

Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда: есть ли возможность улучшить результат?

И.С. Явелов

Москва

Быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока по коронарной артерии (реперфузионная терапия) – основа лечения больных с сохраняющейся острой тромботической окклюзией крупного сосуда, кровоснабжающего миокард, в типичном случае приводящей к возникновению тяжелого ангинозного приступа и достаточно продолжительных (обычно более 20 минут) подъёмов сегмента ST на ЭКГ [1–5].

Способы реперфузионного лечения

Хорошо установлено, что внутривенное введение фибринолитика и пероральный приём ацетилсалициловой кислоты позволяет существенно уменьшить вероятность неблагоприятного течения заболевания и эффект значительно возрастает при их совместном применении. Так, в наиболее крупном из проведённых плацебо-контролируемых клинических исследований ISIS-2, включавшем 17 187 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда (ИМ), введение стрептокиназы приводило к достоверному снижению риска сосудистой смерти в ближайшие 5 недель на 23 %, что соответствовало предотвращению 24 неблагоприятных исходов на каждую 1000 леченных [6]. При сочетании стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой эффективность лечения удваивалась. Достигнутый эффект сохранялся на протяжении многих лет [7]. Кроме того, у получавших сочетание стрептокиназы с ацетилсалициловой кислотой реже возникали рецидивы инфаркта миокарда, и отмечалось меньше случаев остановки кровообращения (на 11 и 25 на каждые 1000 леченных больных соответственно).

По совокупным данным контролируемых исследований, включавших более 1000 больных с подозрением на острый ИМ (в целом 58 600 человек), тромболитическая терапия с использованием стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов введения других препаратов способна предотвратить 18 смертей на каждые 1000 леченных больных [8]. Это благоприятное влияние не зависит от пола, возраста, величины АД (если систолическое АД не превышало 180 мм рт. ст.), ЧСС, наличия или отсутствия ИМ в анамнезе, сахарного диабета и по абсолютной величине (числу предотвращённых смертей на каждую 1000 леченных больных) выше у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. При надлежащем отборе больных польза тромболитической терапии намного превосходит опасность геморрагических осложнений: по совокупным данным на каждую 1000 леченных ожидается возникновение 4 дополнительных инсультов (из них

2 смертельных, 1 инвалидизирующего и 1 не инвалидизирующего) и примерно 7 серьёзных внечерепных кровотечений (включая угрожающие жизни и требующие переливания крови).

Эффективность реперфузионной терапии критически зависит от времени начала лечения. При этом наиболее важны первые 2–3 часа от начала симптомов, когда некротизируется максимальный объём жизнеспособного миокарда. Так, по совокупным данным 22 рандомизированных контролируемых клинических исследований, включавших в совокупности 50 246 человек, введение стрептокиназы или эквивалентных ей по эффективности режимов тромболитической терапии в первый час после возникновения заболевания за 35 суток позволяло предотвратить 65 случаев смерти на каждую 1000 леченных больных [8, 9]. При начале лечения через ≥ 1 –2 часа эта цифра составила 37, через ≥ 2 –3 часа – 26, через ≥ 3 –6 часов – 29, а через ≥ 6 –12 часов – 18. Снижение риска смерти, составлявшее 48 % при начале лечения в первый час заболевания и 44 % при начале лечения в первые 2 часа, при более позднем вмешательстве уменьшалось до 20 % ($p = 0,001$) [9]. Основываясь на приведённых фактах, эксперты Американской ассоциации сердца и коллегия кардиологов констатировали, что у больных с признаками стойкой окклюзии коронарной артерии (развивающимся ИМ с подъёмами сегмента ST на ЭКГ) следует стремиться к максимально раннему началу реперфузионного лечения и общее время ишемии миокарда не должно превышать 2 часов [3]. Подчёркивают, что выбор в качестве контроля качества лечения времени задержек в стационаре («от двери до иглы» и «от двери до баллона») с этой точки зрения неадекватен [10]. Отсчёт времени рекомендуют начинать от контакта с медицинским персоналом (прибытия бригады неотложной помощи или самостоятельного обращения в стационар). Более того, в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей по анти тромботической и тромболитической терапии, обновлённая версия которых появилась в июне 2008 года, выбрана формулировка «от контакта с системой медицинской помощи», что можно рассматривать как предложение учитывать время телефонного звонка в службу неотложной помощи [1]. Естественно, что минимальная задержка реперфузионной терапии ожидается в случаях, когда фибринолитик вводится догоспитально. Доказано, что этот выигрыш во времени сказывается на эффективности лечения. Так, в рандомизированных контролируемых исследованиях, включавших в совокупности более 6500 больных в сроки не позднее 6 часов от начала заболевания, догоспитальная тромболитическая терапия давала возможность начать лечение в среднем на 60 минут раньше, чем начало введения фибринолитика в стационаре. В результате удалось дополнительно предотвратить примерно 16 смертей на каждую 1000 больных за время лечения в стационаре и 21 – в ближайший месяц [11–13]. Данная закономерность подтверждается и в более широкой клинической практике, и есть свидетельства, что в первые часы ИМ догоспитальная тромболитическая терапия может конкурировать по эффективности с первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) [14–18].

Первичное (прямое) ЧКВ обладает несомненным клиническим преимуществом перед тромболитической терапией, начатой в стационаре. Так, по совокупным данным, инвазивный подход способствует дополнительному снижению риска смерти на 30 %, не смертельного рецидива ИМ на 58 %, позволяет предотвратить 20 и 40 таких событий на каждую 1000 леченных больных соот-

ветственно [19]. При этом меньше также частота внутричерепных кровотечений. Такое преимущество проявляется в ближайшие 4–6 недель и сохраняется долгое время.

Вместе с тем, по некоторым данным, дополнительное положительное воздействие инвазивного лечения на смертность заметно уменьшается и даже утрачивается при слишком выраженной задержке во времени между началом тромболитической терапии и механическим восстановлением просвета сосудистого русла (раздувании баллона в окклюзированной коронарной артерии). Так, один мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что преимущество первичного ЧКВ по влиянию на смертность утрачивается, если подобная задержка превышает 60 минут [20]. Однако результаты другого мета-анализа не исключают, что приемлемы и большие задержки до начала инвазивного лечения [21]. В настоящее время первичное ЧКВ считается предпочтительным, если может быть осуществлено не позднее, чем через 90 минут после контакта с медицинским персоналом [1, 3, 4]. Кроме того, преимущество первичного ЧКВ перед тромболитической терапией ожидается, только когда процедура выполняется в надлежащих условиях (достаточно опытным специалистом в лечебном учреждении с достаточно частым выполнением подобных вмешательств) [22, 23].

Как уменьшить неизбежную задержку во времени начала лечения при использовании ЧКВ по сравнению с фибринолитиком, доступным уже у постели больного после прибытия бригады неотложной помощи? Очевидно, это требует совершенствования подходов к оказанию помощи острым коронарным больным в целом. Предлагают следующие мероприятия: увеличить число центров, обладающих возможностью инвазивного лечения и необходимой квалификацией, доступных большинству населения определённой территории в приемлемые сроки (с учётом особенностей функционирования транспортной системы); выявлять показания к реперфузионному лечению догоспитально (после регистрации ЭКГ) с последующим оповещением специалистов ангиографической лаборатории и началом её подготовки во время транспортировки; транспортировать больного в стационар, располагающий достаточным опытом инвазивного лечения, минуя другие лечебные учреждения; организовать систему ускоренного продвижения пациента в пределах стационара [10].

Тем не менее, даже в США, где указанные усилия предпринимаются достаточно давно, только 20 % популяции проживают на территориях, где есть возможность в ближайшие 90 минут оказаться в медицинском учреждении, обладающим возможностями выполнения ЧКВ [10].

Поэтому в обновлённом тексте рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии эксперты сочли необходимым подчеркнуть, что «...доступ к своевременному и оптимальному первичному ЧКВ ограничен и в США, и во всём мире. Напротив, фибринолитическая терапия универсально доступна и может быть назначена своевременно врачами общей практики и скорой помощи» [1]. Очевидно, что если инвазивное лечение невозможно, сопряжено со значительной задержкой во времени или не может быть выполнено в надлежащих условиях, необходимо ввести фибринолитик, и в последующем, если возникнет необходимость, вновь рассмотреть вопрос о необходимости реваскуляризации миокарда [3]. Обычно речь идёт о случаях неэффективности тромболитической терапии, острой сердечной недостаточности (в особенности кардиогенном шоке), возобновлении ишемии миокарда, хотя рассматривают и возможность повсеместного (поголовного) выполнения коронарной ангиографии в первые сутки после тромболитической терапии («фармако-инвазивный» подход).

Таким образом, поскольку фибринолитическая терапия остаётся самым распространённым и для многих больных единственно доступным способом своевременного реперфузионного лечения, особое значение приобретает совершенствование подходов к её выполнению, чтобы добиться наибольшей эффективности при наименьшем риске геморрагических осложнений. В настоящее время международным сообществом при ИМ с подъёмами сегмента ST на ЭКГ рекомендованы стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза и ретеплаза (последняя в РФ не зарегистрирована) [1–3, 5].

Клиническое преимущество фибрин-специфичного фибринолитика алтеплазы перед стрептокиназой было продемонстрировано в 1993 г., когда появились результаты крупнейшего рандомизированного сравнительного исследования GUSTO-1, включавшего 41 021 больных, госпитализированных в первые 6 часов ИМ с подъёмами сегмента ST на ЭКГ [24]. 1,5-часовое внутривенное введение алтеплазы в сочетании с инфузией НФГ на протяжении как минимум 48 часов по сравнению со

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Фибринолитическое средство

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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

МЕТАЛИЗЕ (Boehringer Ingelheim Pharma, Германия)

Тенектеплаза

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

ПОКАЗАНИЯ

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

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

*Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial (Phase III trial). Lancet 1999; 354: 716-722
Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата

Per. Номер П № 016055/01 от 07.12.04

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании Берингер Ингельхайм
119049 Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1. Тел. +7 495 411 78 01 .Факс +7 495 411 78 02

РАННИЙ ТРОМБОЛИЗИС – СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ

РАЗОВЫЙ
БОЛЮС ЗА
5-10
секунд

- Метализе – современный, инновационный высокоэффективный тромболитик для лечения острого инфаркта миокарда
- Метализе является единственным тромболитическим средством, вводимым в течение 5–10 секунд болюсно
- Метализе имеет улучшенный профиль безопасности по сравнению с альтеплазой
- Метализе улучшает исход и качество жизни после острого инфаркта миокарда

Лучший тромболитик мира уже в России

время = миокард

Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании **Берингер Ингельхайм**:
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр. 1. Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
Рег. номер: П № 016055/01 от 07.12.2004 г.



**Boehringer
Ingelheim**

стрептокиназой позволяло достоверно уменьшить риск смерти на 14 %, причём преимущество проявлялось уже в первые сутки после начала лечения и сохранялось при длительном наблюдении [25]. В итоге удалось дополнительно предотвратить 10 смертельных исходов на каждую 1000 леченных больных ценой возникновения примерно 2 геморрагических инсультов. У получавших алтеплазу достоверно реже возникали умеренные кровотечения и аллергические реакции. Кроме того, течение заболевания было более благоприятным – у меньшего числа больных отмечались клинические признаки выраженной сократительной дисфункции левого желудочка (сердечная недостаточность, стойкая артериальная гипотензия и кардиогенный шок), атриовентрикулярные блокады высокой степени, асистолия, а также серьезные аритмии (фибрилляция желудочков, мерцание и трепетание предсердий).

Тенектеплаза – производное алтеплазы, полученное с помощью генной инженерии. Этот препарат вводится внутривенно болюсом и по сравнению с алтеплазой обладает большей фибрин-специфичностью. Чтобы проверить гипотезу о не меньшей эффективности (эквивалентности) болюсного введения тенектеплазы по сравнению с 1,5-часовой инфузией алтеплазы в стационаре (при сочетании каждого из режимов тромболитической терапии с использованием ацетилсалициловой кислоты и внутривенной инфузией нефракционированного гепарина на протяжении как минимум 48 часов), было спланировано исследование ASSENT-2 [26]. В него были рандомизированы 16 949 больных ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ в первые 6 часов после начала заболевания. По общей смертности за 30 суток группы больных, получавших тенектеплазу и алтеплазу, достоверно не различались ни через месяц, ни через год [27]. При учёте несмертельных осложнений заболевания, оказалось, что при использовании тенектеплазы меньше больных имели выраженные проявления сердечной недостаточности (6,1 против 7,0 %; $p = 0,026$) и подверглись операции коронарного шунтирования (5,5 против 6,2 %; $p = 0,049$). По частоте внутричерепных кровотечений группы тенектеплазы и алтеплазы заметно не различались, однако у лиц с наиболее высоким риском этого осложнения (пожилые женщины с массой тела не выше 67 кг) тенектеплаза превосходила алтеплазу (1,1 против 3,0 %; $p < 0,05$). Кроме того, у получавших тенектеплазу достоверно реже возникали не внутричерепные кровотечения (26,4 против 28,9 %, $p = 0,0003$ в целом; 4,7 против 5,9 %, $p = 0,0002$ для крупных кровотечений; 21,7 против 22,9 % для незначительных кровотечений, $p = 0,055$ соответственно). В результате в группе тенектеплазы реже требовалось переливание крови (4,2 против 5,5 %, $p = 0,0002$). Таким образом, тенектеплаза оказалась эквивалентной алтеплазе по влиянию на смертность, но имела преимущество в применении (однократный внутривенный болюс вместо 1,5-часовой инфузии с меняющейся скоростью) и безопасности (способности вызывать, по крайней мере, не внутричерепные кровотечения). В результате эксперты Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии констатировали, что «для больных, получающих фибринолитическую терапию, мы предполагаем применение болюсного агента (например, тенектеплазы), чтобы способствовать простоте использования и потенциально уменьшить риск внутричерепных кровотечений» [1].

Прямого сопоставления тенектеплазы и стрептокиназы в достаточно крупном клиническом ис-

пытании не проводилось. По косвенным данным, тенектеплаза превосходит стрептокиназу по эффективности. Однако судить об их сравнительной безопасности не представляется возможным. Можно предполагать, что у больных с высоким риском кровотечения, когда на первый план выходит безопасность лечения, стоит рассмотреть возможность использования стрептокиназы, в том числе потому, что этот фибринолитик допустимо использовать без одновременного введения антикоагулянтов. Очевидно, существуют ситуации, когда есть смысл пожертвовать дополнительной (не всегда большой) эффективностью лечения в пользу его безопасности.

Крупных исследований с клиническими конечными точками по сопоставлению стрептокиназы и фибрин-специфических фибринолитиков в сроки, заметно превышающие 6 часов после начала ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, не проводилось. Поэтому эксперты Американской коллегии торакальных врачей по антитромботической и тромболитической терапии рекомендуют предпочесть алтеплазу или тенектеплазу в случаях, когда от появления симптомов заболевания прошло не более 6 часов [1]. Однако, с другой стороны, есть ангиографические свидетельства, что фибрин-специфичные препараты могут иметь преимущество в эффективности и в поздние сроки тромботической окклюзии коронарной артерии. Так, по данным рандомизированного двойного слепого ангиографического исследования TIMI-1, включавшего 290 больных, проходимость коронарной артерии через 90 минут после начала инфузии алтеплазы не зависела от времени начала лечения, в то время как эффективность стрептокиназы заметно уменьшалась в случаях, когда от появления симптомов до введения препарата прошло больше 4 часов [28].

Сопутствующая терапия. Результаты клинических испытаний, выполненных в последние несколько лет показали, что улучшить течение заболевания после тромболитической терапии можно при совершенствовании сопутствующего лечения. Так, оказалось, что дополнительную пользу принесит более активное воздействие на функциональную активность тромбоцитов за счёт одновременного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. По данным крупнейшего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COMMIT/CCS-2, включавшего 45 852 больных без ограничения возраста, применение клопидогрела вплоть до 4-й недели заболевания или более ранней выписки (в среднем 2 недели) позволяло дополнительно предотвратить 9 неблагоприятных исходов (смерть, рецидив ИМ или инсульт) на каждую 1000 леченых больных [29]. Этот эффект был достигнут за счёт достоверного уменьшения общей смертности (6 на каждую 1000 леченых больных) и рецидивов ИМ (3 на каждую 1000 леченых). Характерно, что он оказался сопоставимым по величине с клиническим преимуществом алтеплазы перед стрептокиназой, что в итоге привело к повсеместному вытеснению последней из широкого практического использования в странах, где это возможно экономически. Такое кратковременное использование клопидогрела оказалось достаточно безопасным – частота серьезных кровотечений не увеличилась. При этом положительный эффект отмечен как у больных, получивших фибринолитик, так и оставшихся без реперфузионного лечения. Результаты исследования CLARITY-TIMI 28 позволяют ожидать пользы подобного и при инвазивном подходе к ведению больных после тромболитической терапии (коронарная ангиография в первую неделю заболевания с реваскуляризацией миокарда – в основном стентированием – при соответст-

ющих показаниях] [30, 31]. Наиболее вероятный механизм, лежащий в основе раннего клинического эффекта добавления клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте – уменьшение частоты сохраняющегося тромбоза коронарной артерии и риска её повторной окклюзии [30, 32].

Улучшить клиническое течение заболевания после тромболитической терапии позволяют и современные антикоагулянты. Результаты, полученные в последние годы показали, что больным без исходно высокого риска кровотечений и существенного увеличения уровня креатинина в крови дополнительную пользу приносит продление введения антикоагулянтов прямого действия вплоть до 1 недели (или выписки из стационара, если она произошла раньше) [33–35].

Так, в крупном контролируемом исследовании ExTRACT-TIMI 25 однедельное использование эноксапарина в дозе, подобранной по массе тела больного и скорригированной в соответствии с возрастом и клиренсом креатинина, по сравнению со стандартной 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина способствовало снижению риска смерти и несмертельного ИМ в ближайший месяц на 17 %, что соответствовало предотвращению 21 такого события на каждую 1000 леченных [34]. Это положительное влияние заметно превосходило риск геморрагических осложнений (дополнительное возникновение 7 крупных несмертельных и не внутричерепных кровотечений на каждую 1000 леченных больных) и распространялось как на случаи применения стрептокиназы, так и фибрин-специфичных фибринолитиков [35]. По-видимому, в основе эффективности данного подхода лежит предотвращение повторной окклюзии артерии, кровоснабжающей зону ИМ, что может быть связано как с преимуществом эноксапарина как такового (положительное влияние на частоту рецидивов ИМ отмечено уже в первые 48 часов после начала лечения), а также большей длительностью лечения (предотвращением реактивации тромбообразования после отмены антикоагулянта) [34, 36].

В крупном контролируемом исследовании OASIS-6 однедельное введение фондапаринукса после тромболитической терапии не фибрин-специфичным фибринолитиком (в основном стрептокиназой) по сравнению с плацебо, которое получали 96,4 % больных, способствовало снижению риска смерти или ИМ в ближайший месяц на 24 %, что соответствовало предотвращению 31 такого события на каждую 1000 леченных [37, 38]. При этом применявшаяся доза фондапаринукса (2,5 мг 1 раз в сутки) была достаточно безопасной – частота крупных кровотечений не только не увеличилась, но и оказалась достоверно меньшей, чем в группе сравнения. Число больных, получивших фибрин-специфичные фибринолитики, в исследовании OASIS-6 было небольшим (875 человек). При этом большинство из них (97,7 %) получали 48-часовую инфузию нефракционированного гепарина. В этой подгруппе фондапаринукс не обладал преимуществом в эффективности.

Применение современных антикоагулянтов решает ещё одну проблему, возникающую при тромболитической терапии, которая связана с необходимостью внутривенной инфузии нефракционированного гепарина на протяжении ближайших 48 часов, требующей подбора дозы препарата под контролем активированного частичного тромбопластинового времени. Так, низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс вводят под кожу живота. Для выбора дозы необходимо знать массу тела больного (если применяются низкомолекулярные гепарины) и рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации (при

значениях ниже 30 необходимо уменьшить дозу эноксапарина, фондапаринукс официально противопоказан). В настоящее время общепринятой является точка зрения, что в большинстве случаев контроля воздействия этих лекарственных средств на процесс свёртывание крови во время лечения не требуется [39].

Не ясным (практически не изученным) остаётся подход к использованию антикоагулянтов прямого действия при тромболитической терапии у больных с высоким риском кровотечений (включая выраженное нарушение выделительной функции почек). По-видимому, здесь можно думать о применении стрептокиназы без антикоагулянтов (если к ним нет других показаний) или её сочетания с 48-часовой инфузией нефракционированного гепарина, а при введении фибрин-специфичных фибринолитиков – о 48-часовой инфузии нефракционированного гепарина. Возможно, есть смысл использовать фондапаринукс или ограничить длительность применения низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса первыми 48 часами лечения, однако такие подходы не изучены.

Заключение

Несмотря на более высокую эффективность чрескожных коронарных вмешательств в лечении больных с остро возникшей тромботической окклюзией коронарной артерии (развивающемся ИМ с подъёмами сегмента ST на ЭКГ) не утрачивает своего значения и тромболитическая терапия, основные преимущества которой – доступность и возможность начать лечение незамедлительно после постановки диагноза. Улучшить клинические исходы после тромболитической терапии позволяет выбор наиболее эффективного и/или безопасного фибринолитика (тенектеплазы, в отдельных случаях по соображениям безопасности, возможно, стрептокиназы), одновременное применение антиагрегантов (сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела) и достаточно длительное использование антикоагулянтов (фондапаринукса, эноксапарина). Современные фибринолитики (тенектеплаза) и антикоагулянты позволяют также предельно упростить лечение.

Литература

1. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P., et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008; 133: 708S–775S.
2. 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). Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
3. 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 // JACC 2008; 51: 210–247.
4. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъёмами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: 8: приложение 1.
5. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. 2003; 24: 28–66.
6. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. 1988; 13 August: 349–360.
7. Baigent C., Collins R., Appleby P., et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Brit Med J. 1998; 316: 1337–1343.
8. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fib-

rinolytic 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.

9. Boersma E., Maas A.C.P., Deckers J.W., Simoons M. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet*. 1996; 348: 771–775.

10. Implementation and Integration of Prehospital ECGs Into Systems of Care for Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology // *Circulation*. 2008; 118.

11. White H., Van de Werf F. Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction // *Circulation*. 1998; 97: 1632–1646.

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

13. Morrison L., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis // *JAMA*. 2000; 283: 2686–2692.

14. 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.

15. Karagounis L., Ipsen S.K., Jessop M.R. et al. Impact of field-transmitted electrocardiography on time to in-hospital thrombolytic therapy in acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 1990; 66: 786–791.

16. Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study // *Lancet* 2002; 360: 825–829.

17. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM Randomized // *Clinical Trial*. *Circulation*. 2003; 108: 2851–2856.

18. Karagounis L., Ipsen S.K., Jessop M.R. et al. Impact of field-transmitted electrocardiography on time to in-hospital thrombolytic therapy in acute myocardial infarction // *Am J Cardiol*. 1990; 66: 786–791.

19. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. 2003; 361: 13–20.

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

21. Boersma E., and The Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists Collaborative Group. 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; 27: 779–788.

22. Canto J.G., Every N.R., Magid D.J., et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction // *N Engl J Med* 2000; 342: 1573–1580.

23. Magid D.J., Calonge B.N., Rumsfeld J.S., et al. Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute mi treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy // *JAMA*. 2000; 284: 3131–3138.

24. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction // *N Engl J Med*.

1993; 329: 673–682.

25. Califf R.M., White H.D., Van de Werf F., et al. One-Year Results From the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial // *Circulation*. 1999; 94: 1233–1238.

26. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial // *Lancet*. 1999; 354: 716–722.

27. Sinnaeve P., 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 frontloaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction // *Am Heart J*. 2003; 146: 27–32.

28. Chesebro J.H., Knatterud G., Roberts R. et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge // *Circulation*. 1987; 76: 142–154.

29. COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled Trial // *Lancet*. 2005; 366: 1607–1621.

30. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // *N Engl J Med*. 2005; 352: 1179–1189.

31. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of Clopidogrel Pre-treatment Before Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolytics. The PCI-CLARITY Study // *JAMA*. 2005; 294: 1224–1232.

32. Scirica B.M., Sabatine M.S., Morrow D.A. et al. The role of clopidogrel in early and sustained arterial patency after fibrinolysis for st-segment elevation myocardial infarction: the ECG CLARITY-TIMI 28 Study // *JACC*. 2006; 48: 37–42.

33. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation // *JAMA*. 2005; 293: 427–436.

34. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1477–1488.

35. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1566–1573.

36. Scirica B.M., Morrow D.A., Sadowski Z. A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: the ExTRACT-TIMI 25 ECG study // *Eur Heart J*. 2007; 28: 2070–2076.

37. The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial // *JAMA*. 2006; 295: 1519–1530.

38. Peters R.J.G., Joyner C.I., Bassand J.-P. et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial // *Eur Heart J*. 2008; 29: 324–331.

39. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B. et al. Parenteral Anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008; 133: 141S–159S.