

КОРОНАРНАЯ РЕПЕРFUЗИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Марков В.А.^{1,2}, Вышлов Е.В.^{1,2}, Карпов Р.С.^{1,2}

В статье приводится анализ сравнительной эффективности фармакоинвазивной реперфузии и первичного чрескожного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике и выполнения клинических рекомендаций по времени — первый медицинский контакт-баллон. Акцент сделан на проблемах выбора наиболее эффективного метода реперфузии бригадами скорой медицинской помощи. Представлена информация о новом препарате — неиммуногенной отечественной стафилокиназе (Фортелизин®). Проведен сравнительный анализ госпитальной летальности при инфаркте миокарда в зарубежных и отечественных клиниках.

Российский кардиологический журнал 2015, 1 (117): 53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-01-53-58>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фармакоинвазивная реперфузия, первичное чрескожное вмешательство, тромболитическая терапия, стафилокиназа, летальность.

¹ФГБНУ НИИ кардиологии, Томск; ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия.

Марков В.А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии, заведующий кафедрой кардиологии, Вышлов Е.В.* — д.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии, доцент кафедры кардиологии, Карпов Р.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ НИИ кардиологии, заведующий кафедрой факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

evv@cardio-tomsk.ru

ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КА — коронарная артерия, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия, ПМК — первый медицинский контакт, СМП — скорая медицинская помощь, ОНС — отечественная неиммуногенная стафилокиназа.

Рукопись получена 08.12.2014

Рецензия получена 30.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

CORONARY REPERFUSION IN ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION: PROBLEMS AND SOLUTIONS

Markov V.A.^{1,2}, Vyshlov E.V.^{1,2}, Karpov R.S.^{1,2}

The article analyzes a comparative efficacy of pharmacoinvasive reperfusion and primary percutaneous intervention in patients with ST elevation acute myocardial infarction in real clinical practice with fulfillment of Guidelines for the “first-medical-contact — balloon time”. The problem of choice is underlined on the most effective reperfusion method by emergency teams. The data is provided on a novel medication — non-immunogenic staphylokinase made in Russia (Fortelyzin®). The detailed analysis has been done on hospital mortality in myocardial infarction in Russian and abroad hospitals.

Russ J Cardiol 2015, 1 (117): 53–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-01-53-58>

Key words: myocardial infarction, pharmacoinvasive reperfusion, primary percutaneous intervention, thrombolysis, staphylokinase, mortality.

¹FSBSU SRI of Cardiology, Tomsk; ²SEI HPE Siberian State Medical University, Tomsk; Russia.

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) остается одним из наиболее социально значимых заболеваний. В последние годы его значение в России даже возросло, что связано с большими финансовыми государственными вложениями по строительству и оборудованию системы первичных и региональных сосудистых центров для лечения этой патологии. Российское государство и общество вправе ожидать результат этого финансирования в виде снижения летальности от ИМпST. Поэтому обсуждение организационных и медицинских проблем, а также поиск оптимальных решений по этому вопросу приобретает дополнительную актуальность.

В настоящее время не вызывает сомнения справедливость теории “открытой коронарной артерии”, которая заключается в том, что главной задачей при лечении пациентов с ИМпST является как можно более быстрая реперфузия инфаркт-связанной коронарной артерии (КА). Этого можно достичь двумя методами: или первичным чрескожным вмешательством (ЧКВ) или тромболитической терапией (ТЛТ)

с последующим ЧКВ. Обсуждая вопросы тромболитической терапии при ИМпST и отдавая дань исторической справедливости, мы всегда должны помнить о важном вкладе отечественных кардиологов в эту проблему. В 1975г группа ученых под руководством Е. И. Чазова впервые в мире провела внутрикоронарный тромболитический фибринолизин. Это позволило доказать роль тромботической окклюзии КА как причины ИМпST, безопасность проведения коронарной ангиографии на фоне ИМпST и улучшение клинического течения заболевания после растворения внутрикоронарного тромба, что явилось одним из оснований дальнейших клинических испытаний тромболитической терапии. Согласно современным клиническим рекомендациям, у пациентов в первые 12 часов заболевания решение о выборе первичной реперфузии должно приниматься в зависимости от ожидаемого времени от первого медицинского контакта (ПМК) до возможного первичного ЧКВ. Если это время менее 120 минут, больного необходимо транспортировать в ангиографическую лабораторию. Если это ожидаемое время больше, необходимо провести ТЛТ [1].

Что такое эти 120 минут? В рамках национального регистра ИМ США были проанализированы исходы заболевания у 192 509 больных ИМпСТ в группах больных с ТЛТ и первичным ЧКВ [2]. Оказалось, что при увеличении средней задержки времени дверь-баллон в группе первичного ЧКВ на 114 минут по сравнению со временем дверь-игла в группе ТЛТ, обеспечивается одинаковая летальность в обеих группах. Соответственно, при уменьшении этого времени проявляется преимущество первичного ЧКВ, при увеличении — более эффективным оказывается проведение ТЛТ. Причем, это время изменяется в зависимости от дополнительных условий: от менее 1 часа у пациентов <65 лет с передним ИМпСТ, поступивших в первые 2 часа от начала заболевания, до почти 3-х часов у пациентов >65 лет с нижними или боковыми ИМпСТ, поступивших позже 2-х часов от начала симптомов. Поэтому 120 минут — это округленная, довольно условная временная задержка, которая не отражает всей сложности выбора максимально эффективного метода первичной реперфузии у каждого конкретного больного.

Вероятно, что допустимое время задержки до первичного ЧКВ — это время, за которое у большинства больных, которым введен тромболитик, происходит реперфузия КА. Таким образом, главным критерием, определяющим выбор метода первичной реперфузии, остается скорость открытия артерии. Известно, что если частота эффективности/успешности первичного ЧКВ не зависит от промежутка времени боль-баллон, то эффективность ТЛТ зависит от времени боль-игла: более раннее проведение ТЛТ от начала заболевания обеспечивает более высокую частоту реперфузии КА. Чем меньше времени прошло от формирования тромба, чем он более “свежий”, тем быстрее происходит его лизис под влиянием тромболитика, в результате чего соотношение эффективности первичного ЧКВ и ТЛТ меняется. Поэтому в рекомендациях уточняется, что при раннем поступлении пациента, особенно при больших ИМпСТ, когда под угрозой некроза оказывается большой объем миокарда, допустимое время ожидания первичного ЧКВ уменьшается до 90 минут.

В исследовании STREAM были приняты еще более “жесткие” временные ограничения: включались больные ИМпСТ на догоспитальном этапе в первые 3 часа заболевания, которым невозможно было провести первичное ЧКВ в течение 60 минут от момента рандомизации. Эти больные на догоспитальном этапе были рандомизированы на 2 группы: первичное ЧКВ и ТЛТ тенектеплазой с последующим ЧКВ (спасительным или отсроченным). В группе первичного ЧКВ время от рандомизации (то есть от ПМК) до ЧКВ составило в среднем 77 минут. Даже при таком коротком времени ПМК-баллон преимуществу первичного ЧКВ выявлено не было; по основ-

ным конечным точкам, особенно после уменьшения дозы тенектеплазы у пациентов старше 75 лет, группы не различались. Таким образом, при соблюдении вышеперечисленных условий, эффективность этих двух методов реперфузии — первичного ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии — не различается [3]. Возникает вопрос: зачем проводить догоспитальный тромболизис, если результаты лечения не различаются, всем больным все равно необходимо выполнять ЧКВ и назначение ТЛТ в виде тенектеплазы только увеличивает стоимость лечения?

Проблема заключается в том, что в реальной клинической практике в абсолютном большинстве случаев отсутствует возможность такого быстрого выполнения первичного ЧКВ, как в исследовании STREAM, и время ПМК-баллон обычно значительно больше. Даже в США, стране с высоко развитой системой медицинской помощи, в одном из последних исследований по реперфузии миокарда при ИМпСТ в 2008г — FINES — в группе с первичной ЧКВ время ПМК-баллон составило 2,2 часа [4]. Согласно регистру США по первичному ЧКВ, в настоящее время только 50% этих процедур выполняется в соответствии с требованиями рекомендаций по времени ПМК-баллон [5]. Как причина несоблюдения интервалов времени указывается отсутствие взаимодействия между системой скорой медицинской помощи, которая транспортирует пациентов, и катетеризационными лабораториями: только 17% этих бригад имеют возможность заранее проинформировать хирургов об остром пациенте. Сравнение с США для России представляется более адекватным, чем с небольшими по площади европейскими странами, где проще организовать транспортировку больных. Отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии в г. Томске обеспечило в России самый большой набор больных в исследование STREAM — 173 пациента. Несмотря на это, в настоящее время в нашем отделении среднее время ПМК-баллон при первичном ЧКВ составляет $117,02 \pm 42,3$ минут, то есть на границе допустимой задержки. Это значит, что, если примерно у половины больных ЧКВ выполняется до этого среднего времени, то другая половина выходит за рамки этого временного интервала, ЧКВ задерживается, но ТЛТ на догоспитальном этапе при этом не проводится. Если при этом учитывать, что в первые 2 часа заболевания допустимая задержка до первичного ЧКВ составляет 90 минут, то допустимый временной интервал не соблюдается у большинства наших пациентов. В результате, согласно данным проведенного нами рандомизированного исследования, в этих условиях фармакоинвазивная стратегия обеспечивает более короткий период ишемии миокарда и более сохранную функцию левого желудочка [6].

Максимально улучшить клинические исходы заболевания можно только при четком соблюдении временных интервалов, допустимых до первичного ЧКВ. Это реально только в городах, имеющих круглосуточно работающие ангиографические лаборатории. Для всех остальных методом выбора остается фармакоинвазивная реперфузия. Но даже в городах, при наличии возможности как первичного ЧКВ, так и догоспитального тромболизиса, решение о методе выбора первичной реперфузии часто принимается не оптимальное. Во-первых, бригада скорой медицинской помощи (СМП) на дому у пациента, обнаружив подъем сегмента ST на ЭКГ, далеко не всегда может определить точное время, через которое будет выполнено первичное ЧКВ. Это зависит как от ситуации на дороге, по которой необходимо транспортировать пациента, так и от текущей ситуации в ангиографической лаборатории: как правило, такие лаборатории работают не только с экстренными, но и с плановыми больными, поэтому случаются ситуации, когда продолжается плановая процедура и отсутствует возможность сразу взять экстренного пациента. Во-вторых, станции СМП и стационары не подчиняются друг другу и работают по разным алгоритмам. В последние годы станции СМП обеспечиваются все большим количеством современных тромболитиков — тенектеплазой и с дежурных бригад требуется ее использование, как правило, без учета скорости доставки пациента в стационар. Все это приводит к тому, что в одних случаях ТЛТ не проводится, но первичное ЧКВ выполняется позднее, чем допускают рекомендации, а в других случаях ТЛТ проводится недалеко от стационара, больной быстро доставляется в ЧКВ-центр, но интервенционный кардиолог не имеет права проводить ЧКВ на фоне тромболизиса, и он вынужден ждать как минимум 60-90 минут для оценки эффективности ТЛТ. Для решения этих организационных проблем необходимо создавать региональные комитеты/комиссии из представителей всех медицинских территориальных учреждений, которые участвуют в помощи больным ИМпСТ, с привлечением руководителей местного здравоохранения и отслеживать текущую ситуацию в данном регионе.

Для повышения частоты выполнения первичного ЧКВ, как наиболее эффективного метода коронарной реперфузии, в 2008г в Европе стартовал проект “Stent for life”, в рамках которого разрабатывались национальные программы по внедрению этого метода лечения. Целевым значением доступности первичного ЧКВ в европейских странах было определено, что 70% больных ИМпСТ должны получать первичное ЧКВ в течение 120 минут от ПМК. В 2012г к этому проекту официально присоединилась Сибирская ассоциация интервенционных кардиологов, став аффилированным членом этой инициативы [7].

Работа в рамках этого проекта способствовала широкому внедрению первичного ЧКВ в сибирских регионах. В настоящее время в г. Томске частота первичных ЧКВ значительно увеличилась и достигла 34% от всех больных ИМпСТ. Дальнейшее повышение этой частоты затрудняется вышеперечисленными проблемами: задержкой транспортировки пациентов и взаимодействием с бригадами СМП.

Несмотря на быстрое увеличение числа первичных ЧКВ, учитывая отечественные особенности логистики и плотность населения, представляется, что в ближайшее время основным методом реперфузии останется фармакоинвазивная стратегия. Это реальный способ снизить госпитальную летальность. В Томске с 1980-х годов проводится догоспитальный тромболизис и в настоящее время он составляет в нашем городе 80% от всей ТЛТ при ИМпСТ. До последнего времени мы использовали только ускоренное введение 750 тыс.ЕД стрептокиназы за 5-10 минут, в настоящее время бригады СМП имеют самый современный тромболитик — тенектеплазу. Этот препарат создан для болюсного введения, поэтому он позиционируется как единственный для догоспитального этапа. По своим характеристикам тенектеплаза приближается к “идеальному” тромболитику, кроме высокой стоимости (около 2-х тысяч долларов) и более высокой, чем у стрептокиназы, частоты интракраниальных кровотечений (0,93% — в исследовании ASSENT-2 и 1% — в исследовании STREAM до изменения протокола).

В настоящее время на наш рынок вышел новый тромболитический препарат — отечественная неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин[®], СупраГен). Этот препарат представляет собой рекомбинантный белок, полученный по генно-инженерной технологии из *E.coli*.

В соответствии с разрешением Росздравнадзора было проведено многоцентровое исследование по изучению эффективности ОНС (15 мг в виде 2-х болюсов или болюс+инфузия) у больных ИМпСТ. В качестве препарата сравнения была использована алтеплаза согласно инструкции. Частота реперфузии КА по ЭКГ-критериям между группами ОНС и алтеплазы не различалась и составила по 85%. По данным экстренной коронарографии, частота реперфузии в виде кровотока TIMI 2-3 в инфаркт-связанной КА составила 83% и 77% в группах ОНС и алтеплазы, соответственно. При мониторинговании уровня фибриногена в течение суток было показано, что максимальное его снижение после введения алтеплазы оказалось более выраженным, чем после ОНС: 38% против 7%, соответственно, ($p=0,002$). Тяжелых геморрагических осложнений не наблюдалось ни в одной группе, общая частота геморрагических осложнений между группами не различалась [8]. Это исследование справедливо критикуется за небольшое количество обследованных пациентов: 41 пациент в группе ОНС.

По результатам этого исследования Министерство здравоохранения РФ зарегистрировало ОНС как лекарственный препарат для медицинского применения и началось его использование в рутинной клинической практике. Для мониторинга эффективности и безопасности препарата был организован регистр для сбора этой информации. В настоящее время тромболизис ОНС получили 675 больных, средний возраст которых составил 62 года (с разбросом от 32 до 87 лет), доля пациентов >75 — 15%, среднее время боль-игла — 205 мин (40-720). Частота реперфузии КА по ЭКГ-критериям в виде снижения сегмента ST $\geq 50\%$ составила 74%, летальность в течение 30 дней — 4,4%, геморрагический инсульт развился у 3-х пациентов, что составило 0,44% [9].

Если при дальнейшем наборе клинического материала подтвердится такая высокая частота реперфузии КА и низкий риск геморрагических инсультов, можно будет констатировать, что у нас появился новый отечественный тромболитик, не уступающий по своим характеристикам лучшему на настоящий момент тромболитику — теноктеплазе. Исходя из цен в 2013г, проведенный клинико-экономический анализ показал, что ОНС является на 19% более предпочтительным, чем алтеплаза, и в 1,7 раза — чем теноктеплаза [10]. Учитывая изменение валютного курса в 2014г, экономическая выгода применения ОНС, по сравнению с тканевыми активаторами плазминогена, в настоящее время еще больше. Руководство нашей страны ставит перед отечественной наукой и фармацевтическим производством задачу импортозамещения в отношении основных жизненно важных лекарственных препаратов. Тромболитики для лечения ИМпST относятся к этой группе. В настоящее время основную часть рынка тромболитиков в денежном выражении занимают тканевые активаторы (алтеплаза и теноктеплаза) — импортные препараты. До последнего времени в России производился только один тромболитик — проурокиназа. Дальнейшие клинические испытания и внедрение Фортелизина® в широкую клиническую практику помогут решить важную государственную задачу по импортозамещению тромболитиков. В рамках стратегии импортозамещения, а также учитывая актуальность вопроса проведения тромболитической терапии на догоспитальном и раннем госпитальном этапе больным острым инфарктом миокарда, Правительства РФ включило оригинальный отечественный лекарственный препарат Фортелизин® (рекомбинантный белок содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) в обновленный перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год (Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р).

В настоящее время проводится российское многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения ОНС по сравнению с теноктеплазой. Предполагается, что по результатам этого исследования будет получено разрешение на однократное болюсное введение ОНС, что позволит максимально удобно использовать его на догоспитальном этапе.

Согласно рекомендациям, если по данным ЭКГ через 60-90 минут после введения тромболитика сегмент ST не снизился в информативных отведениях на $\geq 50\%$, тромболизис расценивается как неэффективный, и больной должен направляться на спасительное ЧКВ. Исходя из теории “открытой артерии” необходимость такой тактики логична, не вызывает сомнений и подтверждена результатами многоцентрового исследования [11]. При эффективной ТЛТ отсроченное ЧКВ рекомендуется проводить через 3-24 часа после введения тромболитика. Более раннее ЧКВ ассоциируется с ухудшением результатов лечения, в частности, с увеличением частоты геморрагических инсультов [12, 13], а более позднее — с эпизодами повторной ишемии миокарда, рецидивами инфаркта миокарда.

В России перевод пациентов в ЧКВ-центры в течение первых суток после успешного тромболизиса затруднен. Это обусловлено как непосредственно транспортными проблемами на больших расстояниях, так и особенностями финансирования первичных сосудистых центров, когда очень ранняя выписка пациента приводит к неполной оплате этих случаев страховыми кампаниями и финансовым потерям медицинских учреждений. Поэтому эти учреждения стараются продолжать консервативную терапию для выполнения стандарта “законченного случая” и только потом переводить пациента на ЧКВ. Например, в Кемеровской области — компактном регионе с хорошо развитой сетью автомобильных дорог — в 2013г только ¼ пациентов, транспортированных из стационаров области в региональный сосудистый центр, были доставлены в течение 24 часов от начала заболевания [14]. Решение этого организационного вопроса позволит не только улучшить клиническое течение заболевания, но и уменьшить срок госпитализации и, соответственно, стоимость лечения.

Анализ качества работы “инфарктных” отделений определяется, как правило, уровнем госпитальной летальности. Ориентиром должны служить показатели передовых в этом отношении клиник и стран. Но такое сравнение ограничено тем, что в ведущих западных странах продолжительность госпитализации больных, как правило, более короткая, чем в наших клиниках [15]. В последние годы этот показатель у нас уменьшается, но все равно превышает зарубежные данные. Это обусловлено как традициями отечественной медицины, так и отсутствием эффективной системы амбулаторного наблюдения за этими пациентами. Естес-

твенно, чем короче пребывание больных в стационаре, тем ниже летальность. В последнем опубликованном регистре инфаркта миокарда из США была проанализирована летальность среди больных, подверженных первичному ЧКВ. Это более 90 тысяч пациентов из 515 клиник. Оказалось, что в 2005–2009 гг. госпитальная летальность среди этих пациентов колебалась в пределах 4,5–5,0%, а 1-месячная летальность в этой же группе — в пределах 9,4–10,3% [16]. При этом надо учитывать, что это больные, которым удалось выполнить первичное ЧКВ. За рамками этой статистики остались больные с противопоказаниями к ЧКВ, поздним поступлением или поступающие в агональном состоянии. Поэтому общую летальность можно предполагать более высокую. По данным национального регистра ФРГ, госпитальная летальность больных ИМпСТ в 2005, 2007 и 2009 гг. составила 11,2%, 11,9% и 12,2%, соответственно [17]. Согласно национальным регистрам инфаркта миокарда в Швеции и Великобритании средняя 30-дневная летальность в 2004–2010 гг. в этих странах составила 7,6% и 10,5%, соответственно [18]. По данным французского национального регистра FAST-MI, в 2010 г. госпитальная летальность среди больных ИМпСТ составляла 4,5%, но 30-дневная при этом не указана [19]. Таким образом, госпитальная летальность среди описываемой группы боль-

ных даже в развитых странах значительно различается, что, возможно, связано с какими-то особенностями статистического учета. Учитывая, что продолжительность стационарного лечения в России значительно больше, чем в этих странах, представляется, что для нас может служить ориентиром не только их госпитальная, но и 30-дневная летальность.

В 2013 г. в нашей клинике среди больных ИМпСТ при среднем возрасте 63,6 лет средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 13 дней с летальностью 10,2%. Таким образом, летальность среди наших больных примерно соответствует большинству показателей вышеперечисленных регистров. Иногда в отечественной литературе встречаются показатели госпитальной летальности значительно более низкие. Как правило, это результат отбора наиболее “курабельных” больных, что можно определить, в частности, по среднему возрасту пациентов: он более низкий, чем среди общего потока. Поэтому оценивать такие публикации нужно с учетом данного факта, как очень важного при сравнении результатов работы разных клиник.

При сравнении летальности в наших и зарубежных клиниках необходимо учитывать исходное состояние пациентов при поступлении в стационары, как определяющий фактор исхода заболевания. Участвуя в Европейском регистре острого коро-



Фортелизин®
Опережая время,
сохраняем жизнь

Инновационная молекула
Новые возможности тромболитической
терапии на догоспитальном этапе

- удобное болюсное введение
- эффективный тромболизис
- минимальный риск кровотечений



нарного синдрома в 2010г, мы провели сравнение клинико-анамнестических характеристик пациентов ИМпСТ, поступающих в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (г. Томск) с данными Европейского регистра EHS ACS. Обнаружено, что при одинаковом среднем возрасте пациентов и частоте встречаемости сахарного диабета, среди наших больных меньше доля мужчин, в анамнезе чаще отмечается курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, перенесенный мозговой инсульт. Наши пациенты поступают позднее от начала симптомов, чем в европейском регистре. В результате прогностический индекс госпитальной летальности GRACE у пациентов нашего отделения оказался в 3 раза выше, чем в европейских клиниках: 9,1% против 3,2% ($p < 0,001$) [20]. Поэтому для улучшения исходов заболевания, кроме внедрения высокотехнологичных методов лечения, необходимо проведение национальных государственных программ по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и более раннему обращению за медицинской помощью при ангинозном приступе.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569-619.
2. 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: 2019-25.
3. Sulimov VA. Thrombolysis or primary PCI for myocardial infarction with ST-segment elevation? The STREAM trial STREAM (Strategic reperfusion early after myocardial infarction) — Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2013; 9(6): 640-9. Russian (Сулимов В.А. Тромболитическое или первичное чрескожное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST? Исследование STREAM (Strategic reperfusion early after myocardial infarction)). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(6): 640-9).
4. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 21, 358: 2205-17.
5. O'Connor RE, Nichol G, Gonzales L, et al. Emergency medical services management of ST-segment elevation myocardial infarction in the United States—a report from the American Heart Association Mission: Lifeline Program. *Am J Emerg Med* 2014; Aug. 32(8): 856-63. doi: 10.1016/j.ajem.2014.04.029. Epub 2014 Apr 18.
6. Markov VA, Vyshlov EV, Sevastyanova DS, et al. Comparative Efficacy of Pharmacoinvasive Strategy of Myocardial Reperfusion and Primary Angioplasty in Patients With Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiologia* 2013; 10: 10-5. Russian (Марков В.А., Вышлов Е.В., Севастьянова Д.С. и др. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2013; 10: 10-5).
7. Ganukov VI, Protodopov AV. "Stent for life" Siberia. Organization strategy. Purposes. Perspectives to the year of 2013. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2013; 1: 35-9. Russian (Ганюков В.И., Протопопов А.В. "Stent for life" Siberia. История. Задачи. План действий на 2013 год. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2013; 1: 35-9).
8. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. The trial of new made in Russia thrombolytic Fortelizin in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2012; 1: 27-32. Russian (Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда. Сибирский медицинский журнал (Томск), 2012; 1: 27-32).
9. Markov VA, Markin SS, Semenov AM, et al. The non-immunogenic staphylokinase in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Issues of import substitution. International medical journal* 2014; 3(8): 5-10. Russian (Марков В.А., Маркин С.С., Семенов А.М. и др. Неиммунотропная стафилокиназа в лечении больных с острым инфарктом миокарда. Вопросы импортозамещения. Журнал международной медицины 2014; 3(8): 5-10).
10. Markin SS, Belousov YuB, Semenov AM. Pharmacoeconomic study of Fortelizin original thrombolytic drug. *Medical Academic Journal* 2013; 13,1: 23-9. Russian (Маркин С.С., Белоусов Ю.Б., Семенов А.М. Фармакоэкономическое исследование оригинального тромболитического препарата Фортелизин. Медицинский академический журнал 2013; 13,1: 23-9).
11. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-68.
12. Assessment of the Safety, Efficacy of the New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomization trial. *Lancet* 2006; 367: 569-78.
13. Collet JP, Mantaescor G, Le May, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J. A. Coll. Cardiol* 2006; 48: 1326-35.
14. Barbarash OL, Kashtalap VV. The Place of Pharmacoinvasive Management in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrom in Russia. *Kardiologia* 2014; 9: 79-83. Russian (Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Место фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. Кардиология 2014; 9: 79-83).
15. Aronov DM. The problem of duration of hospital stay of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologia* 2010; 50(4): 79-85. Russian (Аронов Д.М. Проблема продолжительности пребывания в стационаре больных острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2010; 50(4): 79-85).
16. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-Balloon Time and Mortality among Patients Undergoing Primary PCI. *N Engl J Med*. 2013; 369: 901-9.
17. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J* 2014; Apr 35(15): 979-88.
18. Chung S, Gedeberg R, Nicholas O, et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and the UK. *The Lancet* 2014; 383, 9925, Apr 2014: 305-1312.
19. Hanssens M, Cottin Y, Khalife K, et al. French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation Myocardial Infarction 2010. *FAST-MI 2010. Heart* 2012; 98(9): 699-705.
20. Markov VA, Demianov SV, Vyshlov EV. Pharmacoinvasive strategy in treatment of patients with ST elevation myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2011; 4, 1: 126-9. Russian (Марков В.А., Демьянов С.В., Вышлов Е.В. Фармакоинвазивная стратегия в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: реальная клиническая практика в г.Томске. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011; 4, 1: 126-9)Original Text.