

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ПОМОЩИ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И МЕТОДОВ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ

Д.П. Столяров, А.В. Протопопов, Е.П. Константинов, Я.О. Федченко, Т.А. Кочкина, П.Г. Гавриков, А.В. Путилин

*Краевая клиническая больница, Красноярск*

*Одним из основных прогностических факторов успеха при лечении больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) является восстановление кровоснабжения мышцы сердца, которое может быть достигнуто путем реканализации инфаркт-зависимой артерии введением тромболитических препаратов или чрескатетерным коронарным вмешательством (ЧКВ). В Красноярской краевой клинической больнице за 2003–2004 гг. пролечено 583 больных с ОИМ. У 48 пациентов с трансмуральными осложненными инфарктами применялось комбинированное лечение при помощи тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескатетерной реваскуляризации. В 34 случаях выполняли исходную ТЛТ с последующим эндоваскулярным вмешательством, 13 больным был проведен селективный внутрикоронарный тромболизис в дополнение к вмешательству. Госпитальная летальность у больных с комбинацией ТЛТ и ЧКВ составила 14,6%. При этом в случае неудачи медикаментозной и внутрисосудистой реканализации инфаркт-зависимой артерии летальность достигла 100%. При успешном комбинированном восстановлении проходимости коронарного русла летальность составила 4,7%.*

Тактика лечения больных с ОИМ за последние годы претерпела значительные изменения. Основной целью терапии является быстрое и полное восстановление кровоснабжения миокарда, которое может быть достигнуто путем реканализации инфаркт-зависимой коронарной артерии. Для этой цели применяются два основных метода – тромболитическая терапия и рентгенэндоваскулярная дилатация (РЭД) пораженного сосудистого сегмента. В пользу ТЛТ выдвигается аргумент, что ее можно применять в первые минуты контакта с больным, включая этап скорой помощи, тогда как для катетеризации сердца необходимо наличие специализированного учреждения с круглосуточно доступной подготовленной бригадой, что неизбежно увеличивает потерю времени на транспортировку. Доказана высокая эффективность ТЛТ, особенно в первые часы от возникновения симптомов инфаркта. С другой стороны, в 1990-х годах был проведен ряд рандомизированных исследований по прямому сравнению эффективности тромболизиса и чрескатетерных вмешательств при ОИМ, в которых продемонстрировано преимущество чрескатетерной тактики в уменьшении комбинированной точки

смертности и повторного нефатального инфаркта. W. Weaver с соавторами составили обзор 10 рандомизированных исследований, объединяющий 2 606 пациентов, при котором было получено достоверное снижение 30-дневной смертности при ЧКВ на 34% по сравнению с ТЛТ [11]. Достоверное снижение смертности и повторного инфаркта при использовании ЧКВ показано в метаанализе E. Keeley, объединившем данные 23 рандомизированных исследований [5]. Тромболитическая терапия наиболее эффективна в первые 2 ч от начала симптомов с последующим резким ее снижением. Увеличение времени до начала тромболизиса на 1 ч ведет к увеличению смертности при ОИМ на 17% [6]. Связь времени проведения ЧКВ при ОИМ с его эффективностью была изучена в исследованиях PRAGUE и PRAGUE-2, которые не выявили разницы смертности в ранние сроки инфаркта до 3 ч при инвазивном или консервативном методах лечения. В сроки инфаркта до начала лечения более 3 ч достоверно лучшие результаты достигались при ЧКВ [12, 13]. Влияние времени, прошедшего от начала симптомов до оказания помощи, на исход инфаркта при использовании тромболитической терапии и чреска-

тетерных методик, а также их комбинаций, остаются предметом обсуждения до сегодняшнего дня [8, 9].

В настоящее время при плановых вмешательствах у больных с хронической ИБС рутинной является имплантация стента, причем существует большое разнообразие модификаций таких устройств. В конструкциях стентов применяются различные материалы и покрытия металлической поверхности для снижения ответной реакции сосудистой стенки. Тем не менее эффективность неотложных эндоваскулярных вмешательств с использованием стентов в современной литературе широко не освещена. Цель нашего исследования – оценка эффективности комбинированного лечения, включающего тромболитическую терапию и ЧКВ у пациентов с распространенными тяжелыми острыми инфарктами миокарда.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Красноярская краевая клиническая больница ведет круглосуточный прием больных с ОИМ. Осуществляется как первичная госпитализация больных при транспортировке скорой помощью, так и переводы тяжелых пациентов из других клиник города и края. Пациенты по экстренным показаниям госпитализируются в отделение кардиореанимации с последующим решением вопроса об инвазивных вмешательствах.

В клинике за 2003–2004 гг. пролечено 583 пациента с диагнозом острый инфаркт миокарда (414 мужчин и 169 женщин), в возрасте от 28 до 94 лет. Средний возраст пациентов составил  $58,34 \pm 11,77$  года. У 15 больных с многососудистым поражением зарегистрировано более одного инфаркта. При поступлении в краевую больницу 518 пациентам (86,6%) выполнялась коронарография с одновременным решением вопроса о методе реваскуляризации миокарда. Тромболитическая терапия была применена у 55 (9,2%) больных – у 48 из них как компонент комбинированного лечения и у 7 в качестве самостоятельного метода. В 42 случаях использовали системную, а в 13 случаях селективную интракоронарную ТЛТ. Для системной ТЛТ использовались стрептокиназа либо актилизе по стандартным схемам введения. Селективное введение тромболитического агента проводили в половинной дозе. В качестве катетерных реваскуляризирующих технологий применяли РЭД и стентирование пораженного сегмента инфаркт-зависимой артерии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Половина больных (291 человек, 48,6%) поступала в клинику в острый период заболевания. Кроме этого, 99 пациентов (16,6%) были транспортированы из других стационаров по поводу рецидива инфаркта на фоне проводимого лечения, в 208 случаях (34,8%) причиной перевода была ранняя постинфарктная стенокардия, которую не удавалось купировать консервативным путем. Большая часть пациентов поступала с передней локализацией инфаркта, на втором месте по частоте был инфаркт нижней стенки ЛЖ. Передний инфаркт отмечался у 302 (50,5%), нижний у 246 (41,1%), циркулярный у 32 (5,4%), боковой инфаркт у 18 (3,0%) больных. Инфаркт миокарда с Q-волной был зарегистрирован у 388 (64,9%) пациентов.

При обращении в первые часы инфаркта средний срок от начала симптомов до вмешательства составлял  $5,01 \pm 3,56$  ч и укладывался в шестичасовой интервал. Среднее время нахождения больного в клинике до вмешательства составляло  $43,8 \pm 29,6$  мин. На проведение операции у одного больного требовалось от 35 до 235 мин, однако в большинстве случаев ее продолжительность не превышала 1,5 ч. Пациент обычно находился в реанимации в течение 3 дней и выписывался из стационара через 15 дней.

В Краевой больнице у 48 больных (8%) применяли комбинированную реваскуляризацию при ИМ. У 34 из них она включала исходную тромболитическую терапию, проведенную ранее в другой клинике либо на этапе скорой помощи, с последующей коронарографией и чрескатетерной реваскуляризацией. У 13 пациентов выполняли селективный внутрикоронарный тромболитизис с РЭД и стентированием пораженного коронарного сосуда. Коронарография, выполненная после предшествующей ТЛТ, позволила оценить ее результаты. Кроме этого, у одного пациента системная тромболитическая терапия была применена после безуспешных попыток рентгенэндоваскулярной реканализации инфаркт-зависимой артерии.

В 7 случаях (1,2%) пациентам была проведена только системная ТЛТ без последующих ЧКВ. У пяти пациентов ТЛТ не сопровождалась коронарографией вследствие тяжелой хронической сопутствующей патологии. Еще у двух больных ТЛТ явилась шагом отчаяния при кардиогенном шоке, агональном состоянии при отсутствии времени на транспортировку в рентгеноперационную. Обоих пациентов спасти не удалось.

Краевая больница осуществляет также прием нестабилизирующихся больных из других стационаров города и по системе санитарной авиации из районов края. Почти все пациенты, поступавшие в нашу клинику после системной ТЛТ, были в тяжелом состоянии с нестабильной гемодинамикой. У двух пациентов после введения тромболитического препарата скорой помощью наблюдалась быстрая положительная ЭКГ-динамика с уменьшением зоны и глубины инфаркта и улучшение состояния. В остальных случаях сформировались крупноочаговые и трансмуральные распространенные инфаркты миокарда различной локализации. Сохранение болевого синдрома при отсутствии клинического эффекта от ТЛТ в острый период инфаркта наблюдалось у 19 пациентов. У 18 больных клинически отмечалась выраженная ранняя постинфарктная стенокардия. Еще в 11 случаях за кратковременным улучшением состояния после ТЛТ развился рецидив инфаркта. Клиническая характеристика 48 пациентов, которым применялось комбинированное лечение, приведена ниже.

Показатели	Кол-во пациентов
Мужской пол	38 (79,2%)
Возраст, годы	55,1±10,9
Инфаркт	
передний	28 (58,3%)
нижний	17 (35,4%)
циркулярный	3 (6,3%)
Кардиогенный шок	12 (25,0%)
Отек легких	3 (6,25%)
Полная АВ блокада	6 (13,0%)
Фибрилляция желудочков	7 (14,6%)
Сахарный диабет	3 (6,25%)
Гипертония	33 (68,75%)
ХОБЛ	4 (8,3%)
Наличие инфарктов	13 (27,1%)
Многососудистое поражение (данные КАГ)	33 (68,75%)
Хронические окклюзии в других бассейнах (данные КАГ)	11 (22,9%)
ФВ ЛЖ у выживших больных (данные ЭхоКГ), %	55,1±5,4

По результатам коронарографии, выполненной после системной тромболитической терапии, у трех больных (8,8%) коронарные артерии были проходимы на всем протяжении, оп-

ределялись умеренные изменения с потерей диаметра сосуда менее 50%. Клинически у двух из них до диагностической коронарографии отмечалась быстрая обратная динамика ЭКГ с улучшением состояния и ограничением зоны и глубины инфаркта. В дополнительных лечебных рентгенэндоваскулярных вмешательствах данные больные не нуждались. У 16 больных (47,1%) отмечались критические стенозы инфаркт-зависимой артерии. Еще в 15 (44,1%) случаях были выявлены окклюзии ответственной за инфаркт коронарной артерии.

Чрескатетерную реваскуляризацию удалось выполнить 15 больным после ТЛТ со стенотическими и 13 больным с окклюдующими поражениями. Непосредственный успех вмешательства составил 90,3%. В 3 случаях (9,7%) проведение инструмента через окклюдированный сегмент сосуда было технически невозможно.

В качестве дополнительного метода лечения у 13 пациентов (27,1%) во время вмешательства было применено селективное введение тромболитического препарата в инфаркт-зависимую коронарную артерию. Показаниями для комбинации селективной ТЛТ и ЧКВ у семи пациентов была острая окклюзия коронарной артерии на фоне выраженного распространенного атеросклеротического поражения сосудистого русла со сложной анатомией – извитостью с множественными кальцинированными атеросклеротическими бляшками, дегенеративными изменениями стенки артерий и отсутствием заполнения периферических участков дистальнее уровня окклюзии за счет коллатеральных путей. Риск перфорации стенки артерии при манипуляциях жестким проводником «вслепую» был расценен как крайне высокий, что стало основанием для принятия решения о проведении селективной тромболитической терапии. После интракоронарного введения стрептокиназы в дозе 750 000 ЕД в 4 случаях удалось установить коронарный микропроводник в дистальное русло сосуда и выполнить реканализацию и ангиопластику. У трех пациентов дополнительное проведение селективной ТЛТ не помогло выполнить механическую эндоваскулярную реканализацию. Несмотря на неудачу проведения микропроводника, у одного больного появилось частичное контрастирование дистального русла окклюдированной инфаркт-зависимой артерии на уровне TIMI I–II. В двух других случаях непосредственного эффекта от селективной тромболитической терапии не было.

У двух пациентов селективная внутрикоро-нарная ТЛТ была проведена при остром тромбозе ранее имплантированного стента. Один из стентов был установлен по неотложным показаниям в острый период переднего инфаркта миокарда с окклюзией передней межжелудочковой ветви ЛКА, другой в плановом порядке по поводу хронической проксимальной окклюзии огибающей ветви ЛКА. В сроки 8 ч и 5 суток после имплантации стента у пациентов развился болевой синдром с типичной ЭКГ динамикой острого инфаркта миокарда. В экстренном порядке была проведена контрольная коронарография, выявившая острую тромботическую окклюзию эндопротеза, селективная ТЛТ и ангиопластика с восстановлением миокардиальной перфузии и хорошим клиническим результатом.

В 3 случаях селективный тромболизис был применен в дополнение к коронарной ангиопластике с феноменом «no-reflow». Селективно вводилась стрептокиназа в дозе 750 000 ЕД с последующей контрольной коронарографией через 30 мин. Ни у одного из таких больных добиться улучшения кровотока по артерии при контрольной коронарографии не удалось. По ЭКГ отмечалась замедленная динамика. ЭхоКГ-исследование выявило у пациентов участки акинезии области верхушки левого желудочка при фракции выброса 55%. В клиническом статусе, тем не менее, отмечалась положительная динамика с отсутствием рецидивирования болевого синдрома и прогрессирования сердечной недостаточности. Через 3 месяца больным была выполнена контрольная коронарография, при которой отмечалось восстановление проходимости инфаркт-зависимой коронарной артерии на всем протяжении с уровнем кровотока TIMI-III.

Тромболитическая терапия как компонент комплексного лечения применялась у 12 больных с ОИМ, осложненным кардиогенным шоком. При этом у семи пациентов использовали системную и у пяти селективную ТЛТ. По результатам коронарографий после системной ТЛТ на этапе транспортировки в краевую больницу у одного пациента артерии были проходимы на всем протяжении с хорошим кровотоком и положительной динамикой в клиническом статусе. У шести больных было выявлено тотальное поражение коронарного русла с хроническими окклюзиями в бассейнах различных артерий. Инфаркт-зависимые артерии в 5 случаях были окклюзированы в проксимальных отделах, включая окклюзию ствола ЛКА, без

признаков реканализации. У одного пациента ТЛТ восстановила проходимость сосуда с множественными критическими стенозами и лимитированием кровотока по дистальному руслу. Реканализация, РЭД и стентирование были выполнены четырем пациентам. В 2 случаях провести инструмент через окклюзированный участок не удалось.

Все пять пациентов с кардиогенным шоком, у которых применялась комбинация селективной внутрикоронарной ТЛТ и ЧКВ, имели крайне выраженное поражение коронарных артерий с окклюзией инфаркт-зависимых артерий. В 2 случаях совместное использование тромболитического препарата и инструментов привело к восстановлению кровоснабжения миокарда с положительной динамикой в клиническом статусе. Оба пациента живы при отдаленном наблюдении в сроки более 2 лет. Двум другим больным выполнить реканализацию не удалось. При прогрессивно ухудшающемся состоянии в последующем зафиксирован летальный исход.

У одного пациента с клиникой кардиогенного шока вследствие окклюзии ствола ЛКА было выполнено экстренное стентирование ствола ЛКА. При контрольной ангиографии было выявлено частичное сохранение внутрипросветного тромба, при восстановлении проходимости артерии на уровне TIMI III. Начатая незамедлительно селективная ТЛТ двумя тромболитическими препаратами не привела к разрешению тромбоза. В дальнейшем, несмотря на интенсивную терапию с применением внутриаортальной баллонной контрпульсации, состояние пациента стабилизировать не удалось.

В течение 2003–2004 гг. в Красноярской краевой клинической больнице погиб 41 пациент с ОИМ. Больничная летальность составила 6,9% от всех случаев, включая рецидивирующие и повторные инфаркты. Нами была выявлена разница показателей летальности в зависимости от успеха либо неуспеха эндоваскулярных вмешательств. Больные, которым было проведено комбинированное лечение при помощи ТЛТ и ЧКВ, исходно имели распространенные тяжелые осложненные инфаркты и, следовательно, угрозу неблагоприятного исхода. В случае неудачи медикаментозной и хирургической реканализации инфаркт-зависимой артерии состояние всех пяти пациентов (100%) стабилизировать не удалось, наступила смерть. При успешном комбинированном восстановлении проходимости коронарного русла погибли двое пациентов с кардиогенным шоком, что составило 4,7%. Госпитальная смертность у всех

больных с комбинацией ТЛТ и ЧКВ составила 14,6% (7 пациентов). Необходимость использования любого доступного метода реваскуляризации в этих случаях проявилась особенно отчетливо.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя данные метаанализов рандомизированных исследований свидетельствуют в пользу первичной коронарной ангиопластики как метода выбора при лечении острого инфаркта миокарда [5,11], стремление обеспечить 100% выживаемость обосновывает продолжающийся поиск наилучшей тактики лечения таких больных. Одним из перспективных направлений, сочетающих быстроту и доступность тромболитической терапии с надежностью ЧКВ, является комбинация двух методов.

Исследование CAPTIM было посвящено сравнению догоспитального тромболитизиса с последующим, при необходимости, эндоваскулярным вмешательством или первичной ангиопластики при остром инфаркте. Авторами была выявлена меньшая 30-дневная летальность при немедленной ТЛТ в сроки до 2 ч от начала болевого синдрома по сравнению с потерей времени на перетранспортировку (2,2 против 5,5%). Следует отметить, что в данном исследовании у 26% больных после ТЛТ сохранялись признаки ишемии, потребовавшие неотложной катетеризации, и 70% пациентов подверглись ангиографии на 30-й день от ИМ. Таким образом, сравнивалась не ТЛТ и изолированная катетерная тактика, а немедленная помощь в ранние сроки с потерями на транспортировку [8]. Более того, В. Brodie с соавторами опубликовали данные, что чрескатетерные реваскулярирующие процедуры также наиболее эффективны в первые 2 ч инфаркта, в последующие 10 ч их эффективность также остается высокой и держится примерно на одном уровне [1]. В нашей работе экстренные ангиографические исследования после тромболитической терапии выполнялись больным с персистирующей ишемией. Выявление на коронарограммах восстановленной, хотя бы частично, проходимости инфаркт-зависимой артерии в 55,9% случаев свидетельствует в пользу целесообразности немедленной ТЛТ при поступлении больного в первые 2–3 ч инфаркта в отдаленный стационар без катетерной лаборатории. В то же время клинические проявления заболевания, подтвержденные выраженными стенотическими поражениями в 47% случаев, и полное отсут-

ствие проходимости КА после системной ТЛТ у 44% больных являются веским основанием для выполнения коронарографии и чрескатетерной реваскуляризации. Недавно опубликованные результаты Н. Thiele с соавторами приводят более высокую частоту проходимости КА на уровне TIMI-III при коронарографиях после ТЛТ в первые 3 ч от симптомов в 69% случаев. Еще у 10% больных состояние кровотока оценивалось как TIMI-II [9]. С одной стороны, это подтверждает эффективность очень раннего назначения тромболитизиса, с другой стороны, его недостаточность как основного метода лечения в полной популяции, учитывая рандомизированный характер работы. Критерием исключения из рандомизации было состояние кардиогенного шока, а персистирующая ишемия после ТЛТ отмечалась в 18% случаев. Таким образом, наиболее тяжелые больные в исследование не попали. В нашей работе у 25% больных с комбинированной тактикой был диагностирован кардиогенный шок. При небольших дистанциях до специализированной клиники, снижающих потери времени, либо в сроки болевого синдрома более 3 ч мы соглашаемся с выводами исследователей PRAGUE-2 о первичном вмешательстве без предварительной ТЛТ [13].

При первичном инвазивном лечении инфаркта большое значение имеет продолжительность предоперационной задержки больного в клинике. Исследование С. Cannon с соавторами показало, что увеличение периода ожидания в стационаре более чем на 2 ч ассоциируется с ростом госпитальной смертности на 41–62%. Авторы изучили данные 661 центра и вывели среднее время задержки, составившее 1 ч 56 мин [2]. Необходимо отметить наличие в Краевой клинической больнице круглосуточно доступной рентгенооперационной с временем «дверь-баллон»  $43,8 \pm 29,6$  мин. Более того, при поступлении больного с признаками продолжающейся ишемии время «дверь-операционная» составляло от 10 до 30 мин.

Восстановление проходимости магистральной коронарной артерии связано с лучшими клиническими исходами при ОИМ, однако важную роль в последующем состоянии пациента играет также качество миокардиальной перфузии [4]. Нарушение перфузии проявляется симптомом «no-reflow», в развитии которого виновны процессы перекисного окисления, нарушения реологии крови, воспалительного ответа. Ранее показана роль тромбоцитов в ограничении кровотока после реканализации окклюзи-

рованной артерии при остром инфаркте миокарда. Происходит микроэмболизация тромбоцитарными агрегатами, которые помимо механической окклюзии микрососудистого русла участвуют в высвобождении медиаторов вазоконстрикции [10]. Сегодня ведется активный поиск пути защиты миокарда от реперфузионного поражения. Применяются как механические средства защиты от дистальной эмболизации, так и фармакологические агенты. Используется селективное введение верапамила, нитропрусида натрия, аденозина [3]. Применяют блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, наиболее исследованным из которых является абциксимаб [7]. Тем не менее эффективного средства борьбы с явлениями «no-reflow» на современном этапе нет. В нашей работе у трех пациентов с передними инфарктами миокарда, окклюзией передней межжелудочковой ветви ЛКА и резким снижением миокардиальной перфузии после эндоваскулярной реканализации было применено селективное введение тромболитического препарата в коронарную артерию. Ни у одного из наблюдаемых пациентов улучшения кровотока в ближайшие 30 мин от ТЛТ не произошло, что в дальнейшем сопровождалось замедленной ЭКГ-динамикой и сохранением зон акинезии в области верхушки левого желудочка. Интересно, что при контрольной коронарографии через 3 месяца после ИМ коронарные артерии были проходимы на всем протяжении с хорошей скоростью кровотока. Активный образ жизни больных и ФВ при ЭхоКГ 55% определили дальнейшую консервативную тактику в этих случаях. Однако отсутствие быстрого влияния селективной ТЛТ побудило нас отказаться от дальнейшего использования этих препаратов при фе-

номене «no-reflow» в пользу ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, успешное восстановление кровоснабжения пораженной области миокарда при помощи сочетанного использования тромболитической терапии и рентгенэндоваскулярных коронарных вмешательств ведет к улучшению клинических исходов у пациентов с ОИМ и может сохранить жизнь в случаях тяжелого и осложненного его течения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie B.R., Stuckey T.D., Wall T.C. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. V. 32. P. 1312–1319.
2. Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T. et al. // *JAMA.* 2000. V. 283. P. 2941–2947.
3. Gick M., Jander N., Bestehorn H.P. et al. // *Circulation.* 2005. V. 112. P. 1462–1469.
4. Ito H., Maruyama A., Iwakura K. et al. // *Circulation.* 1996. V. 93. P. 1993–1999.
5. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. // *Lancet.* 2003. V. 361. P. 13–20.
6. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. // *JAMA.* 2000. V. 283. P. 2686–2692.
7. Neumann FJ, Blasini R., Schmitt C. et al. // *Circulation.* 1998. V. 98. P. 2695–2701.
8. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. et al. // *Circulation.* 2003. V. 108. P. 2851–2856.
9. Thiele H., Engelmann L., Elsner K. et al. // *EHH.* 2005. V. 26. № 19. P. 1956–1963.
10. Topol E.J. // *Circulation.* 1998. V. 97. P. 211–218.
11. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A. et al. // *JAMA.* 1997. V. 278. P. 2093–2098.
12. Widimsky P., Groch L., Zelizko M. et al. // *Eur. Heart J.* 2000. V. 21. P. 823–831.
13. Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 94–104.