускоренного t-PA по сравнению с любой группой стрептокиназы в отношении снижения смертности и комбинированной конечной точки смерти или инсульта, приводящего к инвалидности (График 2). Было значительное снижение риска этой комбинированной конечной точки с ускоренным t-PA по сравнению с двумя стратегиями стрептокиназы вместе (P = 0,006) и по сравнению с каждой группой стрептокиназы отдельно (t-PA против стрептокиназы с подкожным гепарином, P = 0,03; t-PA против стрептокиназы при внутривенном введении гепарина, P = 0,01).

График 1.

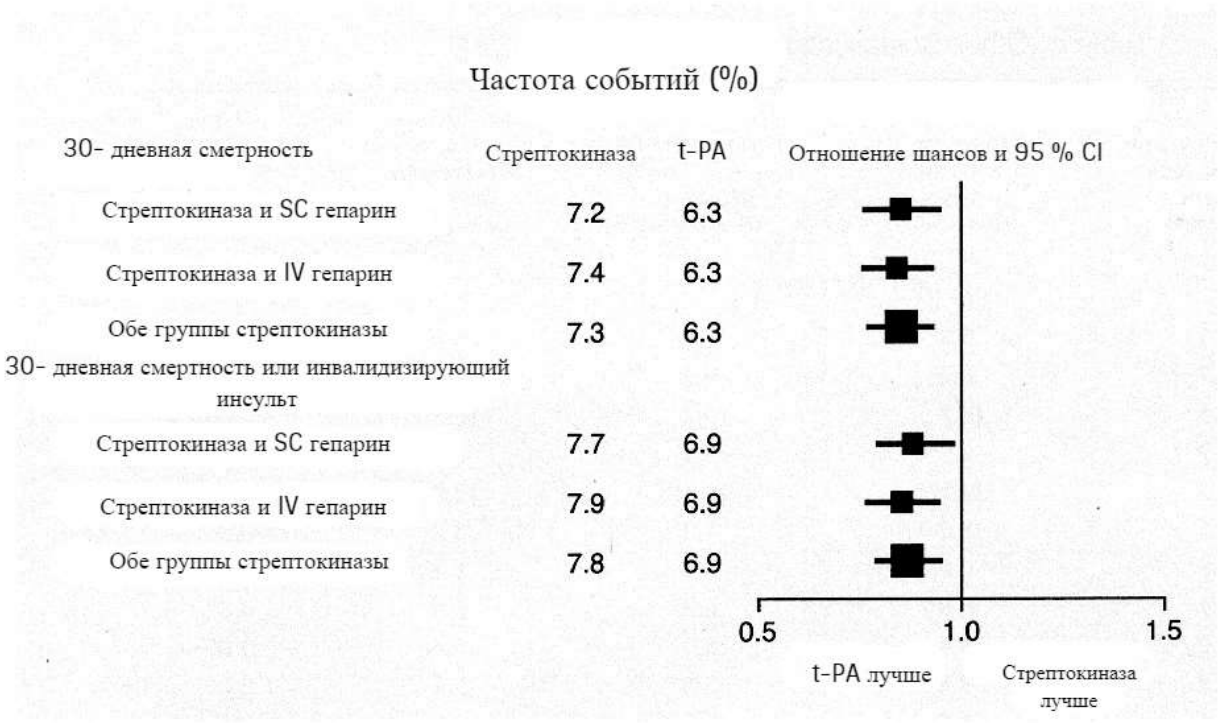
График1. Смертность в четырех группах за 30 дней.



Группа, получавшая ускоренное лечение t-PA, имела более низкую смертность, чем две группы стрептокиназы (P = 0,001) и чем каждая отдельная группа лечения: стрептокиназа и подкожный (SC) гепарин (P = 0,009), стрептокиназа и внутривенный (IV) гепарин (P = 0,003), а также t-PA и стрептокиназа в сочетании с гепарином внутривенно (P = 0,04).

График 2.

График 2. Отношения шансов и 95-процентный доверительный интервал (ДИ) для снижения смертности и чистой выгоды, определяемой как снижение смертности и инсульта, в группе, получавшей ускоренный t-PA по сравнению с группой стрептокиназы.



Группа, получавшая ускоренное лечение t-PA, имела более низкую смертность, чем две группы стрептокиназы (P = 0,001) и чем каждая отдельная группа лечения: стрептокиназа и подкожный (SC) гепарин (P = 0,009), стрептокиназа и внутривенный (IV) гепарин (P = 0,003), а также t-PA и стрептокиназа в сочетании с гепарином внутривенно (P = 0,04).

Осложнения инсульта и кровотечения

Данные по инсультам разбиты в зависимости от наличия или отсутствия кровотечения показывают приблизительное превышение 2 геморрагических инсультов на 1000 пациентов, получавших t-PA (абсолютное превышение, 0,2 процента), по сравнению со стрептокиназой (P = 0,03) и превышение 4 геморрагических инсульта на 1000 для комбинации тромболитических средств (P <0,001) (Таблица 2). Что касается всех инсультов, было превышение примерно 2 на 1000 в группе ускоренного t-PA (P = 0,09) и более чем на 3 на 1000 в группе комбинированной терапии (P = 0,02). Частота других кровотечений или индексов была более благоприятной при ускоренном t-PA, чем при других видах лечения. Хотя различия между группами в надирном гематокрите во время госпитализации были статистически значимыми, величина различий клинически была небольшой.

Таблица 2.

Таблица 2. Частота осложнений, связанных с инсультом и кровотечением.

События	Стрептокиназа и подкожный гепарин	Стрептокиназа и внутривенный гепарин	Ускоренный t-PA и внутривенный гепарин	Оба тромболитических агента и внутривенный гепарин	Значение P, ускоренный t-PA против обеих групп стрептокиназы
Инсульт	**N = 9709**	**N = 10,314**	**N = 10,268**	**N = 10,248**	
			% пациентов		
Все типы	1.22	1.40	1.55	1.64	0.09
Геморрагический	0.49	0.54	0.72	0.94	0.03
Негеморрагический	0.53	0.65	0.64	0.53	0.57
С преобразованием в геморрагический	0.04	0.05	0.06	0.08	0.62
Неизвестные типы	0.15	0.16	0.13	0.10	0.54
Кровотечение	**N = 8663**	**N = 9249**	**N = 9222**	**N = 9184**	
			% пациентов		
Тяжелые или угрожающие жизни	0.3	0.5	0.4	0.6	0.31
Умеренные	5.6	5.8	5.1	5.6	0.04
Умеренные или хуже	5.8	6.3	5.4	6.1	0.02
Единицы переливания					
0	89	88	90	88	
1-2	5	6	5	6	<0.001
3-4	3	3	3	3	
больше или равно 5	3	3	2	3	
Самый низкий гематокрит-средний (25й, 75й процентиль)	37 (33, 41)	37 (32, 41)	37 (33, 41)	37 (32, 41)	<0.001

Клинические исходы, отличные от смертности и инсульта

В группе ускоренного t-PA отмечалась стойкая картина меньшего количества осложнений, особенно в отношении аллергических реакций, клинических показателей дисфункции левого желудочка и аритмий (Таблица 3). Не наблюдалось различий в частоте осложнений, отражающих рецидивную ишемию, включая повторный инфаркт. Использование процедур коронарной реваскуляризации было одинаковым в четырех группах лечения (ангиопластика у 15 процентов пациентов и операция шунтирования у 9 процентов). Процедуры лечения аритмии или сердечной недостаточности использовались реже у пациентов, получавших ускоренный t-PA.

Таблица 3.

Таблица 3. Прочие осложнения.

Осложнения	Стрептокиназа и подкожный гепарин (N=8669)	Стрептокиназа и внутривенный гепарин (N=9260)	Ускоренный t-PA и внутривенный гепарин (N=9235)	Оба тромболитических агента и внутривенный гепарин (N=9193)	Значение P, ускоренный t-PA против обеих групп стрептокиназы
	% пациентов				
Аллергические реакции	5.7	5.8	1.6	5.4	<0.001
Анафилаксия	0.7	0.6	0.2	0.6	<0.001
Хроническая сердечная недостаточность	17.5	16.8	15.2	16.8	<0.001
Кардиогенный шок	6.9	6.3	5.1	6.1	<0.001
Устойчивая гипотензия	13.3	12.5	10.1	12.4	<0.001
Атриовентрикулярная блокада	9.5	8.7	7.3	8.4	<0.001
Устойчивая желудочковая тахикардия	6.8	6.5	5.6	6.1	0.001
Фибрилляция желудочков	7.1	6.9	6.3	6.9	0.02
Асистолия	6.0	6.4	5.3	6.4	0.003
Фибрилляция предсердий или трепетание	9.9	9.8	8.6	9.1	0.001
Повторный инфаркт	3.4	4.0	4.0	4.0	0.26
Рецидивирующая ишемия	19.9	19.6	19.0	18.8	0.14
Острая митральная регургитация	1.6	2.6	1.3	1.4	0.11
Дефект межжелудочковой перегородки	0.5	0.4	0.4	0.6	0.59

Обсуждение

Результаты показывают, что тромболитическая стратегия, состоящая из ускоренного t-PA с внутривенным введением гепарина, превосходила оба режима стрептокиназы в снижении смертности и достижении чистой клинической пользы, определяемой выживаемостью без инсульта, приводящего к инвалидности. По сравнению со схемами лечения стрептокиназой, t-PA привел к фактической пользе в виде спасения 10 дополнительных жизней на 1000 пролеченных пациентов или предотвращения смерти и инвалидизирующего инсульта у 9 пациентов на 1000 пролеченных. Также наблюдалось значительное снижение уровня смертности при ускорении t-PA по сравнению с комбинированным режимом, включающим как t-PA, так и стрептокиназу. Превосходство ускоренного лечения t-PA было статистически устойчивым во всех сравнениях предварительно определенных подгрупп. Несмотря на то, что этот режим был связан с небольшим избытком инсультов, конечные точки выживания без инсульта, выживания без инсульта с инвалидностью и выживания без нефатального геморрагического инсульта - все продемонстрировало чистое преимущество этого подхода к лечению перед любым режимом стрептокиназы.

Литература

1. Харкевич, Д.А. Фармакология: учебник / Д.А. Харкевич. – 10-е издание, исправлено, переработано и дополнено – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с. : ил.
2. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые для лечения сердечно- сосудистых заболеваний. Часть III. Кардиология 1996; 3: 82-94.
3. Гнездилова Н.Ю. Сопоставление эффективности и последствий различных методов тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда. Н.Ю. Гнездилова, Т.В. Хлевчук, И.Н. Бокарев. VII Национальная конференция. Новое в изучении патогенеза, диагностике, профилактике и лечении патологии гемостаза. Под ред. проф. И.Н. Бокарева и проф. В.А. Макарова. Москва 2002; 43-4.
4. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic –strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
5. Справочник Видаль: сайт акционерного общества «Видаль Рус». [Электронный ресурс]. URL: https://www.vidal.ru/ (дата обращения: 23.05.2021).
6. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. Circulation. 1996 Sep 15;94(6):1233-8.

Literature

1. Kharkevich, D.A. Pharmacology: textbook / D.A. Kharkevich. - 10th edition, corrected, revised and supplemented - M.: GEOTAR-Media, 2010. - 752 c.
2. Sidorenko B.A., Preobrazhensky D.V. Antithrombotic drugs used to treat cardiovascular diseases. Part III. Cardiology 1996; 3: 82-94.
3. Gnezdilova N.Yu. Comparison of the effectiveness and consequences of various methods of thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction. N.Yu.

Gnezdilova, T.V. Khlevchuk, I.N. Bokarev. VII National Conference. New in the study of pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of hemostasis pathology. Ed. prof. I.N. Bokarev and prof. V.A. Makarov. Moscow 2002; 43-4.

4. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic –strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
5. Directory Vidal: site of the joint-stock company "Vidal Rus". [Electronic resource]. URL: https://www.vidal.ru/ (date of access: 23.05.2021).
6. Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A, Simoons ML, Simes RJ, Lee KL, Topol EJ. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. Circulation. 1996 Sep 15;94(6):1233-8.