

## РИСК И ВЫГОДА РЕПЕРФУЗИОННЫХ СТРАТЕГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Попонина Т.М.\*, Попонина Ю.С., Васильев А.Г.

Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

### Резюме

*В обзоре обсуждаются реперфузионные стратегии у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) с позиций результатов, представленных в международных клинических исследованиях. Даны современные представления об инвазивной и консервативной стратегиях в лечении ИМПСТ в реальной клинической практике в европейских странах. Наиболее существенное влияние на выживаемость пациентов имеет время, а не метод реперфузии. Стратегия первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может не уменьшать смертность при задержке дверь-баллон более 60 мин по сравнению с немедленным проведением тромболитической терапии (ТЛТ). Стратегия ЧКВ имеет преимущество над ТЛТ только в том случае, если разница во времени между этими стратегиями (дверь-баллон – дверь-игла) менее 2-х часов. При выборе способа реперфузионной терапии следует учитывать риск пациента. Первичное ЧКВ имеет ограничения, связанные с тем, что эта методика не является общедоступной, требует специальной подготовки персонала и специального оснащения. Своевременное проведение ТЛТ является приемлемым стандартом оказания помощи при ИМПСТ. Этот подход наиболее актуален для России. Однако фармакоинвазивная стратегия должна быть предпочтительной опцией у пациентов, леченных ТЛТ. Особого внимания в обсуждении фибринолитических препаратов заслуживают препараты второго – алтеплаза (Актилизе®) и третьего поколения – тенектеплаза (Метализе®). До появления Метализе® непрерывная инфузия Актилизе® рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. Введение Метализе® в виде однократного болюса оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Проведение ТЛТ на догоспитальном этапе с помощью одного болюса тенектеплазы (Метализе®) за 5-10 сек предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии, что способствует максимальному спасению миокарда.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, первичная ангиопластика, тромболитическая терапия, фармакоинвазивная стратегия, алтеплаза, Актилизе®, тенектеплаза, Метализе®.

### Современное состояние проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности работоспособного населения большинства европейских стран. В России в настоящее время 55% общей смертности взрослого населения составляют заболевания сердечно-сосудистой системы [1]. В период обострения ИБС угроза возникновения неблагоприятных коронарных событий, в том числе смерти, наиболее высока. По данным регистров ОКС, госпитальная летальность у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ) составляет 7%, а через 6 месяцев смертность увеличивается до 12% [10,25,51]. Патоморфологическим субстратом ИМПСТ является ранимая атеросклеротическая бляшка с пристеночным окклюзирующим тромбом. Основным фактором, определяющим размер ИМ, является время до реперфузии миокарда. Это определяет лечебную тактику, цель которой – достижение ранней и стойкой реперфузии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), профилактика реокклюзии коронарной артерии, в результате чего сохраняется жизнеспособный миокард, уменьшаются размеры ИМ, снижается риск развития осложнений ИМ и смертности. Восстановление коронарного кровотока возможно с помощью механических (чрескожные коронарные

вмешательства – ЧКВ) или фармакологических воздействий (тромболитическая терапия – ТЛТ). Таким образом, на данный момент времени основой лечения больных с ИМПСТ является проведение реперфузионной терапии (ЧКВ или ТЛТ) и сопутствующей противотромботической терапии: сочетания антитромбоцитарных агентов (аспирина и клопидогрела) и вмешательства, направленного на подавление активности тромбина (гепарина, эноксапарина или фондапаринукса) [1,56].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство и тромболитическая терапия представляют собой две альтернативные стратегии реперфузии на высоте острого ИМПСТ. Тромболитическая терапия считается более доступным методом лечения и может быть выполнена на догоспитальном этапе, то есть быстрее, чем первичные ЧКВ [62]. Однако во многих рандомизированных клинических испытаниях было продемонстрировано превосходство первичных ЧКВ над ТЛТ, которое заключалось в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений: смерти, повторного инфаркта миокарда и инсульта [14,41,49,56, 58,63]. Это преимущество ЧКВ связано с гораздо более высокой частотой ранней механической реперфузии (около 90%) по сравнению с частотой фармакологической реперфузии

(около 50%), а также объясняется способностью одновременно лечить стеноз ИСКА и, наконец, снизить риск тяжелого кровотечения. Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) [26,52] рекомендуют проведение первичного ЧКВ в качестве предпочтительного лечения при условии проведения ЧКВ в течение 90-120 мин после первого медицинского контакта.

#### **Частота проведения первичных чрескожных коронарных вмешательств или тромболитика в европейских странах**

По данным Национальных регистров ИМПСТ, частота проведения реперфузионного лечения и использования первичных ЧКВ или ТЛТ значительно варьирует между европейскими странами. Vidimsky P. et al. [58] проанализировали результаты республиканских и/или региональных регистров из 30 европейских стран за 2007-2008 годы. Ежегодная госпитализация по поводу острого ИМ варьировала от 90-312/100 тысяч в год, в то время как заболеваемость ИМПСТ – только от 44 до 142. Первичное ЧКВ являлось доминирующей стратегией реперфузии в 16 странах, а ТЛТ – в 8 странах. Использование первичного ЧКВ колебалось от 5 до 92%, использование ТЛТ – от 0 до 55% (из всех пациентов с ИМПСТ). Любое реперфузионное лечение (первичное ЧКВ или ТЛТ) было использовано у 37-93% больных ИМПСТ. Статистически значимо меньше реперфузионная терапия была использована в тех странах, где ТЛТ была доминирующей стратегией (лишь 55% пациентов получают реперфузионную терапию, хотя имеются различия между странами). Это может быть связано с наличием противопоказаний для проведения ТЛТ, а также со страхом использования ТЛТ у пациентов старше 75 лет, которые представляют на сегодняшний день большую часть всех пациентов с ИМПСТ (31% всех госпитализированных с ИМПСТ в Нидерландах) [46].

Число первичных ЧКВ процедур на миллион в год варьировало между странами от 20 до 970. Среднее количество пациентов, обслуживаемых одним центром для проведения первичных ЧКВ, колебалось от 0,3 до 7,4 млн. человек. Таким образом, первичное ЧКВ, несмотря на логическую сложность, доступно большому количеству населения в некоторых странах Европы.

Внутрибольничная смертность среди всех последующих пациентов с ИМПСТ колебалась от 4,2 до 13,5%. Внутрибольничная смертность для больных, получающих лечение ТЛТ, – от 3,5 до 14%, а для больных, получающих лечение в виде первичного ЧКВ – от 2,7 до 8%.

Время, зарегистрированное от появления симптомов болезни до первого медицинского контакта (определялось как время диагностической ЭКГ), варьировало от 60 до 210 мин, время от первого медицинского контакта до иглы при проведении ТЛТ составило от 30 до 110 мин, и время от первого медицинского контакта до баллона при проведении первичного ЧКВ колеба-

лось от 60 до 177 мин. Это время от первого медицинского контакта до баллона было приведено для всех первичных процедур ЧКВ, независимо от того, перевезли ли пациент в другую больницу или непосредственно поступал в ЧКВ – больницу.

Только примерно половина пациентов прибыли в больницу через станции скорой помощи. Этот показатель значительно варьирует между странами: от 17% (Греция) до 85% (Великобритания).

Были проанализированы данные о странах и существующих национальных регистрах ИМПСТ или ЧКВ, о госпитализации по поводу ИМПСТ и лечению в каждой конкретной стране, а также о центрах ЧКВ. В частности, каждая участвующая национальная рабочая группа предоставила точное число всех существующих больниц ЧКВ в данной стране и количество больниц, предлагающих проведение нон-стоп (24 / 7) первичных ЧКВ. Центр первичного ЧКВ (24 / 7) определяется как больница, где не используется ТЛТ для лечения больных ИМПСТ, другими словами, проводится выполнение первичного ЧКВ у всех больных ИМПСТ, 24 ч / сутки и 7 дней в неделю.

#### **Географические различия, неоднородность оказания помощи больным с ИМПСТ**

Первичное ЧКВ в настоящее время является основным методом лечения ИМПСТ в большинстве стран Скандинавии (Норвегия, Дания, Швеция и Финляндия), Центральной Европы (Чехия, Словения, Польша, Венгрия, Австрия, Хорватия), Западной Европы (Германия, Бельгия, Франция, Швейцария и Нидерланды), Италии, Израиле. Ряд стран имеют доступную инфраструктуру, но используют ее недостаточно, чтобы лечить большинство своих больных ОИМ – это страны Южной Европы (Греция, Болгария, Португалия, Испания и Турция), а также Великобритания и Словакия. В северной части Италии количество первичных ЧКВ похоже на Центральную и Западную Европу, в то время как в южной части Италии число первичных ЧКВ аналогично Греции или Турции. К сожалению, в представленном анализе Vidimsky P. et al. [58] не было получено данных из Ирландии, Исландии, Восточной Европы (Беларусь, Украина, Россия, Молдова, Босния Герцеговина, Македония, Албания и Грузия) и от Средиземноморских стран, которые не являются членами ESC. Неоднородность оказания помощи известна из международных регистров – например, регистр GRACE показал, что поиск помощи больным с острым коронарным синдромом варьирует между странами или континентами [28].

#### **Ежегодная госпитализация при остром инфаркте миокарда**

Ежегодная госпитализация при любом ОИМ значительно отличается, как и в случае только ИМПСТ. Показатель заболеваемости (госпитализации) около

1900 для любого ОИМ в год на один миллион населения кажется типичным для европейского населения. Это может быть использовано для планирования инфраструктуры, так как большинству из этих пациентов необходимо проведение коронароангиографии с последующим ЧКВ или АКШ в ходе их пребывания в больнице.

#### **Потребность населения в центрах первичного ЧКВ**

Число первичных ЧКВ на миллион человек в год в странах, покрывающих свои нужды, варьирует от 600 до 900 на 1 млн. В этих странах 1 ЧКВ – центр обслуживает 0,3-0,8 млн населения [58].

#### **Смертность при ИМПСТ при проведении реперфузионного лечения**

Данные по смертности в различных странах не могут быть напрямую сравнимы по причине имеющихся различий методологий регистров. Чешская республика служит примером этих методологических ограничений: внутригоспитальная летальность после ЧКВ по данным национального регистра ЧКВ, поданная кардиологами, составила 3,5%, однако при сравнении с национальным регистром смертности этот показатель возрос до 6,7% [61]. Это может быть объяснено тем, что кардиологи вводят данные сразу после выполнения процедуры, когда пациент выписывается из интервенционного отделения и переводится в другое отделение на реабилитацию. Тем не менее, правильно проведенный анализ шведского регистра RIKS-NIA показал преимущество ЧКВ перед ТЛТ в плане снижения 30-дневной и годовой летальности [11,46]. Однако при проведении анализа смертности в подгруппе доставленных в стационар бригадами скорой медицинской помощи (СМП) пациентов, которым была проведена ТЛТ на догоспитальном этапе, эти же авторы получили несколько лучшие результаты: смертность через 1 год составила 7,2% против 7,6% у больных, которым было проведено первичное ЧКВ [12]. В исследовании SARTIM пациенты, которые поступали с симптомами в течение 2 часов, имели лучшую выживаемость при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ, при этом была отмечена обратная ситуация, если ТЛТ проводилась позже [45]. При анализе регистра Vienna STEMI было выявлено, что смертность пациентов при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе была ниже смертности пациентов с первичным ЧКВ, если реперфузионная терапия была проведена в течение 2-х часов от начала возникновения симптомов; проведение же в более поздний период от начала возникновения симптомов первичного ЧКВ ассоциировалось с более высокой смертностью [30]. Клинические исходы после проведения ТЛТ с одновременным применением блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa были подобными у больных с первичным ЧКВ в исследовании FINESSE [21].

#### **Демографическая характеристика пациентов, которым проводилось реперфузионное лечение**

Демографическая характеристика пациентов с ЧКВ может сильно отличаться от тех, кому проводилась ТЛТ. В исследовании National Infarct Angioplasty Project (NIAP) в Великобритании, пациенты, которым проводилось ЧКВ, были моложе тех, которым проводилась ТЛТ, что дает основания предположить использование ЧКВ у более “подходящих” пациентов с предсказуемо более низким уровнем смертности вне зависимости от стратегии лечения. Возможно, различие обусловлено всемирным включением пациентов более высокого риска, у которых преимущества от ЧКВ могут быть больше. Пациенты высокого риска (пожилые, с кардиогенным шоком, с сопутствующими заболеваниями) часто исключаются из рандомизированных исследований; ЧКВ, естественно, является оптимальным лечением для пациентов высокого риска, тогда как проведение ТЛТ ассоциируется с высокой смертностью или осложнениями у пациентов с кардиогенным шоком или пожилых. Поэтому невозможность статистически компенсировать возможные различия между двумя реперфузионными группами делает невозможным прямое сравнение такого исхода, как смертность, при проведении ЧКВ и ТЛТ [58].

#### **Задержки во времени при проведении ЧКВ или ТЛТ**

Если 30 мин (минимальное время для достижения фармакологической реперфузии добавить ко времени дверь-игла, то ТЛТ не намного быстрее в достижении реперфузии по сравнению с ЧКВ. Важность времени задержки можно продемонстрировать на примере Франции: в регистре FAST-MI задержка по времени реперфузии у пациентов является небольшой и смертность также низкая. Более того, разница между короткой задержкой во времени при проведении ТЛТ и более длинной задержкой при проведении ЧКВ (125 мин) не оказывает существенного влияния на смертность между двумя лечебными группами в этой стране [21]. Другими словами, ЧКВ имеет преимущество над ТЛТ только в том случае, если разница по времени между этими стратегиями меньше 2 часов. Widimsky P. и соавт. [58] подчеркнули, что их исследование не может напрямую сравнить ТЛТ и ЧКВ, и оба эти метода лечения должны использоваться более широко, чем в представленных данных. Это должно быть основной целью последующих улучшений в лечении ИМПСТ.

Анализ Widimsky P. et al.[58] показал, что медицинские и немедицинские сотрудники являются главными барьерами на пути более широкого применения первичного ЧКВ с указанием причин от низкой численности персонала (отсутствие интервенционных кардиологов и / или медсестер и других групп персонала) до консервативного отношения многих врачей – терапевтов и даже некоторых неинвазивных кардиологов, а также недостаточной мотивации (неадекватная оплата) интер-

венционных кардиологов и / или медсестер для запуска требуемых нон-стоп (24 / 7) режима работы.

Таким образом, согласно анализу, показатель годовой госпитализации по поводу ОИМ в Европе составил около 1900 пациентов на миллион населения, заболеваемость ИМПСТ — около 800 на миллион. Общенациональной стратегией для ИМПСТ является первичное ЧКВ. В Северной, Западной и Центральной Европе уже хорошо развита служба первичного ЧКВ, оказывающая первичную ЧКВ до 60-90% всех пациентов с ИМПСТ. Южная Европа и Балканы, по-прежнему, преимущественно используют ТЛТ. Страны, осуществляющие ежегодно 600 первичных ЧКВ на миллион населения и имеющие среднее количество населения 750 000 на один центр первичных ЧКВ, в состоянии удовлетворить потребности всех своих пациентов ИМПСТ. Страны, в которых почти все существующие ЧКВ — центры предлагают 24 / 7 ЧКВ услуги, демонстрируют лучшие результаты. Более того, имеется существенная неоднородность практики в Европе, и есть много возможностей для улучшения обслуживания.

#### **Что необходимо учитывать при выборе реперфузионной стратегии?**

Pinto D. et al.[38] отметили, что при увеличении разницы по времени дверь-баллон — дверь-игла преимущество по смертности ЧКВ над фибринолизом снижается, и это преимущество значительно варьирует в зависимости от характеристик пациента, поэтому при выборе реперфузионной стратегии должны учитываться задержка ЧКВ (зависящая от больницы) (время дверь-баллон — дверь-игла) и характеристики пациента.

#### **Какой реперфузионной стратегии отдать предпочтение?**

Целью реперфузионной терапии при ИМПСТ, как уже было показано, является достижение скорейшего, полного и устойчивого коронарного кровотока в ИСКА. Оба вида терапии — первичное ЧКВ и ТЛТ выполняют некоторые, но не все из этих целей. Преимуществом фибринолитической терапии является быстрое начало терапии, но при проведении ТЛТ нормальный кровотоки TIMI класса 3 восстанавливается только в 50% — 60% артерий [29,54]. Наоборот, при первичном ЧКВ достигается лучший уровень кровотока TIMI класса 3, чем при фибринолитической терапии, но есть часто задержки в проведении ЧКВ, что влечет за собой более позднее восстановление кровотока TIMI класса 3 в ИСКА [4,8].

Другие преимущества фибринолитической терапии включают легкость проведения. В отличие от ТЛТ проведение ЧКВ является технически более сложной задачей. Наконец, хотя ЧКВ связано с положительными результатами, не все больницы даже в США последовательно выполняют ЧКВ быстро, круглосуточно, по принципу СМП [5, 6], не говоря уже о России с учетом огромных территорий и наличия малонаселенных отдаленных северных районов.

В результате, время дверь-баллон в обычной клинической практике часто больше, чем в рандомизированных контролируемых испытаниях, и многие пациенты переводятся с целью ЧКВ в другие стационары, что вызывает еще большую задержку реперфузии. Действительно, при переводе пациентов зачастую сталкиваются с длительными задержками в выполнении ЧКВ, в результате чего лишь 5% всех переведенных пациентов соответствуют руководству Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC / АНА) по своевременному проведению ЧКВ [36].

Относительное преимущество по уменьшению смертности при ЧКВ над фибринолитической терапией может зависеть от времени. Показатели смертности увеличиваются как в случае увеличения времени дверь-баллон [18], так и при увеличении времени от первого симптома до баллона [23]. Кроме того, когда при чрескожном коронарном вмешательстве время задержки ЧКВ (дверь-баллон — дверь-игла) превышает 60 минут в рандомизированных исследованиях, то преимущество по снижению смертности ЧКВ по сравнению с фибринолитической терапией отсутствует [35].

Хотя влияние ЧКВ-связанной задержки было оценено в ряде рандомизированных контролируемых исследований, в которых время дверь-баллон было сравнительно быстрое, следует обратить внимание, что в реальной клинической практике время дверь-баллон гораздо более пролонгировано [35-37]. Поэтому оценка данных регистра дает возможность оценить относительное преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ и фибринолитической терапии в более гетерогенной популяции, чем в рандомизированных контролируемых испытаниях.

В соответствии с рекомендациями ACC/ АНА по лечению ИМПСТ выбор стратегии реперфузии должен учитывать как факторы риска пациента, так и факторы, обусловленные больницей, такие как ЧКВ-связанная задержка [6].

Pinto D. et al.[38] проанализировали данные Национального регистра инфаркта миокарда (NRFMI); это были добровольные, проспективные регистры, данные были собраны с июня 1994 года по август 2003 года на пациентов, последовательно поступающих в участвующие больницы с документально подтвержденным острым ИМ. В анализ были включены пациенты с ИМПСТ (подъем ST-сегмента и / или блокада левой ножки пучка Гиса на начальной ЭКГ и менее 12 часов после появления болей), которые получили или фибринолитическую терапию, или первичную ЧКВ. Пациенты за пределами временного интервала были исключены. Эти критерии отбора дали 192 509 больных и 645 больницы, включенных в анализ.

ЧКВ-связанные задержки для данной больницы или среднее время задержки в выполнении ЧКВ сравнивалось с назначением фибринолитической терапии

и было рассчитано путем вычитания среднего времени дверь-игла от среднего времени дверь-баллон на каждую больницу [32]. На основе описанных выше категорий для анализа времени дверь-баллон в Национальном регистре инфаркта миокарда (NRM1) 8 больниц были разделены на 4 категории повышения ЧКВ-связанных задержек (менее 60, от 60 до 89, от 90 до 120 и более 120 минут).

Был проведен корреляционный анализ смертности и типа лечения (ЧКВ или фибринолиз), возраста, пола, расы, наличия сахарного диабета, гипертонии, стенокардии, острой сердечной недостаточности класса 2 / 3 по Killip, класса 4 по Killip, предшествующего ИМ, текущего курения, инсульта, частоты пульса, величины систолического давления, а также учитывались такие факторы, как плательщик, догоспитальная задержка и год выписки. При анализе больниц учитывались объем ИМПСТ, объем ЧКВ, факт перевода, наличие сельской местности и статус университетского госпиталя.

Эти модели были использованы для изучения взаимосвязи между временем запаздывания (дверь-баллон – дверь-игла) и разницы в смертности пациентов подгруппы, стратифицированной по возрасту (менее 65 лет по сравнению с группой больных старше 65 лет), по локализации ИМ (передний в сравнении с другими) и по времени от появления симптомов болезни до госпитализации (менее 120 или более 120 минут).

#### **Увеличение времени дверь-баллон – дверь-игла снижает преимущества по выживаемости ЧКВ над ТЛТ**

Согласно Национального регистра инфаркта миокарда (NRM1) первичное ЧКВ было проведено 65 600 пациентам, фибринолитическая терапия – 126 909 пациентам. Более 65% пациентов (n=125 737) были представлены в течение 2 часов от появления симптомов болезни. Фибрин-специфические агенты были введены 92% (n=117 256) больных, которым была назначена ТЛТ. Среднее время дверь-баллон – дверь-игла составило  $77,8 \pm 23,5$  минут. Пациенты, переведенные в NRM1-больницы (трансфер больных) для ЧКВ или фибринолиза, составили 35,7% (n=68 716) от населения. В целом, средняя оценка риска TIMI для ИМПСТ не отличалась у больных, но время дверь-баллон – дверь-игла возросло статистически незначимо ( $p=0,12$ ). Более длительное время дверь-баллон – дверь-игла в больнице было связано с более высокой средней долей больных, переведенных для лечения (24,1% для больниц со временем дверь-баллон – дверь-игла < 60 минут по сравнению с 36,1% со временем дверь-баллон – дверь-игла >120 минут,  $p=0,0003$ ). В больницах со временем дверь-баллон – дверь-игла < 60 минут было пролечено 46,2% больных с ИМПСТ путем первичного ЧКВ, в то время как в больницах со временем дверь-баллон – дверь-игла >120 минут первичное ЧКВ было проведено 22,1% больных ( $p<0,001$ ).

Увеличение времени дверь-баллон было больше, чем снижение времени дверь-игла. В частности, время дверь-баллон – дверь-игла увеличилось, время дверь-баллон увеличилось на 79 минут (от 90 до 169 минут) между ЧКВ-связанными задержками от <60 и >120 минут, соответственно ( $p<0,001$ ). С другой стороны, время дверь-игла уменьшилось менее 5 минут (39 против 36 минут,  $p<0,001$ ). Медиана времени дверь-баллон – дверь-игла в этом анализе была ограничена трансфером (переводом) больных в пределах 148 минут.

Смертность увеличилась статистически значимо при увеличении времени дверь-баллон – дверь-игла ( $p<0,001$ ). Каждому 30-минутному увеличению времени дверь-баллон – дверь-игла соответствовало  $\approx 10\%$ -ное увеличение относительного риска госпитальной смертности (отношение шансов 1,095, 95% доверительный интервал 1,065 до 1,126,  $p<0,001$ ).

В общей когорте из 192 509 пациентов при проведении регрессионного анализа скорректирована вероятность смерти, которая идентична при проведении первичного ЧКВ или фибринолитической терапии, если ЧКВ-связанная задержка была 114 минут (95% доверительный интервал, от 96 до 132 минут,  $p<0,001$ ). Связь повышения ЧКВ-связанной задержки (увеличение времени дверь-баллон – дверь-игла) коррелирует статистически значимо с ростом смертности ( $p<0,001$ ), связь фибринолитической терапии и времени дверь-баллон – дверь-игла имеет также важное значение ( $p<0,001$ ), что подтверждает, что польза от одной стратегии лечения над другой зависит от увеличения времени дверь-баллон – дверь-игла.

**При проведении стратификационного анализа, учитывавшего возраст пациентов, длительность симптомов, локализацию ИМ и прегоспитальную задержку первичной ЧКВ, было выявлено, что выживаемость при ЧКВ не превысила выживаемость при проведении фибринолитической терапии.** Например, преимущество по выживаемости, связанное с первичной ЧКВ, было потеряно после 71 минуты задержки у пациентов в возрасте менее 65 лет по сравнению со 155 минутами у пациентов 65 лет и старше. У пациентов с передним ИМ точка эквивалентности была равна 115 минутам по сравнению со 112 минутами для непереднего ИМ. У пациентов, у которых прошло менее 120 минут после появления симптомов, преимущество выживания, связанное с первичным ЧКВ, было потеряно после 94 минут по сравнению со 190 минутами у больных с продолжительностью симптомов болезни более 120 минут. Возраст, локализация ИМ и продолжительность симптомов могут быть прямо пропорционально связаны и ассоциированы друг с другом.

Таким образом, анализ Pinto D. et al.[38] показал, что большая разница времени дверь-баллон – дверь-игла связана с повышением смертности, увеличение времени дверь-баллон – дверь-игла уменьшает преимущество по выживаемости ЧКВ над фибринолизом, однако

время дверь-баллон — дверь-игла, после которого преимущество по выживанию при ЧКВ теряется, зависит от характеристик пациента. Поэтому **выбор оптимальной стратегии реперфузионного лечения должен быть основан не только на предполагаемом времени дверь-баллон — дверь-игла; выбор стратегии реперфузии зависит также от характеристик пациента** [38]. Как было подчеркнуто в АСС/АНА руководстве по лечению ИМПСТ, у некоторых пациентов, например, с кардиогенным шоком, должна быть выбрана инвазивная терапия, в то время как у других пациентов преимуществ первичного ЧКВ может не быть, если задержка лечения продолжительна [5,6].

Voersma E. при проведении сравнения двух стратегий реперфузионного лечения у больных с ИМПСТ выявил, что первичное ЧКВ имеет преимущество перед ТЛТ при определенном времени дверь-баллон — дверь-игла: шансы снижения смертности уменьшились при первичном ЧКВ от 67% при времени дверь-баллон — дверь-игла  $\leq 35$  минут и только на 28%, если время дверь-баллон — дверь-игла было больше [13]. Следует обратить внимание, что в анализе Voersma E. стрептокиназа назначалась чаще, чем в анализе Pinto D. et al., в котором преобладали фибрин-специфические агенты. Кроме того, данные в анализе Voersma E. были взяты из рандомизированных контролируемых исследований, в которых время дверь-баллон — дверь-игла было более быстрое (от 80 до 120 минут) по сравнению с анализом Pinto D. et al., то есть значительно меньше, чем в анализе реальных данных, извлеченных из широкого спектра клинической практики [13]. Поэтому, несмотря на довольно большое количество проанализированных пациентов ( $n=6763$ ), анализ Voersma E. был недостаточен для оценки связи подгрупп с результатами по смертности.

Nallamothu V.K. et al. [35] сообщили, что преимущество первичного ЧКВ перед ТЛТ теряется уже после 60 минут. Однако, как и в анализе Voersma E., время дверь-баллон было сравнительно меньше по сравнению с представленном регистре Pinto D. et al. [38].

Риск и выгода двух реперфузионных стратегий изменяются в зависимости от факторов риска пациента.

Betriu A. u Masotti M. [9] проанализировали данные из 21 рандомизированного контролируемого испытания и показали, что, без учета характеристик пациентов, преимущество первичного ЧКВ по смертности было потеряно при времени дверь-баллон — дверь-игла 85 минут, а учитывая характеристики пациентов, потеря преимущества по смертности при первичном ЧКВ произошла при времени дверь-баллон — дверь-игла 110 минут, удивительно похожем на время дверь-баллон — дверь-игла 114 минут, как сообщили в своем анализе Pinto D. et al. [38].

Оценки потерь преимущества выживания на каждые 10 минут времени дверь-баллон — дверь-игла также различается в зависимости от доли больных с длительным

временем дверь-баллон — дверь-игла и от учета характеристик пациентов. В анализах рандомизированных контролируемых исследований, которые не используют учет характеристик пациентов и включают очень быстрое время лечения, каждое 10-минутное увеличение времени дверь-баллон — дверь-игла было связано с 1% сокращением преимуществ первичного ЧКВ по смертности [35]. Если учитывать данные пациента, то преимущество при выживании при проведении первичного ЧКВ теряется до 0,24% на каждые 10 минут задержки [9]. Анализ реальной клинической практики использует данные пациентов, включая более длительную задержку лечения и демонстрирует 0,15% сокращение преимущества первичного ЧКВ на выживание на каждые 10-минут задержки времени дверь-баллон — дверь-игла в общей группе [38]. Несмотря на огромную привлекательность в определении единственной целью реперфузионной терапии времени дверь-баллон — дверь-игла как оптимальной цели при ИМПСТ (например, 60 минут или 114 минут), анализ Pinto D. и совт. показал, что значительная изменчивость характеристик пациента и клинические исходы, которые существуют при ИМПСТ, могут изменить выбор оптимальной реперфузионной стратегии. Действительно, характеристики больных, включая возраст, длительность симптомов, локализацию ИМ значительно влияют на потерю преимуществ первичного ЧКВ перед ТЛТ по выживаемости [38]. Это сложное взаимодействие между риском и выгодой двух реперфузионных стратегий, которая, в свою очередь, изменяется в зависимости от факторов риска пациента, что, вероятно, и объясняет изменчивость времени дверь-баллон — дверь-игла, при котором преимущество ЧКВ по выживаемости сохраняется.

Например, преимущество по выживаемости, связанное с первичной ЧКВ, было потеряно после 71 минуты задержки у пациентов в возрасте менее 65 лет по сравнению со 155 минутами у пациентов 65 лет и старше. У пациентов с передним ИМ точка эквивалентности была равна 115 минутам по сравнению со 112 минутами для непереднего ИМ. У пациентов, у которых прошло менее 120 минут после появления симптомов, преимущество выживания, связанное с первичным ЧКВ, было потеряно после 94 минут по сравнению со 190 минутами у больных с продолжительностью симптомов болезни более 120 минут [38]. Это согласуется с потенциальным преимуществом по выживанию при проведении фибринолитической терапии среди пациентов, которые поступают с симптомами в течение 2 часов, что было отмечено в рандомизированных исследованиях [45]. Наоборот, ЧКВ сохраняет свое преимущество по выживанию при большем времени дверь-баллон — дверь-игла среди пациентов, которые поступили поздно, возможно, из-за появления тромборезистентности у пациентов с более зрелыми сгустками [27]. Риск внутрисердечных кровоизлияний, связанных с фибринолитической терапией, увеличивается с возра-

стом пациента [2]. Это может объяснить тот факт, что преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ было сохранено при более длительном времени дверь-баллон – дверь-игла среди пациентов в возрасте старше 65 лет.

Показаны результаты стратификации на основании одновременной оценки 3 факторов риска пациентов: возраст, доболичная задержка, локализация ИМ. Преимущество ЧКВ по выживанию сохраняется при времени дверь-баллон – дверь-игла до 179 минут у больных 65 лет и старше при более 2-х часов от начала симптомов и при непереднем ИМ. Такой пациент, госпитализированный поздно, может иметь большую тенденцию к тромборезистентности (к снижению фибринолитической эффективности), а также повышенный риск развития кровоизлияния в мозг из-за возраста (снижение фибринолитической безопасности). У такого пациента с нижним ИМ быстрое восстановление кровотока фибринолитиком может не дать то же сохранение функции левого желудочка, как при переднем ИМ.

И наоборот, пациент, который моложе 65 лет, поступил с передним ИМ в течение 2-х часов после появления симптомов болезни, получает преимущество по смертности при проведении первичного ЧКВ, если время дверь-баллон – дверь-игла около 40 минут. Может быть предположено, что этот вывод сделан в связи с тем фактом, что тромборезистентность меньше (лучше фибринолитическая эффективность), риск внутричерепного кровоизлияния низкий (улучшение фибринолитической безопасности), есть преимущества более быстрого восстановления кровотока (преимущество фибринолитической терапии) в сохранении функции левого желудочка.

Таким образом, при выборе реперфузионной стратегии при ИМПСТ должны быть рассмотрены преимущества и ограничения реперфузионной стратегии, характеристики пациента, а также задержки, связанные с погодой, объемом перевозок и пр. Всем больницам следует пытаться сводить к минимуму задержки и при ЧКВ, и при фибринолизе [16]. Данные регистра из Европы показывают, что быстрое время дверь-баллон может быть достигнуто и в обычной практике [23, 64]. Использование регистрации догоспитальной ЭКГ, регулярные обзоры данных показаны для улучшения оказания помощи больным ИМПСТ вне клинических исследований и должны приниматься во внимание [16, 20]. Некоторые пациенты, например, с кардиогенным шоком, должны быть выбраны для инвазивной терапии. Большие различия во времени дверь-баллон – дверь-игла подчеркивают наблюдение, что связь между ЧКВ-связанными задержками и смертностью колеблется существенно в зависимости от характеристик пациента. Вопрос о том, лучше ли ЧКВ фибринолитической терапии, хорошо изучен при рандомизированных сравнениях, которые предлагают ценную информацию, но только относительно тех пациентов, которые

удовлетворяют критериям включения и исключения исследования и только для системы здравоохранения, способной выполнять ЧКВ быстро.

Таким образом, по мере увеличения времени дверь-баллон – дверь-игла преимущество первичного ЧКВ по смертности над фибринолизом снижается, и это преимущество значительно варьирует в зависимости от характеристик пациента. Как указано в руководстве АСС/АНА, задержку ЧКВ, связанную с больницей (время дверь-баллон – дверь-игла), и характеристики пациента необходимо учитывать при выборе стратегии реперфузии.

Своевременное проведение ТЛТ – приемлемый стандарт оказания помощи при ИМПСТ.

Lambert L. et al. [33] проанализировали оказание помощи в провинции Квебек, Канада (население, 7,8 млн.) больным с ИМПСТ за 6 месяцев в течение 2006-2007 годов в 80 больницах, в которых было пролечено более, чем 95% пациентов с острым ИМ. Из 1832 пациентов, которым проводилась реперфузия, 392 больных (21,4%) получили ТЛТ и 1440 (78,6%) получили первичное ЧКВ. В 54% случаев проведение ТЛТ (> 30 минут) было несвоевременным, а проведение первичного ЧКВ (> 90 минут) было несвоевременным в 68% случаев. У 46% пациентов, которым была проведена ТЛТ, и у 32% пациентов, которым было проведено первичное ЧКВ, был достигнут целевой стандарт времени дверь – игла (до 30 минут) и дверь-баллон (до 90 минут) соответственно. **Частота смерти или повторных госпитализаций по поводу повторного ИМ или сердечной недостаточности в течение 1 года не различалась в группах ТЛТ и первичного ЧКВ** и составила 13,5% среди больных, которым была проведена ТЛТ, и 13,6% среди пациентов, леченных ЧКВ. У пациентов, которым реперфузионная терапия (ЧКВ или ТЛТ) была проведена несвоевременно, выявлен более высокий риск смерти в течение 30 дней (6,6% против 3,3%; отношение шансов 2,14, 95% доверительный интервал [ДИ], 1.21-3.93) и статистически несущественное увеличение риска смерти через 1 год (9,3% против 5,2%; OR, 1,61; 95% ДИ, 1.00-2.66) по сравнению с пациентами, которые получили своевременное лечение. Пациенты, получавшие за пределами рекомендуемых задержки, имели через 1 год более высокий риск комбинированного исхода – смерти или повторной госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности или повторного острого ИМ (15,0% против 9,2%; отношение шансов 1,57; 95% ДИ, 1.08-2.30).

Таким образом, частота смерти через 1 год, а также комбинации исходов: смерти и повторных госпитализаций по поводу повторного ИМ и сердечной недостаточности, статистически значимо не различалась у пациентов, леченных фибринолизом, по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ. Только 30% больных, переведенных из больницы без возможности проведения ЧКВ для проведения инвазивного

лечения, достигли целевого времени дверь-баллон. 79% пациентов, получивших фибринолиз, прошли последующие катетеризации сердца (фармако-инвазивная стратегия). Наиболее существенное влияние на выживаемость имело время проведения ТЛТ или ЧКВ, а не метода реперфузионной терапии. Таким образом, авторы пришли к выводу, что результаты данного исследования могут успокоить врачей регионов, где проведение первичного ЧКВ затруднено, что своевременное проведение фибринолиза – очень приемлемый стандарт оказания помощи при ИМПСТ.

#### **Главные проблемы двух реперфузионных стратегий.**

Дискуссии вокруг ЧКВ и ТЛТ затрагивают 4 главные проблемы [62]:

##### *1. Несовпадение времени.*

Задержка времени от ЧКВ по сравнению с ТЛТ обычно рассчитывается как разница между временем дверь-баллон (ЧКВ) и дверь-игла (ТЛТ). По мнению Widimsky P. [62], для реального анализа времени реперфузии необходимо было бы добавить, как минимум, 30 мин. (возможно, 60 мин.) ко времени дверь-игла у больных, которым проведена ТЛТ. Эта 30-минутная задержка соответствует обычному времени до установки баллона. Другими словами, так как мы не знаем точное время наступления реперфузии при ТЛТ, сравнение времени дверь-игла (ТЛТ) со временем дверь-поступление в ангиоблок будет более справедливо для сравнения этих методик.

##### *2. Различная эффективность.*

Известно, что ТЛТ эффективна у 40-60% больных, а ЧКВ – у 90% больных. Таким образом, сравнивая ТЛТ с ЧКВ, мы сравниваем некорректно. Преимущество ЧКВ вызвано тем, что ЧКВ в 2 раза более эффективно, чем ТЛТ при открытии ИСКА.

##### *3. Неизвестное время начала тромбоза.*

Представленная задержка (часто используемая при стратификации больных к ЧКВ или ТЛТ) [56,63] основывается только на субъективных данных пациента. Rittersma S. et al. [41] показали, что коронарные тромбы более старые, чем показывают субъективные данные (на несколько часов и даже на несколько недель). Эта задержка – самый слабый предиктор исходов, как было продемонстрировано в исследовании Tarantini G. et al. [49].

##### *4. Фармакоинвазивный подход.*

Проведение “облегченного” ЧКВ было запрещено после получения результатов нескольких рандомизированных исследований [26,52,57,60]. В других исследованиях [21,24, 26] было показано, что для отдаленных районов с длительной транспортировкой может быть допустим фармакоинвазивный подход.

Возраст и класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip – это два главных исходных фактора риска, предсказывающих 30-дневный исход при ИМПСТ [60,61]. Всем больным ИМПСТ старше 65 лет

[34] и/или с ОСН более I класса по Killip должно быть выполнено ЧКВ, если отсрочка ЧКВ не дольше, чем 35 мин. Для молодых больных без признаков ОСН в отдаленных регионах с длительной транспортировкой хорошей опцией остается проведение ТЛТ [62].

Хотя первичное ЧКВ более эффективно, чем ТЛТ в лечении ИМПСТ, смертность больных, которым провели ЧКВ или ТЛТ, зависит от времени и риска больных [18,23,31,50,55]. С увеличением времени задержки проведения ЧКВ смертность при проведении ЧКВ уменьшается по сравнению с фибринолизом. Стратегия первичного ЧКВ может не уменьшать смертность, если задержка проведения ЧКВ более 60 мин. по сравнению с немедленным проведением фибринолитической терапии [37]. Однако другие авторы обнаружили, что более поздняя задержка ЧКВ не влияет на преимущества по выживаемости, даже если задержка достигает 3-х часов [9,13,46]. Оценка данных регистра показала, что приемлемая задержка ЧКВ зависит от риска пациента [38]. Tarantini G. и соавт. [49], проанализировав 16 исследований, в которые были включены 6281 больной с ИМПСТ, рандомизированные к проведению ЧКВ или фибрин-специфической ТЛТ, методом множественного регрессионного анализа показали, что исходный риск смертности (коэффициент регрессии=0,51422,  $p=0,004$ ), задержка ЧКВ (коэффициент регрессии=-0,033,  $p=0,006$ ) и задержка от начала симптомов (коэффициент регрессии= - 0,0003,  $p=0,03$ ) независимо друг от друга коррелируют с 30-дневным абсолютным преимуществом по выживаемости при проведении ЧКВ без каких-либо значимых взаимодействий между этими параметрами.

#### **При выборе реперфузионной стратегии необходимо оценивать исходный риск смерти пациента**

Tarantini G. et al. [49] методом регрессионного анализа рассчитали модель:  $z=0,59x-0,033y-0,0003w-1,3$ , где  $z$ - абсолютное снижение 30-дневной смертности в результате проведения ЧКВ над ТЛТ,  $x$ - риск смерти,  $y$ - задержка ЧКВ,  $w$ - задержка презентации симптомов. Они показали, что при задержке в 180 мин. преимуществ по выживаемости нет при проведении ЧКВ перед ТЛТ. Согласно руководству АСС/АНА [37] допустимая задержка ЧКВ – менее 60 мин. Но в последнем руководстве ESC приемлемая задержка ЧКВ была сдвинута до 120 мин. [44,56]. Тем не менее, Nallamothu и Bates [37] показали, что преимущество по выживаемости при ЧКВ теряется при задержке ЧКВ более 1 часа, только когда учитывались фибринспецифические агенты [35]. В мета-анализе Voersma и соавт. [13] установили, что преимущество ЧКВ над ТЛТ было выше, если задержка была < 35 мин. или >79 мин. Уровень смертности у пациентов с более длительной задержкой ЧКВ был выше и в группе ЧКВ, и в группе ТЛТ, вероятно, из-за взаимодействия допустимой задержки ЧКВ и степени исходного риска смерти [13].

Stenestrand E. et al. [46], проанализировав Национальные регистры, обнаружили, что более длительная задержка ЧКВ не оказывает отрицательного действия на преимущества ЧКВ. Данные регистра Pinto D. et al. [38] обнаружили, что допустимая задержка ЧКВ зависит от характеристик больного с ИМПСТ: преимущество по выживаемости, связанное с ЧКВ, терялось при задержке более 71 мин. у пациентов моложе 65 лет по сравнению с задержкой 155 мин. у пациентов старше 65 лет. Таким образом, при выборе реперфузионной стратегии необходимо оценивать исходный риск смерти. Несмотря на тот факт, что потеря времени у пациентов высокого риска повышает смертность, более длительная задержка может быть допустима у этих пациентов при выборе ЧКВ вместо ТЛТ, в связи с чем может быть рекомендована рутинная доставка для ЧКВ всех пациентов ИМПСТ высокого риска [55]. С другой стороны, задержка между временем от начала симптомов и до эффективной реперфузионной терапии с помощью ЧКВ у пациентов низкого риска может быть опасной у большинства пациентов низкого риска. Следует обратить внимание, что проведение ТЛТ без задержки может обеспечить максимальное преимущество у молодых пациентов с низким риском кровотечения и смертности (менее 4,5%), тогда как у пациентов высокого риска сохраняются преимущества ЧКВ даже когда задержка более длительная, хотя чем больше задержка, тем ниже абсолютная выживаемость и преимущества ЧКВ по выживаемости. Любая задержка реперфузии у пациентов, имеющих высокий риск смерти, леченных только ЧКВ без ТЛТ, имеет большое влияние на сердечно-сосудистую смертность [14,23]. Точное время от начала симптомов бывает сложно определить при сборе анамнеза из-за наличия продрома в виде нестабильной стенокардии, нетипичных симптомов, безболевой ишемии, спонтанной реперфузии, коллатерального кровотока [43,48].

#### **Фармакоинвазивная стратегия – предпочтительная опция для пациентов, леченных ТЛТ.**

Пациенты с риском смерти менее 4,5% вряд ли получат преимущество по выживаемости при проведении ЧКВ по сравнению с ТЛТ [44,47,58]. Для отдаленных районов с длительной транспортировкой допустима фармакоинвазивная стратегия [14,24,59]. Хотя первичное ЧКВ является стратегией выбора, часто невозможно осуществить ЧКВ в течение требуемого временного окна [22]. В первые 2 часа после появления боли ТЛТ демонстрирует тенденцию к большему снижению смертности в сравнении с первичным ЧКВ [30]. Потенциальное преимущество фармакоинвазивной стратегии, то есть выполнения ЧКВ после ТЛТ, было показано в исследованиях WEST, CARESS-in-AMI, TRANSFER-AMI [7,22,24]. Частота первичной конечной точки исследования (смерть, повторный ИМ, застойная сердечная недостаточность, тяжелая возвратная ишемия или шок) значимо снизилась при фармако-

инвазивной стратегии со значимым снижением частоты реИМ и возвратной ишемии [7]. В регистре FAST-MI при проведении фармакоинвазивной стратегии были получены результаты в отношении ранней смертности и смертности через 1 год, сравнимые с таковыми при выполнении первичного ЧКВ, а 30-дневная летальность была ниже (3,9% против 9,2%,  $p < 0,05$ ) [17]. Большинство процедур ЧКВ было выполнено в пределах 24 часов от проведения ТЛТ и ассоциировалось с удовлетворительными клиническими исходами [7,22,24].

В исследовании REACT и в метаанализе 5 рандомизированных исследований результаты спасительного ЧКВ были лучше, чем от проведения повторной ТЛТ или от отказа от любого вмешательства у больных, у которых не было признаков реперфузии после ТЛТ [19]. В метаанализе 3-х рандомизированных исследований при сравнении первичного ЧКВ и отсроченного ЧКВ или спасительного ЧКВ была выявлена ассоциация первичного ЧКВ с тенденцией к более низкой смертности и значимым снижением комбинированной конечной точки (смерти+повторного ИМ) [19]. Результаты исследования CARESS-in-AMI подтвердили, что стратегия проведения ЧКВ после ТЛТ лучше, чем проведение только спасительной ЧКВ [24].

Вопрос об оптимальном времени проведения ЧКВ после ТЛТ остается открытым. Тем не менее, смертность у больных, которым ЧКВ было проведено  $\leq 128$  минут от проведения ТЛТ, была выше [21]. Это наблюдение соответствует результатам исследования ASSENT-4, в котором пациентам после проведения ТЛТ было назначено немедленное проведение ЧКВ и у них был выше риск повторного ИМ и тенденция к более высокой смертности по сравнению с пациентами, которым было проведено первичное ЧКВ [39]. Это может быть связано с наличием протромботического состояния сразу после проведения ТЛТ.

Таким образом, результаты выше перечисленных исследований дают основание полагать, что комбинированный фармакоинвазивный подход может быть лучшей опцией у больных, получивших ТЛТ, по крайней мере, у тех пациентов, которые имеют обширные ИМ [21].

#### **Тромболитическая терапия на современном этапе: какой препарат предпочтительнее?**

Проведение ранней ТЛТ, желательно на догоспитальном этапе, может улучшить прогноз у больных с ИМПСТ [22]. Этот подход наиболее актуален для России, где мало инвазивных центров. Эффективность проведения ТЛТ зависит от скорости ее проведения по отношению времени появления симптомов ИМПСТ. Какой же препарат выбрать для проведения ТЛТ? Стрептокиназа (прямой активатор плазминогена) и алтеплаза (тканевой активатор плазминогена), которая выпускается под торговым названием Актилизе®,

являются наиболее изученными тромболитиками [3,11,12,13,15,27,40,42,53,54]. Были выявлены преимущества Актилизе® перед стрептокиназой, заключающиеся в фибриноспецифичности алтеплазы, более быстром восстановлении проходимости ИСКА, отсутствии аллергенных свойств, возможности повторного использования, а также в большей эффективности в отношении снижения смертности. В исследовании GUSTO-I было показано, что ускоренный метод введения алтеплазы (100 мг за 90 минут) статистически значимо уменьшает 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой: 6,3% против 7,2% соответственно ( $p=0,001$ ) [54].

Как было показано выше, важнейшим фактором, определяющим выбор тактики лечения и эффективность реперфузионной терапии, является продолжительность временного интервала от появления первых признаков ИМПСТ до начала лечения. Учитывая важность сокращения времени дверь-игла, большое значение имеет проведение ТЛТ на догоспитальном этапе. С появлением на фармакологическом рынке теноктеплазы (Метализе®) стало возможным проведение ТЛТ на догоспитальном этапе однократным болюсом в течение 5-10 сек. Разработанный компанией “Берингер Ингельхайм” препарат теноктеплаза (Метализе®), полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой ученых улучшить естественный человеческий тканевой активатор плазминогена (tPA) за счет перемен в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным плазменным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору первого типа активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с естественным тканевым активатором плазминогена. Сравнительный анализ теноктеплазы и алтеплазы по результатам исследований ASSENT-I, ASSENT-II [56] показал, что оба препарата по эффективности не различаются: однократный болюс теноктеплазы показывает плазменный профиль концентрации, подобный таковому для инфузии алтеплазы; показатели 30-дневной смертности у пациентов, получавших лечение Актилизе®, составили 6,15%, а при назначении Метализе® – 6,18%, но по безопасности: уменьшению развития неблагоприятных побочных эффектов, риска возникновения внутричерепных кровоизлияний, нецеребральных кровотечений, лучший эффект был достигнут в группе Метализе®, что имеет важное значение в плане улучшения безопасности проводимой терапии [34]. Метализе® не потенцирует или потенцирует в незначительной степени коллагенсенситивизированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболитика по сравнению с Актилизе®. В исследовании ASSENT-II также была изучена безопасность введения тенокте-

плазы у пациентов старше 75 лет. Было показано, что суммарный риск неблагоприятных эффектов, связанных с применением Метализе®, возрастает в зависимости от возраста пациентов. Однако исход у пролеченных пациентов был лучше, чем у пациентов того же возраста, которым такая терапия не проводилась.

Ангиографические исследования свидетельствуют о том, что теноктеплаза в дозе 30-50 мг ассоциируется с уровнем кровотока 3 степени (по TIMI) в течение 90 мин у 57-64% пациентов с острым ИМ. В этих дозах теноктеплаза очень незначительно влияет на степень системной коагуляции по сравнению с алтеплазой. Выявлена зависимость “доза/масса тела пациента”: уровень кровотока 3 степени (по TIMI) составлял 62-63% для доз  $\geq 0,53$  мг/кг против 51-54% при более низких дозировках по весу. Следовательно, на основании ангиографических данных и данных о безопасности введение теноктеплазы в одной дозе 0,53 мг/кг оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Реперфузия, определяемая как TIMI кровотока 2-3 степени, была достигнута у 85% общего числа пациентов и не отличалась во всем диапазоне проверенных доз. Анализ клинической эффективности и безопасности теноктеплазы в исследовании ASSENT-2 показал, что на основании изучения результатов 30-дневной смертности в крупных рандомизированных исследованиях дозируемое по весу введение теноктеплазы в виде однократного болюса является единственной фибринолитической процедурой, эквивалентной непрерывной инфузии алтеплазы. Сходные показатели внутричерепных кровоизлияний и более низкий риск нецеребральных кровотечений подтвердили, что теноктеплаза также безопаснее непрерывной инфузии алтеплазы. Эти свойства наряду с простотой применения делают теноктеплазу наиболее привлекательным фибринолитиком в клинике. Уменьшение временного интервала до начала лечения повышает шансы пациентов. Учитывая факт постоянных задержек от начала симптоматики до начала реперфузионной терапии, зависящих от пациента и больницы, проведение на догоспитальном этапе ТЛТ с помощью одного болюса теноктеплазы предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии. Метаанализ шести рандомизированных исследований показал, что догоспитальный тромболитик значительно сокращает время до начала лечения и уменьшает общую смертность. Показатели общей 30-дневной смертности в ASSENT-3 были наиболее низкими, из когда-либо регистрируемых в исследовании фибринолитиков значительных масштабов.

В исследовании ASSENT-3 PLUS было показано, что время от начала симптоматики до лечения при введении Метализе® на догоспитальном этапе было сокращено на 47 минут по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре. Мета-анализ исследований, посвященных тромболитису, свидетельствует о

преимуществах применения этой терапии на догоспитальном этапе— результаты лечения были улучшены на 17%: при проведении ТЛТ с помощью Метализе® в период до 2 часов от начала симптомов в 17% случаев наблюдался так называемый прерванный ИМ, ассоциирующийся с минимальным поражением миокарда. Раннее лечение было связано с улучшенными исходами, так, 30-дневная смертность в ASSENT-3 PLUS составляла 4,4% среди пролеченных в течение 0–2 час, 6,2% — в течение 2–4 час и 10,4% — 4–6 час. В исследовании ASSENT-3 PLUS не было значительных различий во временных задержках между двумя проводимыми сочетанными режимами. Результаты исследования ASSENT-3 PLUS убедительно доказали, что в догоспитальных условиях лечение тенектеплазой (Метализе®) в сочетании с нефракционированным гепарином и антитромбоцитарной терапией является безопасным и сокращает период до начала лечения [12].

### Заключение

Научная битва между интервенционными кардиологами и кардиологами — терапевтами за оптимальную реперфузионную терапию ИМПСТ продолжается уже 16 лет. Для более, чем 80% больных с ИМПСТ Европейской популяции катетеризационные ангиоблоки с возможностью проведения ЧКВ доступны в течение 30-минутной транспортировки. Проведенные исследования показали, что при оптимальной организации оказания помощи больным с ИМПСТ развитие

ИМ может быть предотвращено посредством механической либо фармакологической реперфузии до возникновения необратимого повреждения миокарда. При выборе реперфузионной стратегии должны учитываться задержка ЧКВ (дверь-баллон — дверь-игла) и характеристики пациента. Поскольку применение первичной ангиопластики часто ограничено реальной доступностью специализированных центров для больных в течение короткого промежутка времени, а фармакологическая реперфузия с помощью тромболитических средств не требует специального оборудования, шире начали применять раннюю ТЛТ. Комбинированная фармакоинвазивная стратегия может быть лучшей опцией у больных, получивших ТЛТ, по крайней мере, у тех пациентов, которые имеют обширные ИМ. До появления Метализе® непрерывная инфузия Актилизе® рассматривалась как золотой стандарт фармакологической реперфузионной терапии. Введение Метализе® в виде однократного болюса оказывается так же эффективно, как и непрерывно вводимая алтеплаза, но с лучшим профилем безопасности. Метализе® является эффективным и безопасным тромболитическим средством, которое можно успешно вводить больному на догоспитальном этапе.

Проведение на догоспитальном этапе ТЛТ с помощью одного болюса тенектеплазы (Метализе®) за 5–10 сек предлагает уникальную клиническую возможность для раннего назначения терапии, что способствует максимальному спасению миокарда.

### Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации Москва, 2007; 123
2. Ahmed S, Antman EM, Murphy SA, et al. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21:119–129.
3. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–742.
4. Angeja BG, Gibson CM, Chin R, et al. Predictors of door-to-balloon delay in primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2002;89:1156–1161.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:671–719.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110: e82–e292
7. Armstrong P, WEST Steering Committee A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J* 2006;27:1530–1538.
8. Berger AK, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Thrombolytic therapy in older patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:366–374.
9. Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol* 2005;95:100–101.
10. Birkhead JS, Walker L, Pearson M. et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–1009.
11. Bjorklund E, Lindahl B, Stenestrand U, Swedish ASSENT-2; RIKSHIA Investigators. Outcome of ST-elevation myocardial infarction treated with thrombolysis in the unselected population is vastly different from samples of eligible patients in a large-scale clinical trial. *Am Heart J* 2004;148:566–573.
12. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics of 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.
13. Boersma E and 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.
14. Bohmer E, Arnesen H, Abdelnoor Met al. The NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction (NORDISTEMI). *Scand Cardiovasc J* 2007;41:32–38.
15. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, et al., for Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360: 825–829.
16. Bradley EH, Curry LA, Webster TR. Achieving rapid door-to-balloon times: how top hospitals improve complex clinical systems. *Circulation*. 2006;113:1079–1085.
17. Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:524–534
18. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283:2941–2947
19. Collet JP, Montalescot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary inter-

- vention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1326–1335
20. Curtis JP, Portnay EL, Wang Y, et al. The pre-hospital electrocardiogram and time to reperfusion in patients with acute myocardial infarction, 2000–2002: findings from the National Registry of Myocardial Infarction-4. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1544–1552.
  21. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. for the FAST-MI Investigators. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Acute Myocardial Infarction Data From the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268–276.
  22. Danchin N, Durand E, Blanchard D. Pre-hospital thrombolysis in perspective. *Eur Heart J* 2008;29:2835–2842
  23. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:991–997.
  24. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REtreatment Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559–568.
  25. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
  26. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
  27. 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 randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994;343:311–322.
  28. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KAA, et al. Prehospital delay in patients with acute coronary syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2009;103:598–603.
  29. Granger CB, White HD, Bates ER, et al. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1994;74:1220–1228.
  30. Kalla K, Christ G, Karnik R. Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113: 2398–2405.
  31. Keeley EC, BouraJA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet* 2003;361:13–20.
  32. Krumholz HM, Anderson JL, Brooks NH. ACC/AHA clinical performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures on ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation.* 2006;113: 732–761.
  33. Lambert L, Kevin Brown, Eli Segal, et al. Association Between Timeliness of Reperfusion Therapy and Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction *JAMA*, June 2, 2010 – Vol. 303, No. 21
  34. Mathew TP, Menown IBA, 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
  35. Nallamothu BK, Antman EM, Bates ER. Primary percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: does the choice of fibrinolytic agent impact on the importance of timeto-treatment? *Am J Cardiol.* 2004; 94:772–774.
  36. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, for the NRMI Investigators. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 analysis. *Circulation.* 2005;111:761–767.
  37. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003;92:824–826.
  38. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114: 2019–2025.
  39. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006;367:569–578.
  40. Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Comparison of thrombolytic therapy and primary coronary angioplasty with liberal stenting for inferior myocardial infarction with precordial ST-segment depression: immediate and long-term results of a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1687–1694.
  41. Rittersma SZH, van der Wai AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis—a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160–1165.
  42. Rogers WJ, Bowlby LJ, Chandra NC, et al. Treatment of myocardial infarction in the United States (1990 to 1993): observations from the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 1994;90: 2103–2114.
  43. Sejersten M, Ripa RS, Maynard C, et al. Timing of ischemic onset estimated from the electrocardiogram is better than historical timing for predicting outcome after reperfusion therapy for acute anterior myocardial infarction: a Danish trial in acute myocardial infarction 2 (DANAMI-2) substudy. *Am HeartJ* 2007;154: e1–e8.
  44. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions—the task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26: 804–847
  45. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al., for the Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. 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.
  46. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L, for the RIKS-HIA group. Long-term outcome of primary percutaneous coronary intervention vs prehospital and in-hospital thrombolysis for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2006;296:1749–1756.
  47. Tadel Kocjancic S, Zorman S, Jazbec A, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction from a 5-year single-center experience. *Am J Cardiol* 2008;101:162–168.
  48. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll. Cardiol.* 2005;46:1229–1235.
  49. Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, Bilato C, et al. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. *Eur Heart J* 2010;31:676–683.
  50. Tarantini G, Razzolini R, Ramondo A, et al. Explanation for the survival benefit of primary angioplasty over thrombolytic therapy in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96: 1503–1505.
  51. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, 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.
  52. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT- 4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction: the ASSENT-4 PCI randomised trial. *Lancet* 2006;367: 69–578.
  53. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:1621–1628.
  54. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;329:1615–1622.
  55. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. for the Danish Multicenter Randomized Study on Fibrinolytic Therapy versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI)-2 Investigators. Simple risk stratification at the admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112: 2017–2021.
  56. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
  57. Vermeer F, Oude Ophuis AJ, van der Berg EJ, et al. Prospective randomised comparison between thrombolysis, rescue PTCA, and pri-

- mary PTCA in patients with extensive myocardial infarction admitted to a hospital without PTCA facilities: a safety and feasibility study. *Heart* 1999;82:426–431.
58. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et al Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–957
59. Widimsky P, Budesinsky T, Vórac D, 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial–PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94–104.
60. Widimsky P, Groch L, Zelizko M, et. al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–831.
61. Widimsky P, Motovska Z, Bilkova D, et. al. The impact of age and Killip class on outcomes of primary percutaneous coronary intervention. Insight from the PRAGUE-1 and -2 trials and Registry. *EuroIntervention* 2007;2:481–486.
62. Widimsky P. Primary angioplasty vs. thrombolysis: the end of the controversy? *Eur Heart J* 2010;31:634–636
63. Widimsky P, Janousek S., Vojacek J. on behalf of the Czech Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *Cor et Vasa* 2002;44: K123–K143.
64. Zahn R, Vogt A, Zeymer U, In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome: results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte. *Heart*. 2005;91:1041–1046.

#### Abstract

The review discusses various reperfusion strategies in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), based on the evidence from international clinical trials. The modern views on real-world invasive and conservative strategies of STEMI management in European countries are presented. The key factor for patients' survival is the timing, not the method of reperfusion. The strategy of primary percutaneous coronary intervention (PCI) may fail to reduce mortality, if the door-to-balloon time is over 60 minutes, compared to immediate thrombolytic therapy (TLT). PCI is more effective than TLT only if the time difference (door-to-balloon vs. door-to-needle) is under 2 hours. The choice of reperfusion method should be based on the patient's risk level. Primary PCI has limitations, since this method is not widely accessible, requires specially trained staff and special equipment.

Early TLT is an acceptable standard method in STEMI management, highly applicable for the Russian clinical practice. However, in patients already treated with TLT, pharmaco-invasive strategy could be the method of choice. The description of thrombolytic drugs is focussed on the agents of II and III generations – alteplase (Actilyse®) and tenecteplase (Metalyse®), respectively. Before the introduction of Metalyse®, continuous infusion of Actilyse® was regarded as the gold standard of pharmacological reperfusion therapy. Recently, it has been shown that single-bolus Metalyse® therapy is as effective as continuous Actilyse® infusion, but with better safety profile. Pre-hospital TLT with single-bolus Metalyse® therapy (5–10 seconds) provides a unique clinical opportunity for early STEMI management and maximal myocardial rescue.

**Key words:** Myocardial infarction with ST segment elevation, primary angioplasty, thrombolytic therapy, pharmaco-invasive strategy, alteplase, Actilyse®, tenecteplase, Metalyse®.

Поступила 17/08 – 2010

© Коллектив авторов, 2010  
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru  
Тел.: (906) 948-06-47

[Попонина Т. М. (\*контактное лицо) – профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО, Попонина Ю.С. – врач кардиологического отделения №1, Васильев А.Г. – сотрудник].