

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова
Российский государственный медицинский Университет Росздрава, Москва

Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда

Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова, Российский государственный медицинский Университет Росздрава, Москва

Сообщается, что внедрение в клиническую практику тромболитической (фибринолитической) терапии привело к снижению летальности больных в первый месяц после инфаркта миокарда с 17-18% до 5-8%. Рассматриваются различные аспекты этой терапии: сроки тромболиза от начала клинических проявлений инфаркта, альтернативные методы восстановления коронарного кровотока, показания и противопоказания, осложнения и побочные эффекты, способы оценки эффективности тромболиза. Дано представление о фибрин-селективных и фибрин-неселективных препаратах. Описаны различные фибринолитики: стрептокиназа, анistreплаза, альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза. Анализируются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных фибринолитической терапии инфаркта миокарда: GISSI, ISIS, TIMI, GUSTO, INJECT, ASSENT. Обсуждаются возможности повышения эффективности и безопасности фибринолитиков путем их комбинации с ацетилсалициловой кислотой, ингибиторами IIb/IIIa рецепторов, гепаринами.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболизис, фибринолитики, стрептокиназа, анistreплаза, альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза.

РФК 2006; 4: 58-62

Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction

E.V. Konstantinova, A.V. Magnitskiy, N.A. Schostak

Department of faculty therapy named after A. I. Nesterov, Russian state medical University of Roszdrav, Moscow

It is reported that the implementation in clinical practice thrombolytic (fibrinolytic) therapy resulted in mortality reduction during first month after myocardial infarction from 17-18% to 5-8%. Different details of this therapy are considered: terms of thrombolysis since the beginning of myocardial infarction, alternative methods of coronary blood flow recovery, indications and contraindications, complications and side effects, estimation of thrombolysis efficacy. Fibrin-selective and fibrin-non-selective drugs are presented. Different fibrinolytics are described: streptokinase, anistreplase, alteplase, reteplase, tenecteplase. The results of large randomized clinical trials devoted to fibrinolytic therapy of myocardial infarction are analyzed: GISSI, ISIS, TIMI, GUSTO, INJECT, ASSENT. The possibility to increase in efficacy and safety of fibrinolytics by their combination with acetylsalicylic acid, IIb/IIIa receptor inhibitors and heparins are discussed.

Key words: myocardial infarction, thrombolysis, fibrinolytics, streptokinase, anistreplase, alteplase, reteplase, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 58-62

Трансмуральный (Q-образующий) инфаркт миокарда в большинстве случаев развивается вследствие внутрикоронарного тромбоза, образующегося над поврежденной атеросклеротической бляшкой [1].

Тромболитические препараты начали применять у больных острым инфарктом миокарда более 50 лет назад [2,3]; за эти годы было показано, что экстренное восстановление коронарного кровотока приводит к уменьшению очага некроза, делает обратимым процесс его формирования, предотвращает ухудшение функции пораженного миокарда [4-6].

В целом внедрение в клиническую практику тромболитической терапии привело к снижению 30-дневной летальности больных инфарктом миокарда до 5-8% [7,8], тогда как в «дофибринолитическую эру» она достигала 17-18%.

Однако очевидно, что и сейчас инфаркт миокарда остается одним из самых прогностически грозных заболеваний, причем наибольшее число летальных исходов наблюдается в первые часы болезни [9,10]. Имеются данные, что 28% больных умирают в течение первого часа заболевания, 38% – в течение 4 ч и 46% – в первые 24 ч [11].

Поэтому одной из основных задач лечения больного инфарктом миокарда является как можно более раннее, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока.

Сроки тромболиза

Тромболитическая терапия оказывает благоприятные эффекты на прогноз и качество жизни больных инфарктом миокарда при проведении ее в первые

12 ч от начала заболевания, а наилучшие результаты описаны при ее применении в первый-второй час от начала болевого приступа [12,13]. Общеизвестна необходимость проведения тромболизиса в первые 6 ч Q-образующего инфаркта миокарда, а во многих странах, в том числе в США, допускается увеличение срока его проведения до 12 ч. Основанием для таких рекомендаций являются результаты исследований GISSI-1 и LATE, в первом из которых было показано улучшение прогноза больных инфарктом миокарда, леченных стрептокиназой спустя 6-12 ч с момента начала заболевания [4], а во втором аналогичные результаты были получены при использовании альтеплазы [14].

Альтернативные методы восстановления кровотока

Современной альтернативой фибринолитической терапии у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ являются экстренные инвазивные чрескожные вмешательства: коронароангиография с баллонной пластикой коронарных артерий и их стентированием. Отмечались преимущества экстренной пластики коронарных сосудов перед применением тромболитической терапии [15-17], хотя они могут нивелироваться прегоспитальными и внутригоспитальными задержками [15]. Кроме того, выполнение системного тромболизиса проще, дешевле и доступнее. Даже в США экстренная пластика коронарных сосудов в настоящее время возможна лишь в 25% специализированных стационаров [18]; применение же экстренных ангиопластических вмешательств в России еще более ограничено.

Тромболитическая терапия имеет и недостатки. После применения любого тромболитика у больного инфарктом миокарда восстановление коронарного кровотока в инфарктзависимой артерии происходит не моментально, а составляет в среднем 30-45 мин. При этом реканализация достигается не у всех больных, а при самых благоприятных обстоятельствах (ранние сроки тромболизиса, соблюдение режимов совместного назначения гепаринов) в 60-80% случаев, при этом у 5-15% из них в дальнейшем наблюдается реокклюзия [19].

Показания и противопоказания

Вопрос о назначении тромболитических препаратов должен решаться в каждом случае, когда у больного имеется характерный стенокардитический длительный (более 30 мин) приступ болей в грудной клетке. При этом на ЭКГ должно быть одно из следующих изменений: устойчивый подъем сегмента ST на 1 мм и более как минимум в 2 однонаправленных отведениях ЭКГ или регистрация впервые возникшей

блокады левой ножки пучка Гиса [20].

У больных инфарктом миокарда без этих изменений на ЭКГ (другими словами при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST на ЭКГ) тромболитическая терапия не проводится. Хотя исследование TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) IIIa показало, что назначение альтеплазы у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ привело к снижению формирования внутрикоронарного тромбоза [21], обзор всех данных по тромболизису у больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ выявил увеличение летальных исходов заболевания [22].

Тромболитическая терапия не проводится при наличии абсолютных и относительных противопоказаний. Абсолютные противопоказания: геморрагический инсульт в анамнезе, ишемический инсульт в предшествующие 6 мес, хирургическое вмешательство или серьезная травма в предшествующие 3 нед, желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц, геморрагический диатез в анамнезе, расщепляющая аневризма аорты. Относительные противопоказания: преходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, прием антикоагулянтов, длительные реанимационные мероприятия, некорректируемая гипертония, тяжелые заболевания печени (декомпенсированный цирроз печени, острый гепатит, выраженная портальная гипертензия), обострение язвенной болезни [10,12,19]. Как видно из приведенных противопоказаний, тромболизис не проводят в тех случаях, когда имеется высокая вероятность геморрагических осложнений, среди которых самым грозным считается геморрагический инсульт. Показано, что наибольший риск развития геморрагического инсульта при проведении системного тромболизиса наблюдается в возрасте старше 75 лет, у женщин, лиц с дефицитом массы тела, высокими цифрами артериального давления, цереброваскулярной патологией в анамнезе, у представителей негроидной расы [23,24].

Эффективность тромболизиса

Эффективность тромболитической терапии оценивают по клиническим данным, динамике изменений ЭКГ и ферментов крови, показателям ангиографии. Эффективный тромболизис сопровождается купированием болевого синдрома, быстрой динамикой ЭКГ и кардиоспецифических ферментов, восстановлением просвета коронарной артерии по данным ангиографии. Однако даже при полном восстановлении коронарного кровотока ангиографически не всегда в зоне повреждения восстанавливается микроциркуляция [25]. Об уровне тканевой реперфузии точнее, чем данные коронароангиографии, свидетельствуют результаты контрастной эхокарди-

ографии, магнито-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а наиболее простым и доступным способом остается регистрация ЭКГ в 12 отведениях в динамике. По данным исследований ASSENT-2 и ASSENT Plus показатели ЭКГ в динамике точно коррелируют с показателями летальности у больных инфарктом миокарда после тромболитической терапии [26,27].

Основные группы тромболитиков

Тромболитические (фибринолитические) препараты активизируют протеазу пламиногена, в результате чего он превращается в плазмин – главное звено системы фибринолиза. Плазмин обладает способностью разрушать фибрин, формирующий каркас тромба. Все фибринолитики можно разделить на 2 группы: фибринселективные (фибринспецифические) препараты и фибриннеселективные (фибриннеспецифические). Фибринселективные препараты в целом более эффективны, и при их назначении менее резко снижаются уровни пламиногена и фибриногена в крови, по сравнению с фибриннеселективными препаратами; к достоинствам фибринселективных тромболитиков относится также способность разрушать устойчивые к лизису тромбы. «Расплатой» за эти преимущества является большая частота реокклюзии при применении фибрин-селективных препаратов, что обуславливает необходимость сопутствующего назначения гепарина при их применении.

Среди фибринселективных тромболитиков наиболее часто применяются альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза, менее часто ланотеплаза, амедиплаза и др. К известным фибрин-неселективным препаратам относятся стрептокиназа, урокиназа, анистреплаза.

Тромболитики с позиции доказательной медицины

Стрептокиназа относится к фибринолитикам первого поколения, которые не обладают селективностью к фибрину, связанному с пламиногеном тромба. При применении стрептокиназы не требуется сопутствующего назначения гепарина. Стрептокиназа – чужеродный для человека белок, и введение ее приводит к выработке стрептококковых антител, поэтому повторно стрептокиназу нельзя вводить в течение последующих 10 лет [28]. Эффективность и безопасность стрептокиназы изучалась неоднократно, в том числе в первом клиническом исследовании по оценке системной (внутривенной) фибринолитической терапии у больных острым инфарктом миокарда (GISSI) [4]. В нем приняли участие более 11 тыс больных, поступивших в клинику не позднее 12 ч после возникновения клинических проявлений ин-

фаркта миокарда. Больные были разделены по случайному принципу на группы, в первой из которых назначали стрептокиназу и стандартную терапию острого коронарного синдрома, а во второй проводили только стандартную терапию (контрольная группа). Внутригоспитальная летальность в контрольной группе составила 13,1%, а в группе леченных стрептокиназой – 10,7%. Такая тенденция сохранилась спустя год и спустя 10 лет наблюдения [29,30]. Результаты второго Интернационального исследования по изучению выживаемости больных инфарктом миокарда (ISIS-2) подтвердили данные GISSI-1, а также продемонстрировали необходимость включения ацетилсалициловой кислоты в комплексную терапию больных инфарктом миокарда [5]. Терапия стрептокиназой и ацетилсалициловой кислотой отдельно привела к снижению смертности соответственно на 24 и 23%, а их совместное применение уменьшило летальность на 43%.

Несмотря на наличие новых и теоретически эффективных препаратов, стрептокиназа остается одним из самых широко назначаемых тромболитиков в реальной клинической практике, что, в частности, обусловлено ее сравнительно невысокой стоимостью.

Новые фибринолитики создавались на основе уже имеющихся препаратов либо путем модификации молекулярной структуры фермента, либо при помощи нанесения препарата на полимерную матрицу. К таким препаратам относятся ацетилированные производные стрептокиназы и комплекса стрептокиназа-плазмин. Примером комплексного тромболитика может служить анистреплаза. Результаты третьего Интернационального исследования по изучению выживаемости больных инфарктом миокарда (ISIS-3) не выявили большей эффективности анистреплазы по сравнению со стрептокиназой, а по безопасности анистреплаза даже уступила стрептокиназе [31].

Альтеплаза-тканевой активатор пламиногена (ТАП) – была создана методом генной инженерии [32]. Данный препарат обладает коротким периодом полувыведения, что делает необходимым его продолжительное инфузионное введение. В отличие от стрептокиназы, альтеплаза не является чужеродным белком, ее можно применять повторно. Альтеплаза относится к фибринолитикам второго поколения. С 80-х годов прошлого столетия начали проводиться клинические исследования по изучению сравнительной эффективности и безопасности стрептокиназы и альтеплазы. Так, исследование TIMI показало, что улучшение кровотока в инфарктзависимой артерии отмечалось практически в 2 раза чаще при лечении тканевым активатором пламиногена, чем при лечении стрептокиназой [33,34]. Другое известное иссле-

дование – (GUSTO) продемонстрировало наибольшую эффективность альтеплазы в комбинации с гепарином внутривенно по сравнению со всеми другими вариантами тромболиза [6]. Аналогичные данные были получены и в исследовании TIMI-4 [35], в котором альтеплазу сравнивали с антистреплазой. Альтеплаза принадлежит к числу часто назначаемых современных тромболитических препаратов, ее эффективность и безопасность изучали в ряде клинических исследований [36,37].

Создание ретеплазы – тромболитика второго поколения – было во многом обусловлено желанием получить препарат, обладающий достоинствами альтеплазы, но с более длительным периодом полувыведения [38]. Ретеплазу назначают путем двойного болюсного введения. Эффективность ретеплазы сравнивали со стрептокиназой в исследовании INJECT и с альтеплазой в исследовании GUSTO-III. В первое из них – (INJECT), было включено более 6 тыс больных острым инфарктом миокарда, у которых 35-дневная смертность составила 9% в группе больных, леченных ретеплазой, и 9,5% в группе стрептокиназы. Также сопоставимыми оказались эффективность и безопасность ретеплазы и альтеплазы [39]. В исследовании GUSTO-III (более 15 тыс больных) 30-дневная смертность составила 7,47% в группе ретеплазы и 7,24% в группе альтеплазы, при этом в конце года наблюдения этот показатель был также сопоставим (11,2 и 11,1% соответственно). Осложнения тромболиза (геморрагический инсульт и др.) наблюдались с равной частотой в обеих группах [40].

Другим производным альтеплазы является тенектеплаза – препарат, обладающий высокой селективностью к фибрину и длительным периодом полувыведения [41]. Низкий клиренс из плазмы позволяет назначать тенектеплазу однократно болюсно, что является очевидным преимуществом препарата. В исследовании ASSENT-2 сравнивалась клиническая эффективность тенектеплазы и альтеплазы [42]. Результаты показали схожесть влияния обоих препаратов на 30-дневную летальность, однако в подгруппе больных, у которых тромболизис проводился до 4 ч от начала заболевания, более эффективной оказалась тенектеплаза. Согласно данным F.J. Van de Werf и соавт. (2001), тенектеплаза оказалась также и безопаснее альтеплазы по риску развития нецеребральных кровотечений [24].

Новые возможности применения тромболитических препаратов

Исследование GUSTO-V принципиально отличалось от всех указанных исследований тем, что в нем проводилась сравнительная оценка эффективности

тромболитика (ретеплазы) в стандартной дозе и комбинационной терапии ретеплазы и абциксимаба – антиагреганта из группы ингибиторов IIb/IIIa рецепторов [43]. Смертность за 30 дней наблюдения оказалась сопоставимой в обеих группах – 5,9 и 5,6% соответственно, однако риск геморрагических осложнений в группе комбинационной терапии оказался выше, особенно у пожилых пациентов.

В другом исследовании (более 6 тыс. больных острым инфарктом миокарда) изучали эффективность и безопасность новых режимов тромболиза (ASSENT-3). Тенектеплазу назначали в сочетании с эноксипарином, гепарином и абциксимабом. Сочетание указанного тромболитика с эноксипарином и абциксимабом достоверно снижало развитие повторного инфаркта миокарда и ранней постинфарктной стенокардии. По совокупности всех показателей эффективности и безопасности наилучшей оказалась терапия тенектеплазой и низкомолекулярным гепарином. Как и в предыдущем исследовании (GUSTO-V), в подгруппе больных, где проводилась терапия вместе с абциксимабом, количество геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет оказалось выше.

Заключение

Тромболитическая терапия должна быть проведена всем больным в первые часы развития острого инфаркта миокарда при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Альтернативой может служить экстренное чрескожное вмешательство: коронароангиография с баллонной пластикой коронарных артерий и их стентированием. Однако наилучшие результаты чрескожных вмешательств достигаются у больных, доставленных в стационар в первые 90 мин от начала болевого приступа, а также при наличии кардиогенного шока и противопоказаниях к фибринолитикам.

Улучшение эффективности фибринолитической терапии может быть достигнуто путем обучения пациентов с ишемической болезнью сердца распознаванию симптомов острого коронарного синдрома и своевременного обращения к врачу, уменьшением прегоспитальных и внутригоспитальных задержек, широким догоспитальным назначением тромболитических препаратов врачами бригад скорой медицинской помощи, использованием новых схем и режимов терапии и комбинаций с новыми лекарственными средствами.

Литература

- Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2000; 83: 361-6.
- Чазов Е.И., Андреев Г.В. Экспериментальное обоснование терапии лизирующими препаратами. В кн.: Сопровождение по применению антикоагулянтов. Л., 1961.
- Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis E.E. et al. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1958; 71: 287.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Ibid.* 1988; 2: 349-360.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med* 1993; 329: 673-682.
- Hasai B., Begar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 15 (1): 1190-2001.
- De Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M. et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; 18: 698-706.
- Tunstall-Pedoe H., et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994; 90:583-612.
- The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 1996; 17:43-63.
- Lowel H., Lewis M., Hormann A.. Prognostic significance of the prehospital phase in acute myocardial infarction. Results of the Augsburg Infarct Registry 1985-1988 (German). *Dtsch Med Wochenschr* 1991; 116: 729-733.
- Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
- Stern R., Arntz H.R. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med.* 1998; 5:471-479.
- Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 1993; 342: 759-66.
- Zijlstra F., Patel A., Jones M., et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2-4 h) and late (> 4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002; 23: 550-7.
- Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA.* 1997; 278: 2093-2098.
- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1621-1628.
- American Hospital Association. The Annual Survey of Hospitals Database: Documentation for 2000 Data. Chicago, Ill: American Hospital Association; 2000.
- Topol E.J. Acute myocardial infarction: thrombolysis. *Heart* 2000, 83, 122-6.
- Van de Werf F.J., Ardissino D., Betriu A. et al. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart. J.* 2003; 24: 28-66.
- Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIa) Trial. *Circulation* 1993; 87: 38-52.
- 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. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
- Carbonnier B., Pluta W., De Ferrari G. et al. Evaluation of two weight-adjusted single bolus doses of alteplase to patients with acute myocardial infarction: the 2k2 dose finding trial (ABSTRACT). *Circulation* 2001; 104: II-538.
- Van de Werf F.J., Barron H.V., Armsrong P.W., et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 2253-61.
- Ito H., Tomooka T., Sakai N., et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705.
- Johanson P., Jernberg T., Gunnarsson G., et al. Prognostic value of ST-segment resolution-when and what to measure. *Eur Heart J.* 2003; 24: 337-45.
- French J.K., Andrews J., Manda S.O., et al. Early ST-segment recovery, infarct artery blood flow, and long-term outcome after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2002; 143: 265-71.
- Battershill P.E., Benfield P., Goa K.L. Streptokinase. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in acute myocardial infarction in older patients. *Drugs Aging.* 1994; 4: 63-86.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto Miocardico (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: final report of the GISSI study. *Lancet* 1987; 2: 871-4.
- Frenzos M.G., Santoro E., De Vita C., et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell' Infarto-1 study. *Circulation* 1998; 98: 2659-65.
- ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- Verstraete M., Bernard R., Bory M. et al. Randomized trial of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator vs intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Report from the European Cooperative Study Group for Recombinant tissue-type plasminogen activator. *Lancet* 1985; 13: 842-848.
- The TIMI Research Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I Findings. *N. Eng. J. Med.* 1985; 312: 932-936.
- Chesebro J.H., Knatterud H., Roberts R. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase 1. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987; 76: 142-154.
- Cannon C.P., McCabe C.H., Diver D.J. et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *Ibid.* 1994; 24: 1602-1610.
- Шостак Н.А., Константинова Е.В. Применение альтеплазы у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в типичной клинической практике. *Кардиология.* 2005; 9: 26-28.
- Шульман В.А., Радионов В.В., Головенкин С.Е. с соавт. Сравнительная оценка эффективности тканевого активатора плазминогена и стрептокиназы в лечении больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2004; 5: 40-42.
- Hoffmeister H.M., Kastner C., Szabo S, et al. Fibrin specificity and procoagulant effect related to the kallikrein-contact phase system and to plasmin generation with double-bolus reteplase and front-loaded alteplase thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 263-8.
- Randomized, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. *Lancet* 1995; 346: 329-36.
- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1118-1123.
- Collen D., Stassen J.M., Yasuda T., et al. Comparative Thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Hemost* 1994; 72,98-104.
- Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic investigator. *Lancet* 1999; 354: 716-722.
- Topol E.J. GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.