

УДК: 616.127-005.8

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИОРИТЕТНОЙ РОЛИ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В. И. ГАНЮКОВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) обеспечивает лучшие результаты лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Чем раньше выполняется вмешательство, тем выше выживаемость больных. Тромболитическая терапия может быть эффективнее катетерной реперфузии при задержке выполнения первичного ЧКВ. Допустимый интервал «времени задержки, обусловленный первичным ЧКВ», позволяющий сохранять преимущество эндоваскулярного подхода, находится в пределах 60–120 мин, что в большинстве случаев является выполнимым. При прогнозируемом времени от первого медицинского контакта до раздувания баллона более 90–120 мин необходимо регулировать логистическую схему доставки больных в ЧКВ-центры и увеличить количество таких центров, работающих в режиме круглосуточно.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с elevацией сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, тромболитическая терапия.

EVIDENCE BASE FOR PRIORITY ROLE OF PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN REVASCULARIZATION OF STEMI PATIENTS

V. I. GANYUKOV

*Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases» Siberian Branch of the Russian Academy
of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) provides the best treatment results for ST elevation myocardial infarction (STEMI). Minimizing PPCI delay is associated with higher survival rates of STEMI patients. Thrombolytic therapy may provide more effective reperfusion than delayed PPCI. The acceptable time of PPCI delay, which allows for the advantage of endovascular approach, is mostly within 60–120 minutes. This is feasible in most cases. If the estimated time from the first medical contact to balloon inflation is over 90–120 minutes it is necessary to optimize the logistics of the patient transfer to PPCI centers and increase the number of centers providing 24/7 service.

Key words: STEMI, percutaneous coronary intervention, thrombolytic therapy.

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что ЧКВ – лучший метод реперфузии при ИМпST. Прежде всего, это обусловлено достоверно меньшим уровнем летальности у больных ИМпST после первичного ЧКВ, чем после тромболитической терапии (ТЛТ). Классическим исследованием, подтверждающим лидирующую роль первичного ЧКВ, является метаанализ Е. С. Keeley с соавторами (2003) [38]. В анализ включены 23 рандомизированных исследования, сравнивающих результаты первичного ЧКВ ($n = 3872$) и ТЛТ ($n = 3867$). Оценка объединенного показателя (смерть + нефатальный ИМ + инсульт) в ближайшие сроки (4–6 недель) после реперфузии выявила преимущество эндоваскулярного вмешательства (8 против

14 %, $p < 0,0001$), в том числе и по количеству летальных исходов (7 против 9 %, $p = 0,0002$) (рис. 1). Достоверно лучшие результаты катетерного лечения сохранялись и в отдаленные сроки (6–18 месяцев).

Дополнительное преимущество первичного ЧКВ отмечено по частоте восстановления антеградного кровотока по инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), качеству антеградной перфузии (градация кровотока по TIMI) [41, 45], числу случаев реокклюзии ИЗА [21, 30], повторных инфарктов миокарда [13], показателям глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) [29], частоте геморрагических инсультов [38]. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение: первичное ЧКВ эффективнее ТЛТ в лечении больных с ИМпST.

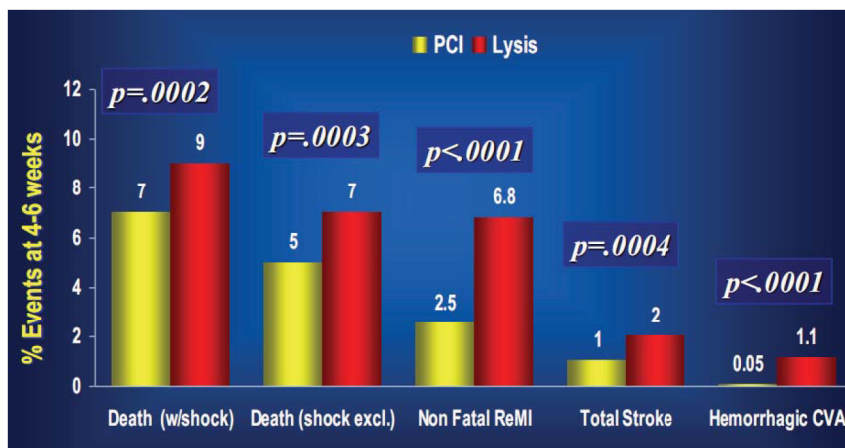


Рис. 1. Результаты метаанализа E. C. Keeley с соавторами (2003) [5], сравнивающих реваскуляризацию миокарда во время ИМпСТ при помощи первичного ЧКВ и ТЛТ в срок 4–6 недель наблюдения

P. Widimsky с соавторами (2010) [42] при анализе доступности реперфузионной терапии для больных ИМпСТ в 30 европейских странах, проведенном на основании национальных регистров, подтверждает приоритетную роль первичного ЧКВ. Интервен-

ционный подход приводит к 47 %-ному снижению смертности по сравнению с ТЛТ (в среднем по европейским странам: 4,9 против 9,2 % [42, 46] (рис. 2).

Аналогичный анализ данных 2009 г., выполненный в Сибирском федеральном округе по инициативе некоммерческого партнерства «Сибирская ассоциация интервенционных кардиологов», также демонстрирует более низкую летальность после выполнения первичного ЧКВ в сравнении с ТЛТ (рис. 3). Госпитальная летальность в группе первичного ЧКВ была минимальной – $5,56 \pm 0,96$ %

и достоверно меньше, чем после ТЛТ, – $15,12 \pm 4,89$ % ($p = 0,003$). Анализ общего числа пациентов с ИМпСТ, получивших реперфузионную терапию, выявил закономерность, которая была названа «парадоксом

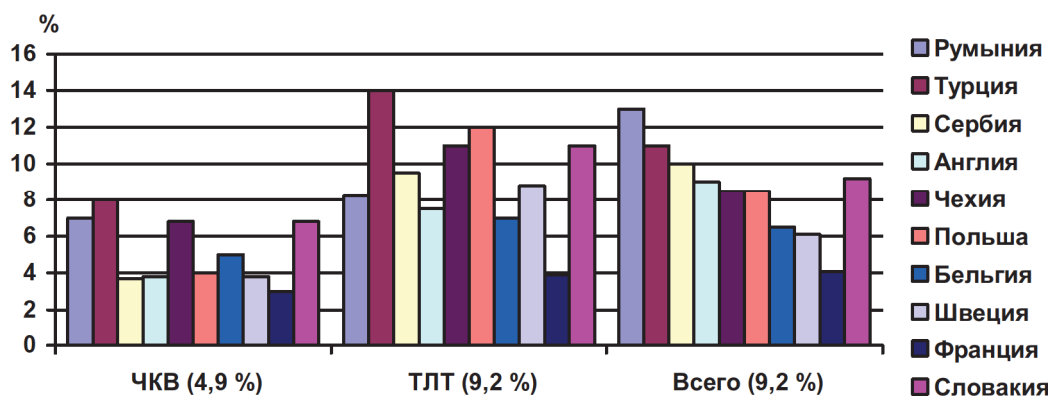


Рис. 2. Госпитальная летальность при ИМпСТ в европейских странах [15]. Показатель «всего» объединяет летальность при первичном ЧКВ, ТЛТ и у больных, не получивших реперфузию

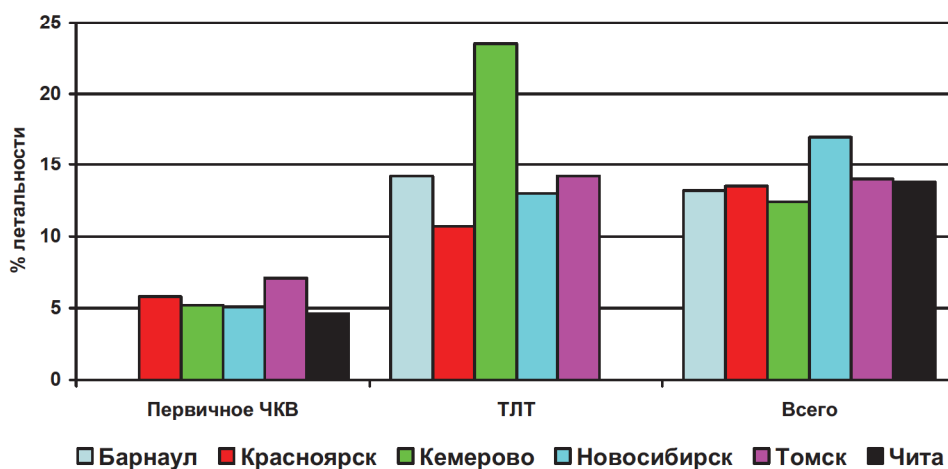


Рис. 3. Госпитальная летальность при ИМпСТ в областях (краях) Сибирского федерального округа в 2009 г. Показатель «всего» объединяет летальность при первичном ЧКВ, ТЛТ и у больных, не получивших реперфузию (для удобства регионы обозначены названиями административных центров)

реперфузионных стратегий». Считается, что доступность ТЛТ при ИМпСТ значительно выше, чем первичного ЧКВ. Тем не менее исследование P. Widimsky с соавторами (2009) [46] показало, что общее число пациентов, подвергнутых любому виду реперфузии для ИМпСТ, значительно больше в странах Европы, где доминирующим видом реваскуляризации является первичное ЧКВ по сравнению со странами, где в качестве реперфузионного лечения предпочтение отдается ТЛТ (76 и 55 % соответственно). Таким образом, среднее число (по данным регистров 30 европейских стран [42]) пациентов, не получивших любой вид реперфузии, составляет 45 %, если национальный выбор в качестве приоритетной стратегии для лечения ИМпСТ останавливается на ТЛТ (рис. 4).

В сложившейся ситуации, казалось бы, все ясно и все усилия национальных программ здравоохранения необходимо направить на реализацию доступности первичного ЧКВ как приоритетного метода лечения ИМпСТ. Тем не менее ряд обстоятельств позволяет оппонентам данного подхода продолжать дискуссию. Ниже приведены обзор литературы и дискуссия по основным моментам, вызывающим споры относительно обоснованности первичного ЧКВ.

Критическим аспектом проведения реперфузионной терапии ИМпСТ является время от начала заболевания – чем это время меньше, тем ниже летальность после проведенной реперфузии. Данный факт доказан как для ТЛТ [16, 17], так и для первичного ЧКВ [10, 41]. При сопоставимом времени задержки от начала симптомов приоритетность первичного ЧКВ (по влиянию на летальность) не вызывает со-

мнений. Основными факторами, увеличивающими время до чрескожной реваскуляризации, являются следующие: длительный процесс диагностики заболевания; транспортировка больного из удаленного района или задержки во время транспортировки, обусловленные напряженным трафиком; госпитализация больного в госпиталь без программы ЧКВ с последующей необходимостью перевода в ЧКВ-центр; потеря времени для обеспечения сбора персонала и подготовки рентгенооперационной к работе в ЧКВ-центре.

Время задержки, обусловленное первичным ЧКВ

Каков предельный временной промежуток, позволяющий сохранить приоритетность первичного ЧКВ?

Польза ЧКВ в снижении числа летальных случаев зависит от времени задержки первичного ЧКВ. («Время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» – это время от возможного начала ТЛТ до раздувания баллона. Это время можно определить по различным формулам, например: «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = время «симптом – баллон» – время «симптом – игла», или «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = «первый медицинский контакт – баллон» – время «первый медицинский контакт – игла», или «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = время «дверь – баллон» – время «дверь – игла».) С увеличением «времени задержки, обусловленного первичным ЧКВ», преимущество (по влиянию на летальность) эндоваскулярного подхода перед ТЛТ уменьшается. Задержка ЧКВ происходит по следу-

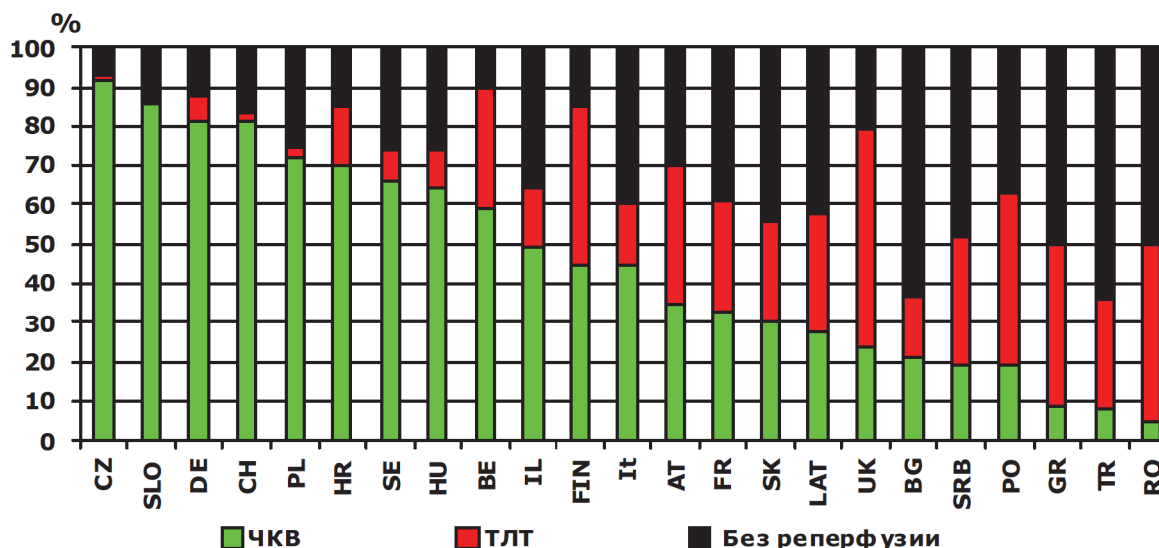


Рис. 4. Соотношение числа случаев первичного ЧКВ – ТЛТ без реперфузии (зеленый, красный, черный столбцы) в европейских странах (для большинства стран 2007–2008 гг., по некоторым странам данные 2005–2006 гг.) [42].

(CZ – Чешская Республика, SLO – Республика Словения, DE – Германия, CH – Швейцария, PL – Польша, HR – Хорватия, SE – Швеция, HU – Венгрия, BE – Бельгия, IL – Израиль, FIN – Финляндия, IT – Италия, AT – Австрия, FR – Франция, SK – Республика Словакия, LAT – Латвия, UK – Великобритания, BG – Болгария, SRB – Сербия, PO – Португалия, GR – Греция, TR – Турция, RO – Румыния)

ющим причинам: 1) необходимо более длительное время на подготовку проведения первичного ЧКВ, чем для организации внутривенной инфузии тромболитика; 2) достаточно часто пациент поступает в госпиталь без оборудования для первичного ЧКВ, и тогда время перевода больного в центр, где есть служба экстренного катетерного лечения, значительно больше, чем время на организацию проведения ТЛТ; 3) на догоспитальном этапе для проведения первичного ЧКВ необходимо транспортировать больного в ЧКВ-центр.

В. К. Nallamothu и E. R. Bates с соавторами (2003) [35] показали, что увеличение числа выживших после первичного ЧКВ сохраняется только в том случае, когда эндоваскулярное вмешательство выполняется в пределах 60 мин от потенциально возможного начала ТЛТ. В других исследованиях допустимая временная граница для выполнения первичного ЧКВ была найдена на уровне 110 и 120 мин [9, 10].

D. S. Pinto с соавторами (2006) [24] обосновали сохранение преимущества первичного ЧКВ при различном времени его задержки. Но в этом случае группы больных ИМпСТ различались по возрасту, продолжительности симптомов болезни и локализации некроза. Преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ при «времени задержки, обусловленным первичным ЧКВ» в интервале времени до 1 ч, зарегистрировано у больных с передним ИМ, в возрасте до 65 лет, при времени от начала болезни до 2 ч. В то же время летальность в группе катетерного лечения сохранялась на низком уровне даже при задержке первичного ЧКВ на 3 ч, но в этом случае группа больных характеризовалась возрастом старше 65 лет, продолжительностью заболевания более 2 ч и непередней локализацией некроза.

G. Tarantini с соавторами (2010) [6] в метаанализе с применением сложного статистического расчета определили обратно пропорциональную зависимость допустимого «времени задержки, обусловленного первичным ЧКВ» от риска летальности, рассчитанного при помощи TIMI risk score (<http://www.mdcalc.com/>). Чем выше вероятность летальности, тем шире допустимый для выполнения первичного ЧКВ временной интервал. Так, для мужчины 74 лет с передним трехчасовым ИМпСТ при наличии признаков гемодинамической нестабильности (расчетным TIMI risk score = 5 и, соответственно, вероятностью госпитальной летальности 12,4 %) допустимым временем задержки первичного ЧКВ может быть временной интервал до 200 мин [6].

Дополнительно при сравнении двух стратегий реперфузии (первичного ЧКВ и ТЛТ) необходимо отметить несколько важных обстоятельств, позволяющих обосновать преимущества катетерного подхода [47]: 1) время задержки реперфузии, обусловленное первичным ЧКВ, рассчитывается, например, как время «дверь – баллон» минус время «дверь – игла»,

что не верно, так как после начала введения тромболитика восстановление кровотока происходит спустя 30–60 мин, а раздувание баллона приводит к моментальному восстановлению антеградной перфузии [46, 47]; 2) нормализация кровотока в ИЗА происходит в 40–60 % случаев после ТЛТ и в ~ 90 % – после первичного ЧКВ [16]; 3) невозможно четко определить время начала ИМ, и достаточно часто тромбоз коронарных артерий существует дольше предполагаемого времени [37], а в этой ситуации ТЛТ менее эффективна.

Таким образом, одним из факторов, ограничивающих применение первичного ЧКВ, является время его выполнения от потенциально возможного начала ТЛТ («время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = время «дверь – баллон» – время «дверь – игла»). В последних европейских рекомендациях (P. G. Steg с соавторами (2012) [19]) допустимым «временем задержки, обусловленным первичным ЧКВ», при котором рассматривается эндоваскулярная реперфузия, считается время < 120 мин, но предпочтительно данный временной промежуток уменьшить до < 90 мин, а у пациентов с ранним поступлением от начала симптомов (менее 2 ч) – до < 60 мин.

Влияет ли время от начала заболевания на результаты первичного ЧКВ?

Величина полезного влияния ЧКВ на смертность зависит от продолжительности заболевания. В первые 6 ч ИМпСТ смертность значительно возрастает с каждыми 15 мин отсрочки механического восстановления кровотока 3 градации по TIMI (время «дверь – TIMI 3») [41]. Динамика отрицательного влияния задержки первичного ЧКВ в результате увеличения времени от начала заболевания наглядно продемонстрирована E. Voersma с соавторами (2006) [10]. Смертность в течение 30 дней зависла прямо пропорционально от времени между началом симптомов заболевания и моментом поступления в стационар. В группе первичного ЧКВ при поступлении в течение 1 ч смертность к концу 30 суток составила 4,7 %, если госпитализация происходила в промежуток времени 3–6 ч – 5,6 %, 6–12 ч – 8,5 % [10].

Таким образом, результат ЧКВ прямо пропорционален времени с момента возникновения симптомов ИМпСТ: чем больше время, тем выше смертность. Соответственно, в практической работе необходимо стремиться к сокращению времени от момента возникновения заболевания до выполнения ЧКВ. Несмотря на то что в литературе активно обсуждаются допустимые интервалы задержки первичного ЧКВ, этот параметр должен влиять только на принятие решения о проведении ТЛТ или первичного ЧКВ. Если же принято решение о проведении первичного ЧКВ, то должен действовать принцип «как можно быстрее», а не целевого показателя «дверь – баллон» = 90 мин.

Влияет ли время от начала заболевания на принятие решения о виде реперфузии?

Анализ задержки ТЛТ также показывает пользу именно раннего его проведения [16, 38], что обусловлено особенностями механизма действия тромболитического агента и патофизиологией тромбообразования, когда тромболитик значительно проще растворяет недавно появившийся красный тромб. Может ли применение ТЛТ в ранние сроки обеспечить лучший результат в сравнении с первичным ЧКВ? Этот вопрос актуален еще и в связи с тем, что нередко первичное ЧКВ в ранние сроки выполнить без существенной задержки невозможно (например, надо потратить время на транспортировку больного в ЧКВ-госпиталь или дополнительно на транспортировку из госпиталя без ЧКВ-программы в ЧКВ-центр).

Предпосылкой к данному вопросу является существующее мнение о сопоставимых [32] и даже лучших результатах ТЛТ [28] по сравнению с первичным ЧКВ в том случае, если эта терапия проводится в ранние сроки (первые 2–3 ч) от начала заболевания. При этом не имеет значения, где проводится ТЛТ – на догоспитальном этапе или в условиях стационара, главное, что введение фибринолитика начинается в ближайшее время от начала заболевания.

Прежде всего, приведем исследования, в которых раннее проведение ТЛТ показало лучшие или сопоставимые результаты в сравнении с первичным ЧКВ.

Это анализ Р. G. Steg с соавторами (2007) [28], выполненный на основании данных исследования САРТИМ [38]. В самом исследовании САРТИМ [38] рандомизированно сопоставлялись результаты догоспитального тромболизиса и первичного ЧКВ у пациентов с длительностью ИМпСТ < 6 ч. «Время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», составило 60 мин. К 30-м суткам по объединенному показателю (смерть + повторный ИМ + инсульт) различий в группах не было выявлено (6,2 % (ЧКВ) против 8,2 % (ТЛТ), $p = 0,28$). Р. G. Steg с соавторами (2003) [28] также сопоставили догоспитальную ТЛТ и первичное ЧКВ. Для этого из больных, вошедших в САРТИМ, было сформировано две группы: ИМпСТ длительностью < 2 ч ($n = 460$) и ИМпСТ длительностью ≥ 2 ч ($n = 374$). «Время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», составило 55 и 63 мин для каждой из групп. Необходимо добавить, что больные группы ИМпСТ длительностью < 2 ч при выполнении им ТЛТ в 40 % случаев подверглись спасительному ЧКВ и еще 30 % больных ЧКВ выполнялось до выписки из стационара. Таким образом, в период госпитализации в группе ТЛТ эндоваскулярное вмешательство выполнено у 70 % пациентов. Через 30 дней в группе ИМпСТ длительностью < 2 ч наблюдалось улучшение исходов по сравнению с первичным ЧКВ (смертность: 2,2 против 5,7 %, $p = 0,058$; частота

развития кардиогенного шока: 1,3 % против 5,3 %, $p = 0,032$). Наоборот, у больных ИМпСТ длительностью ≥ 2 ч ТЛТ имела сопоставимые результаты 30-дневной смертности (5,9 % (ТЛТ) против 3,7 % (ЧКВ), $p = 0,47$). Авторы заключили, что необходимо обращать внимание на время от начала симптомов при выборе вида реперфузионного лечения ИМпСТ и в случае длительности заболевания менее 2 ч предпочтение отдавать ТЛТ.

В рандомизированном исследовании PRAGUE-2 изучалась возможность, безопасность и эффективность транспортировки из первичного госпиталя в ЧКВ-центр в сравнении с ТЛТ, проведенной в первичном госпитале. Среднее «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», составило 85 мин. Заслуживает внимания то, что в PRAGUE-2 в подгруппе больных, поступивших очень рано после начала симптомов (в течение 3 ч), 30-дневная смертность была одинаковой при различных методах реперфузии (7,3 % (ЧКВ) против 7,4 % (ТЛТ), $p > 0,05$) [32]. В то же время в группе пациентов, поступивших в промежуток времени 3–12 ч, 30-дневная смертность была достоверно ниже после выполнения первичного ЧКВ (6,0 против 15,3 %, $p = 0,02$) [32]. Причем через 5 лет преимущество ЧКВ над ТЛТ (по влиянию на смертность) сохранялось именно в группе пациентов, поступивших в промежуток времени 3–12 ч (20,7 % (ЧКВ) против 32,1 % (ТЛТ), $p = 0,03$) [34].

Заключение исследования: стратегия перевода больного ИМпСТ в ЧКВ-центр с целью выполнения первичного эндоваскулярного вмешательства в сравнении с ТЛТ значительно снижает смертность при длительности заболевания > 3 ч. Госпитализация в пределах 3 ч уравнивает результаты первичного ЧКВ и ТЛТ.

Две следующие работы [10, 33] имеют противоположные анализу Р. G. Steg с соавторами (2003) [28] результаты. Е. Voersma с соавторами (2006) [10] выполнили метаанализ 22 исследований, в которые было включено 6 763 пациента. Больные рандомизированно определялись к ТЛТ ($n = 3383$) и первичному ЧКВ ($n = 3380$). Среднее «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», составило 85 мин для всех больных, определенных к ЧКВ. Метаанализ выявил более низкие абсолютные показатели 30-дневной смертности в группе первичного ЧКВ, независимо от времени существования симптомов болезни. В том числе более низкие цифры (но без достоверного отличия) смертности после ЧКВ в сравнении с ТЛТ были получены и среди пациентов при раннем поступлении. Данный абсолютный разрыв между первичным ЧКВ и ТЛТ возрастал с увеличением времени с момента возникновения симптомов. Так, при поступлении в течение первого часа от начала симптомов абсолютные показатели 30-дневной смертности были на 1,3 % выше

в группе ТЛТ (6 против 4,7 % при ЧКВ, $P > 0,05$). Абсолютная разница в пользу ЧКВ увеличивалась до 4,2 % (12,7 % (ТЛТ) против 8,5 % (ЧКВ), $P = 0,14$) при 6–12-часовом интервале от момента возникновения симптомов до поступления в стационар. Авторы заключили, что первичное ЧКВ ассоциируется со значимо более низкой 30-дневной смертностью независимо от длительности заболевания.

Шведский регистр (2006) [33] ($n = 26205$) включал в анализ пациентов с догоспитальной, госпитальной ТЛТ и после первичного ЧКВ, которые делились на две группы в зависимости от временных интервалов начала реперфузионного лечения: до 2 ч (группа ≤ 2 ч) и после 2 ч (группа > 2 ч) с момента возникновения симптомов заболевания. Отличительной особенностью данного регистра, на которую необходимо обратить пристальное внимание, являлось то, что в группе больных ≤ 2 ч время задержки от начала ТЛТ до начала ЧКВ по сравнению с пациентами, определенными к догоспитальному тромболизису, составило всего 22 мин, а в сравнении с госпитальной ТЛТ – 5 мин. Таким образом, с учетом того, что среднее время от поступления в рентгенооперационную до раздувания баллона составляет 30 мин, «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», в Шведском регистре составило ~52 и ~35 мин по сравнению с догоспитальным и госпитальным ТЛТ. По-видимому, именно этим обусловлен результат исследования, в котором первичное ЧКВ даже у больных группы ≤ 2 ч имеет достоверные преимущества, не говоря уже о давно привычных победных результатах первичного ЧКВ среди больных группы > 2 ч (табл. 1).

Заключение исследования: первичное ЧКВ в сравнении с госпитальной и догоспитальной ТЛТ ассоциировалось со снижением длительности госпитализации, повторной госпитализации, повторного ИМ и смертности.

Таким образом, если первичное ЧКВ выполняется без задержки в промежутке ≥ 2 –3 ч с момента возникновения симптомов ИМпСТ, то данный вид лечения является наилучшим и полностью обоснованным. Если же от начала заболевания прошло меньше 2–3 ч, то имеют место противоречивые данные о преимуществах и недостатках первичного ЧКВ. Данное обстоятельство может служить основанием для возобновления полемики о возможности использования ТЛТ при раннем поступлении больного, но не следует забывать о других существенных, достоверных преимуществах первичного ЧКВ над ТЛТ: положительном влиянии на частоту антеградного восстановления кровотока, снижении числа реокклюзий и повторных инфарктов миокарда, вероятности интракраниальных геморагий. Но и этот недостаток может быть решен при помощи фармакоинвазивного подхода, разбор результатов которого приведен ниже. С другой стороны, сторонникам первичного ЧКВ необходимо помнить о критичности показателя «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ». Если этот временной интервал не выходит за пределы 60 мин, первичное ЧКВ даже в случае раннего догоспитального ТЛТ останется приоритетной опцией в лечении ИМпСТ. Возможно, однако, что понимание данного вопроса изменит проводимое в настоящее время исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction).

Транспортировка из госпиталя без ЧКВ-программы в ЧКВ-центр

Сохраняется ли приоритетная роль первичного ЧКВ при поступлении больного в госпиталь без ЧКВ-программы?

Польза транспортировки больного ИМпСТ из госпиталя без ЧКВ-программы (первичный госпиталь) в ЧКВ-центр для выполнения инвазивного лечения может быть подвергнута сомнению, так как такое

Таблица 1

Смертность через 30 дней и 1 год у больных ИМпСТ в зависимости от времени начала реперфузионного лечения (по результатам Шведского регистра 2006 г. [33] ($n = 26205$))

Показатель	Госпитальная ТЛТ ($n=16043$)	Догоспитальная ТЛТ ($n=3078$)	Первичное ЧКВ ($n=7084$)
Смертность в течение 30 дней в зависимости от времени задержки реперфузии:			
≤ 2 ч от начала симптомов	375 (8,6 %)	70 (5,6 %)	39 (3,8 %)
ОР (95 % ДИ)	1,00	0,74 (0,56–0,97)	0,52 (0,35–0,78)
> 2 ч от начала симптомов	1073 (11,4 %)	110 (8,9 %)	180 (4,5 %)
ОР (95 % ДИ)	1,00	1,03 (0,84–1,29)	0,62 (0,51–0,76)
Смертность в течение 1 года в зависимости от времени задержки реперфузии:			
≤ 2 ч от начала симптомов	522 (11,9 %)	100 (8,0 %)	68 (6,7 %)
ОР (95 % ДИ)	1,00	0,78 (0,62–0,98)	0,63 (0,47–0,84)
> 2 ч от начала симптомов	1528 (16,3 %)	148 (11,8 %)	289 (7,3 %)
ОР (95 % ДИ)	1,00	0,94 (0,79–1,13)	0,66 (0,56–0,78)

перемещение должно быть выполнено в очень короткие сроки, и оно может критически ухудшить состояние пациента. Для обоснования возможности данной стратегии, конечно, в первую очередь необходимо доказать, что тромболизис в первичном госпитале не имеет преимуществ над эндоваскулярной стратегией, примененной в ЧКВ-центре после транспортировки. В арсенале литературы, посвященной данному вопросу, имеются два исследования, позволяющие рассеять сомнения оппонентов первичного ЧКВ: PRAGUE-2 (2003) [32], DANAMI-2 (2003) [4].

Разработка и воплощение в реальную жизнь логистических схем транспортировки больного ИМпСТ из первичного госпиталя в ЧКВ-центр для выполнения инвазивного лечения – одна из сложных задач организации современной медицинской помощи. Эта задача еще больше усложняется с пониманием того, что «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» («время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» = время «дверь – баллон» – время «дверь – игла»), не должно превышать 60–120 мин, так как именно такой временной интервал позволяет обеспечивать преимущество первичного ЧКВ над тромболизисом [10]. Однако организация транспортировки в указанные сроки возможна. В PRAGUE-2 «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» для транспортированных больных, составило 85 мин [32], в DANAMI-2 – 104 мин [4].

Преимущества первичного ЧКВ, выполненного после транспортировки из первичного госпиталя в ЧКВ-центр, над ТЛТ, выполненной в первичном госпитале, зарегистрированы в обоих исследованиях. Через 30 дней объединенный показатель (смерть + инсульт + повторный ИМ) в PRAGUE-2 был достоверно ниже в группе первичного ЧКВ (8,4 против 15,2 %, $p < 0,003$) [32]. Аналогично в DANAMI-2 к концу первого месяца наблюдения оценка объединенного показателя (смерть + инсульт + повторный ИМ) подтвердила преимущества эндоваскулярной реваскуляризации (8,5 против 14,2 %, $p < 0,003$) [4]. Безопасность транспортировки оценивалась обоими исследованиями и признана удовлетворительной (фибрилляция желудочков (1,4 и 0,71 %) и смерть (0 и 0,46 %) в процессе перевода больных для DANAMI-2 и PRAGUE-2 соответственно).

Позитивный опыт обеспечения, организации и доступности первичного ЧКВ в пяти европейских государствах – Нидерландах, Чехии, Швеции, Дании и Австрии – показал [26], что скорая помощь, осуществляющая транспортировку больных ИМпСТ, должна иметь возможность доставлять пациентов непосредственно в катетеризационную лабораторию, минуя отделение неотложной помощи или отделение интенсивной терапии в ЧКВ-центре. Пациент должен быть доставлен из автомобиля скорой помощи прямо в рентгенооперационную. Для этого должна быть отработана система заблаговременно-

го оповещения персонала катетеризационной лаборатории о предстоящем появлении пациента. Таким образом, сразу после установки диагноза ИМпСТ следует проинформировать рентгенооперационную о планируемой госпитализации больного с указанием ориентировочного времени прибытия. Этот подход позволяет привести «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», в соответствие стандарту (< 120 мин) для большинства пациентов. Если пациент сначала доставлен в больницу без возможности выполнения ЧКВ и только потом – в ЧКВ-центр, дополнительная потеря времени составляет, по крайней мере, 30–60 мин [26]. Пребывание пациента после поступления в ЧКВ-центр в отделении неотложной помощи или в отделении реанимации занимает, как минимум, 20–40 дополнительных минут до начала реперфузионных процедур [26], и это недопустимо.

Таким образом, на сегодняшний день мы имеем доказательства возможности, безопасности и эффективности транспортировки из госпиталя без ЧКВ-программы в ЧКВ-центр для выполнения инвазивного лечения. При этом должно соблюдаться условие: «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ» (время «дверь – баллон» – время «дверь – игла»), не должно превышать 60–120 мин. Соответственно, чтобы соблюдать данный стандарт, время непосредственно на транспортировку должно находиться в промежутке 30–60 мин. Но необходимо помнить, что одной из основных логистических задач современной системы помощи больным ИМпСТ является исключение первичного госпиталя из транспортного маршрута движения пациента и необходимость госпитализации его напрямую в ЧКВ-центр.

Фармакоинвазивная стратегия

Фармакоинвазивная стратегия (тромболизис с последующим выполнением коронароангиографии для решения вопроса о проведении ЧКВ) является одним из наиболее современных подходов. Ее эффективность продолжает тестироваться в различных комбинациях, режимах медикаментов и временных интервалах.

Идея стратегии достаточно проста, теоретически логична и обоснована: проведение раннего тромболизиса (< 2 ч от начала симптомов, лучше догоспитального) с целью легкого растворения «молодого» тромба, в результате чего быстро восстановленный антеградный кровоток ограничит зону некроза и, как следствие, уменьшит показатели ближайшей и отдаленной смертности. С другой стороны, последующее (спасительная/рутинная в течение 3–24 ч) ЧКВ устранил главный недостаток ТЛТ – вероятность рецидива ИМ в результате повторного тромбоза целевого сосуда.

Для сравнения фармакоинвазивной стратегии с первичным ЧКВ необходимо провести исследо-

вание, в котором «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», при чисто инвазивном подходе не превышало бы 60 мин, так как доказательство преимуществ ранней ТЛТ при большей задержке ЧКВ уже получено. К сожалению, пока таких исследований не проведено. Конечно, обеспечить такое время задержки сложно, особенно при вывозе пациента с «полевого», догоспитального этапа, о чем постоянно напоминают апологеты догоспитального тромболизиса из различных стран мира, но возможно. Как пример: Шведский регистр (2006) [33] ($n = 26205$), где в группе больных ≤ 2 ч «время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», по сравнению с пациентами, определенными к догоспитальному тромболизису, составило всего ~ 52 мин. Необходимо подчеркнуть, что данные Шведского регистра – это не тщательно выверенное рандомизированное исследование с «натасканным» на результат персоналом, а исследование «реальной жизни» – национальный регистр.

Прослеживая историю развития эндоваскулярной реперфузии вслед за ТЛТ, следует отметить, что к идее фармакоинвазивной стратегии привели исследования P. G. Steg с соавторами (2003) [28] и PRAGUE-2 [32], в которых анализировались ситуации, когда первичное ЧКВ не могло быть выполнено быстро (догоспитально или при доставке пациента в госпиталь без ЧКВ-поддержки). Было показано, что догоспитальный тромболизис, выполненный в период до 2 ч от начала симптомов, или госпитальный тромболизис, выполненный до 3 ч от начала симптомов, ведут к преимуществам ТЛТ или сопоставимым результатам ТЛТ при сравнении с первичным ЧКВ, а последующие недостатки ТЛТ (отсутствие эффекта ТЛТ, рецидив инфаркта, постинфарктная стенокардия) можно исправить ЧКВ, выполненным в ближайшее время после фибринолизиса.

В более ранних исследованиях фармакоинвазивный подход назывался «облегченным» ЧКВ (facilitated PCI). В исследованиях GRACIA-2 (2007) [40] и в ASSENT-4 (2006) [8] последующее ЧКВ «облегчалось» введением полной дозы тенектеплазы, в FINESSE [20] уменьшенной дозой ретеплазы в сочетании с абциксимабом или изолированным использованием абциксимаба. В метаанализе 17 исследований, выполненном Keeley с соавторами (2006) [31], – в 9 исследованиях применялись только ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, в 6 – фибринолитик и в 2 – тромболитическое средство в сочетании с ингибиторами GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов.

В этих исследованиях сопоставление «облегченного» ЧКВ проводилось с первичным ЧКВ. «Время задержки, обусловленное первичным ЧКВ», при только инвазивной стратегии не всегда было оптимальным: в ASSENT-4 ~ 90 мин, в GRACIA-2 ~ 70 мин, в FINESSE ~ 80 мин. Теоретические аспекты идеи «облегченного» ЧКВ воплощались и на практи-

ке – число пациентов с кровотоком TIMI 3-й градации перед началом облегченного ЧКВ было 64 %, а в группе первичного ЧКВ – только 28 % [8].

Несмотря на логичное теоретическое обоснование и даже определенное практическое подтверждение эффективности стратегии облегченного ЧКВ, а также на довольно длительные задержки в группе первичного ЧКВ, ни отдельные исследования, ни метаанализ 17 исследований не продемонстрировали каких-либо преимуществ облегченного ЧКВ в сокращении объема некроза миокарда или улучшении исходов. Более того, в связи с тем, что в исследовании ASSENT-4 показатели госпитальной летальности были достоверно выше при облегчении ЧКВ полной дозой тенектеплазы (6 % против 3 %, $P = 0,01$), новым требованием в дополнении рекомендаций ACC/AHA/SCAI от 2007 г. было не рекомендовать (класс III) стратегию планируемой реперфузии с использованием полной дозы фибринолитического препарата с последующим немедленным ЧКВ [2]. До сих пор остается неясным результат, полученный в исследовании ASSENT-4. В комментариях звучит мнение, что отсутствие инфузии гепарина после болюсного введения нагрузочной дозы клопидогреля плюс запрет на использование ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, за исключением угрожающих ситуаций, сделали вспомогательную антитромботическую терапию неоптимальной для когорты «облегченного» ЧКВ. Кроме того, говорится о том, что стентирование в ближайшие сроки после ТЛТ (при облегченном ЧКВ это через 104 мин) может вызвать геморрагии в стенку бляшки с последующим возрастанием риска тромбоза стента.

Тем не менее дополнения рекомендаций ACC/AHA/SCAI от 2007 г. [2] предлагают в подгруппах пациентов высокого риска (выраженный подъем сегмента ST, впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, предшествующий ИМ, класс по Killip > 2 , ФВ < 35 % и т. д.), с низким риском кровотечения, которых госпитализировали в больницы без возможности проведения ЧКВ и ожидают значимые задержки в переводе в ЧКВ-центр, использовать селективное применение «облегченной» стратегии с иными режимами, чем полная доза фибринолитического препарата.

Заключая рассуждения об исследованиях, сравнивающих облегченное ЧКВ после ТЛТ с первичным ЧКВ, нельзя не упомянуть о регистровом исследовании FAST-MI (2006) [14], которое проведено в 2005 г. в течение 1 месяца во Франции и включало 1 714 пациентов ИМпST из 223 центров. ТЛТ в качестве реперфузии использовалась в 29 % случаев. Отмечены 2 особенности применения ТЛТ во Франции: 1) 70 % больных группы тромболизиса получали фибринолитик в течение первых 3 ч от начала симптомов ИМпST; 2) 84 % больных после ТЛТ подвергались ЧКВ в течение госпитального периода,

причем 58 % – в первые 24 ч от проведения ТЛТ. То есть значимая часть больных подвергалась раннему фармакоинвазивному подходу. Результат исследования – сопоставимые результаты госпитальной летальности и смертности через 1 год в группах больных с ТЛТ и первичным ЧКВ. Авторы исследования заключили: фармакоинвазивная стратегия (ТЛТ + либеральное выполнение ЧКВ) в случае ее раннего использования дает сопоставимые показатели выживаемости в сравнении с первичным ЧКВ. На основании этого исследования делается вывод, касающийся организации реперфузионной помощи: в случае невозможности выполнить быстро первичное ЧКВ, можно рано сделать тромболизис и «не торопясь» довести пациента до ЧКВ-центра, где следует выполнить облегченное ЧКВ и можно получить такие же результаты, как при первичном ЧКВ. Существуют два ограничения представленной логики: 1) исследование FAST-MI не является рандомизированным; 2) нет рандомизированных сравнительных исследований, подтверждающих преимущество ранней фармакоинвазивной стратегии над первичным ЧКВ.

В американских ACC/AHA/SCAI-рекомендациях 2009 г. [3] стратегия планируемого немедленного ЧКВ после первичной фармакологической терапии обозначается как фармакоинвазивный подход. Причем сравнение фармакоинвазивной тактики произведено со стандартным лечением, принятым после ТЛТ (спасительное ЧКВ, или обусловленное ишемией ЧКВ, или неинвазивное лечение). Этот подход учитывает возможные недостатки «облегченного» ЧКВ в первую очередь в плане достаточного объема сопутствующей антитромботической терапии. В исследовании CARESS-in-AMI (2008) [27] такая фармакологическая терапия включала гепарин, комбинацию ингибитора GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов и половинную дозу ретеплазы; в TRANSFER-AMI (2009) [12] и в наиболее современном исследовании NORDISTEMI (2010) [18] такая терапия включала полную дозу тенектеплазы, аспирин, клопидогрель, гепарин. Необходимо отметить также, что CARESS-in-AMI и TRANSFER-AMI проводились в группе больных ИМпСТ высокого риска, тогда как в NORDISTEMI включены лица различной степени риска. Фармакоинвазивный подход проводился в ранние сроки, так как было понятно, что транспортировка для выполнения первичного ЧКВ займет длительный промежуток времени (более 90–120 мин) и, соответственно, ТЛТ более оправдана. Вот почему среднее время от начала симптомов до ТЛТ во всех исследованиях не превышало 2 ч. Фактически эти исследования тестировали не ТЛТ против первичного ЧКВ, а наиболее выгодную тактику ведения пациента после ТЛТ (немедленное ЧКВ против спасительного ЧКВ, обусловленного ишемией и ЧКВ неинвазивного лечения). И было доказано преимущество фармакоинвазивного подхода, то есть ТЛТ с

последующим рутинным ЧКВ в ближайшие сроки (в фармакоинвазивных группах среднее время между ТЛТ и ЧКВ составило в исследованиях: CARESS-in-AMI – 125 мин, в NORDISTEMI – 162 мин, в TRANSFER-AMI – 168 мин). Это преимущество фармакоинвазивной стратегии было получено по комбинированной конечной точке (смерть + повторный ИМ + рецидивирующая ишемия) в основном за счет повторного ИМ и рецидивирующей ишемии без достоверных различий по летальности [12, 18, 27].

Необходимо отметить некоторое противоречие последних позитивных фармакоинвазивных исследований с выводами, сделанными на основании анализа ASSENT-4 [8] и дополнения рекомендаций ACC/AHA/SCAI от 2007 г. [2]. Несмотря на критику стентирования в ближайшие сроки после ТЛТ, которой обосновывали неудовлетворительные результаты в исследовании ASSENT-4 [8], среднее время между ТЛТ и ЧКВ в CARESS-in-AMI, NORDISTEMI и TRANSFER-AMI-исследованиях было незначительным и составило 125–168 мин. В свете этих данных остаются несколько неясными современные европейские рекомендации 2012 г. [19] о необходимости проведения выполнения коронарографии в сроки 3–24 ч, хотя этот подход основан именно на вышеупомянутых исследованиях.

Таким образом, в настоящее время имеется обоснование для раннего фармакоинвазивного подхода: ЧКВ в ближайшие сроки (3–24 ч) после ТЛТ, выполненной тенектеплазой. Эта стратегия предпочтительна для больных ИМпСТ высокого риска. Стандартная выжидательная тактика с проведением ЧКВ в качестве спасительного или ишемией обусловленного подхода после ТЛТ не оправдана. Несмотря на сказанное, в настоящее время нет данных о преимуществах фармакоинвазивного подхода даже раннего (догоспитального) над ранним первичным ЧКВ. Раннее первичное ЧКВ – первичное ЧКВ при «времени задержки, обусловленном первичным ЧКВ», не более 60–120 мин. Организация раннего первичного ЧКВ, вероятно, сложнее организации догоспитального тромболизиса, но каждое сообщество людей решает для себя само, как организовать реперфузию пациентам с ИМпСТ из труднодоступных районов страны. Это можно сделать при помощи догоспитального тромболизиса и фармакоинвазивной стратегии, затрачивая значительные средства и пытаясь догнать результаты, получаемые при ранней первичной ЧКВ или при помощи изолированной утилизации раннего первичного ЧКВ, получая результат «золотого стандарта». Дополнительно хотелось бы отметить, что в данном разделе автор выступает не против фармакоинвазивного подхода как лечебной стратегии, которую необходимо применять в случае невозможности обеспечения быстрой транспортировки больного для выполнения первичного ЧКВ.

Это как раз очень логичное решение проблемы. Автор против закрепления фармакоинвазивного подхода в качестве одного из главенствующих стандартов реперфузии при ИМпСТ, которому будет подвергаться значимая часть больных на той или иной территории. Фармакоинвазивный подход должен применяться только на период создания условий для использования первичного ЧКВ в качестве главенствующей реваскуляризационной методики.

Заключение

Первичное ЧКВ обеспечивает лучшие результаты лечения ИМпСТ. Чем раньше выполняется вмешательство, тем выше выживаемость больных. Тромболитическая терапия может быть эффективнее катетерной реперфузии при задержке выполнения первичного ЧКВ. Допустимый интервал «времени задержки, обусловленный первичным ЧКВ», позволяющий сохранять преимущество эндоваскулярного подхода, находится в основном в пределах < 60–120 мин, что в большинстве случаев является выполнимым.

При прогнозируемом времени от первого медицинского контакта до раздувания баллона более 90–120 мин необходимо отрегулировать логистическую схему доставки больных в ЧКВ-центры и увеличить количество таких центров, работающих в режиме круглосуточно. Пока идет процесс совершенствования в организации службы первичного ЧКВ в национальном (региональном) масштабе, приемлемой стратегией для больных с прогнозируемой задержкой «первый медицинский контакт – баллон» > 120 мин может стать ранний фармакоинвазивный подход (ЧКВ в ближайшие сроки (3–24 ч) после ТЛТ, выполненного тенекеплазой) особенно у больных высокого риска ИМпСТ и давностью заболевания в пределах 2 ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. С. 7.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 210–47.
3. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update) A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task

Force on Practice Guidelines / F. G. Kushner [et al.] // JACC. 2009. Vol. 54. P. 2209.

4. A Comparison of Coronary Angioplasty with Fibrinolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction / H. R. Andersen [et al.] // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. P. 733–742.

5. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) / E. M. Antman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44.

6. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all / G. Tarantini [et al.] // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31(6). P. 676–683.

7. Analysis of the relative costs and effectiveness of primary angioplasty versus tissue-type plasminogen activator: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) trial. The PAMI Trial Investigators / G. W. Stone [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 29. P. 901–907.

8. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-PCI): randomised trial // Lancet. 2006. Vol. 367. P. 569–78.

9. Betriu A., Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. // Am. J. Cardiol. 2005. Vol. 95. P. 100–101.

10. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients // Eur. Heart J., 2006. Vol. 27. P. 779–788.

11. Braunwald E. Historical milestones in reperfusion therapy for myocardial infarction // Bates E. R. (ed.). Reperfusion therapy for acute myocardial infarction / E. R. Bates; Informa Healthcare USA Inc. New York, 2008. P. 1.

12. Cantor W. J., Fitchett D., Borgundvaag B. Routine Early Angioplasty after Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 2705–2718.

13. Comparison of primary coronary angioplasty and TLT for AMI: a quantitative review / W. D. Weaver [et al.] // JAMA. 1997. Vol. 278. P. 2093.

14. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) / T. Danchin [et al.] // Circulation. 2008. Vol. 118. P. 268–276.

15. Cost-Effectiveness of Coronary Stenting in Acute Myocardial Infarction Results From the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (Stent-PAMI) Trial / D. J. Cohen [et al.] // Circulation, 2001. Vol. 104. P. 3039–3045.

16. Determinants of improvement in epicardial flow and myocardial perfusion for ST elevation myocardial infarction. Insights from TIMI 14 and InTIME-II / E. M. Antman [et al.] // Eur Heart J. 2002. Vol. 23. P. 928–933.

17. Early TLT in AMI: reappraisal golden hour / E. Boersma [et al.] // Lancet. 1996. Vol. 348. P. 771–775.

18. Efficacy and Safety of Immediate Angioplasty Versus Ischemia-Guided Management After Thrombolysis in Acute

Myocardial Infarction in Areas With Very Long Transfer Distances Results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction) / E. Bøhme [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 102–110.

19. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / H. G. Steg [et al.] // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33(20). P. 2569–2619.

20. Facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events (FINESSE) trial / S. G. Ellis [et al.] // *Am Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 16.

21. Frequent reocclusion of patent IRA between 4 weeks and 1 year / H.D. White [et al.] // *JACC.* 1995. Vol. 25. P. 218.

22. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns [et al.] // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31(20). P. 2501–2555.

23. Guidelines: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology / F. Van de Werf [et al.] // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29(23). P. 2909–2945.

24. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy / D. S. Pinto [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 2019–2025.

25. Hospitalization Costs of Primary Stenting Versus Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction Cost Analysis of the Canadian STAT Study / M. R. Le May [et al.] // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 2624–2630.

26. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries / J. Knot [et al.] // *EuroIntervention.* 2009. Vol. 5(3). P. 301–309.

27. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial / C. Di Mario [et al.] // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 559–568.

28. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: data from the CAP-TIM randomized clinical trial / P. G. Steg [et al.] // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 2851–2856.

29. Importance of IRA patency for recovery of LV function and late survival after PPCI / B. R. Brodie [et al.] // *JACC.* 1996. Vol. 28. P. 319.

30. Improvement in three-month angiographic outcome suggested after PCI for MI (Zwolle trial) compared with successful thrombolysis (APRICOT trial) / Veen G. [et al.] // *Am J. Cardiol.* 1999. Vol. 84. P. 793.

31. Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials // *Lancet.* 2006. Vol. 367. P. 579–588.

32. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2 / P. Widimsky [et al.] // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24(1). P. 94–104.

33. Long-term Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention vs Prehospital and In-Hospital Thrombolysis for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction / U. Stenestrand [et al.] // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 1749–1756.

34. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial / P. Widimsky [et al.] // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28(6). P. 679–684.

35. Nallamothu B. K., Bates E. R. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92. P. 824–826.

36. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction / J. H. Braxton [et al.] // *Circulation.* 1995. Vol. 92 (II). P. 66–68.

37. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis—a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention / S. H. Rittersma [et al.] // *Circulation.* 2005. Vol. 11. P. 1160–1165.

38. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials / E. C. Keeley [et al.] // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 13–20.

39. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study / E. Bonnefoy [et al.] // *Lancet.* 2002. Vol. 360. P. 825–829.

40. Primary angioplasty vs. Early routine post-fibrinolysis angioplasty for AMI with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial / F. Fernandez-Aviles [et al.] // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 949–960.

41. Relation of mortality of primary angioplasty during acute myocardial infarction to door-to-Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) time / J. M. Juliard [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. P. 1401–1405.

42. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries / P. Widimsky [et al.] // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31(8). P. 943–957.

43. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1) / F. Fernandez-Aviles [et al.] // *Lancet.* 2004. Vol. 364. P. 1045–1053.

44. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3 / W. J. Rogers [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 36. P. 2056–2063.

45. The Effects of Tissue Plasminogen Activator, Streptokinase, or Both on Coronary-Artery Patency, Ventricular Function, and Survival after Acute Myocardial Infarction The GUSTO Angiographic Investigators // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1615–1622.

46. Widimsky P. Improving patient outcomes: networking and logistics are one of the future challenges. Presentation at 21st May 2009, PCR2009.

47. Widimsky P. Primary angioplasty vs. thrombolysis: the end of the controversy? // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31(6). P. 634–636.

Статья поступила: 09.01.2013