

Эффективность и безопасность тромболитической терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST тенектеплазой в реальной клинической практике

П.Я.Довгалеvский, Н.В.Фурман,
Я.П.Довгалеvский

ФГУ «Саратовский научно-исследовательский
институт кардиологии» Министерства
здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

ГОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И.Разумовского» Министерства
здравоохранения и социального развития
Российской Федерации

Проведена оценка эффективности тромболитической терапии тенектеплазой на догоспитальном и госпитальном этапах оказания помощи больным инфарктом миокарда в реальной клинической практике. Болюсное введение препарата и возможность

повторного применения упрощает проведение догоспитальной тромболитической терапии тенектеплазой.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, инфаркт миокарда, тенектеплаза.

Efficacy and safety of tenecteplase in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in real clinical practice.

P.Ya.Dovgalevsky, N.V.Furman,
Ya.P.Dovgalevsky

Saratov Research Institute of Cardiology,

Saratov State Medical University named
by V.I.Razumovsky, Saratov

Efficacy of prehospital and hospital use of tenecteplase in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in real clinical practice is presented. Possibility of bolus injection and repeated administration simplify prehospital thrombolytic therapy in case of use of tenecteplase.

Key words: ST-segment elevation myocardial infarction, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Одним из основных факторов, определяющих прогноз больных ИМ, является адекватность медицинской помощи современным рекомендациям [1–5], особенно в первые часы заболевания, поскольку именно в этот период отмечается наивысшая летальность.

Как известно, причиной развивающегося инфаркта миокарда (ИМ) является тромбоз коронарной артерии, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки, обычно незначительно стенозирующей просвет коронар-

Довгалеvский Павел Яковлевич – д.м.н., профессор, директор ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Довгалеvский Яков Павлович – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



**МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) –
уникальный тромболитик 3-го поколения,
идеально подходящий для применения
на догоспитальном этапе**

- ✓ Более 25% прерванных инфарктов при применении **В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ЧАСА**¹
- ✓ Догоспитальный тромболитизис в среднем позволяет начать лечение **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ**²
- ✓ Тромболитизис МЕТАЛИЗЕ® может проводиться медицинскими и фельдшерскими **БРИГАДАМИ СКОРОЙ ПОМОЩИ**³

РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд

1. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901–904.

2. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686–92.

3. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации 2007.

ной артерии, расположенной эксцентрично, богатой липидами, имеющей тонкую соединительнотканную оболочку с малым содержанием гладкомышечных клеток и большим количеством макрофагов, лимфоцитов и пенистых клеток (т.н. «нестабильной», «уязвимой», «ранимой»). Тромбы, обнаруживаемые в коронарных артериях при ИМ, сопровождающегося подъемом сегмента ST на ЭКГ являются «красными», состоящими, преимущественно, из эритроцитов и фибриновых нитей, плотно обтурирующих просвет коронарной артерии, что приводит к полному или частичному прекращению кровотока [6, 7].

Признание ключевой роли тромбоза в патогенезе ИМ повлекло за собой поиск способов восстановления проходимости коронарных артерий, т.е. реперфузии, и уменьшения вероятности тромбообразования. Современный подход к уменьшению размера ИМ и улучшению исхода заболевания – проведение тромболитической терапии (ТЛТ) или/и чрескожных коронарных вмешательств [8–10]. Эффективность ТЛТ напрямую зависит от времени начала. Начатая в ранние сроки, ТЛТ быстрее и в большем проценте случаев восстанавливает проходимость коронарной артерии, так как «молодой», имеющий более рыхлую структуру, менее организованный тромб лучше поддается ферментативному разрушению, что не только обеспечивает более значительное ограничение очага некроза, но и приводит к улучшению прогноза ИМ [11–13], поэтому наибольшее число жизней удается спасти в случае начала ТЛТ в течение первого, так называемого «золотого» часа от начала симптомов ИМ [14, 15]. Внедрение ТЛТ позволило добиться существенного снижения госпитальной летальности больных ИМпST с 18–20% в 80-е годы до 5–8% в «тромболитическую эру» [1].

Эффективность (ТЛТ) на догоспитальном этапе была продемонстрирована в 1985 г.: при раннем назначении стрептокиназы наблюдалось уменьшение повреждения миокарда [16]. В последующем преимущества переноса начала тромболитической терапии на догоспитальный этап были показаны в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях GREAT (1992) и EMIP (1993) [17, 18], продемонстрировавших возможность снижения не только госпитальной, но и 30-дневной и 3-месячной летальности. Согласно данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представленных L.J.Morrison и соавт. в 2000 г., догоспитальное проведение ТЛТ, позволяет экономить 58 мин к времени начала терапии и сопровождается снижением внутрибольничной летальности на 17% [15].

В то же время, большинство данных об эффективности ТЛТ получено в крупных РКИ, контингент пациентов которых отличается от существующего в «реальном мире», «реальной практике» контингента больных. Описана большая, чем в РКИ и регистрах, смертность «неотобранных» больных ИМ [19, 20], что делает необходимым проведение исследований, оценивающих безопасность / эффективность какого-либо вмешательства в условиях реально сложившейся клинической практики [21, 22], подобно тому, как это представлено в Национальном регистре Швеции CCU_RIKS_NIA (2004) [23], учитывая при этом возможные различия в тактике ведения больных ИМ в разных регионах и стационарах [1, 2, 4, 24–28].

Относительно недавно в Российской Федерации зарегистрирован и начал использоваться тромболитический препарат тенектеплаза, максимально удобный для применения на догоспитальном этапе, т.к. вводится однократно болюсно [29]. Однако опыт применения тенектеплазы в России невелик [30, 31], поэтому требуется накопление наблюдений.

Цель работы – оценка эффективности ТЛТ тенектеплазой на догоспитальном и госпитальном этапах оказания помощи больным инфарктом миокарда в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Догоспитальная ТЛТ (ДТЛТ) тенектеплазой была проведена кардиологическими бригадами «Скорой медицинской помощи» (СМП) при отсутствии противопоказаний у 88 пациентов, последовательно обратившихся за медицинской помощью, имевших болевой приступ, позволявший заподозрить ИМ, давностью не более 6 ч, согласно стандартным [8–10] критериям для проведения реперфузионной терапии. Средний возраст пациентов 59,5 лет.

ТЛТ проводилась при отсутствии противопоказаний в условиях стационара 26 пациентам, последовательно поступавшим в отделение неотложной кардиологии, при условии наличия болевого приступа, позволявшего заподозрить ИМ, давностью не более 6 ч, согласно стандартным критериям [8–10] для проведения реперфузионной терапии (табл. 1). Во всех случаях вводимая доза тенектеплазы рассчитывалась исходя из массы больного.

В обеих группах пациенты получали сопоставимую медикаментозную терапию, включавшую бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, ацетилсалициловую кислоту, инфузию гепарина в первые 24–48 ч, клопидогрел (нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут) и статины с первых суток пребывания в стационаре.

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Фибринолитическое средство

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тенектеплаза – рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках. Тенектеплаза связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена, тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к

МЕТАЛИЗЕ® (Берингер Ингельхайм, Германия)

Тенектеплаза

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения 40 и 50 мг

инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

Метализе вводится в/в однократно струйно в течение 5–10 с. Метализе не уступает алтеплазе в снижении смертности от ОИМ (Assent-2), но превосходит ее по безопасности и удобству применения.

ПОКАЗАНИЯ

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

Разделы: Фармакокинетика, Побочные эффекты, Противопоказания, Особые указания, Взаимодействие с другими препаратами – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Характеристики пациентов в выделенных группах		
Параметры	Группа ДТЛТ	Группа ГЛТ
Женщины	30,1%	33,8%
Средний возраст	59,5±11,1	62,1±11,1
ИБС в анамнезе	40%	56%
ХСН в анамнезе	11,5%	20,7%
СД в анамнезе	9%	10,1%
ИМТ > 25 кг/м ²	45%	44%
АГ в анамнезе	67%	71%
Локализация ИМ:		
Передний/задний	48,4%/51,6%	59,0%/41,0%
ОСН 2-3 по T.Killip	22%	31%
ОСН 4 по T.Killip (чел)	5,2%	9%
Гепарин в/в инфузия или Фондапаринукс	97,8	98,9
β-блокаторы:		
При поступлении, %	17,6	21,4
В период госпитализации, %	96,4	98,1
Ингибиторы АПФ, %	97,5	98,4
Летальные исходы, %	7,3	10,6
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ОСН – острая сердечная недостаточность, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.		

Анализировали следующие временные параметры: время от начала симптоматики ИМ до обращения за медицинской помощью («симптом–звонок»); время от обращения за медицинской помощью до прибытия бригады «СП» («симптом–СП»); время от обращения за медицинской помощью до госпитализации в специализированное отделение («звонок–госпитализация»); время от обращения за медицинской помощью до проведения ТЛТ («звонок–игла»), время от начала симптоматики ИМ до проведения ТЛТ («симптом–игла»), время пребывания в БИТ, срок госпитализации. Критериями эффективности считали снижение летальности и осложнений в период госпитализации, летальности через 12 мес, количества сформировавшихся инфарктов миокарда без зубца Q и «прерванных» ИМ [31].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с расчетом величины среднего, стандартного отклонения, достоверность отличий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При сопоставимых средних значениях времени от начала болевого синдрома до вызова БСМП (табл. 2), от начала болевого синдрома до приезда бригады, от начала болевого синдрома до госпитализации, среднее время от начала болевого синдрома до ТЛТ в группе ДТЛТ было существенно меньше, по сравнению с группой ГЛТ – 206 минут, т.е. экономия времени составила в среднем 68 минут ($p<0,05$).

Осложнений собственно ТЛТ на догоспитальном этапе ни в одном случае не было. На госпитальном этапе геморрагические осложнения встречались с

Таблица 2. Временные характеристики от начала болевого синдрома до ТЛТ		
Временные параметры, мин	Группа ДТЛТ	Группа ГЛТ
Время «симптом–звонок»	82±43	87±45
Время «симптом–СП»	125±24	128±26
Время «симптом–больница»	196±27	205±24
Время «симптом–игла»	143±77	211±89*
Примечание. * – различия между группами статистически достоверны ($p<0,05$).		

Таблица 3. Осложнения инфаркта миокарда, частота и причины смертельных исходов за период наблюдения в стационаре		
Осложнения инфаркта миокарда	ДТЛТ	ГЛТ
Фибрилляция желудочков	1,78%	2,08%
Возвратная неустойчивая желудочковая тахикардия	6,8%	7,3%
Разрыв миокарда	1,6%	2,2%
Ав-блокада разной степени	8,4%	11,2%
ОСН II-III по T.Killip	19,5%	30,3%
ОСН IV по T.Killip	5,2%	10,1%

одинаковой частотой как в группе ДТЛТ, так и ГЛТ и в основном были представлены кровотечениями в месте венопункции. В группе ДТЛТ в 1 случае был геморрагический инсульт, развившийся в стационаре. В группе ДТЛТ наблюдалась тенденция к уменьшению частоты случаев острой сердечной недостаточности выше II класса по T.Killip (табл. 3), при одновременном уменьшении сроков пребывания в стационаре.

Особое внимание следует обратить на основные показатели эффективности (табл. 4). В группе ДТЛТ отмечалось существенное снижение госпитальной летальности по сравнению с ГЛТ (7,4 и 10,6% соответственно, $p<0,05$), летальности через 12 мес (5,2 и 8,2% соответственно), а так же «прерванных» ИМ (5,2 и 11,1% соответственно, $p<0,05$).

Обсуждение результатов

Первым препаратом для внутривенной (системной) ТЛТ была стрептокиназа (СК). В исследовании GISSI [33], включающем 11806 пациентов, было показано, что летальность к 21-у дню болезни была на 18% ниже в группе больных, получивших СК, чем в контрольной группе.

Исследование GISSI доказало, что, во-первых, использование тромболитика позволяет снизить летальность больных от инфаркта миокарда и, во-вторых, этот метод наиболее эффективен в первые часы от развития болевого синдрома. Максимальное снижение летальности (47%) зарегистрировано у больных, получивших СК в первый час болезни, 23% – в первые 3 ч болезни, 17% – в первые 6 ч. В течение первого года выживаемость выше в группе больных, получивших лечение СК [33].

СК хорошо изученный препарат, эффективность которого показана в хорошо спланированных крупных РКИ. СК приводит к восстановлению коронарного кровотока к 60-й минуте от начала лечения в среднем в 44% случаев и к 90-й минуте – в 48%. Че-

Таблица 4. Основные показатели клинической эффективности ТЛТ				
Тромболитическая терапия	Летальность в период госпитализации, %	Летальность через 12 мес, %	Количество не-Q инфарктов, %	Количество прерванных инфарктов, %
ДТЛТ	7,4	5,2	4,2	5,2
ГЛТ	10,6*	8,2	2,2	11,1*
Примечание. * – $p<0,05$.				

рез 2–3 ч частота реканализации коронарной артерии достигает 72% и сохраняется до 21-х суток болезни на уровне 75–85% [11, 34].

В то же время СК присущ и ряд недостатков: СК не селективен к фибрину, связанному с плазминогеном тромба препарат, не обладающий доза-зависимой фармакокинетикой. Кроме этого, для человеческого организма белок, к которому у значительно числа людей есть антигены, либо они вырабатываются после первичного введения СК, что делает невозможным ее повторное использование из-за снижения эффективности/опасности анафилактической реакции. При высокой скорости введения СК способна вызывать гипотензию.

Все это обусловило поиск новых тромболитических препаратов и привело к появлению алтеплазы (АП), представляющей собой одноцепочечную ДНК-рекомбинантную молекулу тканевого активатора плазминогена (ТАП) – физиологического активатора плазминогена, не обладающего антигенными свойствами (что делает возможным многократное введение препарата), не оказывающего существенного влияния на гемодинамику; редко приводящего к развитию пирогенных и аллергических реакций [11, 34].

В середине 80-х годов в ряде исследований сравнивали эффективность лечения АП (в дозе 100 мг за 3 часа) и СК (1,5 млн Ед) с использованием диагностической коронарографии. Реперфузию оценивали к 90-й минуте лечения. В исследование TIMI вошли 290 пациентов. Через полтора часа после начала ТЛТ улучшение кровотока (переход от 0–1 ко 2–3 степени) в сосуде, закупорка которого послужила причиной развития ИМ, отмечалось в 62 и 31% случаев при лечении соответственно АП и СК [35].

В исследовании GUSTO-I было показано, что при ускоренном введении рекомбинантной АП (50 мг за 30 мин и 35 мг за остальные 60 мин) 30-дневная смертность на 15% ниже, чем при лечении СК. На 90-й минуте после начала тромболитической терапии инфаркт-связанная коронарная артерия была проходимой у 81% больных, леченных АП, но лишь у 57% больных, получавших СК, причем полная проходимость наблюдалась в 54 и 31% случаев соответственно. Учитывая, что при обычной схеме введения альтеплазы частота 90-минутной проводимости инфаркт-связанной коронарной артерии составляет в среднем 70%, результаты исследования GUSTO-I можно рассматривать как доказательства большей эффективности ускоренной схемы введения препарата [36].

Ситуация изменилась с появлением тенектеплазы (ТП) – нового тромболитика, который вводится болюсом [29]. ТП представляет собой генетически модифицированный тканевой активатор плазминогена, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, что привело к увеличению клиренса в 4–8 раз, в 14 раз – специфичности к фибрину и в 80 раз – устойчивости к инактивации ингибитором-1 активатора плазминогена. [29, 37], максимально удобный для применения на догоспитальном этапе, т.к. вводится однократно болюсно.

ТП не уступает по эффективности, оценивавшийся по способности полностью восстанавливать кровоток по инфаркт-связанной коронарной артерии к 90-й минуте, а так же влиянию на прогноз пациентов в течение 30 дней, АП – «золотому стандарту» среди тромболитических препаратов [38, 39].

Проведение догоспитальной ТЛТ тенектеплазой не увеличивает число осложнений на догоспитальном и госпитальном этапе, однако упрощает прове-

дение тромболизиса, учитывая болюсное введение препарата и возможность повторного применения [8–10], причем эффективность и безопасность применения на догоспитальном этапе ТП показана не только в крупных РКИ, но и в максимально приближенном к «реальной практике» Национальном регистре Швеции [23].

Безопасность и эффективность проведения ТЛТ ТП подтверждается и данными российских исследователей, хотя число наблюдений во всех этих работах относительно невелико [30, 31].

В нашем исследовании время «симптом–игла» в группе ДТЛТ составила, в среднем, 143 мин (в регистре RIKS-HIA – 113 мин, по другим данным – 138 мин) [40], однако экономия времени, по сравнению с ГТЛТ, составила 68 мин, что сопоставимо с данными метаанализа L.J. Morrison и соавт. (2000) (58 мин), D.K. Pedley и соавт. (2003) [41] (73 мин), данными T.P. Mathew и соавт. (2003) (102 мин) и данными регистра RIKS-HIA (52 мин).

Таким образом, в реально сложившейся клинической практике оказания помощи больным ИМП СТ догоспитальная ТЛТ ТНП столь же эффективна как и в РКИ [38, 39] и проведенных ранее в Российской Федерации [30, 31] исследованиях. На наш взгляд, широкое применение ТП позволит внедрить ТЛТ в практику оказания помощи больным ИМ линейными бригадами скорой медицинской помощи, по аналогии с тем, как это делают парамедики или врачи общей практики в некоторых странах Запада [9, 10, 23, 40–42].

Литература

1. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in European and Mediterranean basin: The Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
2. Fox K.A.A., Goodman S.G., Anderson F.A. et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).* *Eur Heart J.* 2003; 24: 1414–1424.
3. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. L. et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *European Heart Journal.* 2006; 27: 1298–1304.
4. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal.* 2006; 27: 2285–2293.
5. Chew D. P., Anderson F.A., Avezum A. et al. Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes. *Heart.* 2010; 96: 1201–1206.
6. DeWood 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; 300 (16): 897–902.
7. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000; 83: 361–366.
8. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2007. <http://www.cardiosite.ru>
9. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 671–719.
10. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myo-

cardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.

11. Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда? *Сердце.* 2002; 1: 9–12.

12. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994; 343: 311–322.

13. Gale P., Manda S.O.M., Batin P.D., Weston C.F., Birkhead J.S., Hall A.S. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart.* 2008; 94: 1407–1412.

14. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996; 348: 771–775.

15. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., Sawadsky B.V., Cook D.J. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283: 2686–2692.

16. Koren G., Weiss A.T., Hasin Y., Appelbaum D. et al. Prevention of myocardial damage in acute myocardial infarction by early treatment with intravenous streptokinase. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1384–1389.

17. GREAT group. Feasibility, safety and efficacy of domiciliary thrombolysis by general practitioners. *BMJ.* 1992; 305: 548–553.

18. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329: 383–389.

19. Hordijk-Trion M., Lenzen M., Wijns W. et al. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J.* 2006; 27: 671–678.

20. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Nørgaard B.L. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005; 26: 18–26.

21. Cannon C. Primary percutaneous coronary interventions for all? *JAMA.* 2002; 287: 1987–1988.

22. Buiatti E., Barchielli A., Marchionni N. et al. Determinants of treatment strategies and survival in acute myocardial infarction: a population-based study in the Florence district, Italy. Results of the acute myocardial infarction Florence registry (AMI-Florence). *Eur Heart J.* 2003; 24: 1195–1203.

23. Björklund E. et al on behalf of the RIKS-HIA Investigators. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1146–1152.

24. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Терапевтический архив.* 2003; 8: 5–11.

25. Fox K.A.A., Goodman S.G., Anderson F.A. et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24: 1414–1424.

26. Kramer J.M., Newby L.K., Chang W.-C. et al. International variation in the use of evidence-based medicines for acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2003; 24: 2133–2141.

27. Reed S.D., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. Geographic Variation in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) Trial. *Am Heart J.* 2006; 152 (3): 500–508.

28. Nallamothu B.K., Wang Y., Cram P. et al. Acute Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure Outcomes at Specialty Cardiac Hospitals. *Circulation.* 2007; 116: 2280–2287.

29. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Современная стратегия достижения реперфузии – от инфузии к болюсу. *Сердце.* 2006; 5: 258–260.

30. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Тенектеплаза. Первый опыт применения в Российской Федерации. *Сердце.* 2006; 6: 284–287.

31. Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Липченко А.А. и др. Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология.* 2008; 4: 14–18.

32. Verheugt F.W.A., Gersh B.J., Armstrong P.W. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J.* 2006; 27: 901–904.

33. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1986; 1: 397–407.

34. Староверов И. И. Внутривенная тромболитическая терапия при инфаркте миокарда (обзор). *Терапевтический архив.* 2003; 10: 80–83.

35. The TIMI Study Group Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Trial phase I findings. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 932–936.

36. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, 1993. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329: 673–682.

37. The ASSENT-2 Investigators. 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: 716–722.

38. Cannon C.P., Gibson M., McCabe C. et al. TNK – Tissue Plasminogen Activator Compared With Front-Loaded Alteplase in Acute Myocardial Infarction: Results of the TIMI 10B Trial. *Circulation.* 1998; 98 (25): 2805–2814.

39. Sinnaeve P.R., Alexander J., Belmans A. 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 (1): 27–32.

40. Mathew T.P., Menown I.B.A., McCarty D. et al. Impact of pre-hospital care in patients with acute myocardial infarction compared with those first managed in-hospital. *Eur Heart J.* 2003; 24: 161–171.

41. Pedley D.K., Bisset K., Connolly E.M. et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. *BMJ.* 2003; 327: 22–26.

42. Huber K., De Caterina R., Kristensen S.D. et al. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2063–2074.