

Параллели в реперфузионной терапии у больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом: фокус на тенектеплазу

М.Ю.Гиляров, Е.В.Константинова
Региональный сосудистый центр ГКБ №1
им. Н.И.Пирогова, Москва

В статье рассматриваются основные направления реперфузионной терапии в лечении больных с острой ишемией миокарда и головного мозга: медикаментозный – с помощью тромболитических препаратов, механический – с помощью первичных интервенционных вмешательств и комбинация этих методов, и проводятся параллели в истории их развития. Каждый способ реперфузии обсуждается с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся рекомендаций, возможностей реальной клинической практики. Обсуждаются результаты крупных клинических исследований тенектеплазы в плане ее эффективности и безопасности в лечении больных с инфарктом миокарда и пилотные исследования этого препарата в острой сосудистой неврологии. Охарактеризованы особенности применения тенектеплазы в клинической практике, позволяющие проводить тромболитическую терапию у больных с инфарктом миокарда на догоспитальном этапе, что максимально «приближает» реперфузионную терапию к пациенту, а значит, способствует сокращению времени до начала реперфузии. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. Описаны преимущества нового – фармако-инвазивного подхода в лечении больных с инфарктом миокарда и возможные перспективы его применения в лечении больных с ишемическим инсультом. Приводятся и обсуждаются основные результаты крупного исследования STREAM, показавшие, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы и последующим чрескожным коронарным вмешательством позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, в случаях когда прошло не более 3 ч после появления первых симптомов заболевания и нет возможности выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена алтеплазой. Установленные особенности способа применения и необходимость тщательной оценки состояния для исключения противопоказаний для такого метода лечения стимулируют к поиску новых подходов и новых фибринолитических препаратов.

Тенектеплаза представляется вероятной альтернативой алтеплазы в лечении больных с ишемическим инсультом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реперфузия, тромболитическая терапия, тенектеплаза, первичное интервенционное вмешательство, чрескожное коронарное вмешательство, фармако-инвазивный подход, клинические исследования, исследование STREAM.

The Parallels in Reperfusion Therapy in Patients with Myocardial Infarction and Patients with Ischemic Stroke: Focus on Tenecteplase

M.Yu.Gilyarov, E.V.Konstantinova
Regional Vascular Center of City Clinical
Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow

The article considers the main directions of reperfusion therapy in treating patients with acute myocardial and brain ischemia: medical – using thrombolytic agents, mechanical – with the help of the primary interventional procedures and the combination of these methods, and the parallels are drawn in the history of their development. Each mode of reperfusion is discussed in view of its strengths, weaknesses, existing recommendations, the possibility of real clinical practice. The article discusses the results of large clinical trials of tenecteplase in terms of its efficacy and safety in the treatment of patients with myocardial infarction and pilot studies of this medication in acute vascular Neurology. There is a characterization of the features of the use of tenecteplase in clinical practice that allows thrombolytic therapy in patients with myocardial infarction in the prehospital phase that makes reperfusion therapy as close as possible to the patient, and thus helps to reduce the time before the start of reperfusion. The speedy recovery of myocardial and brain perfusion reduces the area of necrosis and improve both immediate and the long-term prognosis. The article discusses the advantages of the new pharmaco-invasive approach in the treatment of patients with myocardial infarction and possible prospects for its use in treating patients with ischemic stroke. The main results of a major study STREAM are presented and discussed, they showed that a combination of early pre-hospital thrombolysis with tenecteplase introduction and subsequent percutaneous coronary intervention allows for an effective myocardial reperfusion in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation on ECG in cases where no more than 3 hours have passed after the onset of symptoms and the primary PCI cannot be performed within 1 hour after the first medical contact. Reperfusion therapy of ischemic stroke currently means predominant conduction of a systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator – alteplase. The established features of the method of application and the need for careful assessment of the state to exclude contraindications for this treatment stimulate the search for new approaches and new fibrinolytic agents. Tenecteplase seems a likely alternative to alteplase in the treatment of patients with ischemic stroke.

Keywords: myocardial infarction, ischemic stroke, reperfusion, thrombolysis, tenecteplase, primary inter-

ventional procedures, percutaneous coronary intervention, pharmaco-invasive approach, clinical trials, STREAM research.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, в частности, инфаркт миокарда и ишемический инсульт, остаются главными причинами смертности и инвалидизации взрослого населения во многих странах, включая РФ [1, 2]. Это свидетельствует о том, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении и профилактике этих заболеваний, существующие на сегодня подходы еще недостаточно эффективны, а их возможности ограничены, что стимулирует их постоянное совершенствование.

Наличие единых факторов риска и некоторых общих этиопатогенетических механизмов развития инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга (например, атеротромбоз соответствующей кровоснабжающей артерии) и существующие подходы к их лечению легли в основу создания Сосудистых центров, осуществляющих оказание медицинской помощи как больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, так и с острым коронарным синдромом. Как отметил в своем выступлении J.P.Broderick в 2004 г.: «Прогресс в лечении острого инсульта вероятнее всего будет следовать теми же путями, что и в кардиологии... Лечение острого ишемического инсульта в 2025 г. будет во многом напоминать лечение инфаркта миокарда» [3]. Невозможно не заметить, что уже сейчас применяются многие общие подходы и одни и те же группы препаратов в лечении и вторичной профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта: антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тромболитическая терапия (ТЛТ). При этом путь развития реперфузионной терапии в острой сосудистой патологии сердца и головного мозга также имеет очевидные параллели. Например, первые работы, в которых ТЛТ впервые была предложена как метод лечения инфаркта миокарда и ишемического инсульта, были независимо опубликованы в 1958 г. [4, 5].

Дальнейшее изучение ТЛТ как метода лечения ишемического инсульта было ограничено долгие годы ввиду невозможности четкой клинической дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением головного мозга и внутримозговым кровоизлиянием, являющимся противопоказанием к проведению тромболитической терапии. В 90-х гг. XX века, когда в клинической практике стали широко использоваться компьютерные томографы и была показана высокая эффективность ТЛТ при инфаркте миокарда, данный метод обрел актуальность и при ишемическом инсульте.

У больных инфарктом миокарда эффективность и безопасность ТЛТ изучались в большом количестве исследований, результаты которых позволили судить о наличии показаний, противопоказаний, оптимальных сроках проведения фибринолиза, преимуществах и недостатках конкретных тромболитических (фибринолитических) препаратов.

Фибринолитики различаются по механизмам действия и селективности воздействия на фибрин. Прямым активатором плазминогена является алтеплаза (рекомбинантный тканевый активатор плазминогена), эффективность и безопасность которой изучалась в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), позволивших рекомендовать ее для лечения больных с инфарктом миокарда с

подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпST) и в лечении больных с ишемическим инсультом [6–12].

Тенектеплаза была создана с применением рекомбинантной ДНК-технологии, как производное алтеплазы, путем замены трех аминокислотных последовательностей в молекуле ДНК. Создание тенектеплазы было обусловлено стремлением получить препарат, сохраняющий достоинства алтеплазы, но имеющий некоторые преимущества при использовании. Полученные структурные особенности молекулы тенектеплазы оказались удачными для безопасности, эффективности и простоты применения препарата.

По сравнению с алтеплазой и другими тромболитиками, тенектеплаза обладает наибольшей специфичностью (селективностью) к фибрину, что потенциально понижает риск геморрагических осложнений. Тенектеплаза более устойчива к влиянию ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), ингибирующая способность которого при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании алтеплазы [13].

Сравнительно больший, чем у алтеплазы, период полувыведения тенектеплазы позволяет применять ее в виде однократного внутривенного болюсного введения, что расширяет возможности для проведения ТЛТ на догоспитальном этапе. Догоспитальный тромболитический максимум приближает реперфузионную терапию к пациенту, а значит, больший объем потенциально жизнеспособной ткани в очаге ишемии может быть спасен.

Время является ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты. В одном из первых исследований, посвященных изучению эффективности догоспитального тромболитического вмешательства, было показано, что при проведении его больным с ИМпST госпитальная смертность составила 3,3%, тогда как при проведении ТЛТ в стационаре – 8%, а при отсутствии реперфузионной терапии – 12,2%. Соответственно однолетняя выживаемость больных составила: 94, 89 и 79% [14].

Догоспитальная ТЛТ у больных с инсультом не проводится, так как до ее начала необходимо выполнить нейровизуализацию и исключить противопоказания к ее проведению. Однако доказанная эффективность ТЛТ при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта позволяет рекомендовать уточнять причину его развития после решения вопроса о проведении реперфузионной терапии.

Быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт или инсультзависимой артерии предотвращает дальнейшее развитие и распространение зоны повреждения и является первоочередной задачей в лечении больного с инфарктом миокарда и больного с ишемическим инсультом. В настоящее время, наряду с медикаментозным методом реперфузии (ТЛТ), существует механический – с помощью первичных интервенционных вмешательств, или та или иная комбинация указанных методов. В каждом конкретном случае врач выбирает оптимальную тактику ведения с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся Рекомендаций, накопленного опыта, возможностей лечебного учреждения и транспортировки больного.

Преимуществами ТЛТ являются простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, большой опыт проведения в реальной клинической практике, возможность ее применения в любом стационаре, а у больных с инфарктом миокарда и на догоспитальном этапе. К недостаткам ТЛТ следует

отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая развитие геморрагического инсульта. У больных с ишемическим инсультом при проведении ТЛТ существует риск развития такого грозного осложнения как симптомная геморрагическая трансформация очага ишемического повреждения головного мозга, нередко приводящего к гибели пациента. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания, особенно у больных с ишемическим инсультом. Необходимо отметить, что ожидаемый эффект ТЛТ удастся достичь не всегда: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80% случаев (в зависимости от используемого препарата) у больных с инфарктом миокарда и 40–60% случаев у больных с ишемическим инсультом. После проведения ТЛТ могут также наблюдаться ранние (в первые сутки – у 5–10% больных) и поздние (у 30% больных) повторные окклюзии коронарных артерий [15]. Частота реокклюзий при проведении ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом к настоящему моменту не определена, но имеются данные, что менее чем у половины больных с инсультом спустя 24 ч после введения фибринолитика имелась полная реканализация в окклюзированном сосуде [16].

Методом выбора механической реперфузии у больных инфарктом миокарда является баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Альтернативой фибринолизису у больных с ишемическим инсультом является механическая тромбо-эмболэкстракция, выполняемая при помощи специальных устройств, позволяющих проводить тромбэктомии, аспирацию или эндоваскулярное разрушение тромба или устанавливать временный эндоваскулярный шунт.

У больных с ишемическим инсультом убедительных данных о наличии преимуществ первичных интервенционных методов по сравнению с ТЛТ с позиций доказательной медицины пока не получено, и системная (внутривенная) ТЛТ является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности (Класс рекомендаций IA) [17–19].

Доказанными преимуществами первичного ЧКВ при развитии ИМпСТ являются более эффективное восстановление проходимости окклюзированной артерии [95–98%], небольшая частота ранних и поздних реокклюзий, меньшая частота геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [15]. Поэтому современные рекомендации определяют первичное ЧКВ методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 ч от начала ИМпСТ, при условии, что оно может быть выполнено в первые 120 мин от момента первого врачебного контакта опытным врачом-ангиохирургом [20, 21].

Однако транспортные, территориальные и другие встречающиеся организационные затруднения не позволяют обеспечить всех пациентов с ИМпСТ первичным ЧКВ. При невозможности выполнения первичного ЧКВ в установленные Рекомендациями сроки, ТЛТ остается методом выбора реперфузионной терапии и должна быть проведена всем пациентам с ИМпСТ в первые 12 ч от начала заболевания (Класс рекомендаций IA) [20, 21].

В нашей стране для проведения фибринолизиса больным с ИМпСТ зарегистрированы следующие фибринолитики: стрептокиназа, алтеплаза, проурокиназа рекомбинантная и тенектеплаза. Эффективность и безопасность тенектеплазы у больных инфарктом миокарда была продемонстрирована в ря-

де PKI: TIMI-10A, TIMI-10B, ASSENT-1, ASSENT-2, ASSENT-3, ASSENT-3-PLUS и др. [22–26]. Их результаты показали, что тенектеплаза не уступала по эффективности алтеплазе, при этом обладая преимуществом по способу введения. Результаты исследования ASSENT-2 показали и другие преимущества тенектеплазы – снижение частоты больших кровотечений и снижение вероятности развития сердечной недостаточности, зарегистрированные в течение года наблюдения.

У больных с ИМпСТ жесткие временные требования начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда обуславливают необходимость применения ТЛТ в тех случаях, когда нет возможности в адекватные сроки провести первичное ЧКВ. Несмотря на существующие сложности, в настоящее время применение ЧКВ становится все более доступным, хотя и не всегда в первые часы заболевания. В связи с этим представляется целесообразным использование обоих методов реперфузии: проведение догоспитального тромболизиса с применением удобной в использовании тенектеплазы (и получив выигрывш во времени) с последующим ЧКВ для достижения стойкого эффекта реперфузии.

Такой подход, получивший название «фармако-инвазивной стратегии» был применен в ряде клинических исследований. В то время как результаты нескольких, сравнительно небольших исследований: CAPITAL-AMI, WEST, GRACIA-2, NORDISTEMI подтвердили эффективность и безопасность фармако-инвазивного подхода в лечении больных с ИМпСТ, результаты крупного исследования ASSENT-4 PCI поставили вопрос о целесообразности такого подхода [27–31]. Последующий анализ и обсуждение полученных во всех указанных исследованиях результатов позволил предполагать, что «краеугольным камнем» успеха фармако-инвазивной стратегии является выбор оптимального интервала времени между введением тромболитика и выполнением ЧКВ у больных после эффективного системного тромболизиса. В перечисленных клинических исследованиях среднее время с момента инъекции тенектеплазы до ЧКВ составило: в исследовании CAPITAL-AMI – 84 мин, GRACIA-2 – 3–12 ч, NORDISTEMI – 163 мин, ASSENT-4 PCI – 104 мин, в исследовании WEST ЧКВ выполнялось в течение первых суток. Среди перечисленных исследований, в которых была показана эффективность фармако-инвазивного подхода, только в исследовании CAPITAL-AMI интервал времени «тромболитис-ЧКВ» был коротким, однако и результаты этого исследования показали снижение только частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии, и отсутствие положительного влияния на летальность, частоту инсультов или больших кровотечений. Полученные данные клинических исследований, и прежде всего ASSENT-4 PCI, позволили рекомендовать проведение ЧКВ не ранее чем через 100 мин после предшествующей ТЛТ.

В связи с отсутствием ответа на вопрос: обеспечивает ли догоспитальный тромболитис в сочетании со своевременным ЧКВ результат для пациента с ИМпСТ, сопоставимый с результатом первичного ЧКВ в ранние сроки заболевания, было организовано и проведено крупное открытое проспективное рандомизированное исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) с участием 1892 пациентов с ИМпСТ (32). В исследование включались пациенты с подъемом сегмента ST

на ЭКГ в течение 3 ч после появления симптомов, которым невозможно было сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. После рандомизации пациенты попадали в одну из двух групп лечения: 1) первичного ЧКВ, 2) догоспитальной ТЛТ с помощью внутривенного болюсного введения тенектеплазы в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем и эноксапаринном. ТЛТ проводилась на догоспитальном этапе в 81% случаев, в остальных – в «неинвазивных» стационарах. Медиана времени от появления симптомов до первого медицинского контакта не различалась в обеих основных группах. Медиана времени от начала симптомов до реперфузии – ТЛТ или ЧКВ составила 100 и 178 мин соответственно. Все больные транспортировались в «инвазивные» стационары с возможностью выполнения ЧКВ. При наличии признаков неэффективного тромболизиса больным второй группы выполняли «спасительное» ЧКВ – в 36,3% случаев. У остальных пациентов коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись через 6–24 ч после введения тенектеплазы, в среднем через 17 ч. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность, или повторный инфаркт миокарда, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 из 939 пациентов (12,4%) в группе ТЛТ и 135 из 943 (14,3%) в группе первичного ЧКВ. В группе ТЛТ возникло больше внутричерепных кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0% по сравнению с 0,2%, $p=0,04$). После того, как 21% запланированных больных были включены в исследование, была принята поправка к Протоколу исследования, согласно которой доза тенектеплазы у больных в возрасте 75 лет и старше была уменьшена наполовину. После коррекции дозы тенектеплазы у пациентов 75 лет и старше частота внутричерепных кровоизлияний в группе ТЛТ составила 0,5% против 0,3%, ($p=0,045$) в группе ЧКВ. Частота внечерепных кровотечений в двух группах лечения не различалась.

Таким образом, результаты исследования STREAM показали, что ранний догоспитальный тромболизис с введением тенектеплазы в сочетании с современными антитромботическими препаратами и последующей своевременной ангиографией и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с ИМПСТ, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. При этом примерно у трети больных имеются показания к «спасительному» ЧКВ. У пожилых пациентов ТЛТ стандартными дозами тенектеплазы в исследовании STREAM ассоциировалась с некоторым увеличением внутричерепных кровотечений по сравнению с первичным ЧКВ, но при коррекции дозы препарата их частота между группами достоверно не различалась.

Как обсуждалось выше, в лечении и вторичной профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта уже сегодня применяются сходные группы препаратов и общие подходы, в том числе можно проследить параллели в развитии реперфузионной терапии. Так, разрабатывается стратегия, при которой ТЛТ у больных с ишемическим инсультом комбинируется с механической тромбэктомией, в том числе в тех случаях, когда окклюзирована магистральная церебральная артерия, а ТЛТ оказалась неэффективной.

Опубликованные в 2013 г. результаты исследования по сравнению двух стратегий реперфузионной терапии у больных с ишемическим инсультом: ТЛТ алтеплазой и ТЛТ тенектеплазой с последующим выполнением эндоваскулярного вмешательства не показали существенных различий между группами по выживаемости и частоте геморрагических осложнений [33]. Однако учитывая противоречивый опыт и сложности исследования фармако-инвазивной стратегии у больных с ИМПСТ, представляется необходимым воздержаться от окончательных выводов до получения результатов других исследований, в частности продолжающегося исследования NORTEST, в котором часть пациентов с ишемическим инсультом проходит «bridging therapy» – внутриартериальный тромболизис с последующей механической эмбоэктомией.

Заключение

В России ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения занимают соответственно первое и второе место в структуре общей смертности, а инсульт остается главной причиной инвалидизации взрослого населения. В связи с этим разработка оптимальных подходов к лечению больных с инфарктом миокарда и больных с ишемическим инсультом является не только медицинской, но и социально значимой задачей.

ТЛТ (несмотря на имеющиеся сложности в применении) остается методом выбора догоспитальной реперфузии и альтернативой ЧКВ при невозможности его выполнения в установленные сроки в лечении больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ и единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

У больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ стремление объединить преимущества во времени, которые предоставляет ТЛТ на догоспитальном этапе и полного, стойкого эффекта реперфузии достигаемых во время ЧКВ привели к созданию фармако-инвазивного подхода. Результаты крупного исследования STREAM показали, что догоспитальный тромболизис в сочетании с последующим ЧКВ обеспечивает сопоставимый результат в сравнении с проведением первичного ЧКВ в ранние сроки заболевания. Первичный тромболизис был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений, примерно у трети больных в группе ТЛТ требовалось проведение «спасительного» ЧКВ.

В настоящий момент фармако-инвазивный подход – оптимальный путь реперфузионной терапии больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при невозможности своевременного выполнения первичного ЧКВ, он включает в себя догоспитальное введение тенектеплазы в сочетании с антиагрегантной терапией и парентеральным введением антикоагулянта и безотлагательную транспортировку больного в «инвазивный» стационар.

Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной ТЛТ рекомбинантной тканевым активатором плазминогена алтеплазой. Имеющиеся сложности при проведении ТЛТ стимулируют поиск новых подходов и разработки новых фибринолитических препаратов. Вероятной альтернативой алтеплазы в лечении больных ишемическим инсультом может стать тенектеплаза.

Литература

1. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. Терапевтический архив. 2013; 4: 4–10.
2. Thrift A.G., Cadilhac D.A., Thayabaranathan T. et al. Global stroke statistics. International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society. 2014; 9 (1): 6–18.
3. Broderick J.P., William M. Feinberg Lecture: Stroke therapy in the year 2025. burden, breakthroughs and barriers to progress Stroke. 2004; 35 (1): 205–11.
4. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. Sherry S. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. Trans Assoc Am Physician. 1958; 71: 287–96.
5. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolytic in cerebral arterial occlusion. JAMA. 1958; 167 (14): 1705–9.
6. Chesebro J.H., Knatterud H., Roberts R. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation. 1987; 76: 142–154.
7. ISIS-3: a randomized comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1992; 339: 753–70.
8. Demchuk A.M., Hill M.D., Barber P.A. et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke. 2005; 36 (10): 2110–5.
9. Fiorelly M., Bastianello S., vonKummer R. et al. Fiorelly M, Bastianello S, von Kummer R. et al.: for the ECASS I Study Group. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort. Stroke. 1999; 30: 2280–2284. Stroke. 1999; 30 (11): 2280–4.
10. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. Stroke. 2006; 37 (4): 973–8.
11. de Los Rtos la Rosa F., Khoury J., Kissela B.M. et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. Stroke. 2012; 43 (6): 1591–5.
12. Picanho M.R., Christensen S., Campbell B.C. et al. Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes. Int J Stroke. 2014; 9 (3): 266–9.
13. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. Pharmacotherapy. 2001; 21 (2): 207–17.
14. Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation. 2004; 110 (14): 1909–15.
15. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. Глава в книге. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы (I) / Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика 2014; 155–382.
16. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. Acute ischemic stroke. Neurology 2009; 72 (10): 915–21.
17. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Dis. 2008; 25 (5): 457–507.
18. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. 2008 Stroke. 2008; 39: 1647–1652.
19. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med. 2013; 368 (10): 914–23. <http://www.nejm.org/toc/nejm/368/10/>.
20. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST segment elevation. Eur Heart J. 2012; 33 (20): 2569–619.
21. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O’Gara P.T., Kushner F.G. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (4): e78–140.
22. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation. 1997; 95 (2): 351–6.
23. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10 B Investigators. Circulation. 1998; 98 (25): 2805–14.
24. Sinnaeve P., Alexander J., Belmans A. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J. 2003; 146 (1): 27–32.
25. 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 (9282): 605–13.
26. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation. 2003; 108 (2): 135–42.
27. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol. 2005; 46 (3): 417–24.
28. Armstrong P.W., 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 (13): 1530–8.
29. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs early routine post-ibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. Eur Heart J. 2007; 28 (8): 949–60.
30. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M. et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). J Am Coll Cardiol. 2010; 55 (2): 102–10.
31. 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-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet. 2006; 367 (9510): 569–78.
32. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. Am Heart J. 2010; 160 (1): 30–35.e1.
33. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013; 368 (10): 893–903.

Сведения об авторах:

Гиляров Михаил Юрьевич – д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры неотложной и профилактической кардиологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Константинова Екатерина Владимировна – д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени акад. А.И. Нестерова л/ф РНИМУ им. Н.И. Пирогова