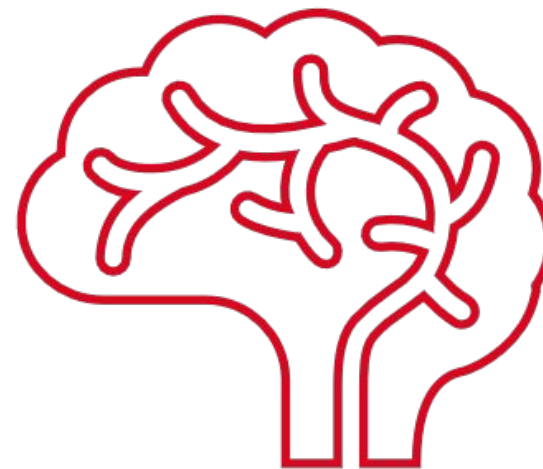


Современная тромболитическая терапия ишемического инсульта



Слайды для врачей
отделения нарушения
мозгового кровообращения

ФОРТЕЛИЗИ
Н

2021

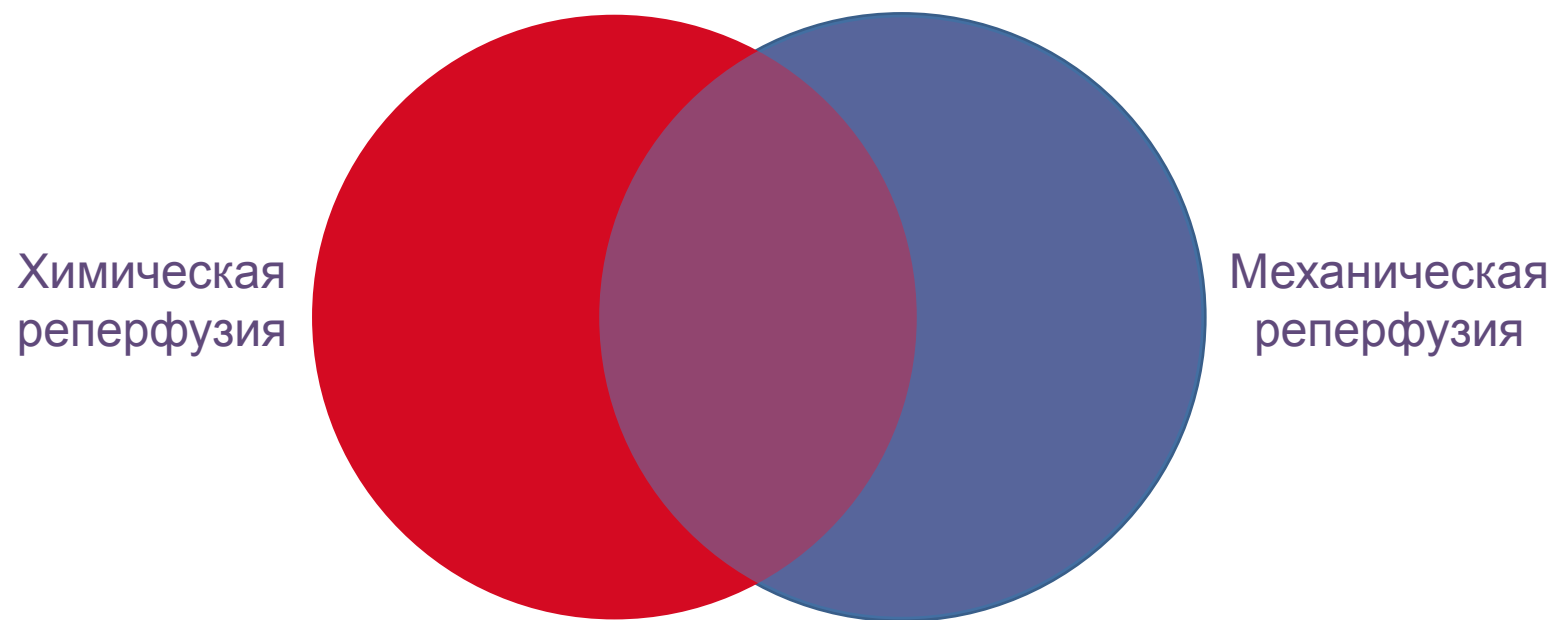
Инсультная служба



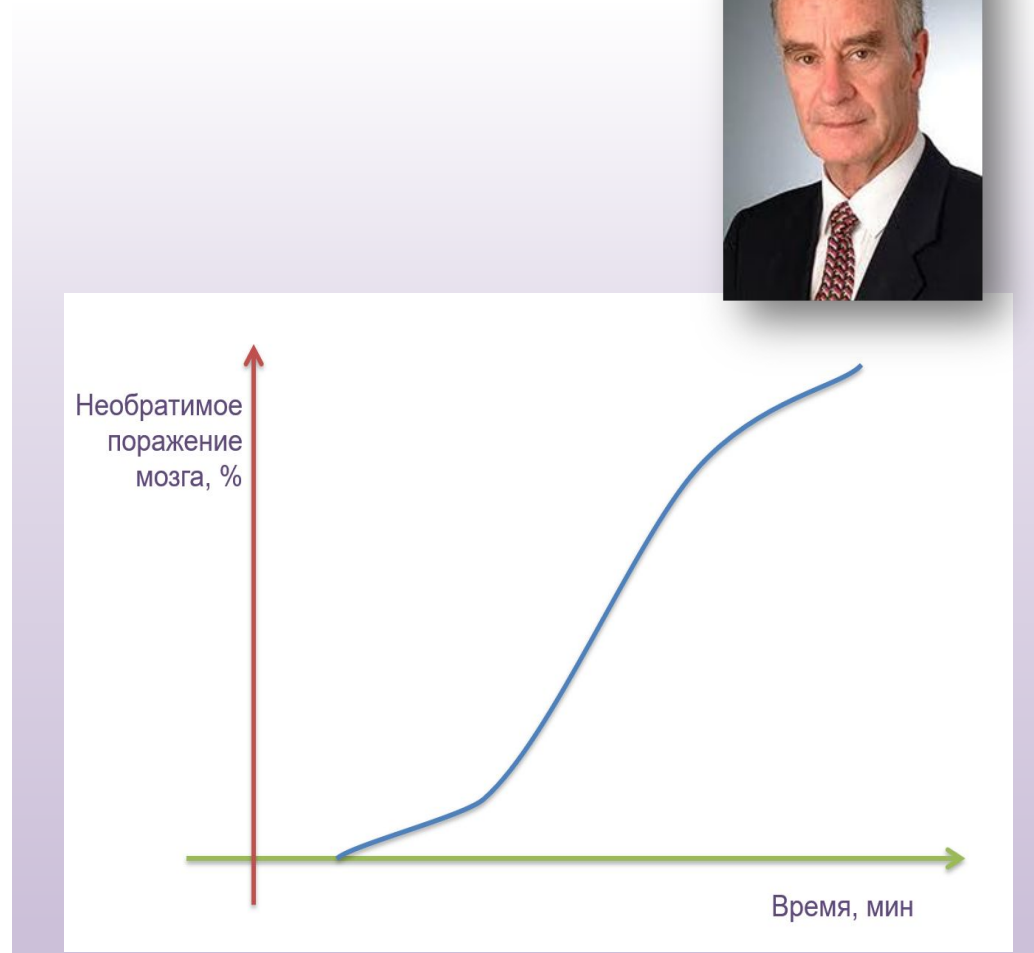
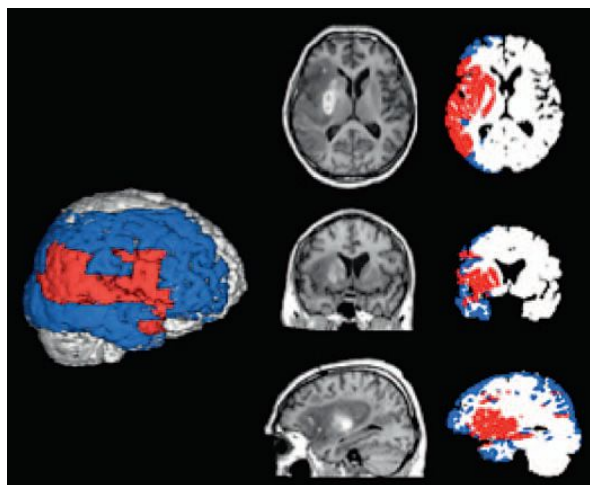
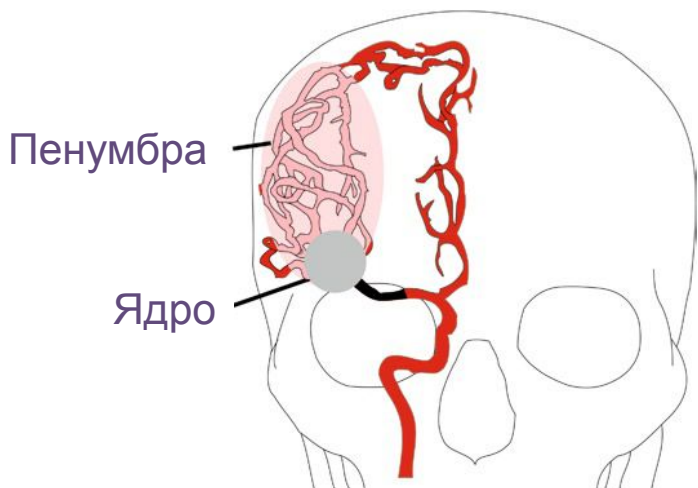
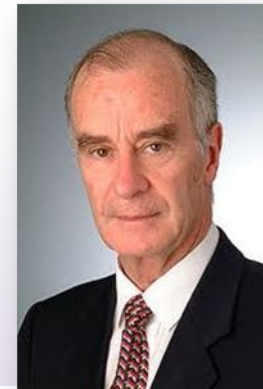
Классификация



Сочетание методов



Концепция ишемической полутени

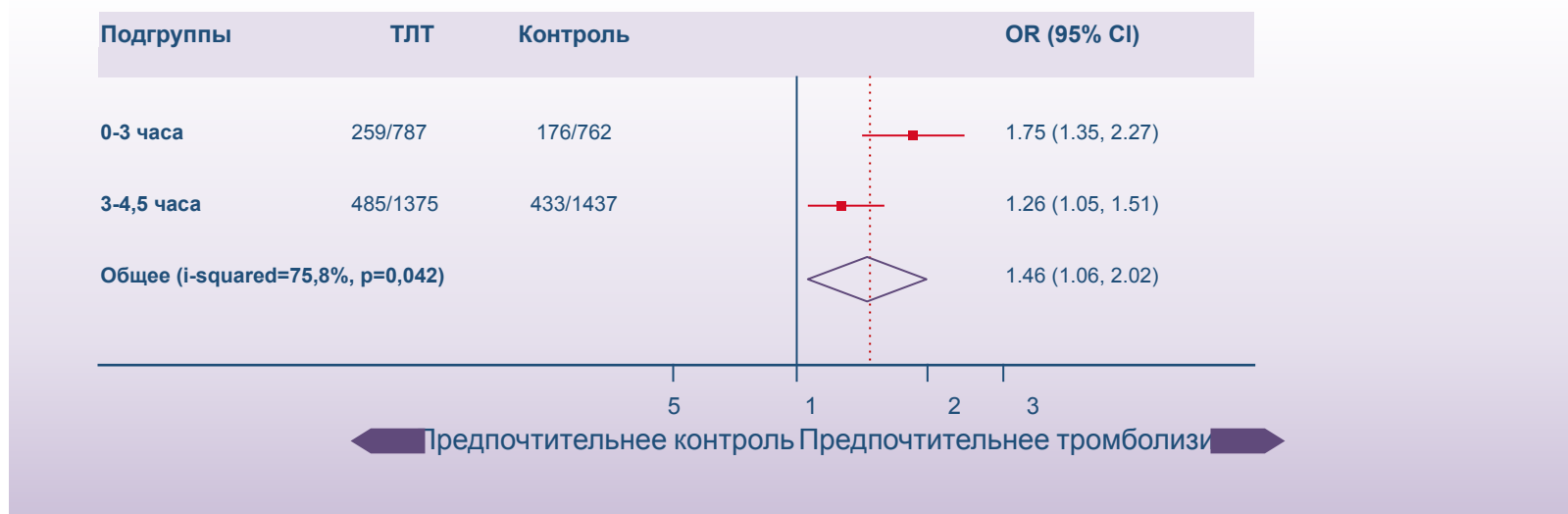


Acute Ischemic Stroke. Imaging and Intervention. Editors: R. Gilberto González et al, 2011.

Heiss W-D. The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke. The Johann Jacob Wepfer Award 2011.

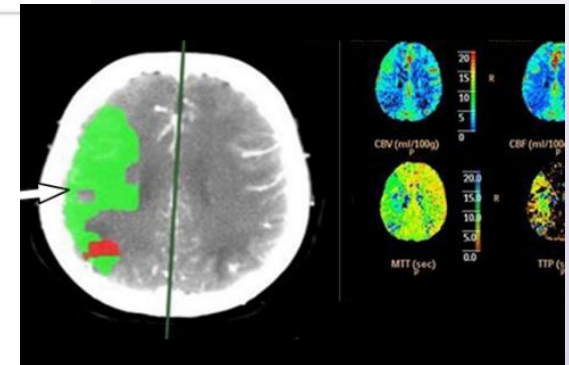
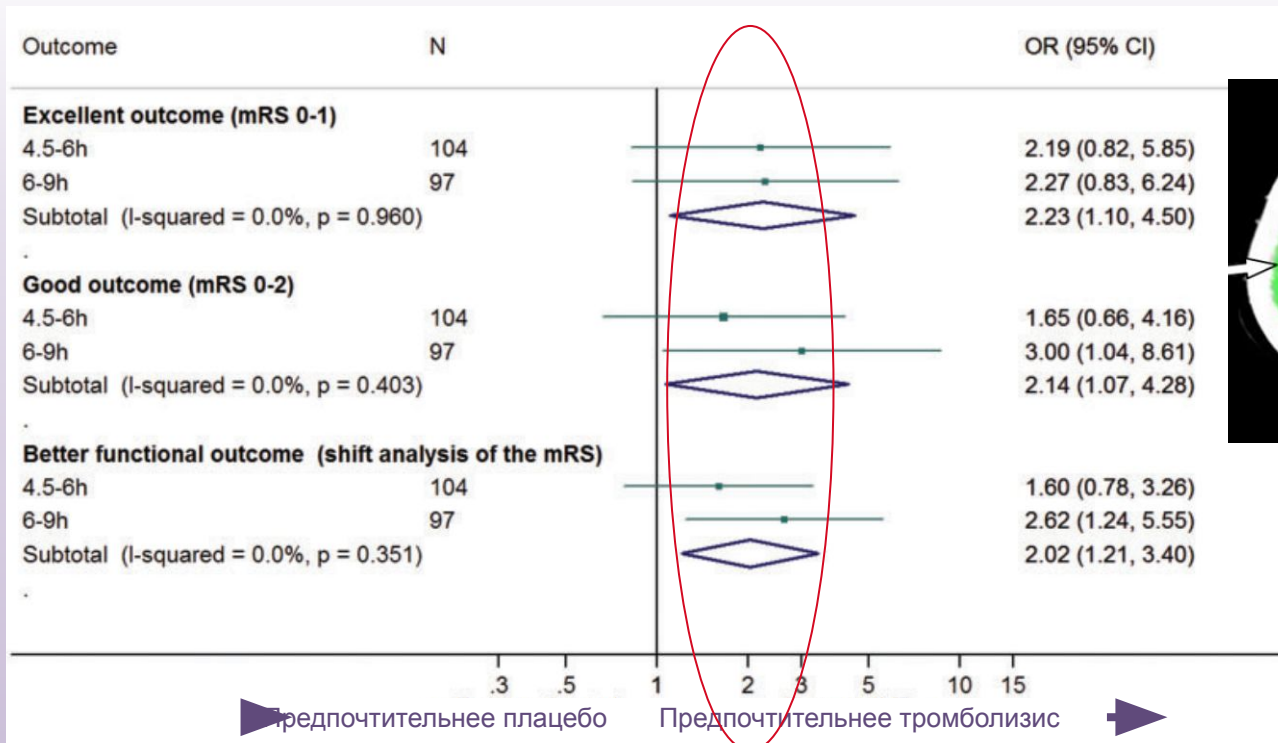
Cerebrovascular diseases. 2011 Sep 15;32(4):307-320.

Эффективность ТЛТ: мета-анализ n=6 887



Тромболизис значительно увеличивает шансы на отличный результат (отсутствие симптомов или отсутствие инвалидизирующих симптомов, оценка по шкале mRS 0–1) через три месяца, при этом более раннее лечение привело к большему преимуществу (p = 0,016).

Расширение показаний: выход за 4,5 часа.



Инсульт с неизвестным временем начала (WAKE-UP trial, EOS meta-analysis)

Рекомендация

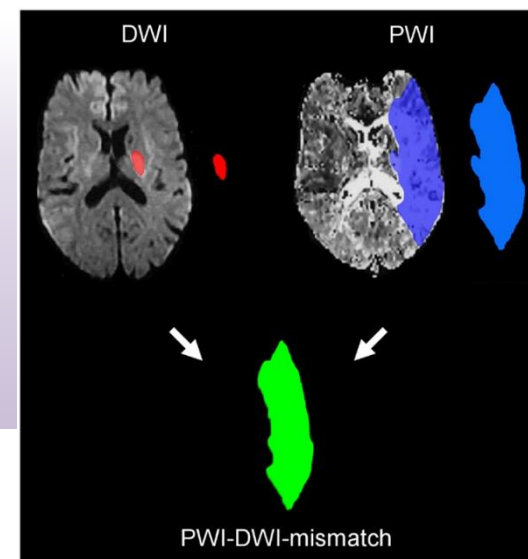
Для пациентов с острым ишемическим инсультом после пробуждения ото сна, которые в последний раз наблюдались более чем на 4,5 часа раньше, у которых есть несоответствие MPT DWI/FLAIR и которым механическая тромбэктомия не показана или не планируется, мы рекомендуем внутривенный тромболитиз

по MPT есть изменения на DWI, но нет на FLAIR.

Рекомендация

Для пациентов с острым ишемическим инсультом при пробуждении от сна, у которых наблюдается несоответствие ядра / перфузии КТ или MPT * в течение 9 часов после середины сна, и для которых механическая тромбэктомия не показана или не планируется, мы рекомендуем внутривенный тромболитиз

*
В мета-анализе EOS несоответствие ядро/пенумбра было оценено с помощью программного обеспечения для автоматической обработки и определено следующим образом:
Ядро < 70 мл + пенумбра > 10 мл + соотношение пенумбры к инфаркту > 1,2




Небольшое поражение на диффузионно-взвешенной визуализации (DWI) представляет собой ядро инфаркта, в то время как гораздо большая область на карте времени до пика, рассчитанная на основе перфузионной визуализации (PWI), определяет область критически гипоперфузированной ткани. Несовпадение между обоими объемами представляет собой ткань с риском повреждения и, следовательно, ткань-мишень для реперфузионного лечения.

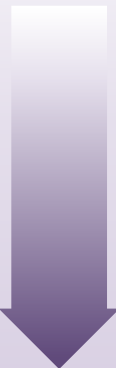
Расширение показаний: выход за 4,5 часа.

Рекомендация

Для пациентов с ишемическим инсультом длительностью 4,5–9 ч (известное время начала) и с несоответствием ядра / перфузии КТ или МРТ *, и для которых механическая тромбэктомия не показана или не планируется, мы рекомендуем внутривенный тромболитис




Интервал, ч	ТЛТ	ВСТЭ
0 – 4,5	Да	Да
4,5 – 6	Оценка пенумбры*	Да
6 – 9	Оценка пенумбры*	Оценка пенумбры**
9 – 16	Нет	Оценка пенумбры**
16 – 24	Нет	Оценка пенумбры***
24+	Нет	Нет



* Ядро < 70 мл + пенумбра > 10 мл + соотношение пенумбры к инфаркту >1,2

** Ядро < 70 мл + пенумбра ≥15 мл + соотношение пенумбры к инфаркту ≥1,8 + возраст < 90 лет. или критерии ниже.

*** Возраст от 80 и старше + NIHSS ≥ 10 + ядро < 21 мл, или
возраст до 80 + NIHSS ≥ 10 + ядро < 31 мл, или
возраст до 80 + NIHSS ≥ 20 + ядро от 31 до 51 мл.



Реперфузионная терапия рекомендуется при улучшении неврологической симптоматики, если сохраняется инвалидизирующий дефицит. Не нужно откладывать начало реперфузионной терапии в ожидании дальнейшего улучшения. Не нужно дожидаться эффекта ТЛТ перед проведением ВСТЭ.

Расширение показаний: уменьшение противопоказаний

Рекомендация

Пациентам **старше 80 лет** с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч мы рекомендуем внутривенный тромболитис



Рекомендация

Пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч и с известной преинсультной гипертензией мы рекомендуем внутривенный тромболитис



Расширение показаний: Антикоагулянты

Мнение экспертов

Для пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч, которые использовали НОАК в течение последних 48 ч до начала инсульта и у которых активность анти-Ха <0,5 Ед / мл (для ингибиторов фактора Ха) или тромбиновое время <60 с (для прямых ингибиторов тромбина) 7 из 9 членов группы предлагают внутривенный тромболитис



Тромболитис у больных на ОАК

- Сбор информации о факте получения пациентом антикоагулянтной терапии, конкретном препарате, получаемом пациентом, и времени приема последней дозы препарата.
- Срочное определение релевантных параметров системы гемостаза, отражающих наличие антикоагулянтного эффекта соответствующего препарата (варфарин – МНО, дабигатран – тромбиновое время, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан – анти-Ха-активность плазмы).
- Оценка функции почек у пациентов, получающих НОАК. Рекомендуемый метод оценки функции почек – клиренс креатинина по Кокрофту-Голту.
- Выполнение внутривенного тромболитиса возможно у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >80 мл/мин по Кокрофту-Голту) в случае, если есть убедительные данные о том, что последняя доза препарата принята >48 часов назад.


Время от последнего приема	Коагуляционные тесты	Дабигатран	Ингибиторы X фактора
12 – 48 часов	Нет гипокоагуляции	ТЛТ возможно при нормальном значении ТВ или после введения селективного антагониста	ТЛТ возможно при нормальном значении
	Гипокоагуляция	ТЛТ возможно только после введения селективного антагониста	⊗
Менее 12 часов	Любые	ТЛТ возможно только после введения селективного антагониста	⊗

! У больного на варфарине ТЛТ возможна при МНО ≤ 1,3


Расширение показаний: NIHSS 0-5 баллов

Рекомендация

Пациентам с **острым легким инвалидизирующим** ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч мы рекомендуем внутривенный тромболитизис

NIHSS, балл	ТЛТ	ВСТЭ
0 – 4	Да*	Да**
5	Да	Да**
6 – 25	Да	Да
26 – 42	Нет***	Да



Любой неврологический дефицит, который, если он не изменится, мешает пациенту выполнять основные повседневные действия (т.е. туалет, гигиена и прием пищи) или возвращение к работе.

* При инвалидизирующем дефиците.

** При инвалидизирующем дефиците или ухудшении после ТЛТ

*** По российскому протоколу.

Инвалидизирующий дефицит

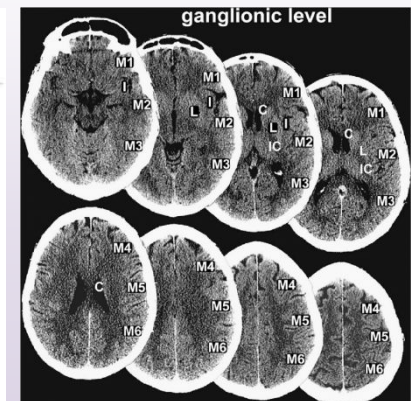
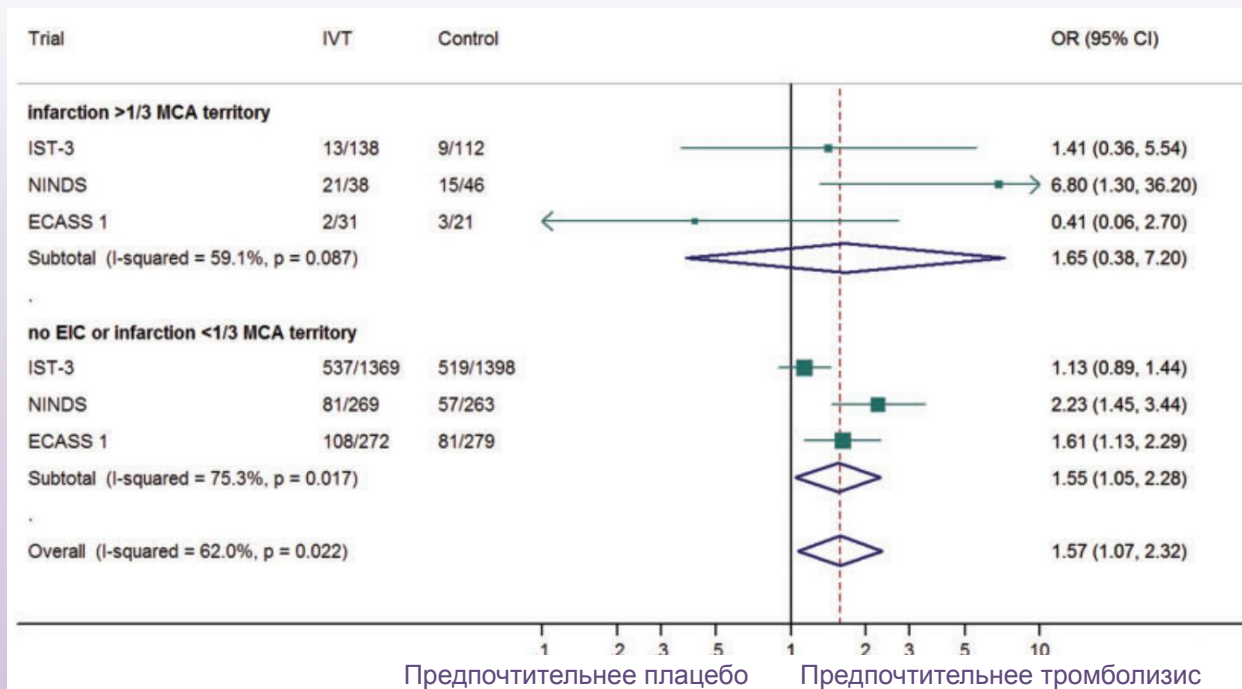
- Гемианопсия (≥2 по пункту 3)
- Выраженный парез (≥2 по пункту 6 или 7)
- Тяжелая афазия (≥2 по пункту 9)
- Неглект (≥1 по пункту 11)
- Любой иной дефицит по мнению пациента или врача

Расширение показаний: NIHSS более 25 баллов



Рекомендация

Пациентам с **клинически тяжелым** острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч мы рекомендуем внутривенный тромболитис



Для пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч и тяжелым инсультом, определяемым степенью ранних ишемических изменений на КТ, мы предлагаем в отдельных случаях рассмотреть возможность внутривенного тромболитиса

Судороги

Рекомендация

Пациентам с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч, у которых в момент начала инсульта наблюдаются судороги, и у которых нет подозрений на имитацию инсульта или значительную травму головы, мы предлагаем внутривенный тромболитис



Судороги в начале инсульта

ТЛТ возможно, если есть основания предполагать, что судороги и неврологический дефицит связаны с острой ишемией.

Коморбидный пациент

Рекомендация

Для пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч, с мультиморбидностью, слабостью или прединсультной инвалидностью мы предлагаем внутривенный тромболитик



Опухоли в полости черепа

Для опухолей, происходящих из клеток головного мозга, ТЛТ противопоказана.

Для опухолей, происходящих из клеток окружающих тканей, ТЛТ возможна.

ВСТЭ возможна при любых опухолях в полости черепа.

Сахарный диабет

Любой вид реперфузионной терапии показан при любом типе диабета и его осложнениях.

Уровень гликемии должен быть в пределах от 2,8 до 22,2 ммоль/л.

Инфаркт миокарда

При сочетании инфаркта миокарда и ишемического инсульта ТЛТ проводится в дозах и по протоколу ишемического инсульта с последующим ЧКВ

ТЛТ противопоказано при недавнем (3 месяца) инфаркте миокарда*.

Гемодиализ

ТЛТ возможна при нормальном АЧТВ.

ВСТЭ не противопоказана.

Беременность

В научных публикациях описано около 30 случаев применения ТЛТ у беременных.

Частота осложнений была сопоставима с таковой у небеременных, неблагоприятного влияния на плод не отмечено.

По российскому протоколу является противопоказанием.

* По российскому протоколу

Keyser J De, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, Luijckx GJ. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*. 2007;38(9):2612-8.

Тромболизис + Нейропротекторы



**American
Stroke
Association.**

*A division of the
American Heart Association.*

3.12 Нейропротекторы	класс рекомендац ий	уровень доказательности	Новые, проверенные, или без изменений
В настоящее время фармакологические или нефармакологические методы лечения с предполагаемым нейропротекторным действием не рекомендуются.	III нет пользы	A	Рекомендация изменена для ясности из Руководства ОИИ 2013 года. Класс рекомендаций без изменений. В уровень доказательности внесены изменения в соответствии с системой классификации рекомендаций ACC / AHA 2015 года.

Было предпринято множество попыток установить эффективность фармакологических и нефармакологических вмешательств с предполагаемым нейропротекторным действием при остром инсульте, но они потерпели неудачу при проведении клинических испытаний на людях.

Старт ТЛТ в условиях кабинета КТ

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний рекомендуется вводить тромболитик сразу после результатов КТ.

Определение лабораторных показателей не должно препятствовать выполнению КТ-АГ и/или старту ТЛТ, если нет клинических данных подозревать противопоказания, исключаемые с помощью лабораторных тестов.

Преграды

Врачи-рентгенологи будут против.

Нет условий для разведения препарата.

Нечем взвесить больного.

Нет условий на случай осложнений.

Поиск новых тромболитиков 2010-2020

	Количество пациентов	Год исследования	Препарат (количество пациентов в РКИ)	дозировки	время от начала симптомов
Haley et al Stroke. 2010 April ; 41(4): 707–711. doi:10.1161/STROKEAHA.109.572040.	122	2010	TNK-tPA (n=81) rt-PA (n=31)	сравнивали 0,1 (n=31), 0,25 (n=31) и 0,4 (n=19) мг / кг тенектеплазы со стандартным 0,9 (n=31) мг / кг rt-PA	в течение 3 ч
Parsons et al N Engl J Med 2012 ;366:1099-107.	75	2012	TNK-tPA (n=50) rt-PA (n=25)	альтеплаза (0,9 мг/кг) или тенектеплаза (0,1 мг/кг или 0,25 мг/кг)	в течение 6 ч
ATTEST Lancet Neurol 2015 ; 14: 368–76 10.1016/S1474-4422(15)70017-7	96	2015	TNK-tPA (n=47) rt-PA (n=49)	тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг ; max 25 мг. или альтеплазы в дозе 0,9 мг/кг; max 90 мг	в течение 4,5 ч
NOR-TEST Lancet Neurol 2017 ; 16: 781–88 10.1016/S1474-4422(17)30253-3	773	2017	TNK-tPA (n=382) rt-PA (n=391)	тенектеплаза 0,4 mg/kg (to a maximum of 40 mg) или альтеплаза 0-9 mg/kg (to a maximum of 90 mg)	в течение 4,5 ч
Am J Cardiovasc Drugs volume 18, pages387–395(2018) 10.1007/s40256-018-0284-1	50	2018	TNK-tPA	20 пациентов получали 0,1 мг / кг, а 30 - 0,2 мг / кг	в течение 3 ч
Am J Cardiovasc Drugs volume 18, pages387–395(2018) 10.1007/s40256-018-0284-2	62	2018	TNK-tPA	0,2 мг / кг	в течение 3 ч
for the EXTEND-IA TNK Investigators N Engl J Med 2018 ;378:1573-82. 10.1056/NEJMoa1716405	202	2018	TNK-tPA (n=101) rt-PA (n=101)	тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг ; max 25 мг. или альтеплазы в дозе 0,9 мг/кг; max 90 мг	в течение 4,5 ч
PREDICT-RECANAL collaborators Journal of Stroke 2019 ;21(1):105-107 10.5853/jos.2018.01998	262	2019	TNK-tPA (n=131) rt-PA (n=131)	тенектеплаза в дозе 0,25 мг/кг ; max 25 мг. или альтеплазы в дозе 0,9 мг/кг; max 90 мг	в течение 3 ч

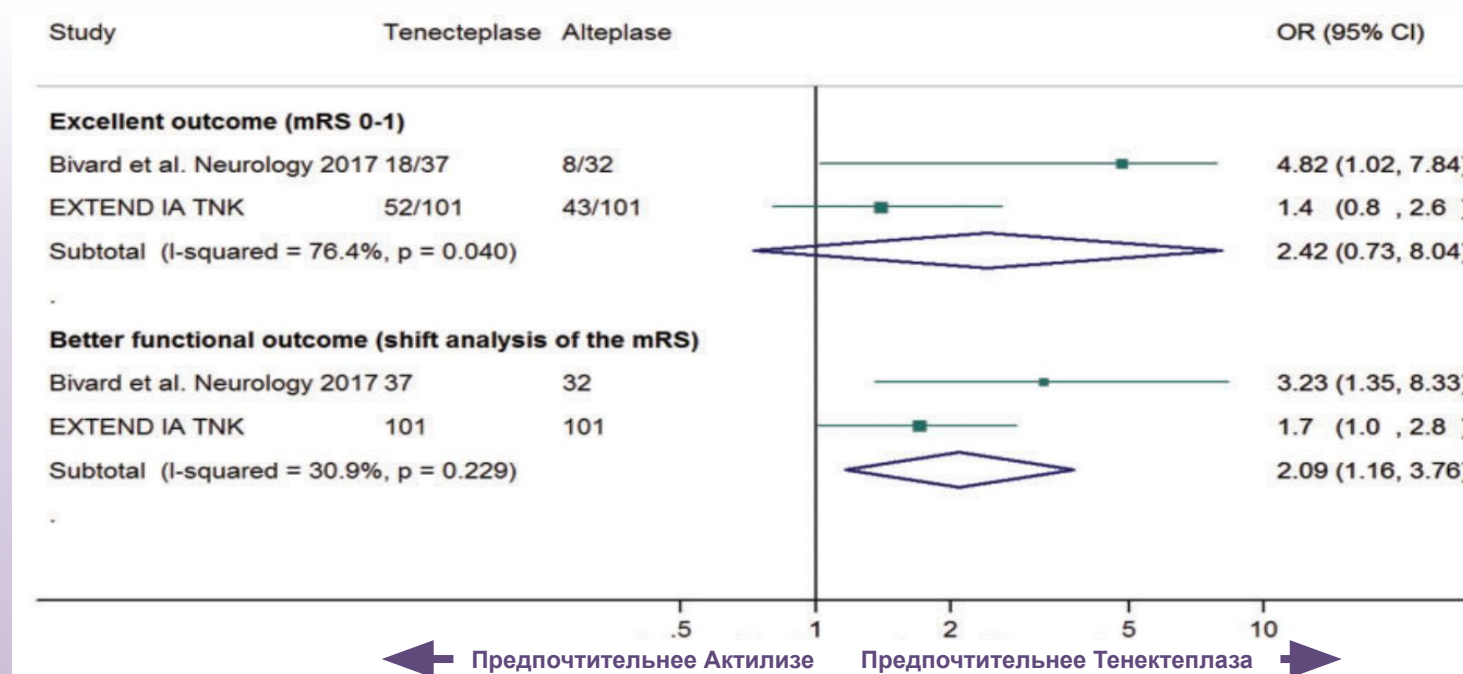
С развитием тромбозэктомии актуальным становится поиск болюсных тромболитических препаратов, увеличение количества исследований и поиск дозировок тенектеплазы это подтверждает. Тенектеплаза имеет фармакологические преимущества перед альтеплазой: высокая фибринспецифичность, однократная болюсная инъекция.

Тенектеплаза с дальнейшей тромбэктомией, рекомендации ESO

Рекомендация

Для пациентов с острым ишемическим инсультом продолжительностью <4,5 ч и с окклюзией крупных сосудов, которые являются кандидатами на механическую тромбэктомию и которым перед тромбэктомией рассматривается внутривенный тромболитический препарат, мы предлагаем внутривенный тромболитический препарат с помощью тенектеплазы 0,25 мг / кг по сравнению с внутривенным тромболитическим препаратом альтеплазой 0,9 мг / кг.

doi.org/10.1177/2396987321989865 February 19, 2021



Тенектеплаза = Фортелизин?

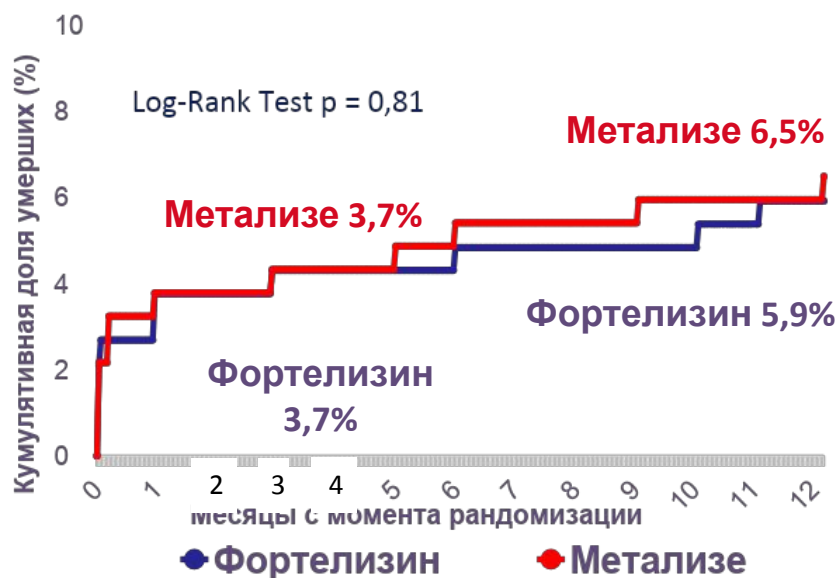
Два болюсных тромболитических препарата в РКИ

Фортелизин® в Рандомизированном Исследовании ДОгоспитального тромболитического в сравнении с Метализе (ФРИДОМ)

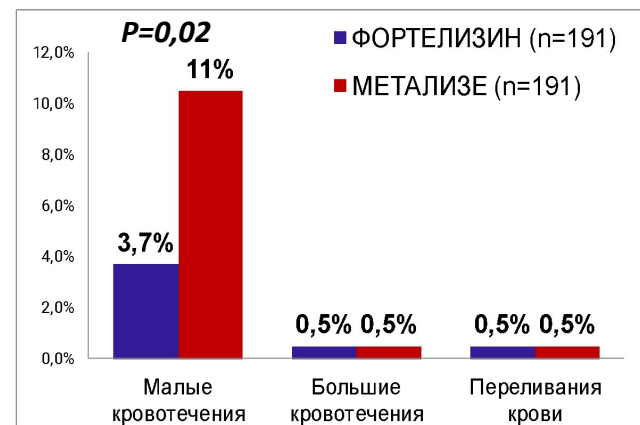
NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Однолетняя смертность в РКИ
ФРИДОМ



Данные по кровотечениям в РКИ
ФРИДОМ



Фортелизин в РКИ ФРИДОМ показал сопоставимую эффективность и безопасность в сравнении с препаратом Метализе у пациентов с острым инфарктом миокарда

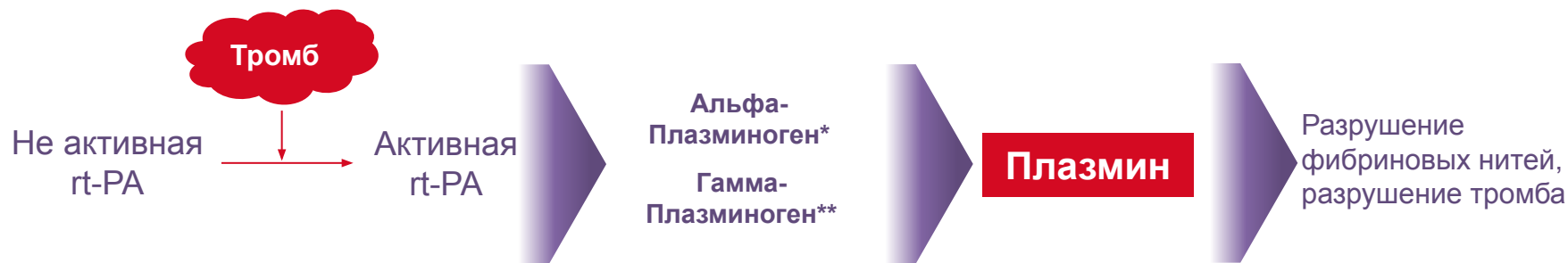
Алтеплаза=Фортелизин?

Биохимические различия тромболитических препаратов

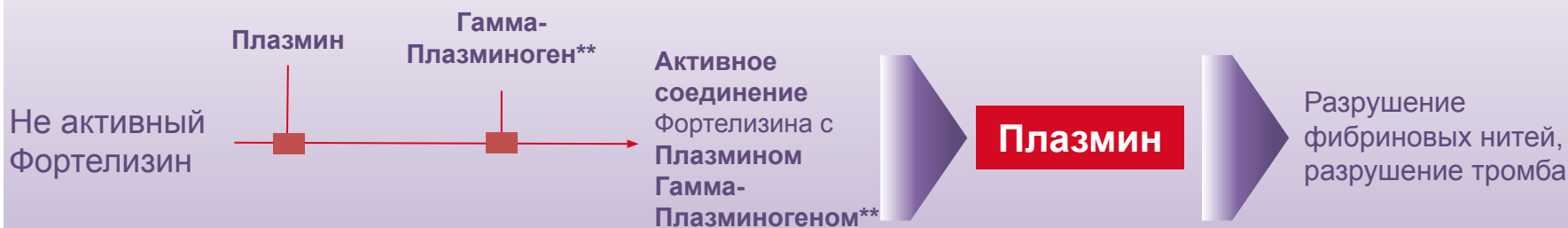
Характеристика	Фортелизин	rt-PA (Актилизе, Ревелизе)
Молекула	138 аминокислот	527 аминокислот
Нейротоксичность	Нет	Да, NMDAR нейротоксичность, разрушение гематоэнцефалического барьера.
Активация	Плазмин, гамма-пламиноген	Фибрин тромба
Ингибирование	Альфа2 -антиплазмин	Ингибитор активатора пламиногена PAI
Реактивация ингибированной молекулы	Да, ингибированный комплекс продолжает циркулировать и в присутствии гамма-пламиногена (пламиноген связанный с фибрином) реактивируется	Нет, выводится печенью
Глубокое проникновение в тромб	Да, небольшая молекула и связывание с плазмином обеспечивает глубокое проникновение в тромб, возможно болюсное введение	Нет, поверхностный лизис, необходимо постоянное введение тромболитика
Фибринспецифичность обеспечивается	Образованием комплекса Фортелизин/Плазмин/Гамма-Пламиноген	Молекула rtPA увеличивает свою ферментативную активность в присутствии фибрина тромба

Различия в тромболитическом действии

Тромболитическое действие rt-PA (Актилизе, Ревелизе, Метализе)



Тромболитическое действие Фортелизина



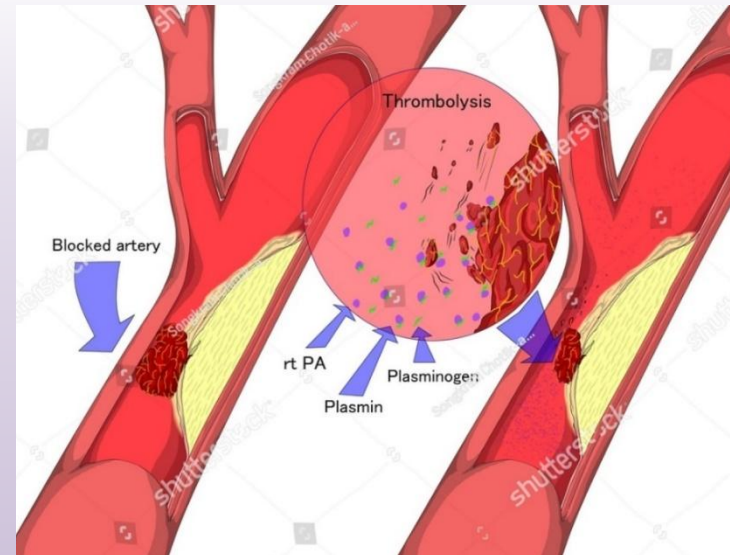
*Альфа-Плазминоген – плазминоген в кровотоке

**Гамма-Плазминоген – плазминоген, который соединен с фибрином в тромбе

Фортелизин не взаимодействует с альфа-плазминогеном, который циркулирует в системном кровотоке, его действие не имеет влияния на общий гемостаз организма, что позволяет вводить препарат в стандартной дозировке 10 мг, вне зависимости от массы тела человека.

Активация фибрином rt-PA

Недостатком активации фибрином rt-PA является фронтоподобный лизис, при котором большая часть rt-PA связывается с первыми микрометрами фибринового сгустка. Как следствие затрудняется проникновение rt-PA внутрь сгустка, утрачивается возможность лизиса всего сгустка. Такой неравномерный лизис может **вызывать реокклюзию**.



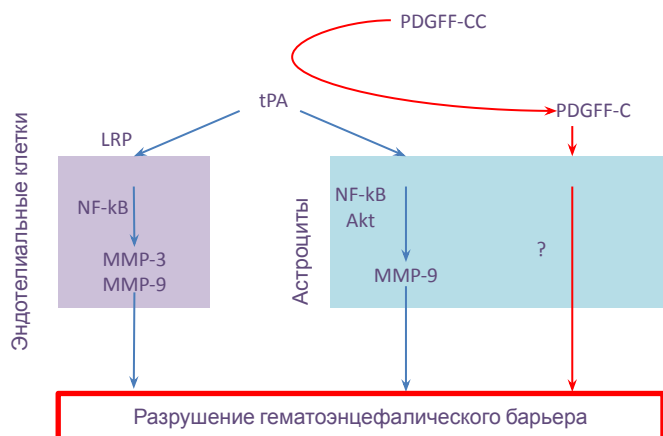
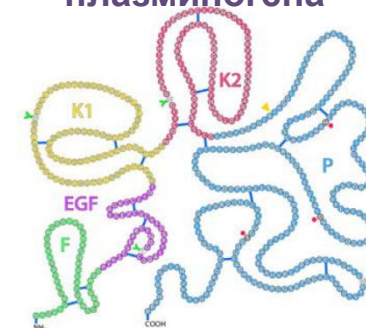
Фортелизин имеет молекулу, которая меньше молекулы алтеплазы в 4 раза и активируется гамма-плазминогеном и плазмином, что позволяет проникать Фортелизину глубоко в тромб, это свойство увеличивает скорость тромболитического действия, а также снижает риск реокклюзии частицами тромба.

Алтеплаза нейротоксичность

Алтеплаза состоит из 5 доменов

- Пальцевой домен (F):
 - ✓ участвует в лизисе тромба,
 - ✓ взаимодействует с белками, которые связаны с рецепторами липопротеидов низкой плотности LRP
 - ✓ обеспечивает проницаемость гематоэнцефалического барьера, (**развитие отека, кровоизлияния или геморрагической трансформации**)
 - ✓ обеспечивает клиренс астроцитов или активацию микроглии (**отщепление синаптических нервных окончаний**)
- Эпидермальный фактор роста ЭФР-домен (EGF)
- Петлевой домен K1
- Петлевой домен K2 с ним связывают нейротоксическое и эксайтотоксическое действие алтеплазы Связывается с рецептором N-метил-d-аспартата (NMDAR)
- Протеолитический домен бывает двухцепочечный или одноцепочечный (NMDAR нейротоксичность) (P)

Тканевой активатор плазминогена



Механизм действия ТАП на разрушение гематоэнцефалического барьера

NF-kB Akt – активация сигнального пути нуклеарного фактора

MMP-3 - матриксная металлопротеиназа 3

MMP-9 - матриксная металлопротеиназа 9

PDGF-CC – сигнальный путь тромбоцитарного фактора роста-CC в периваскулярных астроцитах

Алтеплаза последствия передозировки

	Низкая дозировка Алтеплазы n=66	Передозировка Алтеплазы n =62	p
Измеренный вес, кг	67.07±11.21	64.39±17.17	0.233
Заявленный вес, кг	64.57±11.50	67.53±13.80	0.192
Геморрагическая трансформация, n (%)	14 (37.8)	27 (62.2)	0.012
NI1	6 (42,9)	8 (34.8)	0.190
NI2	2 (14.3)	1 (3.7)	
PI1	2 (14.3)	12 (44.4)	
PI2	4 (28.6)	6 (22.2)	
Геморрагическая трансформация с клинической прогрессией, n (%)	2 (3.0)	10 (16.1)	0.025

Передозировка алтеплазы связана со значимым увеличением геморрагической трансформации с клинической прогрессией

Алтеплаза последствия использования низкой дозировки

	Корректная дозировка Алтеплазы n=71	Снижение дозировки Алтеплазы на 10% n=12	P
mRS 0-1	29 (40.8%)	2 (16.7%)	0.195
mRS 0-2	39 (54.9%)	3 (25%)	0.061
Симптомная геморрагическая трансформация	2 (2.8%)	1 (8.3%)	0.378

Из 109 пациентов более половины не смогли предоставить информацию о своем весе. Пациенты не правильно оценили свой вес в 20,8%, лечащий врач ошибся у 38,2% и в 42,2% ошиблась медсестра. Недооценка веса приводила к худшему исходу терапии – хороший функциональный исход mRS 0-2 балла было только у 25%

Desire Collen: “Стафилокиназа уникальный фибринолитик” NATURE MEDICINE. 1998.

© 1998 Nature Publishing Group <http://www.nature.com/naturemedicine>

REVIEW

Thrombosis, the blockage of blood vessels with clots, can lead to acute myocardial infarction and ischemic stroke, both leading causes of death. Other than surgical interventions to remove or by pass the blockage, or the generation of collateral vessels to provide a new blood supply, the only treatment available is the administration of thrombolytic agents to dissolve the blood clot. In this review, Désiré Collen considers the properties and characteristics of staphylokinase that make it the thrombolytic agent of choice.

Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent

Acute myocardial infarction and ischemic stroke are the two main causes of death and disability in our Western societies.

Thrombolytic therapy of these diseases is based on the premise that their proximal cause is thrombosis, triggered by rupture of an atheromatous plaque in the wall of critically situated blood vessels. Occlusive thrombosis results in loss of blood flow to vital organs producing local oxygen deprivation, cell necrosis and loss of organ function. The hypothesis underlying thrombolytic therapy of thromboembolic disease is that early and sustained recanalization prevents cell death, reduces infarct size, preserves organ function, and reduces early and late mortality. Thrombolysis consists of the pharmacological dissolution of the blood clot, by intravenous infusion of plasminogen activators that activate the fibrinolytic system (Fig. 1). The fibrinolytic system includes a proenzyme, plasminogen, which is converted by plasminogen activators to the active enzyme plasmin, which in turn digests fibrin to soluble degradation products.

Inhibition of the fibrinolytic system takes place at the level of the plasminogen activators (mainly by plasminogen activator inhibitor-1) and of plasmin (mainly by α_2 -antiplasmin)¹. Thrombolytic agents that are either approved or under clinical investigation in patients with acute myocardial infarction

DÉSIRÉ COLLEN

they are not all equal. Indeed, physiological fibrinolysis is regulated by specific molecular interactions between its main components tissue-type plasminogen activator (t-PA), plasminogen and fibrin by which plasminogen is preferentially activated at the fibrin surface, where generated plasmin is protected from rapid inhibition by α_2 -antiplasmin and thus may efficiently degrade the clot² (Fig. 2). Thus fibrin-selective agents (rt-PA and derivatives, staphylokinase and derivatives and to a lesser extent scu-PA) that digest the clot in the absence of systemic plasminogen activation are distinguished from non fibrin-selective agents (streptokinase, tcu-PA and APSAC), which activate systemic and fibrin-bound plasminogen indiscriminately. Non fibrin-selective agents are less efficient for clot dissolution and cause a systemic generation of plasmin, depletion of α_2 -antiplasmin and degradation of coagulation factors, (this however protects against re-occlusion of the infarct-related artery³). In contrast to non fibrin-selective agents, fibrin-selective agents require conjunctive use of heparin anticoagulation, as established in several mechanistic studies in experimental animals and patients⁴ and confirmed by meta-analysis of mortality in over 100,000 patients⁵.

Two megatrials, in groups of over 10,000 patients with acute myocardial infarction each, initially compared the effects of streptokinase and rt-PA (in the absence of intravenous heparin) on mortality and found no difference. However, the Global Utilisation of Streptokinase and rt-PA for Occluded coronary arteries (GUSTO) trial conclusively demonstrated that fibrin-selective rt-PA combined with intravenous heparin is superior to non fibrin-selective streptokinase for early mortality reduction (7.3% with streptokinase versus 6.3% with rt-PA, $p = 0.001$)⁶. A recent meta-analysis of all megatrials concluded differently⁷, but made the fundamental mistake of pooling the rt-PA and the rt-PA plus streptokinase groups of GUSTO, which however constitute fibrin-selective and non fibrin-selective thrombolytic strategies with different mortality reductions. Post-hoc analysis of GUSTO results indicated that the difference in mortality persisted after one year⁸ and that patients

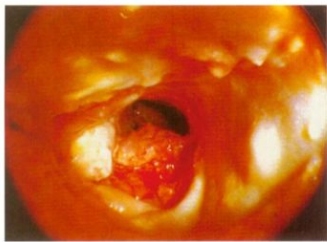


Fig. 1 Coronary artery showing atherosclerotic plaques and a thrombus.

include streptokinase, recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA or alteplase), rt-PA derivatives such as reteplase and TNK-rtPA, anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex (APSAC or anistreplase), two-chain urokinase-type plasminogen activator (tcu-PA or urokinase), recombinant single-chain u-PA (scu-PA, pro-u-PA or prourokinase), and recombinant staphylokinase and derivatives. Recently, rt-PA was also approved for treatment of ischemic stroke. The beneficial effects of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction have been well established in controlled clinical trials (Table 1) and it has become routine treatment⁹. Although it is given to more than 500,000 patients per year worldwide, while at least three times that number could benefit from this treatment.

Although all thrombolytic agents act by converting plasminogen to plasmin, which dissolves the fibrin of blood clots,

• Уникальная фибринспецифичность

Комплекс стафилокиназа–плазминоген “работает” только в присутствии фибрина.

При отсутствии этот комплекс очень быстро нейтрализуется α_2 -антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя возможность к активизации в присутствии тромба

• Возможность болюсного введения.

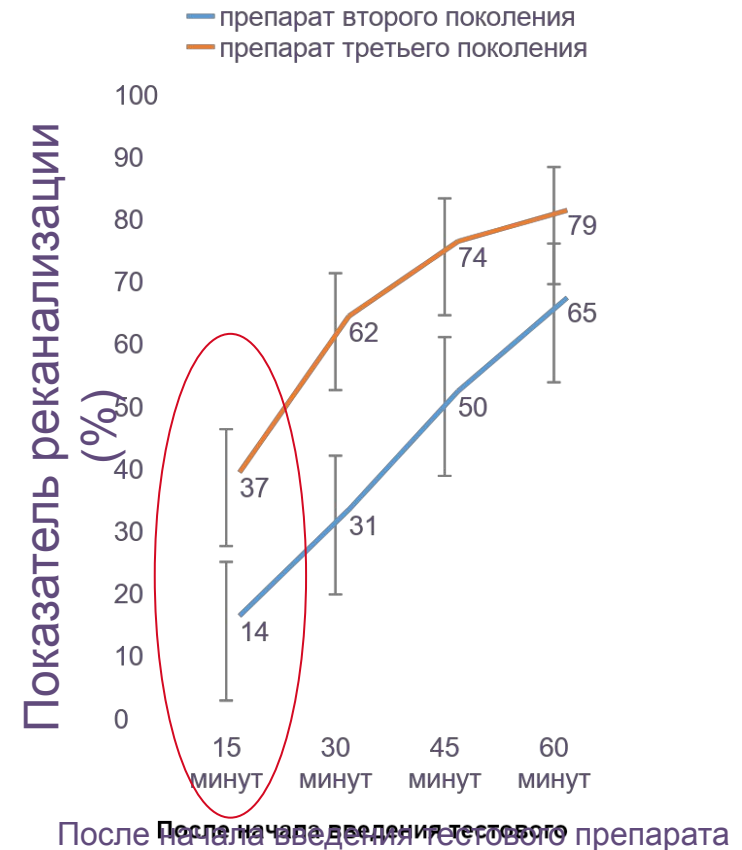
Стафилокиназа препарат третьего поколения. *Verstraete*

Стафилокиназа относится к **третьему поколению** фибринолитических препаратов, которое характеризуется:

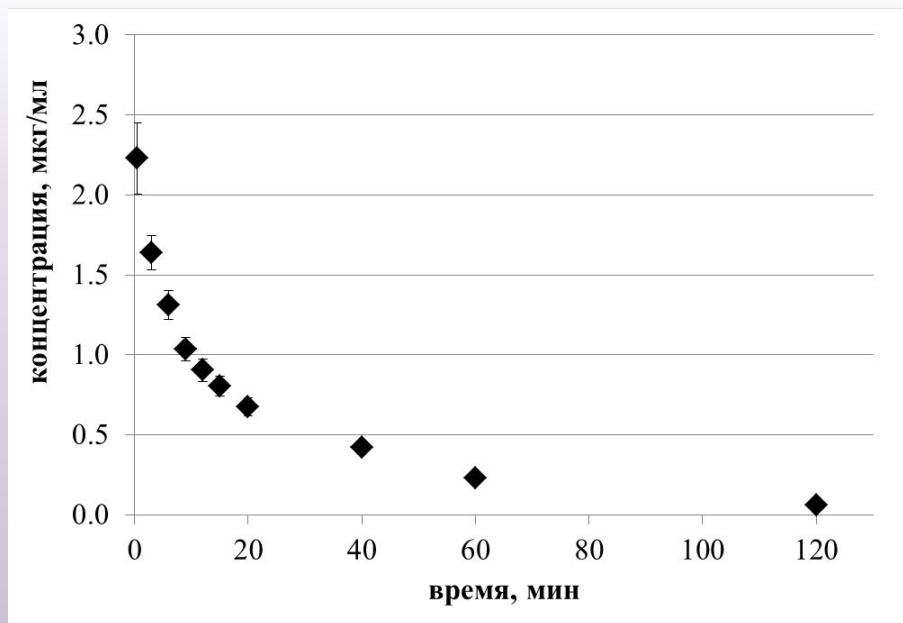
Высокой фибринселективностью

Болюсной дозировкой

Быстрой реперфузией через 15 минут реканализация происходит у 37% пациентов



Фармакокинетика Фортелизина. Период полувыведения препарата.



Период полувыведения **10 мг** (инсульт):

$t_{1/2\alpha}$ равен $5,11 \pm 0,56$ мин,

Период полувыведения **15 мг** (ОКСпСТ):

$t_{1/2\alpha}$ равен $5,79 \pm 0,74$ мин,

Фортелизин в отличие от алтеплазы ингибируется альфа2 антиплазмином, при этом не активная молекула свободно циркулирует в кровотоке и может повторно реактивироваться при взаимодействии с гамма-плазминогеном и плазмином. Это свойство позволяет вводить препарат болюсно за 10 секунд. Нет необходимости в длительной инфузии.

Фибринселективность тромболитических препаратов



Незначительное
снижение фибриногена
крови препаратом
ФОРТЕЛИЗИН
обусловлено его
уникальным
механизмом
фибринолитического
действия