

ЭВОЛЮЦИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

П. Г. Кесов¹, О.М. Рейтблат¹, З.М. Сафиуллина^{2*}, С.В. Шалаев^{1,2}

¹ Областной кардиологический диспансер Областной клинической больницы №1. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 46А

² Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Отражается краткая история тромболитической терапии (ТЛТ), рассматриваются основные исследования по применению различных тромболитических препаратов в лечении инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Освещаются позиции ТЛТ в современном лечении ИМ.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):554-558

Evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction

P.G. Kesov¹, O.M. Reytblat¹, Z.M. Safiullina^{2*}, S.V. Shalaev^{1,2}

¹ Regional Cardiology Clinic of Tyumen Regional Hospital №1. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

² Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

History of thrombolytic therapy is shortly reflected, main trials of various thrombolytics in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) are analyzed. Perspectives of modern thrombolytic therapy in patients with STEMI are discussed.

Key words: thrombolytic therapy, ACS with ST-segment elevation.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):554-558

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): safiullina@tokb.ru

История тромболитической терапии инфаркта миокарда

Эра тромболитической терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) началась в 1976 г., когда Е.И. Чазов с сотрудниками продемонстрировали возможность растворения тромба при ИМ путём внутрикоронарного введения фибринолизина [1]. В 1979 г. К.Р. Rentrop с соавт. сообщили об успешном внутрикоронарном применении стрептокиназы при лечении больных ИМ [2]. В 1980 г. М.А. De Wood с соавт. с помощью коронарографии, сделанной сравнительно рано после развития инфаркта, продемонстрировали наличие полной закупорки коронарной артерии у большинства больных с ИМ и наличием зубца Q по ЭКГ [3]. В 1983 г. R. Schroder с соавт. сообщили, что внутривенное введение стрептокиназы (в дозе 1,5 млн. ЕД в течение часа) позволяет эффективно восстанавливать коронарный кровоток у больных ИМ [4].

Накопленный опыт в использовании тромболитической терапии (ТЛТ) привел к выводу о целесообразности проведения крупных рандомизированных исследований. Первое из таких – итальянское исследо-

вание GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) [5]. В это исследование были включены 11 806 больных острым ИМ, 5905 из них внутривенно вводили стрептокиназу (СК) в дозе 1,5 млн ЕД, 5901 больной получил плацебо. Госпитальная летальность у пациентов, которым ввели активный препарат, составила 11%, в контрольной группе – 13% (p=0,0002). В исследовании было показано, что снижение летальности было тем более выраженным, чем раньше была проведена ТЛТ: наибольший эффект был получен при введении СК в первые 6 часов от развития ИМ. Выявленные закономерности сохранялись при дальнейшем наблюдении: летальность через 12 мес в группе активной терапии составила 17,2%, в контрольной – 19,0% (p=0,008).

Многоцентровое исследование ISIS-2 (International Study of Infarct Survival) вобрало информацию о 17 187 больных острым ИМ: 8592 пациента получили СК, 8595 – плацебо [6]. 5-недельная летальность в группе активной терапии составила 9,2%, в контрольной – 12,0% (p<0,0001). Наиболее значительное снижение летальности было отмечено в группе больных, получивших активную терапию в пределах первых 4 часов от начала острого ИМ. Однако и среди тех, у кого интервал от начала ангинозного приступа до введения СК находился в диапазоне 4-24 часов, снижение летальности было также статистически значимым (p<0,05).

Таким образом, с начала 90-х годов ТЛТ вошла в перечень жизнесохраняющих вмешательств при остром ИМ с подъемами ST.

Сведения об авторах:

Кесов Павел Георгиевич – врач-кардиолог ОКБ №1

Рейтблат Олег Маркович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением ОКБ №1

Сафиуллина Земфира Мидхатовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ТюмГМА

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой; руководитель Областного кардиологического диспансера ОКБ №1

Основные тромболитические препараты

Ключевой фермент фибринолиза плазмин, расщепляющий фибрин до мелких фрагментов – продуктов деградации фибрина (ПДФ), образуется из неактивной протеазы пламиногена под действием активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов. Современные тромболитические препараты представляют собой активаторы пламиногена, способствующие переходу пламиногена в плазмин, – активную протеазу, способную расщеплять фибрин до ПДФ, выводящихся из организма органами ретикуло-эндотелиальной системы [7].

Стрептокиназа – прямой активатор пламиногена, продуцируется С-штаммами гемолитического стрептококка. Это одноцепочечный полипептид, не содержащий углеводов. Чтобы активировать фибринолитическую систему, СК образует комплекс с плазмином, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению его активного центра. Комплекс «стрептокиназа-плазминоген» играет роль фермента в превращении пламиногена в плазмин, причем он активизирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободно циркулирующие молекулы пламиногена. В крови человека всегда присутствуют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковой инфекции в популяции, однако частота развития анафилаксии невысока – 0,1% [7]. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после введения препарата, причем их количество может более чем в 1000 раз превышать исходный уровень. У части больных титры антистрептокиназных антител остаются высокими до полугода, в других случаях – до нескольких лет, делая неэффективным и небезопасным повторное применение препарата. Стрептокиназа вводится внутривенно капельно в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве физиологического раствора.

Тканевой активатор пламиногена (алтеплаза) представляет собой фермент, синтезируемый эндотелием и способный превращать плазминоген в плазмин в присутствии фибрина. Благодаря развитию методов генной инженерии, к 1987 г. было создано и повсеместно внедрено в клиническую практику второе поколение тромболитических препаратов – рекомбинантный тканевой активатор пламиногена (ТАП) алтеплаза (t-PA). Результаты сравнения алтеплазы с предшественниками (препаратами стрептокиназы) убедительно свидетельствуют о преимуществах тромболитиков второго поколения по таким показателям, как фибриноспецифичность, скорость тромболизиса, системность фибринолитических эффектов, устойчивость к ингибитору активатора пламиногена (РАИ), антигенные

свойства. Кроме того, ТАП – физиологический активатор пламиногена, не обладает аллергенными свойствами. На введение ТАП не вырабатываются антитела, его можно вводить повторно. В отличие от стрептокиназы ТАП реже вызывает гипотонию и шок. Механизм действия ТАП условно можно разделить на три этапа: 1) ТАП связывается с плазминогеном, находящимся на фибрине, образуя тройной комплекс; 2) ТАП способствует проникновению пламиногена в фибрин, превращая плазминоген в плазмин; 3) образующийся плазмин расщепляет фибрин до ПДФ и тем самым разрушает тромб.

Исследование GUSTO-I доказало преимущество алтеплазы перед стрептокиназой у больных острым ИМ [8]. В исследовании GUSTO-I, в которое было включено 41021 больных, было показано, что ускоренный режим введения алтеплазы (100 мг за 90 мин) позволил уменьшить 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой: 6,3% против 7,2%, соответственно ($p=0,001$); различия в уровне смертности сохранялись и к концу годового наблюдения. Наибольшие преимущества алтеплазы по отношению к стрептокиназе отмечались среди больных передним ИМ, у лиц старше 75 лет и при проведении тромболизиса – в первые 2 часа от начала ИМ. Алтеплаза, введенная в первые 6 часов от момента окклюзии коронарной артерии, позволяла дополнительно спасти около 10 жизней на 1000 больных ИМ. В сроки введения тромболитика более 6 часов от начала ИМ эти различия не наблюдались. Из исследований, посвященных оценке эффективности ТАП, следует упомянуть многоцентровой проект ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) [9]. В это исследование было включено 5011 пациентов с острым ИМ, из них 2516 был внутривенно введен ТАП в дозе 100 мг, 2495 получили плацебо. Месячная летальность составила 7,2% и 9,8%, соответственно. После получения доказательств эффективности ТАП в отношении прогноза больных ИМ в сравнении с плацебо в двух крупных исследованиях GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) и ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) была обнаружена одинаковая смертность при применении ТАП и стрептокиназы у больных ИМ [10]. Особенностью GUSTO-I в отличие от исследований GISSI-2 и ISIS-3 было «ускоренное» введение ТАП с одновременным применением гепарина. В настоящее время ускоренный режим введения ТАП считается оптимальным при начале лечения в первые 6 часов от начала ИМ. Режим «ускоренного введения» представляет собой внутривенное введение 100 мг алтеплазы за 90 мин, при этом введение препарата разбивается на три этапа: 1) 15 мг в виде болюса; 2) 50 мг в виде инфузии за 30 мин; 3) 35 мг в виде инфузии за 60 мин. Одновременно с ТАП назначается гепарин: 5000 Ед. болюсом

до начала терапии ТАП с последующей внутривенной инфузией на протяжении 48 час.

Тенектеплаза. Препарат тенектеплазы, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой улучшить естественный человеческий ТАП за счет изменения в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору активатора плазминогена первого типа (PAI-1) по сравнению с естественным ТАП. Сравнительный анализ тенектеплазы и алтеплазы показал, что тенектеплаза не потенцирует, или потенцирует в незначительной степени коллагенсенсibilизированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболитического лечения по сравнению с алтеплазой [11].

Повышение специфичности к фибрину приводит к снижению риска тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате. За счет этого удается избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α_2 -антиплазмина [12]. Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании алтеплазы. Вышеописанные свойства позволяют применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии и предотвращают инактивацию препарата в участках коронарного тромба, богатого тромбоцитами [13, 14].

Применение тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST

Первый опыт применения тенектеплазы в лечении острого ИМ был получен в исследованиях TIMI-10A и TIMI-10B, в которых было показано дозо-зависимое увеличение частоты полного восстановления кровотока (TIMI-3) при применении тенектеплазы в дозе от 5 до 50 мг [15, 16].

Безопасность применения тенектеплазы при ИМ с подъемами сегмента ST была изучена в исследовании ASSENT-1 [17], в которое были включены 3235 пациентов, получавших болюсную инъекцию тенектеплазы в дозе 30, или 40, или 50 мг. Общая частота развития инсультов в течение 30 дней составила 1,5%, а внутривенных кровоизлияний (ВЧК) – 0,8%, что не отличалось от частоты инсультов в контрольной группе. Тяжелые кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, развились у 1,4% пациентов в группе тенектеплазы и у 7% пациентов – в группе алтеплазы. Необходимо отметить, что в исследованиях TIMI-10B и ASSENT-1 было показано, что с целью уменьшения риска ВЧК при

назначении тенектеплазы требуется назначение меньших доз гепарина.

В многоцентровое клиническое исследование ASSENT-II было включено 16949 больных с ОКС с подъемом сегмента ST, оценивалась эффективность и безопасность ТЛТ в двух группах больных. В одной применяли алтеплазу в дозе ≤ 100 мг, вводимую в/в в течение 90 мин, в другой – тенектеплазу 30-50 мг (в зависимости от массы тела больного) в/в однократно болюсом в течение 5-10 сек. Было установлено, что показатели 30-дневной смертности у пациентов обеих групп не различались (6,15% – в группе алтеплазы, и 6,18% – в группе тенектеплазы), при этом частота развития нежелательных побочных эффектов была достоверно ниже при использовании тенектеплазы [18].

Не было выявлено различий между тенектеплазой и алтеплазой в частоте развития инсульта, включая ВЧК (0,93% по сравнению с 0,94%, соответственно). В группе, где применялась тенектеплаза, частота кровотечений была достоверно ниже (26,43% по сравнению с 28,95%; $p=0,0003$), в том числе больших кровотечений (4,68% по сравнению с 5,94%; $p=0,0002$) и потребности в гемотрансфузии (4,25% по сравнению с 5,49%; $p=0,0002$). Что особенно важно, у женщин из группы высокого риска (старше 75 лет и весом менее 67 кг) частота ВЧК была ниже в группе тенектеплазы (1,14% по сравнению с 3,02%), хотя и недостоверно. Тенектеплаза была эффективна и безопасна во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, локализации инфаркта и наличия сахарного диабета. Интересно отметить, что в случае проведения тромболитического лечения позднее 4 час после развития симптомов в группе тенектеплазы летальность была значимо ниже по сравнению с группой пациентов, получивших алтеплазу (7,0% по сравнению с 9,4%; $p=0,018$). Этот результат может быть связан с большей фибринспецифичностью тенектеплазы.

Таким образом, результаты исследования ASSENT-II свидетельствуют о том, что однократное болюсное введение тенектеплазы столь же эффективно и безопасно, как и более сложная схема инфузии алтеплазы. При этом удается получить дополнительные преимущества – снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности. Эти положительные результаты сохранялись в течение 1 года наблюдения больных [19-21].

В ASSENT-III PLUS [22] исследовалась эффективность и безопасность догоспитальной ТЛТ тенектеплазой. В исследовании было выявлено, что время от первого появления симптомов до лечения было сокращено на 47 мин по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре. Кроме того, у 53% больных отмечалась положительная клиническая картина заболевания, которая выражалась в уменьшении дли-

тельности и характера ангинозного приступа и положительной динамике сегмента ST на ЭКГ, что в результате способствовало снижению 30-дневной летальности в группе больных, получивших ТЛТ. Была показана зависимость этого показателя от уменьшения времени проведения тромболизиса с момента появления клинической картины заболевания. За счет сокращения времени «симптом-игла» увеличилось число случаев так называемых «прерванных инфарктов», при этом показатель летальности в подобных случаях был в 5,3 раза ниже в сравнении с остальными больными [23]. Известно, что проведение ТЛТ на догоспитальном этапе способствует не только снижению госпитальной летальности у больных ИМ на 17% [24], но и увеличению продолжительности жизни в среднем на 2,5-3 года [25].

Для проверки гипотезы о том, обеспечивает ли догоспитальный тромболизис теноктеплазой в сочетании с последующим выполненным чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) клинический исход, аналогичный результатам первичного ЧКВ в ранние сроки от начала возникновения клинической картины острого ИМпST, было проведено исследование STREAM [26,27].

В исследовании STREAM 1892 пациентов с ИМпST, диагностированным в течение 3 ч после появления симптомов, которым было невозможно сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта, были рандомизировано распределены в две группы лечения: а) первичного ЧКВ, б) тромболитической терапии на догоспитальном этапе с помощью болюсного в/в введения теноктеплазы (доза которой уменьшалась наполовину у пациентов в возрасте ≥ 75 лет) в комбинации с клопидогрелом и эноксапаринном с последующей госпитализацией в стационар с возможностью выполнения ЧКВ. Если тромболизис оказывался неэффективен, больным срочно выполняли «спасительное» ЧКВ. В случае эффективного тромболизиса коронарография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч после рандомизации и тромболитической терапии. Первичная конечная точка включала суммарно смерть от любых причин, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность, или повторный инфаркт, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 из 939 пациентов (12,4%) в группе тромболизиса и у 135 из

943 пациентов (14,3%) в группе первичного ЧКВ (относительный риск в группе тромболизиса 0,86; 95% доверительный интервал от 0,68 до 1,09; $p=0,21$). В группе тромболизиса «спасительное ЧКВ» потребовалось у 36,3% пациентов, у остальных пациентов коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после рандомизации и тромболитической терапии. В группе тромболизиса возникло больше внутрисерепных кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0% против 0,2%, $p=0,04$; после коррекции протокола и уменьшения дозы теноктеплазы наполовину у больных ≥ 75 лет – 0,5% против 0,3%, $p=0,45$). Частота внутрисерепных кровотечений в двух группах лечения не различалась. Таким образом, проведение догоспитального тромболизиса с последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ обеспечивало эффективную реперфузию у пациентов в ранние сроки ИМпST, которым было не возможно провести первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. При этом следует учитывать, что фибринолиз был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутрисерепных кровотечений.

Заключение

Очевидно, что при всех преимуществах первичного чрескожного коронарного вмешательства (первичной ангиопластики/стентирования) тромболитическая терапия не утрачивает своих первостепенных позиций в лечении острого ИМ [28]. Это обусловлено рядом причин: отсутствие возможности инвазивного вмешательства, невозможность его выполнения в оптимальный временной интервал – 90-120 мин. Кроме того, при превышении указанного времени возможен так называемый сочетанный фармакоинвазивный подход, когда незамедлительно проводится тромболитическая терапия с последующей транспортировкой больных в инвазивный центр для выполнения коронарной ангиографии и (при наличии показаний) ангиопластики/стентирования. Применение теноктеплазы значительно повысило возможности проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе за счёт простоты введения препарата и сравнительно более высокого уровня безопасности.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Chazov E.I., Ruda M.J. Development of the main directions in the treatment of patients with myocardial infarction in the last 25 years. *Cardiology* 1989; (11): 11-5. Russian (Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет. *Кардиология* 1989;(11): 11-5).
- Rentrop K.P., Blanke H., Karsch K.R., et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354-63.
- De Wood M.A., Spores J., Notske R., et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- Schroder R., Biamino G., von Leitner E., et al. Intravenous Streptokinase-Infusion beim akutem Myokardinfarkt. *Dtsch Med Wschr* 1981; 106: 294-7.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarcto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
- Panchenko E.P., Dobrovolsky A.V. Thrombosis in cardiology. Moscow: SportsandCulture; 1999. Russian (Панченко Е.П., Добровольский А.В. Тромбозы в кардиологии. М.: Спорткультура; 1999).
- The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG et al. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis. *Lancet* 1990; 335(8699): 1175-8.
- Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS 3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- Sabadash E. Metalize® – a new era of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Health of Ukraine*, 2004; (98): 4. Ukrainian (Сабадаш Э. Метализе® – новая эра тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. *Здоровье Украины* 2004;(98):4).
- Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2001 ; 21:207-17.
- Vakili B.A., Kaplan R., Brown D.L. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171-6.
- 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 Haemost* 1994; 72:98-104.
- Cannon C.P, McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TN K-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95:351-6.
- Cannon C.P, Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TN K-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. *Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation* 1998; 98:2805-14.
- Van de Werf F., Cannon C.P, Luyten A. et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137:786-91.
- 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 Investigators. *Lancet* 1999; 354:716-22.
- Van de Werf F, Barron H.V, Armstrong 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.
- Melandri G., Vagnarelli F, Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 249-56.
- Sinnaeve P.A., Alexander J.B., Belmans A.C. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:27-32.
- Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P. et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting: The Assessment of the Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
- Lamfers E., Hooghoudt T., Hertzberger D. et al. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis. *Heart* 2003; 89(5): 496-501.
- Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
- Van Domburg R.T., Kappetein A.P., Bogers Ad J.J. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 453-8.
- Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160(1):30.e1-35.e1.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368(15): 1379-87.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2569-619.

Поступила: 15.07.2014

Принята в печать: 24.07.2014