

## **Тромболизис сегодня**

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»*

В статье изложены некоторые исторические аспекты тромболизиса, обоснование необходимости внедрения современных медикаментозных технологий восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии, обсуждается место тромболитической терапии в ряду агрессивных подходов к ведению больных с острым коронарным синдромом.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, тромболизис.

В настоящее время принято считать, что острый коронарный синдром (ОКС), под которым понимают нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда (ИМ), имеющий подъем интервала ST на электрокардиограмме (ЭКГ) и ИМ без подъема интервала ST, представляет собой определенный спектр клинических проявлений одного и того же процесса в коронарных артериях, в ходе которого происходит формирование обструкции коронарной артерии различной степени выраженности, вплоть до ее полной окклюзии пристеночным тромбом. Основным фактором, определяющим конечный размер инфаркта миокарда (ИМ), является время до реперфузии миокарда. В связи с этим основной задачей организационной и лечебной тактики доктора становится достижение ранней, эффективной и стойкой реперфузии окклюзированного сосуда. Восстановить коронарное кровообращение возможно с помощью применения различных технологий: проведения тромболизиса, первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ)-ангиопластики со стентированием и без; экстренного аортокоронарного шунтирования [1].

Эффект тромболитической терапии связан с восстановлением проходимости пораженной артерии вследствие лизиса в ней тромба, ограничением зоны некроза, сохранением жизнеспособности и электрической стабильности миокарда, функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшением осложнений ОКС с подъемом интервала ST, смертности [13].

К первому поколению тромболитиков относится стрептокиназа (СК), (1953 г.), ко второму – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена альтеплаза (ТАП), к третьему – тенектеплаза (ТНК) (2000 г.). Эффективность тромболитической терапии у больных ИМ доказана была еще в 1986 г. после проведения исследований GISSI-1 (1986) и ISIS-2 (1988).

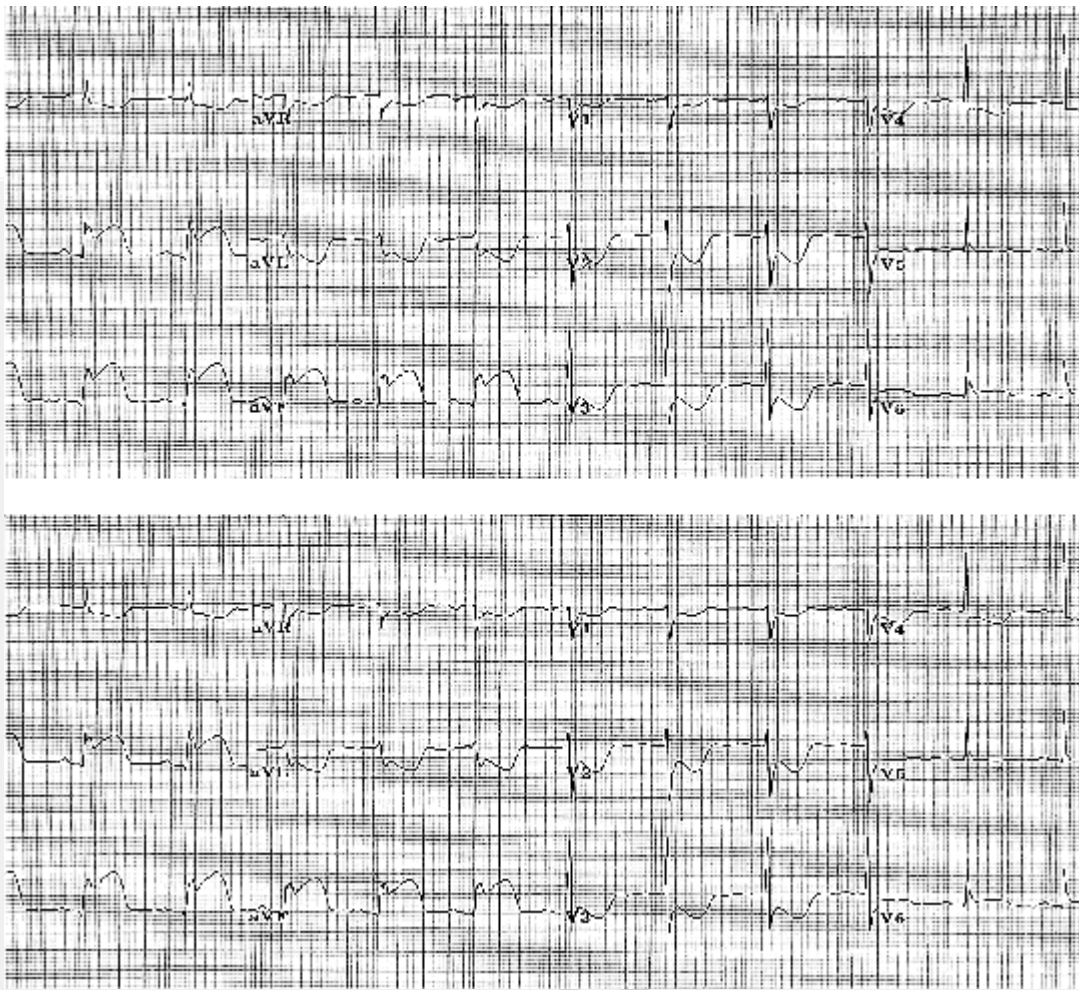


Рис.1. Электрокардиографические признаки острейшего периода инфаркта миокарда в области задней стенки левого желудочка (подъем сегмента ST на более чем 2 мм во II, III отведениях и AVF). При наличии клинической картины и временном интервале от момента ее возникновения менее 12 часов есть абсолютные показания для проведения тромболитика.

Определены показания к проведению тромболитика: боль в грудной клетке ишемического характера, продолжительностью не менее 30 минут, не купирующаяся повторным приемом нитроглицерина; подъем сегмента ST на 1-2 мм и более в двух смежных грудных отведениях или в двух из трех «нижних» отведений от конечностей (рис.1), появление блокады левой ножки пучка Гиса или идиовентрикулярного ритма; возможность начать тромболитик не позднее 12 часов от начала заболевания. Наличие депрессии интервала ST на ЭКГ не является показанием для проведения системного тромболитика (рис.2).

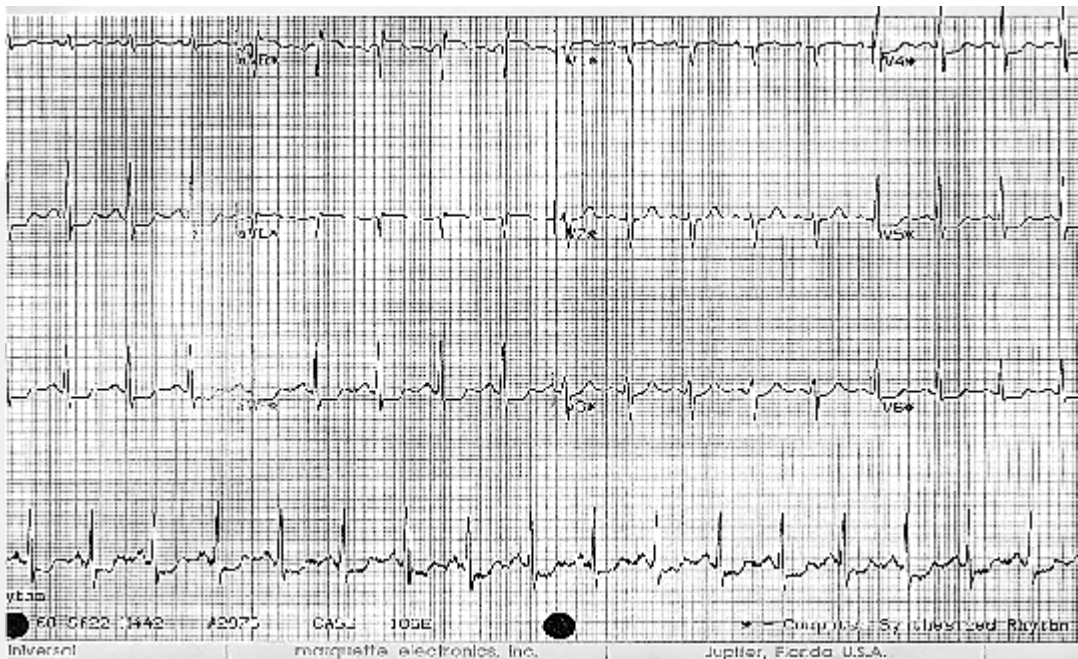


Рис.2. Электрокардиографические признаки депрессии интервала ST во всех отведениях. Тромболизис не показан.

Характеристика идеального тромболитического препарата и его выбор практиком определяется высокой частотой реперфузий, низкой вероятностью реоклюзий, низким риском развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов, благоприятным влиянием препарата на летальность, экономической эффективностью. Маркеры эффективного тромболизиса оцениваются через 90 минут и включают снижение сегмента ST более 50%, раннее многократное увеличение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ КФК, миоглобин, тропонин), значительное уменьшение интенсивности, либо исчезновение болевого синдрома, появление реперфузионных аритмий. Неэффективный тромболизис включает в себя раннюю реоклюзию инфаркт-связанной артерии, что встречается у 15% пациентов и ассоциируется с трехкратным увеличением смертности в сравнении с показателем у больных, у которых происходит эффективная ТЛТ [2,36]

В начале 80-х годов R. Schroder с группой исследователей разработал методику системного тромболизиса, которая оказалась столь же эффективной, как и внутрикoronарное введение тромболитических препаратов и открыла новые перспективы в лечении ИМ благодаря значительному сокращению времени от появления первых симптомов болезни до начала лечения.

Основным средством ТЛТ, применяемым в Беларуси, является СК, 1 500 000 Ед которой вводится в 100 мл физиологического раствора в/венно в течение 30-60 минут с предварительным введением 90-120 мг преднизолона или 75-150 мг гидрокортизона в/венно. Стрептокиназа за долгую историю применения в Республике Беларусь, прежде всего, стала препаратом, внедрение которого в практическую медицину под методическим руководством лаборатории неотложной кардиологии Института кардиологии (зав. лабораторией профессор, д.м.н. Полонецкий Л.З.) открыло в стране эру тромболизиса, и изменило психологию врачей в пользу агрессивной тактики у больных ОКС с подъемом интервала ST. Однако, активно развивающиеся технологии медикаментозного восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии требуют внимательного отношения к результатам многоцентровых исследований, свидетельствующих о значительных достижениях в области увеличения частоты

реперфузий, уменьшения частоты реокклюзий, риска развития осложнений и летальности.

Таблица. Характеристика некоторых тромболитиков (Ross AM, Clin Cardiol., 1999)

Показатель	Стрептокиназа	Альтеплаза	Тенектеплаза
Молекул. вес	47 000	65 000	65 000
Тип активации плазминогена	непрямой	прямой	прямой
Фибриноспецифичность	-	+++	+-++
T <sub>1/2</sub> , мин	20	4 - 6	20
Скорость тромболизиса	++	+++	++++
Системные эффекты	++++	+	.
Введение гепарина	нет	да	да
Устойчивость к ингибитору 1 активатора плазминогена	нет	нет	да
Артериальная гипотензия	да	нет	нет
Аллергич. реакции	да	нет	нет

Препаратом второго поколения стал тканевой рекомбинантный активатор плазминогена (ТАП, альтеплаза), который активирует превращение плазминогена в плазмин, растворяет фибриновые нити тромба и является копией человеческого тканевого активатора плазминогена, созданной методом генной инженерии. Альтеплаза (Актилизе) остается относительно неактивной в системе циркуляции, активируется связываясь с фибрином сгустка, способна растворять тромбы, устойчивые к другим тромболитикам, не вызывает образования антител, реже провоцирует развитие гипотензии или шока, сохраняет в 2 раза больше жизней, чем СК, если назначается пациенту с повторным острым ИМ. Применение ТАП наиболее целесообразно при аллергических реакциях на СК в анамнезе или при недавнем (до 6 месяцев) ее введении, у больных молодого возраста и при исходной артериальной гипотензии. Стандартная схема введения препарата не проста и, безусловно, требует постоянного контроля медицинского персонала, тем не менее, многочисленные результаты зарубежных исследований содержат информацию о весьма эффективном применении ТАП на догоспитальном этапе: первые 10 мг препарата вводят болюсом, затем 50 мг капельно в течение часа и 40 мг в течение 2 часов. Значимый период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) составляет 4-5 минут, таким образом, через 20 минут в плазме остается менее 10% от исходного количества препарата, а для оставшегося количества препарата T<sub>1/2</sub> составляет около 40 минут. При этом общая доза не должна превышать 100 мг.

Одним из самых важных аспектов тромболизиса всегда был вопрос сокращения времени от начала клинко-электрокардиографических проявлений ишемического повреждения миокарда до начала ТЛТ [5,39]. Обзор ранних рандомизированных исследований показал, что 65 жизней на 1000 пациентов могут быть спасены при применении ТЛТ в течение первого часа от начала симптоматики; 37 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 1-2-часовом интервале от начала симптоматики до лечения; 26 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 2-3-часовом интервале от начала симптоматики до лечения; 29 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 3-6-часовом интервале от начала симптоматики до лечения; 20 жизней на каждую 1000 пациентов спасают при 7-12-часовом интервале от начала симптоматики до лечения.

По данным Morrison's Meta-analysis, (2000) время от начала боли до терапии при выполнении догоспитального тромболизиса составило 104 минуты,

внутрибольничного – 162 минуты, при этом экономия времени при догоспитальном тромболлизисе составила 58 минут, что позволило добиться снижения внутрибольничной летальности на 17%. Исследование OSIS-6 (2006) позволило сделать следующие выводы: в тех случаях, когда продолжительность ОКС с повышением интервала ST менее 1 ч, предпочтение следует отдавать тромболитикам. Если продолжительность ОКС более 1 ч, то большую пользу оказывает первичное ЧКВ при возможности его осуществления в кратчайшие сроки.

До появления ТНК непрерывная инфузия альтеплазы (актилизе) рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. ТНК является генетически модифицированным тканевым активатором плазминогена, обладает 1) уникальным фармакологическим профилем, по эффективности и безопасности не уступая альтеплазе, введение препарата характеризуется быстротой, простотой и удобством (разовый болюс-5-10 секунд), 2) улучшенным профилем безопасности, обусловленным высокой фибриноспецифичностью, что гарантирует уменьшение риска возникновения кровотечений, 3) большей, чем у ТАП устойчивостью к ингибитору 1 активатора плазминогена, в результате чего препарат быстрее проникает вглубь тромба и действует дольше ( $T_{1/2} = 20$  минут), сокращает время восстановления перфузии миокарда, сохраняет больший объем ткани миокарда от ишемии, улучшает шансы больного выжить, сохранить нормальную функцию ЛЖ, работоспособность, качество жизни.

Успешный опыт применения ТНК у 18.000 больных с ОКС с подъемом интервала ST был продемонстрирован в нескольких многоцентровых исследованиях: TIMI-10b (сравнение с ТАП), ASSENT-1 (выбор безопасных доз 30mg, 40mg и 50mg и режима гепарина), ASSENT-2 (летальность на 30 день и через 1 год после применения ТНК и ТАП), ASSENT-3 (сопутствующая антитромботическая терапия: низкомолекулярный гепарин эноксапарин или нефракционированный гепарин, abciximab), ASSENT-3 Plus, ER-TIMI 19 (тромболлизис на догоспитальном этапе, до поступления в приемный покой или кардиореанимацию), ASSENT-4 (роль фибринолитической терапии до проведения интервенционных технологий).

Анализ клинической эффективности и безопасности ТНК и ТАП в исследовании ASSENT-2 продемонстрировал сходные результаты достижения реперфузии миокарда, а также показатели внутричерепных кровоизлияний и более низкий риск нецеребральных кровотечений при применении тенектеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают тенектеплазу наиболее привлекательным препаратом для ТЛТ в клинике.

Изучение результатов ASSENT-3 PLUS (догоспитального тромболлизиса с ТНК) показало, что препарат упростил догоспитальный тромболлизис, время от появления симптомов ИМ до начала лечения сократилось на 47 мин, у 53% пациентов лечение началось в первые 2 часа по сравнению с 29% в исследовании ASSENT-3, получавших эту же терапию в стационаре. Раннее начало лечения привело к снижению смертности на 30-й день: при ТЛТ в промежутке 0-2 часа до 4.4%, 2-4 часа до 6.2%, 4-6 часов до 10.4%. После 12 часов, риск, связанный с ТЛТ, развитием геморрагических осложнений превышает любую выгоду.

Выбор дозы тенектеплазы может основываться на приблизительной оценке массы тела пациента (непосредственное взвешивание не обязательно): 0,53 мг/кг массы тела – оптимальная доза ТНК, которая обеспечивает сходную с ТАП проходимость коронарной артерии на 90-й минуте, в сочетании с допустимо низкой

частотой внутрочерепных кровотечений (около 0.74% в исследовании ASSENT-1). При лечении пациентов весом менее 65 кг дозу препарата следует регулировать в соответствии с весом пациента: 15 мг, внутривенное болюсное ведение, и 0,75 мг/кг веса тела в течение 30 минут (максимально 50 мг), с последующим введением 0.5 мг/кг в течение 60 минут (максимально 35 мг). При лечении пациентов весом менее 65 кг общая доза не должна превышать 1,5 мг/кг. Установленная максимальная доза при остром инфаркте миокарда составляет 100 мг альтеплазы [15].

До болюса ТНК (ASSENT-3) рекомендуется применение аспирина в дозе 150-325 мг (разжевать), после введения ТНК вводится нефракционированный гепарин болюсом 60 МЕ/кг в максимальной дозе 4.000 МЕ, с последующей инфузией 1.000 МЕ / час на протяжении 24-48 часов (целевое АЧТВ-50-75 сек). Гепарины с низкой молекулярной массой, такие как эноксапарин, далтепарин, фраксипарин и др., оказывают независимое положительное влияние на прогноз больных ОКС с подъемом интервала ST, снижая смертность и частоту повторных инфарктов миокарда (ENTIRE-TIMI 23 Substudy, 2005). Дополнительные варианты антитромбоцитарной терапии (например, клопидогрель 75 мг /сут) рекомендуются при обширном поражении передней стенки левого желудочка, особенно если при эхокардиографическом исследовании выявлен тромб в его полости; при аневризме сердца; при повторном остром ИМ; при наличии системных или легочных тромбоэмболий или указаний на них в анамнезе; при сердечной недостаточности; при мерцательной аритмии; при наличии осложнений или сопутствующих заболеваний, требующих длительного пребывания на постельном режиме; у больных пожилого возраста; у больных с не осложненным ИМ при отсутствии убедительных признаков коронарной реперфузии [25, 33].

Применение современных технологий восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии позволило утвердиться термину «прерванный инфаркт миокарда» (aborted myocardial infarction), которому соответствует полное отсутствие или незначительная зона некроза миокарда после ишемии, прекращение элевации сегмента ST и последующий за терапией возврат его вниз до < 50% от его исходного уровня на первичной ЭКГ, уровень концентрации креатинфосфокиназы (КФК) к концу 1-х суток не превышающий более чем в 2 раза ее верхнюю норму. Прерванный инфаркт миокарда при применении ТЛТ с ТНК в условиях стационара (ASSENT 3) при среднем времени до начала терапии 2 часа 42 минуты составил 13.3%, догоспитального тромболизиса в исследовании ASSENT 3 PLUS при среднем времени до начала терапии 1 час 55 минут – 20%, в исследовании ASSENT 3, когда среднее время догоспитального тромболизиса до начала терапии менее 60 минут – 25% [35].

Появление этого термина в медицинской литературе подтверждает, что споры о том состоялся или нет инфаркт миокарда у больного, которому проведен успешный тромболизис, продолжают беспокоить кардиологов. Однако, если в конкретной ситуации были показания для проведения ТЛТ, проведение которой оказалось успешным, нет достаточных оснований отрицать развитие не-Q-инфаркт миокарда. В связи с этим определение подобной ситуации как состоявшегося мелкоочагового (субэндокардиального) инфаркта миокарда в результате успешного тромболизиса можно считать обоснованным.

Применение тканевого активатора плазминогена снижает риск развития кардиогенного шока (КШ) у больных ОИМ [6,14]. В крупномасштабном исследовании GUSTO-I (1997 г.) оказалось, что у пациентов, получавших терапию

ТАП, КШ в стационаре развился в 5,5% случаев, а в группе больных, леченных стрептокиназой, – в 6,9%. В исследовании GUSTO-I было показано сочетание тромболизиса и ВАБКП достоверно снижало смертность до 50 % и 72% (соответственно) в сравнении с пациентами, не получавшими ни того, ни другого.

В многочисленных исследованиях первичное ЧКВ стало активно изучаться в качестве альтернативы ТЛТ [4,7,9,10,11, 16,26,27,29]. Исследование E.García и соавт. (1999 г.) показало, что ангиопластика лучше снижает смертность, как внутрибольничную, так и отдаленную (2,8 и 4,6%), по сравнению с тромболитической терапией (10,8 – 11,7%), а также уменьшает потребность в последующих реваскуляризирующих процедурах [12,31,32].

В многоцентровом исследовании PRAGUE (2000 г.) авторы сопоставляли эффективность ТЛТ стрептокиназой, первичного ЧКВ и комбинации стрептокиназы с последующей ангиопластикой. Результаты исследования показали, что количество смертей, повторных инфарктов и инсультов было существенно ниже в группе лиц, которым было выполнено первичное ЧКВ (7,1 и 0% соответственно). У больных, леченных стрептокиназой, эти показатели составили 14,1 и 1%.

Возможность выполнения в районных условиях современной интервенционной технологии как наиболее эффективной у этой категории больных в настоящее время исследуется в Соединенных Штатах. Цель первичной ЧКВ состоит в том, чтобы восстановить кровоток в инфаркт-связанной артерии как можно скорее, и предпочтительно в течение 90 минут (время «дверь-баллон»). Немного больниц могут обеспечить первичное ЧКВ в пределах интервала 90 минут, что побудило Американский Колледж Кардиологии (АСС) начать программу по развитию этого направления в ноябре 2006 г. и к 16 марта 2007 более чем 800 больниц присоединились к выполнению этой технологии.

Одна особенно успешная реализация первичного протокола ЧКВ у больных ОИМ выполнена в Регионе Здоровья Калгари (Канада), где в цифровой системе архивирования электрокардиограмму пациента передают непосредственно специалистам, которые подтверждают диагноз. В Canadian Medical Association Journal в июне 2007 опубликованы результаты внедрения в регионе Калгари этой программы, что привело к сокращению среднего времени до выполнения ПЧКВ до 62 минут. В США применение первичной ЧКВ ограничивается наличием в специализированных центрах возможностей для оказания экстренной кардиохирургической тактики, однако, эта практика нетипична для мировой неотложной кардиологии. Первичное ЧКВ сопровождается применением гепарина, аспирина и клопидогреля, ингибиторов Пв/Ша рецепторов тромбоцитов для уменьшения ишемических осложнений в процессе выполнения процедуры, что повышает риск развития кровотечений.

Экстренное АКШ в лечении острого ИМ применяется реже, чем тромболизис или первичное ЧКВ. По данным Американского Национального Регистра Инфаркта миокарда с января 1995 до мая 2004, процент пациентов с ОИМ, которым была выполнена первичная ангиопластика со стентированием, повысился с 27.4 % до 54.4 %, тогда как процент пациентов, перенесших экстренную операцию аорто-коронарного шунтирования, увеличился с 2.1 до 3.2. АКШ обычно предпринимается в случаях механических осложнений, таких как разрыв папиллярной мышцы или межжелудочковой перегородки, осложненный кардиогенным шоком [3, 37].

У пациентов с острым ИМ, применение английскими специалистами первичного ЧКВ, которое сравнивалось с догоспитальным и госпитальным тромболизисом,

сопровождалось сокращением времени пребывания в стационаре, уменьшением случаев рецидива, повторного инфаркта и смертности [20, 22]. Однако отсутствие достаточного количества ангиологических лабораторий, в которых бы выполнялись эти процедуры круглосуточно при наличии постоянной деятельности (не менее 200 процедур за год, и исполнителей, имеющих не менее 75 выполненных процедур) и возможности проведения ангиопластики не позднее 90 мин от момента контакта врачей с пациентом до установки баллона в коронарной артерии и не менее 3 ч от начала развития клинической симптоматики, привели к тому, что реальную помощь такого плана получают не более 40% нуждающихся даже в самых передовых странах мира.

В связи с этим определился возврат интереса к совершенствованию медикаментозных технологий [8, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 28, 30, 34, 38]. Возможности улучшения эффективности ТЛТ предполагали раннее начало лечения, создание новых препаратов, которые обладали бы большей активностью внутри тромба, а также сочетание тромболитической терапии с антикоагулянтами и антиагрегантами.

Главные выводы из этих наблюдений следующие.

- Стандарты Европейского Общества Кардиологов по ведению больных с острым коронарным синдромом с подъемом интервала ST указывают на то, быстрая и полная реперфузия является полностью обоснованной целью лечения (уровень доказательности A).

- ПЧКВ предпочтительно, если проводится опытной группой специалистов менее, чем через 90 мин после первого медицинского контакта (уровень доказательности A).

- Больным с ОКС с подъемом интервала ST при отсутствии возможности проведения в течении 90 минут первичного ЧКВ должна быть выполнена тромболитическая терапия при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности A). ТЛТ должна быть начата как можно раньше, предпочтительно применение фибринспецифического препарата такого как тенектеплаза или алтеплаза (уровень доказательности B).

- Дорогостоящие агрессивные технологии, направленные на достижение реперфузии инфаркт-связанной артерии, являются экономически обоснованными. Определение соотношения стоимость/польза для реперфузии миокарда при ОКС с подъемом интервала ST должно изучаться с учетом конечных точек долговременной смертности и заболеваемости.

- Необходимо дальнейшее изучение комбинации быстродействующих тромболитиков с антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами, которые могут предотвратить повторный тромбоз.

- Необходимо внедрение догоспитального тромболизиса препаратами второго и третьего поколения.

### **Литература**

1. Амосова, Е. Н., Дыкун, Я. В., Мишалов, В. Г. Руководство по тромболитической терапии. Киев, 1998. 162 с.

2. Дзяк, Г. В., Коваль, Е. А. Тромболитическая терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST: необходимо ли изменить стандарт реперфузионной терапии // Укр. кардіол. журн. 2004. № 1. С. 15 – 21.

3. Цеденова, Е. А., Волов, Н. А., Лебедева, А. Ю., Гордеев, И. Г. Оценка эффективности хирургического и консервативного методов лечения больных



инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию // Российский кардиологический журнал. 2007. № 12/1. С. 24 – 25.

4. Anderson, HV, Smalling, RW, Henry, TD. Drug-eluting stents for acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1931.

5. Antman, EM, Hand, M, Armstrong, PW et al. 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 (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction) // J Am Coll Cardiol. 2008. P. 51.

6. Babaev, A, Frederick, PD, Pasta, DJ, Every, N, Sichrovsky, T, Hochman, JS; NRMI Investigators. «Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock» // JAMA. 2005. 294. Vol. 4. P. 448 – 54.

7. Boersma, E. The Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis 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. Vol. 27. P. 779 – 788.

8. Bradley, EH, Herrin, J, Wang, Y, Barton, BA, Webster, TR, Mattera, JA, Roumanis, SA, Curtis, JP, Nallamothu, BK, Magid, DJ, McNamara, RL, Parkosewich, J, Loeb, JM, Krumholz, HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction // N Engl J Med. 2006. 355. 2. Vol. 2. P. 2308 – 2320.

9. Daemen, J, Tanimoto, S, Garcia-Garcia, HM et al. Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus-and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries) // Am J Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 1027.

10. Faxon, DP. Coronary interventions and their impact on post myocardial infarction survival // Clin Cardiol. 2005. Vol. 28 (11 Suppl 1). P. 138 – 144.

11. Fox, KA, Dabbous, OH, Goldberg, RJ, Pieper, KS, Eagle, KA, Van de Werf, F, Avezum, A, Goodman, SG, Flather, MD, Anderson, FA Jr, Granger, CB. «Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) // BMJ. 2006. Vol. 333 (7578). P. 1091.

12. Hartwell, D, Colquitt, J, Loveman, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of immediate angioplasty for acute myocardial infarction: systematic review and economic evaluation// Health Technol Assess. 2005. Vol. 9. P. 1 – 99.

13. Henry, Atkins, Cunningham, et al. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Recommendations on Triage of Patients to Heart Attack Centers-Is it Time for a National Policy for the Treatment of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? // J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 47. P. 1339 – 1345.

14. Hochman, JS, Sleeper, LA, Webb, JG, Dzavik, V, Buller, CE, Aylward, P, Col, J, White, HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // JAMA. 2006. 2 Vol. 95 (21). P. 2511 – 2515.

15. Hudson, MP, Granger, CB, Topol, EJ, et al. Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 1229.

16. Kastrati, A, Dibra, A, Spaulding, C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2007. Vol. 28. P. 2706.
17. Keeley, E, Boura, J, Grines, C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 13 – 20.
18. Machecourt, J, Bonnefoy, E, Vanzetto, G. et al. The Comparison of Angioplasty and Pre-Hospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (CAPTIM) Cost-Efficacy Sub-Study // *J Am Coll Cardiol*. 2005. Vol. 45. P. 4.
19. Massel, D. Primary angioplasty in acute myocardial infarction: hypothetical estimate of superiority over aspirin or untreated controls // *Am J Med*. 2005. Vol. 118. P. 113.
20. Melikian, N, Morgan, K, Beatt, KJ. Can the published cost analysis data for delivery of an efficient primary angioplasty service be applied to the modern National Health Service // *Heart*. 2005. Vol. 91. P. 1262 – 1264.
21. Menichelli, M, Parma, A, Pucci, E, et al. Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent versus bare-metal stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI) // *J Am Coll Cardiol*. 2007. Vol. 49. P. 1924.
22. Morgan, KP, Leahy, M, Sheedy, C. et al. United Kingdom Primary Angioplasty Cost-effectiveness Study (UK Paces) 30 day out-come data // *Heart*. 2005. Vol. 91(Suppl I). P. 27.
23. Ratcliff, AT, Peppe, C. Thrombolysis or primary angioplasty? Reperfusion therapy for myocardial infarction in the UK // *Postgraduate Medical Journal*. 2008. Vol. 84. P. 73 – 77.
24. Rokos, IC, Larson, DM, Henry, TD. et al. Rationale for establishing regional ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks // *Am. Heart J*. 2006. Vol. 152 (4). P. 661 – 667.
25. Sabatine, MS, Morrow, DA, Montalescot, G. et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial // *Circulation*. 2005. Vol. 112 (25). P. 3846 – 3854.
26. Silber, S, Albertsson, P, Fernandez-Aviles, F. ESC guidelines: percutaneous coronary interventions (guidelines for) // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26. P. 804 – 807.
27. Spaulding, C, Henry, P, Teiger, E. et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2006. P. 355. P. 1093.
28. Stenestrand, U, Lindback, J, Wallentin, L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction // *JAMA*. 2006. Vol. 296. P. 1749 – 1756.
29. Stenestrand, U, Lindback, J, Wallentin, L. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction // *JAMA*. 2006. Vol. 296. P. 1749 – 1756.
30. Terkelsen, Lassen, Norgaard et al. Reduction of treatment delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: impact of pre-hospital diagnosis and direct referral to primary percutaneous coronary intervention // *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26(8). P. 770 – 777.

31. Timmer Jorik R.; Ottervanger Jan Paul; de Boer Menko-Jan et al. For the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis – 2 Trialists Collaborators Group//Arch Intern Med.-2007.-Vol.167.-P.1353-1359.
32. Valgimigli, M, Campo, G, Arcozzi, C, et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study.-J Am Coll Cardiol.-P. 2007.-P. 50.-P.138.
33. Valgimigli, M, Percoco, G, Malagutti, P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial// JAMA.-2005.-Vol.293.-P.2109.
34. Van de Werf F. Combination therapy of any of the above. Facilitated PCI: Combination Therapy // International Experts Workshop on early treatment strategies for MI. Mallorca.-2005.
35. Verheugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy // Eur Heart J 2006.-Vol.27(8).-P. 901-904.
36. Vinten-Johansen, J, Yellon, DM, Opie, LH. Postconditioning: a simple, clinically applicable procedure to improve revascularization in acute myocardial infarction // Circulation.-2005.-Vol. 112.-P.2085.
37. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial // Circulation.-2005.-Vol. 112(13).-P. 1992-2001.
38. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al. 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 // Eur Heart J 2007.- 28.-P. 679 – 684.
39. Zijlstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2 – 4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // Eur Heart.-J 2002.-Vol.23.-P. 550 – 557.