

Реперфузионная терапия при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ

Грачев В.Г., Фокина Е.Г., Липченко А.А.

Медицинское объединение "Новая больница", г. Екатеринбург

Резюме. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST обусловлен в большинстве случаев развитием окклюзирующего тромбоза коронарной артерии. Основной задачей неотложного этапа лечения ОИМспST является как можно более раннее, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии с помощью реперфузионной терапии. В настоящей статье рассматриваются различные методы реперфузионной терапии при ОИМспST, их преимущества и недостатки и оптимальная стратегия их применения на практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузионная терапия

В основе деления острых коронарных синдромов (ОКС) на ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ (с соответствующими вариантами острого инфаркта миокарда [ОИМ] при наличии признаков повреждения миокарда) лежат механизмы их развития. ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМспST) у большинства пациентов обусловлен развитием окклюзирующего тромбоза коронарной артерии после разрыва покрышки атеросклеротической бляшки [1], что через 30 минут приводит к необратимой потере субэндокардиальных кардиомиоцитов, а через 6 часов - к развитию повреждения кардиомиоцитов, расположенных субэпикардиально [2]. В связи с этим основной задачей неотложного этапа лечения ОИМспST является как можно более раннее, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии с помощью реперфузионной терапии. Восстановление проходимости коронарной артерии, независимо от его способа, представляет собой ключевую детерминанту ближайших и отдаленных исходов у пациентов с ОИМспST [3]. Реперфузия может быть достигнута медикаментозно, с помощью

тромболитической терапии, механическим путем, посредством первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и с использованием комбинированного подхода (т.н. "облегченное" ЧКВ). В настоящей статье рассматриваются различные методы реперфузионной терапии при ОИМспST, их преимущества и недостатки и оптимальная стратегия их применения на практике.

Тромболитическая терапия

Согласно данным многочисленных плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, а также мета-анализа 9 наиболее значимых из них, тромболитическая терапия (ТЛТ) способствует ограничению размеров ИМ и позволяет снизить риск смерти пациентов с ОИМспST [4]. В соответствии с Рекомендациями АСС/АНА 2004 года по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [5], ТЛТ должна быть проведена, при отсутствии противопоказаний, пациентам с ОИМспST с появлением симптомов в течение предшествующих 12 часов при наличии:

1. подъема сегмента ST более 0,1 mV по меньшей мере в 2 смежных прекардиальных отведениях или по меньшей мере в 2 соотносящихся отведениях от конечностей (класс рекомендаций I, уровень A);
2. вновь развившейся или предположительно вновь развившейся полной блокады ЛНПГ (класс I A);
3. данных ЭКГ в 12 отведениях, соответ-

Грачев В.Г. - к.м.н., врач кардиологического отделения;

Фокина Е.Г. - к.м.н., врач кардиологического отделения;

Липченко А.А. - к.м.н., врач кардиологического отделения

ствующих истинному заднему ОИМспST (в нашей стране традиционно обозначается, как ИМ высоких отделов задней стенки левого желудочка) (класс IIa C).

При сохранении клинических проявлений ишемии возможно и более позднее, через 12-24 часа после появления симптомов, проведение ТЛТ у пациентов с первым вариантом ЭКГ-изменений (класс IIa B).

Чрезвычайно важной представляется адекватная оценка неинвазивных признаков реперфузии при проведении ТЛТ, что позволяет стратифицировать пациентов по риску и, при необходимости, своевременно транспортировать их для проведения "спасительного" ЧКВ. Неинвазивные признаки реперфузии включают уменьшение симптомов ишемии, сохранение или восстановление гемодинамической и/или электрической стабильности и уменьшение величины подъема сегмента ST на ЭКГ, зарегистрированной в динамике через 60-90 мин. после начала ТЛТ, по меньшей мере на 50% от исходной. С этой целью рекомендуется мониторинг величины подъема сегмента ST, сердечного ритма и клинических симптомов через 60 мин. и до 180 мин. после начала ТЛТ (класс IIa B) [5].

Полезьа от проведения ТЛТ прямо зависит от времени с момента появления симптомов. Эффективность тромболитического лечения максимальна при его проведении в течение первых 2 часов ОИМспST, позволяя спасти 50 жизней на 1000 леченных пациентов по сравнению с 20 жизнями на 1000 леченных через 4-6 часов [4, 6]. В сравнении с началом ТЛТ в условиях стационара догоспитального тромболитического лечения за счет уменьшения задержки начала лечения на 60 мин., позволяет в 4 раза (до 17%) увеличить вероятность abortивного течения ИМ (когда, несмотря на наличие подъема ST повреждение миокарда не развивается) и снизить госпитальную смертность на 17% (абсолютное снижение - на 2%) [7]. В связи с этим Рекомендации АСС/АНА признают обоснованным проведение ТЛТ на догоспитальном этапе, если в машине СМП присутствует врач (класс IIa B). Более того, при наличии определенных условий, эффективно проведение догоспитального тромболитического лечения парамедиками [8]. Наличие врача в составе всех кардиологических и многих линейных бригад в нашей стране безусловно позволяет использовать эту чрезвычайно привлекательную возможность, особенно после появления фибринолитиков для болюсного введения.

В связи с выраженной зависимостью эффективности ТЛТ от времени ее начала,

Рекомендации АСС/АНА жестко настаивают на ограничении т. н. общего ишемического времени (от появления симптомов до начала реперфузии) 120 минутами, а времени от поступления пациента в стационар ("дверь-игла") или, при наличии возможности проведения догоспитального тромболитического лечения, от контакта с системой неотложной помощи ("медицинский контакт-игла") до начала ТЛТ - до 30 минут, причем эти цели не должны рассматриваться в качестве "идеала", а представляют собой наиболее продолжительную задержку, приемлемую в данном случае.

Тромболитические препараты подразделяют на нефибринолитические (фрагментируют как фибрин, так и фибриноген) и фибринолитические (активируются на поверхности фибрина тромба и разрушают его). К первым относятся стрептокиназа, антистрептолизин, урокиназа и проурокиназа, ко второй группе - альтеплаза (Актилизе), ретеплаза и тенектеплаза (Метилизе).

Стрептокиназа представляет собой белок бета-гемолитического стрептококка группы С, образующий в крови комплекс с плазминогеном, который вызывает активацию плазминогена с образованием плазмина, разрушающего фибрин тромба. Стрептокиназа активирует не только плазминоген, связанный с тромбом, но и циркулирующий, в связи с чем при ее введении развивается системная гипокоагуляция. Наиболее крупные исследования эффективности стрептокиназы - GISSI-1 [9] и ISIS-2 [10] - продемонстрировали снижение риска смерти на 17,6% к 3-й неделе и на 23% к 5-й неделе ИМ соответственно.

Стандартный режим введения стрептокиназы - 1 500 000 ЕД за 60 минут; убедительных данных о наличии преимуществ ускоренных схем введения стрептокиназы (за 30 мин.) в настоящее время не получено.

Основным недостатком стрептокиназы являются ее антигенные свойства. С ними могут быть связаны как аллергические реакции, так и развитие гипотонии, а также снижение эффективности препарата после его предшествующего применения. В связи с этим, предшествующее применение стрептокиназы более 5 дней назад рассматривается, как относительное противопоказание к ее повторному назначению [5], что может значительно затруднять терапию рецидивирующего и повторного ОИМспST.

Серьезной проблемой представляется значительное (до 80%) различие тромболитической активности препаратов стрептокиназы, а также степени их очистки и строения молекулы в зависимости от их производителя [11], что делает менее

Таблица 1. Модели оценки риска внутричерепных геморрагий [5]

Факторы риска*	Simoons	ССР	InTIME
Возраст	> 65 лет = 1 балл	75 лет и > = 1 балл	75 лет и > = 1 балл
Вес	70 кг и < = 1 балл	65 кг и < (женщины) = 1 балл 80 кг и < (мужчины) = 1 балл	67 кг и < = 1 балл
Гипертензия при поступлении	САД: 170 мм рт. ст. и более = 1 балл ДАД: 95 мм рт. ст. и более = 1 балл САД+ДАД выше нормы = 1 балл	САД: 160 мм рт. ст. и более = 1 балл	САД: 160 мм рт. ст. и более = 1 балл
Препарат			
• Ретеплаза	1 балл	1 балл	-
• Ланотеплаза	-	-	1 балл
Женский пол	-	1 балл	-
Негроидная раса	-	1 балл	1 балл
Инсульт в анамнезе	-	1 балл	1 балл
Применение нифедипина	-	-	1 балл
Избыточная антикоагуляция	-	1 балл	-

Примечание: САД = систолическое АД; ДАД = диастолическое АД.

* Для интерпретации суммы баллов по каждой модели см. рис. 1.

надежными препаратами, произведенные в странах с отсутствием строгой системы сертификации качества.

Альтеплаза (Актилизе), или тканевой активатор плазминогена, обладает более выраженной фибринспецифичностью, не имеет антигенных свойств, в связи с чем она значительно реже вызывает развитие аллергических реакций и может вводиться повторно. Применение альтеплазы в режиме ускоренного введения по сравнению со стрептокиназой, по данным исследований TIMI I и GUSTO-1, сопровождается более частым достижением реперфузии инфаркт-связанной артерии и снижением смертности, особенно у пациентов моложе 75 лет, с передним ИМ и при введении препарата в течение первых 4 часов после появления симптомов [12,13]. Лечение 1000 пациентов альтеплазой вместо стрептокиназы позволяет предотвратить 10 смертей в течение последующих 12 месяцев [13].

Общепринятая схема применения альтеплазы, продемонстрировавшая преимущество перед стрептокиназой, рассчитана на 90 мин. и предусматривает болюсное введение 15 мг

препарата за 1-2 минуты с последующей инфузией в дозе 0,75 мг/кг (но не более 50 мг) за 30 мин. и в дозе 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) в течение последующих 60 мин. Для предупреждения реокклюзии коронарной артерии применение альтеплазы должно сочетаться с введением нефракционированного гепарина (НФГ) в виде болюса 60 ЕД/кг (но не более 4000 ЕД) с последующей в/в инфузией в начальной дозе 12 ЕД/кг/час (но не более 1000 ЕД/час) с коррекцией для увеличения АЧТВ в 1,5-2 раза от контрольного (до 50-70 секунд, класс I C [5]).

Тенектеплаза (Метализе) - это мутантная молекула тканевого активатора плазминогена с более продолжительным периодом полувыведения, в связи с чем возможно болюсное применение препарата, большей фибриноспецифичностью и устойчивостью к действию ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа. При сопоставлении с альтеплазой в исследовании ASSENT-2 [14] тенектеплаза в виде болюса 30-50 мг, в зависимости от массы тела, была столь же эффективной при меньшей частоте геморрагических осложнений. При

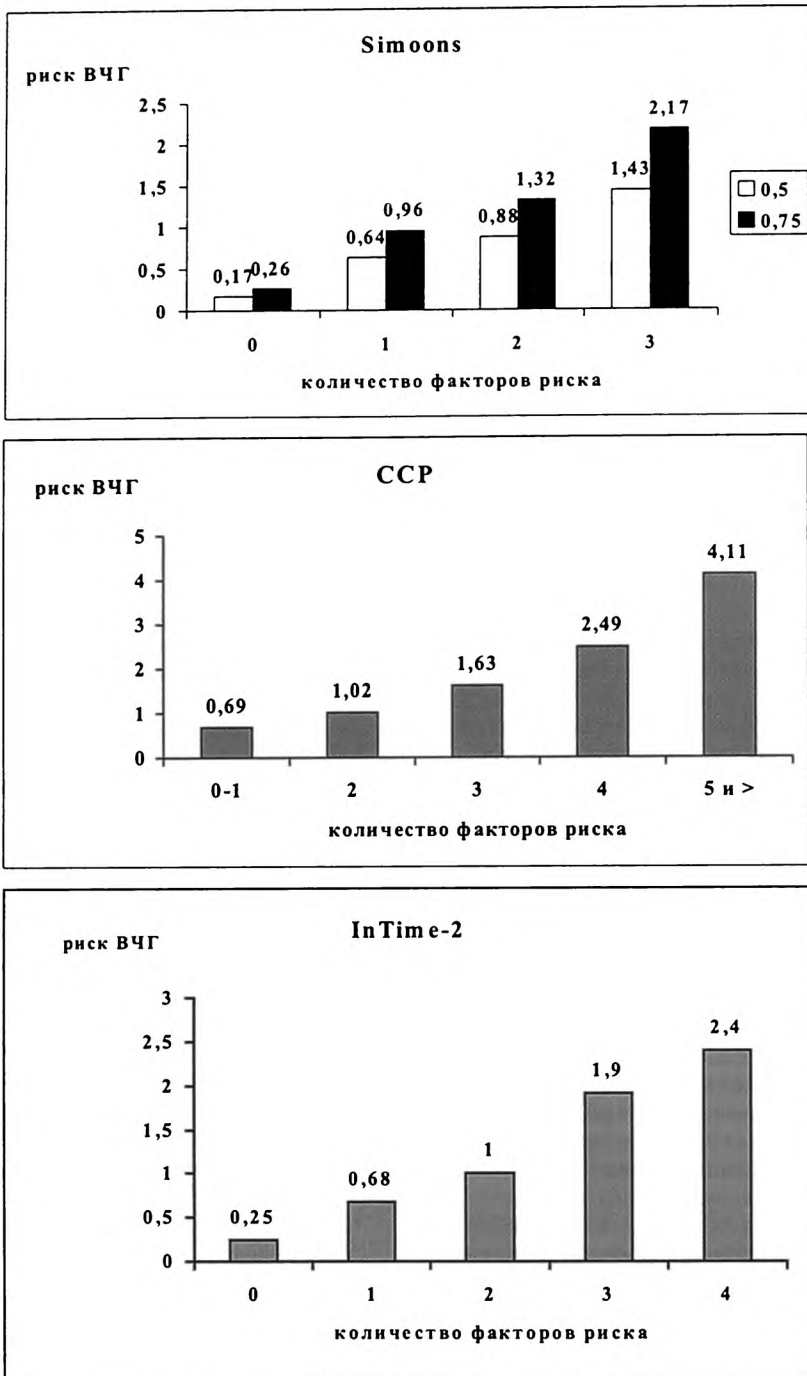


Рисунок 1. Оценка риска внутримозговых геморагий (ВЧГ) при ТЛТ. CCP - Cooperative Cardiovascular Project; In Time-2 - Intravenous nPA for treatment of Infarcted Myocardium Early-2. Количество факторов риска соответствует сумме баллов, определенной на основании критериев, представленных в таблице 1. На шкале Simoons светлыми столбиками отмечен предполагаемый риск внутримозгового кровоизлияния при общем риске этого осложнения в данном стационаре 0,5%, темными столбиками - при общем риске 0,75% [5].

Таблица 2. Противопоказания и предосторожности для применения тромболитика при ИМ с подъемом ST* [7].

<p>Абсолютные противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> · Любое предшествующее внутричерепное кровоизлияние · Данные о наличии структурных поражений церебральных сосудов (например артериовенозных мальформаций) · Данные о наличии злокачественных внутричерепных новообразований (первичных или метастатических) · Ишемический инсульт в течение предшествующих 3 месяцев ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ острого ишемического инсульта в течение последних 3 часов · Подозрение на расслоение аорты · Активное кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструаций) · Значимая закрытая черепно-мозговая или лицевая травма в течение последних 3 месяцев <p>Относительные противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> · Тяжелая хроническая плохо контролируемая гипертензия в анамнезе · Тяжелая неконтролируемая гипертензия при поступлении (САД более 180 мм рт. ст. или ДАД более 110 мм рт. ст.)** · Предшествующий ишемический инсульт давностью более 3 месяцев, деменция в анамнезе или данные о наличии внутричерепной патологии, не отраженной в противопоказаниях · Травматичная или длительная (более 10 мин.) СЛР или крупная операция (в течение предшествующих 3 недель) · Недавнее (в течение последних 2-4 недель) внутреннее кровотечение · Пункции сосудов, не поддающихся компрессии · Для стрептокиназы/антистреплазы: предшествующее применение (более 5 дней назад) или предшествующая аллергическая реакция на эти препараты · Беременность · Активная пептическая язва · Применение антикоагулянтов в настоящий момент: чем выше МНО, тем выше риск кровотечения

Примечание: *Перечень показан как материал для клинического решения и не может быть исчерпывающим или окончательным.

**Может быть абсолютным противопоказанием у пациентов с ИМспST низкого риска (см. раздел 6.3.1.6.3.2 полного текста Рекомендаций ACC/AHA 2004 года).

начале лечения через 4 часа и более после появления симптомов смертность в группе тенектеплазы была достоверно более низкой, чем в группе альтеплазы (7,0% против 9,2% соответственно, $p=0,018$). Возможность однократного болюсного применения упрощает схему терапии, ускоряет начало фибринолитического действия и делает препарат чрезвычайно удобным для проведения догоспитального тромболитика.

Несмотря на то, что в настоящее время целесообразность применения тромболитика для реперфузионной терапии ОИМспST не вызывает сомнений, существуют факторы, значительно ограничивающие его эффективность. Проведение ТЛТ сопровождается достоверным повышением риска геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [15]. Существуют системы расчета риска развития геморрагического инсульта при проведении ТЛТ (Табл. 1 и Рис. 1). Риск расценивается как приемлемый при

уровне $<1\%$ и как высокий при уровне $>1,5\%$. Вероятность развития внутричерепного кровоизлияния более высока при применении фибринспецифических препаратов, поэтому у пациентов старше 75 лет при проведении ТЛТ предпочтительно использование стрептокиназы [16]. В связи с повышенным риском кровотечений существуют противопоказания к проведению ТЛТ, которые ограничивают число пациентов, у которых может быть проведена фармакологическая реперфузия (Табл. 2).

Польза ТЛТ ограничена также отсутствием реперфузии инфаркт-связанной артерии приблизительно в 20 % случаев [12, 17], что ассоциируется с двукратным повышением риска смерти таких пациентов [18], и вероятностью развития реокклюзии артерии у 5-8% пациентов, сопровождающейся увеличением риска смерти в 3 раза [19]. Рассматриваемые ниже методы повышения эффективности ТЛТ с помощью подбора т. н. "реперфузионных коктейлей" представляют собой попытки

увеличить вероятность реперфузии и предотвратить реокклюзию инфаркт-связанной артерии.

Дополнительная антитромботическая терапия при проведении ТЛТ.

Аспирин. После того, как в 1988 году в исследовании ISIS-2 была продемонстрирована высокая эффективность применения сочетанного применения аспирина и стрептокиназы [10] (с двукратным снижением смертности по сравнению с применением каждого из этих препаратов отдельно), комбинация ТЛТ и аспирина при лечении ОИМспST является стандартом [5]. Первая доза аспирина должна составлять от 162 мг (класс I A) до 325 мг (класс I C), поскольку в этой дозе аспирин оказывает быстрое клинически значимое антитромботическое действие, обусловленное немедленным и почти полным угнетением образования тромбосана А₂. Пациент, не принимавший аспирин до развития ИМ должен разжевать его. Рекомендуется применение форм аспирина, не имеющих кишечнорастворимой оболочки, поскольку они быстрее всасываются из полости рта. Препарат, при отсутствии непереносимости, должен быть дан пациенту как можно быстрее, в связи с этим рекомендуется назначение аспирина на догоспитальном этапе лицами, оказывающими неотложную помощь (класс I C), а также диспетчерами службы неотложной помощи при телефонном контакте с пациентом для самостоятельного приема до прибытия СМП (класс IIa C). В дальнейшем рекомендуется непрерывный прием аспирина в дозе 75-162 мг в сутки.

Клопидогрель. В исследовании CLARITY-TIMI 28 [20] плацебо-контролируемое применение клопидогреля, в дополнение к стандартной терапии ОИМспST, включающей аспирин, начиналось с нагрузочной дозы 300 мг одновременно с началом ТЛТ и продолжалось в дозе 75 мг в сутки до проведения КАГ на 2-8 сутки ИМ (в среднем, через 3,5 дня).

Риск окклюзии инфаркт-связанной артерии при проведении КАГ или ее эквивалентов (смерть или рецидив ИМ до проведения КАГ) на фоне приема клопидогреля был на 36% ($p=0,0000036$) ниже, чем в группе плацебо. К 30 дню риск сердечно-сосудистой смерти, рецидива ИМ или рецидива ишемии, требующего экстренной реваскуляризации, на фоне клопидогреля достоверно снизился на 20% ($p=0,03$). Препарат был эффективен вне зависимости от пола, локализации ИМ, типа тромболитического препарата, варианта гепаринотерапии или ее отсутствия. Применение клопидогреля не приводило к увеличению риска крупных и малых крово-

течений, в том числе внутричерепных кровоизлияний и кровотечений, связанных с проведением АКШ.

В исследовании COMMIT/CCS-2 [21] около 46 000 пациентов с подозрением на ИМ, у 49% из которых была проведена ТЛТ, принимали клопидогрель 75 мг/сутки без нагрузочной дозы или плацебо в течение в среднем 16 дней. Применение клопидогреля приводило к небольшому, но высокодостоверному снижению риска смерти на 7% ($2p=0,03$) и сочетанного риска смерти, рецидива ИМ или инсульта на 9% ($2p=0,002$) в течение госпитализации. В отличие от CLARITY, в исследовании COMMIT включали пациентов старше 75 лет, однако и в этом исследовании не было выявлено увеличения риска геморрагических осложнений. Эффект клопидогреля был наиболее выражен при его назначении в течение первых 6 часов после развития ИМ и при его сочетании с ТЛТ.

Таким образом, результаты исследований, дополняя друг друга, делают применение клопидогреля эффективным, простым, безопасным и относительно недорогим (особенно по сравнению с видами антитромботической терапии, которые рассматриваются ниже) способом повышения эффективности ТЛТ. Схема терапии с применением нагрузочной дозы видимому должна использоваться у пациентов моложе 75 лет, в более старшей возрастной группе по соображениям безопасности прием клопидогреля предпочтительно начинать с дозы 75 мг, в обоих случаях - одновременно с ТЛТ.

Блокаторы Пь/Ша рецепторов. Применение этих препаратов в сочетании с полной дозой тромболитика, в виду высокого риска геморрагических осложнений, должно проводиться по индивидуальным показаниям, обычно в связи с проведением вторичного ЧКВ. Сочетание абциксимаба с половинной дозой ретеплазы или тенектеплазы, по данным исследований GUSTO V и ASSENT-3, по сравнению с обычными режимами ТЛТ, сопровождается уменьшением частоты рецидива ИМ и рефрактерной ишемии, но не оказывает достоверного влияния на смертность и ассоциируется с более частым развитием крупных не внутричерепных кровотечений [22, 23], поэтому в настоящее время такой вид комбинированной фармакологической реперфузии, вне связи с ЧКВ, рассматривается скептически (класс Пь В) [5], особенно с учетом высокой стоимости препаратов.

Гепарины. Применение в/в НФГ совместно с фибринспецифическими тромболитиками является стандартом (класс I C), прежде всего потому, что без сопутствующей гепаринотерапии современные режимы введения этих

Таблица 3. Клинические события к 30 дню в исследованиях межгоспитального транспорта пациентов с ОИМспST в инвазивные центры

	PRAGUE-2		DANAMI-2	
	ТЛТ	ЧКВ	ТЛТ	ЧКВ
Пациенты (n)	421	429	782	790
Смерть	10,0	6,2	7,8	6,6
Реинфаркт	3,1	1,4	6,3	1,6*
Инсульт	2,1	0,2*	2,0	1,1
Сочетанная	15,2	8,4*	13,7	8,0*
Спасительное ЧКВ	6,4		1,9	
Любое ЧКВ в течение 30 дней	-		16,5	

Примечание: Частота событий представлена в процентах.

*Различия достигали статистической значимости.

препаратов не исследовались. Сочетание в/в НФГ со стрептокиназой безусловно рекомендуется лишь при наличии высокого риска системных эмболий (обширный или передний ИМ, фибрилляция предсердий, эмболии в анамнезе, наличие тромба в полости ЛЖ, класс I B) [5]. Рутинное сочетание стрептокиназы и в/в НФГ в Рекомендациях АСС/АНА отнесено к классу Ib, поскольку отсутствуют убедительные доказательства эффективности такого режима, полученные при сопоставлении с плацебо при увеличении риска кровотечений [24].

Сочетание ТЛТ и НФГ требует особенно тщательного контроля уровня АЧТВ, поскольку его удлинение на каждые 10 секунд от уровня 60 секунд сопровождается повышением риска кровотечений на 1% [25]. Поддержание адекватных значений АЧТВ представляется сложной задачей даже при использовании специально разработанных алгоритмов коррекции дозы НФГ. В связи с этим использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с предсказуемым антикоагулянтным эффектом, не требующим лабораторного контроля, с возможностью более продолжительного подкожного применения может быть привлекательной альтернативой.

В исследовании ASSENT-3 применение тенектеплазы в сочетании с эноксапарином (в/в болюс 30 мг, затем 1мг/кг 2 раза в сутки до 7 дней) в сравнении с комбинацией ее с НФГ, приводило к достоверному снижению суммарного риска смерти, рецидивов ИМ и рефрактерной стенокардии в стационаре, преимущественно за счет двух последних компонентов комбинированной конечной точки, при

этом не было отмечено значимого увеличения риска крупных кровотечений [23]. В то же время, при длительном наблюдении, частота смерти и повторного ИМ увеличивалась, что приводило к исчезновению различий между группами через 1 год [26]. Кроме того, в исследовании ASSENT-3 PLUS при догоспитальном назначении аналогичных режимов ТЛТ была отмечена достоверно более высокая частота внутричерепных кровотечений, что, по мнению исследователей, связано с включением большого числа пациентов старше 75 лет, с низкой массой тела, а также женщин, у которых риск развития геморрагических осложнений при назначении стандартного режима эноксапарина более высок [27]. В связи с этим Рекомендации АСС/АНА допускают применение НМГ в качестве альтернативы НФГ при ТЛТ у пациентов моложе 75 лет без признаков значимой почечной дисфункции, относят эту комбинацию к классу Ib (вмешательство возможно, но нецелесообразно); в качестве наиболее изученного режима такой терапии указывается сочетание эноксапарина и тенектеплазы по схеме ASSENT-3.

В январе 2005 года были опубликованы результаты крупного исследования CREATE [28], в котором 15 570 пациентов с ОИМспST в дополнение к ТЛТ, проводившейся более чем в 90% случаев нефибринспецифическими тромболитиками, получали НМГ ревиварин с коррекцией по весу или плацебо. Наряду с уменьшением сочетанного риска смерти, рецидива ИМ и инсульта в группе НМГ на 13% ($p = 0,005$), при достоверном снижении смертности в течение 30 дней, было выявлено лишь незначительное и недостоверное

увеличение риска крупных кровотечений. Помимо доказательства эффективности комбинации стрептокиназы и, по крайней мере, одного НМГ, результаты CREATE позволяют надеяться на благоприятные в отношении безопасности результаты продолжающегося исследования EXTRACT-TIMI 25, в котором изучается эффективность эноксапарина (доза которого у пациентов 75 лет и старше должна быть подобрана по весу) в сравнении с в/в НФГ у пациентов, получающих ТЛТ стрептокиназой, альтеплазой, ретеплазой и тенектеплазой.

При наличии в анамнезе гепарин-индуцируемой тромбоцитопении, в качестве возможной альтернативы гепаринам у пациентов, которым проводится ТЛТ стрептокиназой, можно рассматривать применение прямого ингибитора тромбина бивалирудина, продемонстрировавшего меньшую частоту госпитальных рецидивов ИМ при сопоставимом риске смерти и умеренном повышении риска кровотечений по сравнению с НФГ в исследовании HERO-2 [29] (класс IIa B).

Первичное ЧКВ

Основным фактором, ограничивающим эффективность ТЛТ при ОИМспСТ, представляется зависимость ее результатов, в том числе, вероятности растворения тромба, от времени, прошедшего с момента появления симптомов [6, 30]. В то же время, возможность восстановления проходимости инфаркт-связанной артерии и клинические исходы в значительно меньшей степени зависят от продолжительности симптомов у пациентов, которым проводится ЧКВ, особенно при продолжительности симптомов более 2-3 часов [31, 32]. Мета-анализ 23 исследований, в которых оценивалась эффективность первичного (т.е., проведенного без предшествующего введения тромболитических препаратов) ЧКВ в сравнении с ТЛТ у пациентов с ОИМспСТ, продемонстрировал достоверно меньший риск смерти, рецидивов ИМ, рецидивирующей ишемии, геморрагических инсультов в группе ЧКВ как при кратковременном, так и при длительном наблюдении [33]. Наибольшее преимущество механической реперфузии перед ТЛТ в отношении снижения риска смерти наблюдается у пациентов высокого риска, в частности, у пациентов с кардиогенным шоком [34].

В связи с этим первичное ЧКВ, если оно доступно немедленно и проводится опытным оператором (более 75 любых процедур ЧКВ в течение года), рассматривается как реперфузионная стратегия выбора у всех пациентов с ОИМспСТ, поступивших в течение 12 часов после появления симптомов (класс I A) [5, 35].

Вмешательство должно быть проведено так быстро, насколько это возможно, с целевым временем "дверь-баллон" или "медицинский контакт-баллон" не более 90 минут (класс I B). Особо оговаривается необходимость проведения первичного ЧКВ пациентам с кардиогенным шоком, особенно моложе 75 лет, (класс I A) и отеком легких (класс I B). При наличии проявлений тяжелой сердечной недостаточности, гемодинамической и/или электрической нестабильности, персистирующих симптомов ишемии рекомендуется проведение первичного ЧКВ пациентам, у которых с момента появления симптомов прошло от 12 до 24 часов (класс IIa C).

Первичное ЧКВ является единственным способом проведения реперфузии у пациентов с ОИМспСТ с противопоказаниями к ТЛТ, поступивших в течение 12 часов от появления симптомов, а при наличии гемодинамической и/или электрической нестабильности или симптомов ишемии - и при более позднем поступлении (класс IC).

Согласно Рекомендациям ACC/ANA [5], условием проведения первичного ЧКВ в данной клинике является наличие кардиохирургической поддержки. Возможность вмешательства в стационарах без кардиохирургической поддержки относится к классу IIb и обуславливается наличием утвержденного плана быстрой транспортировки в кардиохирургическую операционную близлежащего стационара. Необходимость кардиохирургической поддержки обосновывается вероятностью развития осложнений, связанных с катетеризацией или ЧКВ, требующих неотложного проведения АКШ. В то же время, частота развития этих осложнений невелика. В исследовании PAMI-2 неотложное АКШ было проведено всего у 8 (0,8%) пациентов, в том числе лишь в половине случаев оно было связано с неудачей или осложнениями ЧКВ [36].

Возможность безопасного и эффективного проведения первичного ЧКВ при отсутствии кардиохирургической поддержки была продемонстрирована в исследовании C-PORT [37], в котором пациенты с ОИМспСТ (n=451) были рандомизированы для проведения первичного ЧКВ или ТЛТ альтеплазой в стационарах без кардиохирургической службы и без ранее существовавшей программы проведения ЧКВ. Сочетанная частота смерти, рецидива/повторного ИМ и инсульта в группе первичного ЧКВ была достоверно более низкой как через 6 недель (8,2% против 19%, p=0,003), так и через 6 месяцев (9,9% против 20,4%, p=0,005) после рандомизации. В группе ЧКВ не было отмечено ни одного случая проведения

экстренного АКШ в связи с осложнениями процедуры. Безопасность выполнения первичного ЧКВ в стационаре, находящемся на расстоянии более 80 км от клиники с отделением кардиохирургии, была также показана в исследовании, проведенном клиникой Мейо [38].

Медикаментозное "обеспечение" первичного ЧКВ при ОИМспСТ, согласно Европейским рекомендациям по чрескожным коронарным интервенциям 2005 года [39], предусматривает применение аспирина в стандартных для лечения ОИМспСТ дозах (класс I B) и клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг (класс I C) немедленно после первого медицинского контакта, НФГ (класс I C) с подбором дозы по весу (100 ЕД/кг без блокаторов IIb/IIIa рецепторов и 50-60 ЕД/кг при их применении) или по активированному времени свертывания (АВС, соответственно 250-350 с или 200-250 с) и абиксимаба (класс IIa A), хотя последний, как и другие представители группы блокаторов IIb/IIIa рецепторов, применяется нечасто в связи с высокой стоимостью.

Даже в странах с высоким уровнем развития инвазивной кардиологии возможными преимуществами первичного ЧКВ могут воспользоваться далеко не все пациенты. Возможность проведения ЧКВ имеют лишь 25% клиник США и менее 10% клиник Европы [40]. Поэтому большой интерес представляет возможность межгоспитального транспорта пациентов с ОИМспСТ для проведения первичного ЧКВ.

Наиболее крупными исследованиями, в которых изучались эффективность и безопасность такого подхода в сравнении с тромболитисом в первичном госпитале, являются PRAGUE-2 [41] и DANAMI-2 [42]. Результаты этих исследований представлены в таблице 3. Стратегия транспортировки для проведения первичного ЧКВ ассоциировалась с достоверно меньшим риском неблагоприятных исходов (смерти от всех причин в PRAGUE-2 и суммы смерти, рецидивов ИМ и инвалидирующих инсультов в DANAMI-2) в течение 30 дней. Расстояние между первичным госпиталем и инвазивным центром составляло от 3 до 150 км, среднее время от рандомизации до ЧКВ и время транспортировки в PRAGUE-2 - 94 мин. и 48 мин., в DANAMI-2 - 90 мин. и 32 мин. соответственно. На основании этих данных Рекомендации ACC/АНА признают возможность межгоспитальной транспортировки пациентов с ОИМспСТ для проведения первичного ЧКВ при условии, что время от поступления в первичный госпиталь до раздувания баллона в инвазивном центре не будет превышать 90 минут [5].

Исследования, в которых были продемонстрированы преимущества первичного ЧКВ перед ТЛТ у пациентов с ОИМспСТ, имеют ряд ограничений: открытый дизайн, проведение большинства исследований в центрах с опытным персоналом и оптимальной организацией работы, применение при тромболитисе в качестве антитромбина НФГ, в то время, как применение НМГ и бивалирудина ассоциируется с меньшей частотой рецидивов ИМ [23, 29]. При сопоставлении с ТЛТ альтеплазой и исключении из анализа результатов исследования SHOCK преимущество первичного ЧКВ в отношении снижения риска смерти было недостоверным (5,5% против 6,7% в группе ТЛТ, $p=0,081$) [43]. В то же время, в этих исследованиях недооценен и потенциал ЧКВ, поскольку частота применения стентов, блокаторов IIb/IIIa рецепторов и адекватной нагрузочной дозы клопидогреля была невысокой. Однако самым существенным недостатком исследований первичного ЧКВ стала сложность воспроизведения их результатов, прежде всего временных параметров, в реальной клинической практике.

По мнению авторов Рекомендаций ACC/АНА, "существует серьезное и обоснованное опасение, что рутинное стремление к проведению первичного ЧКВ пациентам с ИМспСТ приведет к неприемлемым задержкам при достижении реперфузии у значительного числа пациентов" [5]. Хотя результаты механической реперфузии, в отличие от фармакологической, в меньшей степени зависят от времени ее проведения [31, 32], данные последних исследований свидетельствуют о наличии четкого увеличения смертности в ближайшем и отдаленном периодах по мере увеличения времени от появления симптомов до вмешательства [44, 45]. Если время "дверь-баллон" превышает ожидаемое время "дверь-игла" более, чем на 60 минут, то даже в рандомизированных исследованиях первичное ЧКВ теряет преимущество перед ТЛТ фибринспецифическими препаратами [43].

В еще большей степени выражено различие между условиями рандомизированных исследований и реальной клинической практикой при транспортировке пациентов в инвазивные центры. Основная особенность исследований PRAGUE-2 и DANAMI-2, позволившая значительно сократить временные потери на всех этапах транспортировки, заключалась в том, что сам по себе факт участия в исследовании заставлял персонал первичных и инвазивных центров работать "в одной команде", что, в частности, позволяло заблаговременно подготовить катетериза-

ционную лабораторию [46]. В условиях же реальной клинической практики, согласно данным 3 и 4 Национальных регистров ИМ США, только у 4,2% пациентов, транспортированных для проведения первичного ЧКВ, время "дверь первичного госпиталя-баллон в инвазивном центре" не превышало 90 минут, т. е., соответствовало рекомендованному нормативу; среднее же значение этого показателя составило 180 минут [47].

Таким образом, преимущество первичного ЧКВ пред ТЛТ может быть легко утрачено вследствие организационных и транспортных трудностей.

Рациональный выбор стратегии

По мнению экспертов АНА, на основании существующих литературных данных невозможно определенно сказать, что тот или иной подход к реперфузии имеет преимущество у всех пациентов во всех клинических ситуациях в любое время дня. Так или иначе, у всех пациентов с ОИМспСТ после контакта с медицинской системой должна быть проведена немедленная оценка показаний к реперфузионной терапии и должно быть немедленно начато выполнение выбранной реперфузионной стратегии (класс I A). При выборе варианта этой стратегии рекомендуется следующая последовательность действий [5]:

ШАГ 1: Оценить время и риск

- Время с момента появления симптомов
- Риск ИМспСТ
- Риск ТЛТ
- Время, необходимое для транспортировки в квалифицированную рентгенохирургическую лабораторию.

ШАГ 2: Определить, какая стратегия (ТЛТ или инвазивная) предпочтительна

Если время с момента появления симптомов менее 3 часов и инвазивная стратегия может выполняться без задержки, обе стратегии в равной степени предпочтительны.

Тромболизис в целом более предпочтителен, если:

- Поступление раннее (3 часа или менее от появления симптомов), а проведение инвазивной стратегии требует дополнительного времени (класс I B, см. выше)
- Инвазивная стратегия не может использоваться
 - Катетеризационная лаборатория занята/недоступна
 - Затруднен сосудистый доступ
 - Задержка инвазивной стратегии
 - Длительная транспортировка
 - Время ("дверь-баллон") минус ("дверь-игла") более 1 часа (применимо к фибринолитическим препаратам, класс I B)

- Время "медицинский контакт-баллон" или "дверь-баллон" более 90 мин. (класс I B)

Инвазивная стратегия в целом более предпочтительна, если:

- Доступна квалифицированная рентгенохирургическая лаборатория с хирургической поддержкой (или без - см. результаты C-PORT [37]).

- Время "медицинский контакт-баллон" или "дверь-баллон" менее 90 мин. (класс I B)

- Время ("дверь-баллон") - ("дверь-игла") менее 1 часа (применимо к фибринолитическим препаратам, класс I B)

- Высокий риск ИМспСТ
- Кардиогенный шок (класс I A)
- Класс Killip 3 (класс I B)
- Противопоказания для ТЛТ, включая высокий риск кровотечений и внутричерепного кровоизлияния

- Позднее поступление
- Время от появления симптомов - более 3 часов (класс I B)

- Диагноз ИМспСТ вызывает сомнения

Следует помнить, что основным фактором, определяющим прогноз пациента с ОИМспСТ является время проведения реперфузии [48], поэтому все усилия должны быть приложены к тому, чтобы за счет быстрого распознавания, рациональной транспортировки и раннего начала лечения ограничить укаждого отдельного пациента время "дверь-игла" 30 минутами, а время "дверь-баллон" - 90 минутами. Важную роль в достижении цели могут играть обучение населения, возможность проведения догоспитальной ТЛТ, рациональный выбор места госпитализации на основании вышеизложенного алгоритма [5], организация межгоспитального взаимодействия и транспорта [49], исключение необоснованных задержек при поступлении пациентов, в том числе за счет исключения этапа приемного покоя [50]. Благодаря тщательному подходу к решению этих вопросов возможно, например, уменьшение времени "дверь баллон" в среднем до 83 минут (у 82,3% пациентов - 90 мин. и менее) по данным Германского регистра ЧКВ при ИМ (группа ALKK) [51].

В условиях оказания медицинской помощи пациентам с ОИМспСТ, существующих в настоящее время в нашей стране, существуют значительные ограничения возможности проведения первичного ЧКВ. У большинства пациентов, даже при наличии инвазивной кардиологической службы, проводится ТЛТ, а ЧКВ используется, как часть комбинированной реперфузионной стратегии.

Возможны следующие варианты:

1. Уже упоминавшееся "спасительное"

ЧКВ, проведенное в течение 12 часов после неудачного тромболизиса, особенно при наличии кардиогенного шока, ОСН Killip 3 (класс I B), других проявлений гемодинамической нестабильности, электрической нестабильности, персистирующей ишемии (класс I C) [5]. Преимущество "спасительного" ЧКВ косвенно было продемонстрировано в исследовании SARTIM, в котором тенденция к преимуществу догоспитального тромболизиса перед транспортировкой для первичного ЧКВ в значительной степени была обусловлена частым проведением спасительного ЧКВ (26%) в группе ТЛТ [52].

2. Рутинное проведение ЧКВ немедленно (в течение 12 часов) после тромболизиса или его сочетания (обычно в половинной дозе) с блокаторами IIb/IIIa рецепторов - "облегченное" ЧКВ. Поскольку тромболитические препараты устраняют послужившую причиной ИМ "ранимую" бляшку и обусловленный ею стеноз, такая тактика может быть полезной, однако имеющиеся данные ранних рандомизированных исследований не подтверждают преимуществ этого подхода [53, 54], а исследование ASSENT-4 досрочно прекращено в связи с наличием достоверных преимуществ первичного ЧКВ перед подобной стратегией [55]. Однако существуют данные, что наличие кровотока TIMI 3 при поступлении в катетеризационную лабораторию ассоциируется с улучшением выживаемости [56], поэтому для решения вопроса о целесообразности "облегченного" ЧКВ большое значение будут иметь результаты продолжающегося исследования FINESSE. В настоящее время Рекомендации ACC/AHA относят эту стратегию к классу IIb [5].

3. Рутинное ЧКВ в течение суток после успешной ТЛТ. На основании результатов относительно небольших рандомизированных

исследований в Европейских рекомендациях по ЧКВ 2005 года такая тактика относится к классу I A [39], однако эксперты ACC/AHA считают необходимым проведение дополнительных исследований [5]. По нашему мнению, подобный подход выглядит наиболее привлекательным для российских клиник, имеющих инвазивные кардиологические возможности, а его особенности могут быть исследованы в том числе и на их базе.

4. Селективное проведение ЧКВ после ТЛТ при наличии объективных показателей рецидива ИМ (класс I C), спонтанной или провоцируемой ишемии, гемодинамической нестабильности (класс I B), у пациентов с фракцией выброса ЛЖ 40% и менее, ЗСН или серьезными желудочковыми аритмиями, при наличии документированных клинических проявлений сердечной недостаточности во время острого эпизода, даже если при последующем исследовании выявляется сохранная функция ЛЖ (класс IIa C) [5]. Применение этой тактики представляется перспективным в клиниках без инвазивной кардиологической службы для отбора пациентов с целью перевода в инвазивный центр.

В заключение отметим, что, при всем обилии вариантов, правильное и своевременное проведение какой-либо реперфузионной терапии значительно более важно, чем процесс выбора реперфузионной стратегии на основании данных литературы или имеющихся возможностей. Помимо учета вышеизложенных особенностей, преимуществ и недостатков, обязательными условиями успешного применения того или иного подхода представляются профессионализм лиц, оказывающих неотложную помощь, и организационная состоятельность как отдельных клиник, так и системы здравоохранения в целом.

Литература

1. Davies MJ, Woolf N, Robertson W. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J* 1976; 38:659-64.
2. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischaemic cell death. Myocardial infarct size versus duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
3. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361:847-58.
4. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311-22.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:588-636.
6. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348:771-5.
7. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:2686-92.
8. Pedley DK, Bissett K, Connolly EM, Goodman

- CG, Golding I, Pringle TH, et al. Prospective observational cohort study of time saved by prehospital thrombolysis for ST elevation myocardial infarction delivered by paramedics. *BMJ* 2003; 327: 22-26.
9. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI): Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
 10. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
 11. Hermentin P, Cuesta-Linker T, Weisse J, Schmidt K-H, Knorst M, Scheld M, et al. Comparative analysis of the activity and content of different streptokinase preparations. *Eur Heart J* 2005; 26: 933-40.
 12. The TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-6.
 13. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
 14. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
 15. The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2) and the International Study Group. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolysis and antithrombotic treatment. *N Engl J Med* 1992; 327: 1-6.
 16. White H, Van de Werf F. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-46.
 17. The GUSTO Angiographic Investigators. The effect 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: 1615-22.
 18. Dalen JE, Gore JM, Braunwald E, Borer J, Goldberg RJ, Passamani ER, et al. Six- and twelve-month follow-up of the phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. *Am J Cardiol* 1988; 62: 179-85.
 19. Ohman EM, Califf RM, Topol EJ, Candela R, Abbot-Smith C, Ellis S, et al. Consequences of reocclusion after successful reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 82: 781-91.
 20. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89.
 21. Chen Zh. The COMMIT/CCS-2 trial. Presented at the American College of Cardiology Scientific Sessions 2005; Orlando, FL, USA.
 22. The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905-14.
 23. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
 24. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847-60.
 25. Granger C, Hirsch J, Califf RM, Col J, White HD, Betriu A, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 870-8.
 26. Wallentin L. One-year follow-up of the ASSENT-3 trial. Presented at the Congress of the European Society of Cardiology 2002; Berlin, Germany.
 27. Wallentin L. The ASSENT-3 PLUS trial. Presented at Scientific Sessions of the American Heart Association 2002; Chicago, Illinois, USA.
 28. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427-36.
 29. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1855-63.
 30. Zeymer U, Tebbe U, Essen R, Haarmann W, Neuhaus KL, for the ALKK-Study Group. Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. *Am Heart J* 1999; 137: 34-8.
 31. Cannon CP, Gibson MC, Lambrew CT, Shultz DA, Levy D, French WJ, 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: 2941-7.
 32. Brodie BR, Stone GW, Morice MC, Cox DA, Garcia E, Mattos LA, et al. Impotence of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol* 2001; 88: 1085-90.
 33. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
 34. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al for the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341: 625-34.
 35. Montalescot G, Andersen HR, Antoniucci D,

- Betriu A, de Boer MJ, Grip L, et al. Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 37.
36. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Grines L, Boura J, O'Neil WW, et al. Role of cardiac surgery in the hospital phase management of patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1292-6.
37. Aversano T, Aversano LT, Passamani E, Knatterud GL, Terrin ML, Williams DO, et al. Thrombolytic therapy vs primary coronary intervention for myocardial infarction in patients presenting to hospitals without on-site cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1943-51.
38. Singh M, Ting HH, Gersh BJ, Berger PB, Lennon RJ, Holmes DR, et al. Percutaneous coronary intervention for ST-segment and non-ST-segment elevation myocardial infarction at hospitals with and without on-site cardiac surgical capability. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 738-44.
39. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
40. Dauerman H, Sobel B. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalisation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 646-51.
41. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Prague-2 Study. *Eur Heart J* 2003; 24: 94-104.
42. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al for the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 733-42.
43. Melandri G. The obsession with primary angioplasty. *Circulation* 2003; 108: 1620-50.
44. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoortnje JC, Gosselink AT, 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: 991-7.
45. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
46. Kristensen SD, Andersen HR, Thuesen L, Krusell LR, Botker HE, Lassen JF, et al. Should patients with acute ST elevation MI be transferred for primary PCI? *Heart* 2004; 90: 1358-63.
47. Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, Wang Y, Bradley EH, Krumholz HM, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States. National Registry of Myocardial Infarction (NRMII)-3/4 Analysis. *Circulation* 2005; 111: 761-7.
48. Steg PG, Juliard J-M. Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: time, time, and time! *Heart* 2005; 91: 993-4.
49. Olivari Z. Hospital networks for the treatment of acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2005; 6: 459-64.
50. De Luca G, Suryapranata H, de Boer M-J. The Zwolle global experience on primary percutaneous coronary intervention. *Ital Heart J* 2005; 6: 453-8.
51. Zahn R, Vogt A, Zeymer U, Gitt AK, Seidl K, Gottwik M. 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: 1041-6.
52. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorowicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, et al. Primary angioplasty versus prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002; 360: 825-9.
53. The TIMI Research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI II A results. *JAMA* 1988; 260: 2849-58.
54. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbot-Smith CW, Candela RJ, et al. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1987; 317: 581-8.
55. Van de Werf F. The ASSENT-4 trial. Presented at the Congress of the European Society of Cardiology 2005; Stockholm, Sweden.
56. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 636-41.