

Влияние различных режимов тромболитической терапии стрептокиназой при остром инфаркте миокарда на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза

Я.Л. Габинский, С.Г. Калинина

Клинический центр «Кардиология». Екатеринбург, Россия

The effects of various streptokinase thrombolysis regimens on coagulation hemostasis and fibrinolysis in acute myocardial infarction

Ya.L. Gabinsky, S.G. Kalinina

Clinical Center «Cardiology». Yekaterinburg, Russia

Цель. Изучить влияние различных вариантов тромболитической терапии (ТЛТ) стрептокиназой и последующей антитромботической терапии (АТТ) на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза, обосновать возможность применения сниженных доз стрептокиназы в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы. 56 больным ОИМ стрептокиназа была введена по стандартной методике в дозе 1,5 млн. ЕД, 61 пациенту препарат вводили в сниженной дозе – 750 тыс. ЕД. После тромболитической терапии в каждой группе больных при последующей АТТ использовали различные способы. В каждой группе исследовались параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза до ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 суток после ТЛТ.

Результаты. Сниженные дозы стрептокиназы вызывают изменения коагуляционного гемостаза и фибринолиза, схожие с воздействием стандартных доз. Отсутствуют преимущества какого-либо вида АТТ после проведения тромболитической терапии стрептокиназой при ОИМ.

Заключение. Целесообразно у больных ОИМ при ТЛТ использовать сниженные дозы стрептокиназы. После ТЛТ стрептокиназой оправдано назначение только аспирина.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, стрептокиназа, коагуляционный гемостаз, фибринолиз.

Aim. To study effects of various streptokinase thrombolytic therapy (TLT) and following antithrombotic therapy variants on coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters; to prove the opportunity to use reduced streptokinase doses in acute myocardial infarction (AMI) treatment.

Material and methods. In total, 56 AMI patients received standard streptokinase dose, 1 500 000 U; 61 patients received reduced streptokinase dose, 750 000 U. In each group, thrombolysis was followed by various antithrombotic regimens. In all participants, coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters were measured before TLT, 3 hours, 5, 10, and 20 days later.

Results. Reduced streptokinase dose influenced coagulation hemostasis and fibrinolysis parameters similar to standard dose. No benefits for any special post-thrombolysis antithrombotic therapy regimen were registered in AMI patients.

Conclusion. In AMI patients, reduced streptokinase doses could be used for TLT. After TLT, aspirin monotherapy can be recommended.

Key words: Acute myocardial infarction, streptokinase, coagulation hemostasis, fibrinolysis.

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

© Коллектив авторов, 2006
Тел.: (343) 257-06-27
Факс: (343) 257-06-27
e-mail: Lana.K@inbox.ru

кровотока – тромболитическая терапия (ТЛТ), суть которой состоит в разрушении нитей фибрина, составляющих основу коронарного тромба [2]. Если ТЛТ применяется в первые часы заболевания, удается спасти дополнительно 50-60 жизней на 1 тыс. больных [3].

Одним из первых описанных тромболитических препаратов стрептокиназа (СК) [4]. В конце 50-х годов прошлого века были получены высокоочищенные препараты СК, началось их применение в клинике, открывшее эру ТЛТ [5]. В настоящее время применение СК для ТЛТ широко распространено [6]. Всемирная Организация Здравоохранения включила СК в список обязательных для назначения лекарств [7]. В мире выполнено много клинических исследований и мета-анализов, которые доказали снижение летальности при применении СК по сравнению с плацебо [8-11]. СК – не прямой активатор плазминогена; одноцепочечный пептид с молекулярной массой 47000Д, который вырабатывается из культуры В-гемолитического стрептококка [12]. СК – неферментный белок, образующий комплекс с плазминогеном, который играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин [13]. Низкая цена препарата в сочетании с хорошей терапевтической эффективностью обуславливает его широкое применение [14,15]. В России самым распространенным препаратом для ТЛТ является СК [3]. В странах Европы в 75% случаев тромболитическим препаратом также служит СК [16].

При лечении ОИМ СК назначается в дозе 1,5 млн. ЕД. Препарат разводится в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводится в течение 30-60 минут внутривенно (в/в) капельно [17]. Но существуют данные о достаточной эффективности более низких, чем обычно рекомендуемых доз СК [12]. Опубликованы результаты успешного применения сниженных вдвое (750 тыс. ЕД) доз СК [18,19].

Назначение аспирина больным ОИМ после ТЛТ СК рекомендовано во всех руководствах [20]. Согласно данным исследования ISIS-2 (International study of infarct survival-2), аспирин в комбинации со СК снижает летальность на 42% [21].

В вопросе назначения антикоагулянтной терапии после тромболитической СК в среде кардиологов нет единодушия. СК является фиб-

ринонеспецифичным препаратом, и при ее применении в большом количестве образуются продукты деградации фибрина и фибриногена, которые связывают высвободившийся тромбин и обладают антикоагуляционными свойствами. Именно это делает необязательным использование гепарина после терапии СК [22]. Рассматривается возможность как подкожного (п/к) введения гепарина после терапии СК [2,23], так и в/в капельного введения [17]. В исследовании GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries-1) было показано, что присоединение п/к или в/в введения гепарина к терапии СК, не улучшало прогноза [24].

Цель работы – изучить влияние различных вариантов ТЛТ СК и последующей антитромботической терапии (АТТ) на показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза, обобщить возможность применения сниженных доз СК в лечении ОИМ.

Материалы и методы

В клиническое исследование включены результаты обследования 117 больных, находившихся на лечении в клинике «Клинического центра «Кардиология» г. Екатеринбурга.

В исследование включены больные ОИМ в возрасте 27-87 лет (средний возраст больных $57,1 \pm 2,2$), из них – 91 мужчина, 26 женщин. ТЛТ проводилась по общепринятым показаниям, продолжительность ангинозного приступа у больных, включенных в исследование, не > 12 часов.

Для ТЛТ использовали препарат «стрептокиназа» производства АО «Белмедпрепараты», Республика Беларусь. При поступлении в клинику больные были рандомизированы в две группы. Исследование было открытым, контролируемым методом параллельного сравнения групп.

В I группу были включены 56 больных, из которых было 15 женщин (26,8%) и 41 мужчина (73,2%), в возрасте 28-79 лет (средний возраст $57,7 \pm 3,3$), которым СК вводилась по стандартной методике: 1,5 млн. ЕД СК вводили на 100 мл физиологического раствора в течение 60 минут в/в капельно.

II группу составил 61 больной, из которых женщин было 11 (18%), мужчин – 50 (82%), в возрасте 28-80 лет (средний возраст $55,3 \pm 3,3$). Пациентам II группы СК вводили «быстрым» методом: 750 тыс. ЕД СК вводили на 20 мл изотонического раствора в/в струйно в течение 10-15 минут.

В I группе от 0 до 3 часов СК получили 38 больных (67,9%); от 4 до 6 часов – 11 (19,6%); от 7 до 9 часов – 6 (10,7%); от 10 до 12 часов – 1 больной (1,8%). Во II группе от 0 до 3 часов от начала болевого приступа СК была введена 44 больным (72,1%); от 4 до 6 часов – 12 (19,7%); от 7 до 9 часов – 4 (6,6%); а от 9 до 12 часов – 1 больному (1,6%).

В I группе ИМ переднебоковой локализации составили 48,2%, во II – 45%, ИМ задней стенки диагностированы у 46,4% больных I группы и у 53,3% – II; циркулярные ОИМ в I группе составили 5,4%, во второй – 1,7%. Первичные ИМ диагностировался 83,9% у больных I группы, 80% у больных во II.

После выполнения тромболиза в каждой группе больных последующую АТТ проводили различными методами, и больные каждой из групп были рандомизированы в три подгруппы (таблица 1). Аспирин в дозе 325 мг/сут. при поступлении и 125 мг/сут. все последующие дни пребывания в стационаре назначали всем больным. Из больных I группы 16 пациентов получали только аспирин (IA подгруппа), из пациентов II группы только аспирин получали 17 больных (IIA подгруппа).

После ТЛТ гепарин капельно в течение 2 суток по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), согласно номограмме для поддержания АЧТВ на уровне 50-70 сек, получали 20 больных I группы (IB подгруппа) и 20 пациентов II группы (IIB подгруппа).

Гепарин после ТЛТ в поддерживающей профилактической дозе 7,5 тыс. ЕД 2 раза в сутки п/к без контроля времени свертывания крови сразу после тромболиза и в течение 5-7 дней назначали 20 больным I группы (IC подгруппа) и 24 пациентам II группы (IIC подгруппа). Использовали гепарин производства фирмы «Б. Браун Мельзунтен АГ», Германия.

В каждой группе исследовались параметры коагуляционного гемостаза – уровень фибриногена, АЧТВ и параметры активности фибринолитической системы – ХП-А зависимый фибринолиз, до ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки от проведения ТЛТ.

Результаты и обсуждение

Изменение содержания фибриногена при различных режимах ТЛТ

Через 3 часа после ТЛТ СК наблюдается резкое снижение фибриногена в плазме крови в I и II группах; уровень его на этот момент времени составил $0,6 \pm 0,4$ г/л в I и $0,5 \pm 0,4$ г/л во II, различие с исходными показателями достоверно ($p < 0,001$) и продолжает нарастать.

К 5 суткам его концентрация значительно превысила исходные величины и достигла значений $4,5 \pm 0,4$ г/л в I группе ($p < 0,01$) и $5,0 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,001$) во II группе. К 10 суткам в обеих группах содержание фибриногена продолжает повышаться; пиковые значения пришлось на 10 сутки в обеих группах, но к 20 суткам его уровень уже заметно снизился, приближаясь к исходному: $4,1 \pm 0,3$ и $4,0 \pm 0,3$ г/л соответственно (таблица 2 и график 1).

Динамика показателей фибриногена в каждой из групп наблюдения была близка по своим основным характеристикам на всем протяжении наблюдений. Достоверные межгрупповые различия в каждой точке исследования отсутствовали.

Изменение уровня фибриногена при различных режимах последующей антитромботической терапии

Изменение содержания фибриногена в каждой из подгрупп с различной последующей АТТ было сходно с изменениями в группах в целом. Аналогично в каждой из подгрупп наблюдается достоверно выраженное снижение концентрации фибриногена к 3 часу ($p < 0,001$). К 5 суткам во всех подгруппах происходит восстановление уровня фибриногена с превышением его исходных значений; максимальный уровень отмечен у больных IIB подгруппы. Во всех подгруппах, кроме IB, концентрация фибриногена к 5 суткам была достоверно выше исходной ($p < 0,01$). К 10 суткам уровень фибриногена сохранялся во всех группах повышенным, а к 20 суткам начинал снижаться до содержания, близкого к исходному. При межгрупповом анализе динамики в уровне фибриногена каких-либо сущес-

Таблица 1

Распределение больных по ТЛТ и последующей АТТ (n)

Группы	ТЛТ СК		АТТ		
	1,5 млн. ЕД	750 тыс. ЕД	Аспирин	Аспирин + гепарин кап.	Аспирин + гепарин п/к
I группа	56	-	16	20	20
IA подгруппа	16	-	16	-	-
IB подгруппа	20	-	-	20	-
IC подгруппа	20	-	-	-	20
II группа	-	61	17	20	24
IIA подгруппа	-	17	17	-	-
IIB подгруппа	-	20	-	20	-
IIC подгруппа	-	24	-	-	24

Таблица 2

Изменение показателей фибриногена при различных режимах ТЛТ

Группа	До ТЛТ (г/л)	После ТЛТ (г/л)	5 сутки (г/л)	10 сутки (г/л)	20 сутки (г/л)
I группа	3,8 ± 0,2	0,6 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,5	4,1 ± 0,3
II группа	3,7 ± 0,3	0,5 ± 0,4	5,0 ± 0,5	5,3 ± 0,4	4,0 ± 0,3
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

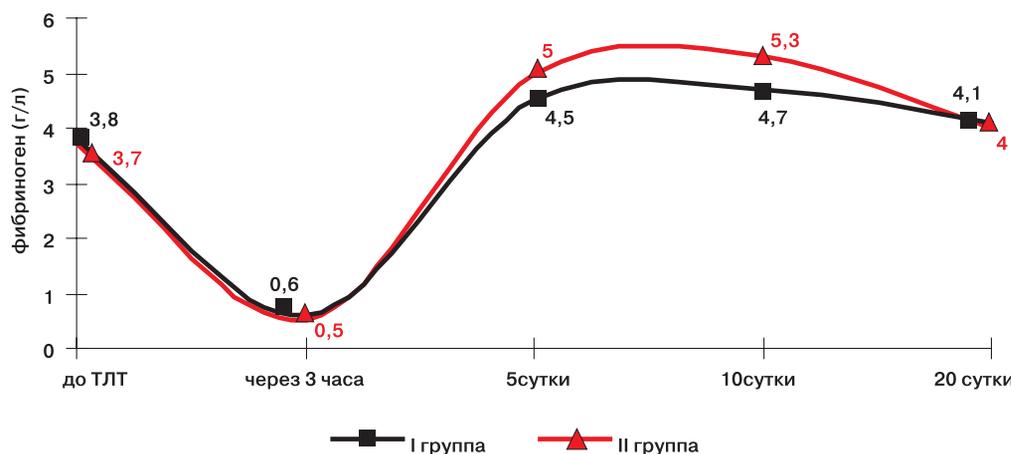


Рис 1 Изменение фибриногена при различных режимах ТЛТ.

твенных различий не обнаружено (таблица 3 и график 2).

Таким образом, содержание фибриногена, независимо от дозы вводимой СК и последующей АТТ, имеет четкую динамику, оно повышается к 5 суткам и прогрессивно увеличивается к 10, создавая угрозу увеличения свертывающего потенциала крови и возможного возникновения повторного ОИМ.

Изменения АЧТВ при различных режимах ТЛТ

АЧТВ – высоко стандартизированная коагуляционная проба, чувствительная только к плазменным факторам свертывания крови. При применении СК на данный показатель влияют продукты деградации фибрина, последующая гепаринотерапия.

Через 3 часа после введения СК в обеих группах под воздействием продуктов деградации

фибрина и фибриногена наблюдается достоверное удлинение АЧТВ по сравнению с исходным ($p < 0,001$). В I группе показатели АЧТВ к 3 часу составили $83,3 \pm 17,0$ сек, а во II – $75,0 \pm 12,0$ сек. К 5 суткам наблюдения в обеих группах АЧТВ прогрессивно снижалось, но во II группе оставалось все же выше по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). К 10 суткам происходит снижение АЧТВ до исходных величин в обеих группах, сохраняясь на этом уровне и на 20 день наблюдения.

При сравнении показателей АЧТВ между I и II группами достоверных различий во все периоды наблюдения не получено, что нашло отражение на таблице 4 и графике 3.

Изменение АЧТВ при различных режимах последующей антитромботической терапии

Анализ показателей АЧТВ в подгруппах с различными вариантами АТТ в процессе ди-

Таблица 3

Изменение уровня фибриногена при различных режимах АТТ (г/л)

Подгруппа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	3,8 ± 0,5	0,5 ± 0,3	4,7 ± 0,8	4,4 ± 0,9	4,1 ± 0,7
IB	3,9 ± 0,5	0,6 ± 0,3	4,3 ± 1,0	4,8 ± 0,9	4,4 ± 0,5
IC	3,7 ± 0,4	0,6 ± 0,2	4,6 ± 0,6	4,8 ± 0,8	3,9 ± 0,5
IIA	3,5 ± 0,6	0,4 ± 0,1	5,0 ± 1,4	5,7 ± 1,0	3,7 ± 0,8
IIB	3,8 ± 0,5	0,4 ± 0,2	5,1 ± 0,8	5,4 ± 0,8	4,0 ± 0,6
IIC	3,8 ± 0,4	0,6 ± 0,4	4,9 ± 0,8	5,0 ± 0,7	4,2 ± 0,5
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

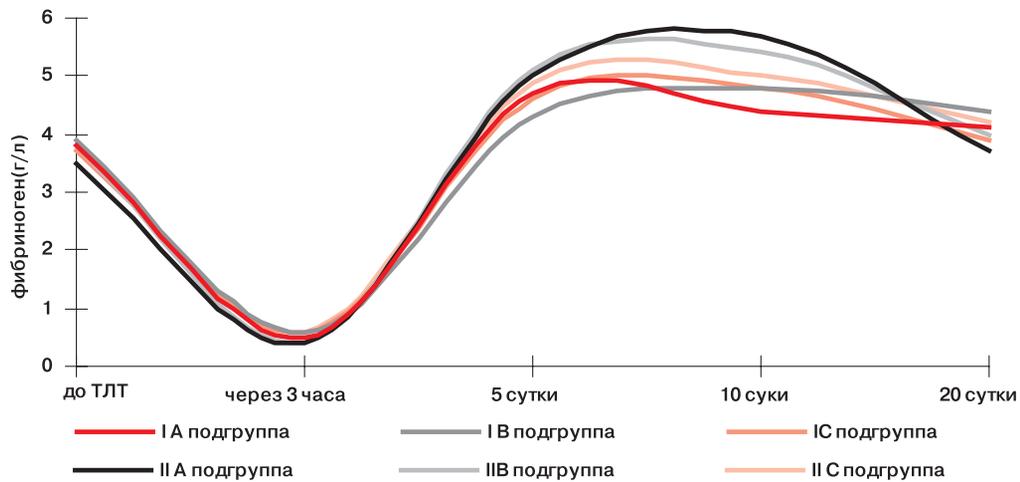


Рис. 2 Изменение содержания фибриногена при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

намического наблюдения обнаружил, что на 5 сутки в каждой из подгрупп АЧТВ значительно удлинялось относительно исходных величин ($p < 0,01$). Наиболее четко это прослеживалось у больных ИС и ИВ подгрупп, где использовался гепарин п/к и в/в капельно, соответственно ($p < 0,05$). К 10 суткам достоверных изменений АЧТВ относительно начальных данных уже не

наблюдалось, как не было различий на 20 сутки, исключение составила подгруппа ИВ, где было зафиксировано достоверное удлинение АЧТВ до $39,6 \pm 3,8$ ($p < 0,001$).

Сравнивая между собой результаты динамики показателей АЧТВ у больных всех шести подгрупп в каждом временном срезе, были установлены достоверные отличия в изучаемом показателе толь-

Таблица 4

Изменение показателей АЧТВ при различных режимах ТЛТ (сек)

Группа	до ТЛТ	после ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
I группа	$34,1 \pm 1,3$	$83,3 \pm 17,0$	$36,5 \pm 3,6$	$34,3 \pm 1,6$	$35,1 \pm 1,9$
II группа	$34,8 \pm 1,9$	$75,0 \pm 12,0$	$41,2 \pm 4,5$	$35,5 \pm 2,0$	$35,7 \pm 1,8$
Достоверность различий	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

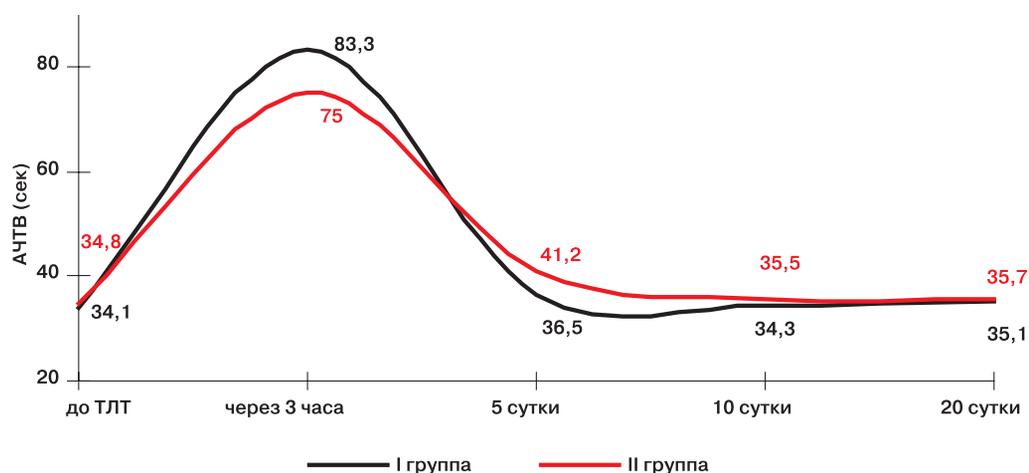


Рис. 3 Изменение АЧТВ при различных режимах ТЛТ.

Таблица 5

Изменение показателей АЧТВ при различных режимах последующей АТТ (сек)

Подгруппа	до ТЛТ	после ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	33,8±1,9	57,2±7,0	33,7±2,8	33,1±1,9	33,7±3,1
IB	33,7±2,0	117,5±38,7	33,2±2,7	35,1±2,6	39,6±3,8
IC	34,6±3,0	74,2±27,7	40,6±8,1	34,5±3,2	32,7±2,8
IIA	34,3±1,9	65,6±7,6	34,8±2,8	31,8±2,1	34,1±3,4
IIB	35,7±2,7	104,2±31,8	40,4±4,3	37,7±3,7	38,5±3,6
IIC	34,4±3,9	58,3±10,7	45,8±10,5	36,3±3,8	34,2±2,6
Достоверность различий	Нет	p<0,05	Нет	Нет	Нет

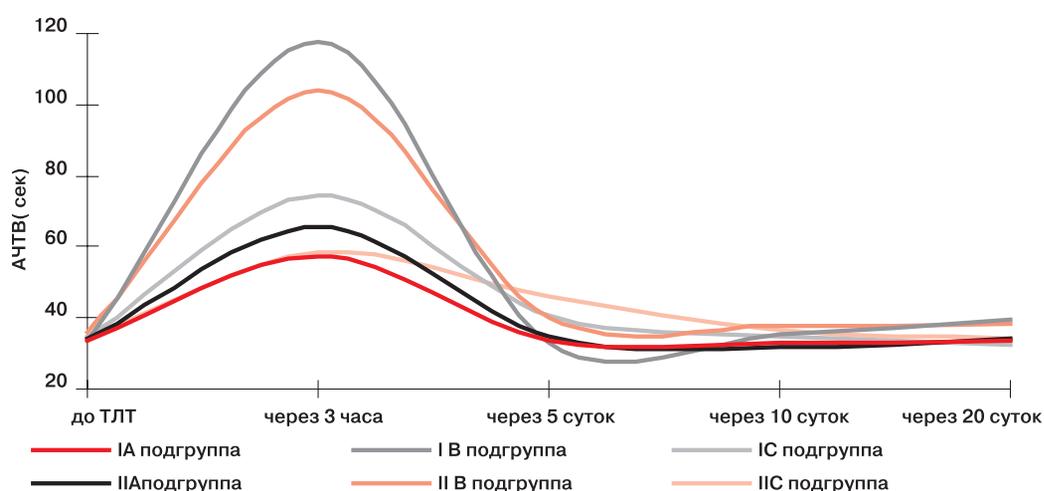


Рис. 4 Изменение показателей АЧТВ при различных режимах последующей АТТ.

ко на уровне 3 часа после введения СК ($p<0,05$), причем наиболее продолжительное АЧТВ имело место в двух подгруппах — IB ($117,5\pm38,7$ сек) и во IIB ($104,2\pm31,8$ сек), что было связано с терапией гепарином в/в капельно. В остальных временных интервалах исследования различий в показателях АЧТВ между подгруппами не наблюдалось (таблица 5 и график 4).

Изменения XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ

Внутренняя активация плазминогена осуществляется комплексом XIIa — фактора с калликреином. Тест XIIa-зависимого фибринолиза определяет эуглобулиновый лизис после искусственной активации фактора XII каолином, косвенно отражая количество плазминогена в сыворотке.

Через 3 часа после введения СК в каждой из исследуемых групп произошло укорочение

времени XIIa-зависимого лизиса: в I группе — $3,8\pm0,6$ мин, а во II — $2,3\pm0,7$ мин, что связано с резкой активацией плазминогена СК. Эти показатели имеют достоверные различия с исходными значениями в каждой из групп ($p<0,001$). К 5 суткам, происходит удлинение времени XIIa-зависимого фибринолиза, оно составляет $10,8\pm0,7$ мин. в I группе и $10,4\pm0,5$ мин. во II, и также имеет достоверную разницу с исходными данными в каждой группе ($p<0,001$). Заторможенность фибринолиза сохраняется на 10 и 20 сутки, различие с первоначальными данными достоверно.

При сравнении показателей двух групп до ТЛТ, на 5, 10, 20 сутки, значимые различия между группами обнаружены через 3 часа после ТЛТ. Укорочение лизиса сгустка более существенно во II группе, где применялась меньшая доза СК ($p<0,01$) (таблица 6 и график 5).

Таблица 6

Изменение показателей XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки (мин)

Группа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
I группа	8,4±0,5	3,8±0,6	10,8±0,7	10,9±0,6	10,0±0,7
II группа	8,4±0,4	2,3±0,7	10,4±0,5	11,3±0,6	10,5±0,5
Достоверность различий	Нет	p < 0,01	Нет	Нет	Нет

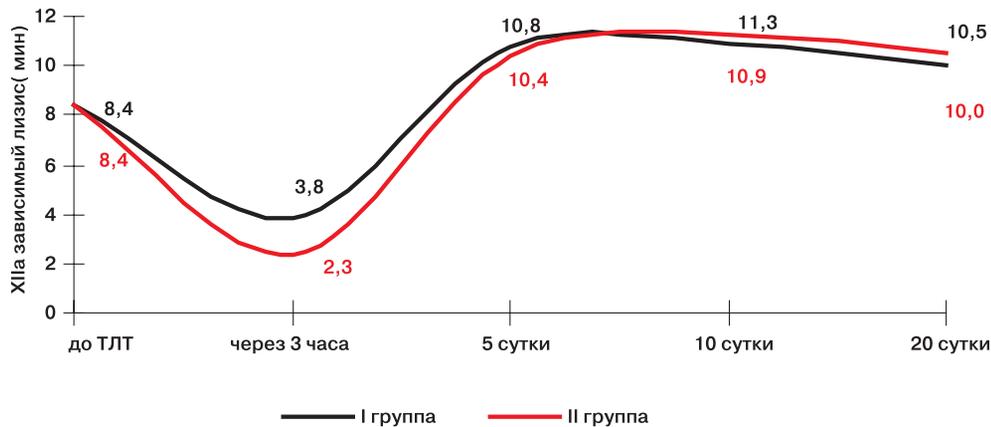


Рис. 5 Изменение показателей XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах ТЛТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

При исследовании XIIa-зависимого фибринолиза в группах с разными режимами ТЛТ, его изменения сходны. Достоверные отличия получены лишь в момент максимального действия СК, когда лизис более ускорен в группе, где СК назначали в сниженных дозировках.

Изменения XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей анти-тромботической терапии

В каждой из подгрупп к 3 часу терапии происходит резкое укорочение лизиса, достоверное по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$ во всех подгруппах), к 5 суткам во всех подгруппах наступает замедление XIIa-зависимого лизиса, что связано с уменьшением плазминогена на фоне лечения. Такое различие достоверно во всех подгруппах ($p < 0,01$). Заторможенность фибринолиза сохраняется на 10 и 20 сутки; удлинение лизиса сгустка достоверно на 20 сутки во всех подгруппах ($p < 0,05$).

Таблица 7

Изменение показателей XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки (мин)

Подгруппа	До ТЛТ	После ТЛТ	5 сутки	10 сутки	20 сутки
IA	8,6±1,1	5,0±0,6	11,3±1,2	10,9±1,5	9,8±1,5
IB	7,9±1,1	3,6±1,3	10,9±1,4	10,9±1,5	9,9±1,4
IC	8,6±0,8	3,2±1,2	10,4±1,1	11,0±1,0	10,1±1,0
IIA	8,4±0,6	1,5±1,1	11,1±1,2	11,5±0,8	10,2±1,0
IIB	8,3±0,7	2,3±1,2	10,0±0,9	11,6±0,7	10,8±0,6
IIC	8,5±0,8	2,9±1,4	10,4±0,9	11,0±1,3	10,2±0,8
Достоверность различий	Нет	p < 0,05	Нет	Нет	Нет

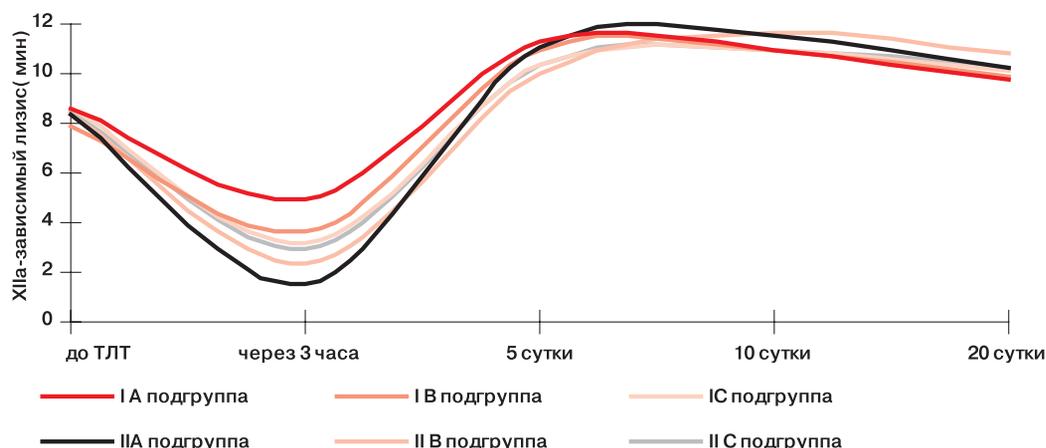


Рис. 6 Изменение показателей XIIa-зависимого фибринолиза при различных режимах последующей АТТ до начала ТЛТ, через 3 часа, на 5, 10, 20 сутки.

При сравнении подгрупп между собой во всех точках исследования имеет место достоверное различие между подгруппами только через 3 часа после проведенной терапии ($p < 0,05$), но изменения показателя фибринолиза в подгруппах с одинаковой последующей АТТ сходны (таблица 7 и график 6).

Результаты настоящего исследования показывают, что сниженные дозы СК вызывают изменения коагуляционного гемостаза и фибринолиза, схожие с воздействием стандартных

доз. Учитывая сходное влияние на параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза сниженных и стандартных доз СК, применение сниженных доз препарата оправдано в лечении ОИМ.

Убедительная разница в изменениях этих показателей при различной АТТ после проведения ТЛТ не обнаружена. Отсутствие преимущества какого-либо вида АТТ после проведения тромболитического СК при ОИМ оправдывает назначение только аспирина после введения СК.

Литература

1. Rentrop KP. Restoration of antegrade flow in acute myocardial infarction: the first 15 years. JACC 1995; 25(Sup7): 15-25.
2. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction. JACC 1996; 28: 1328-428.
3. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. Сердце 2002; 1(1): 9-12.
4. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development and directions for the future. Circulation 1994; 89: 432-49.
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
6. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, et al. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847-58.
7. World Health Organization. The WHO Model List of Essential Medicines. 14th edition (March 2005) http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). Effectiveness of Intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1986; 1: 397-401.
9. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 1787 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
10. The ISAM study group. A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction (ISAM): mortality, morbidity and infarct size at 21 days. N Engl J Med 1986; 314: 1465-71.
11. Fibrinolytic therapy trialists' (FTT) collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet 1994; 343: 311-22.
12. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Анти тромботические препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Часть III. Кардиология 1996; 3: 82-94.
13. Крыжановский В.А. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Кардиология 2001; 6: 67-79.
14. Parmley WW. Cost-effectiveness of reperfusion strategies. Am Heart J 1999; 138: S142-52.
15. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. Eur Heart J 2005; 26: 933-40.
16. Аверков О.В., Явелов И.С. Новое в анти тромботическом лечении острых коронарных синдромов (по материалам XIX конгресса Европейского кардиологического общества. Стокгольм, 24-28 августа 1997г.). Кардиология 1998; 4: 62-73.
17. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента

- ST (рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST, F.Van de Werf (председатель)). РФК 2005; 2: 62-95.
18. 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.
 19. Марков В.А. ЭКГ-критерии реперфузии миокарда при внутривенном быстром введении нативной стрептокиназы у больных инфарктом миокарда. В.А. Марков, И.В. Максимов, В.И. Варваренко. Актуальные вопросы кардиологии. Томск «Издательство ТГУ» 1994; Вып. 8: 85-9.
 20. Roux S, Christeller S, Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. JACC 1992; 19: 671-7.
 21. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 1787 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 2: 349-60.
 22. White HD, Yusuf S. Issues regarding the use of heparin following streptokinase therapy. Thrombosis Thrombolysis 1995; 2: 5-10.
 23. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of patient with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 588-636.
 24. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic –strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.

Поступила 21/03-2006