

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Е.С. Мазур¹, Р.М. Рабинович^{2*}, В.В. Мазур¹, Н.С. Кузнецова¹,
Е.А. Кудряшова², С.В. Веселов¹

¹ Тверской Государственный Медицинский Университет. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

² Областная клиническая больница. 170036, Тверь, Петербургское ш., 105

Цель. Оценить эффективность тромболитического препарата Фортелизин при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике.

Материал и методы. Фортелизин вводился 38 пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с последующей оценкой ЭКГ и коронарного кровотока. Учитывались кровотечения, аллергические реакции и общая летальность.

Результаты. Снижение сегмента ST на 70% через 180 мин было достигнуто у 66% больных, кровотока TIMI 2-3 – у 60% пациентов, частота крупных кровотечений составила 2,6%, аллергические реакции – 0%, общая летальность – 10,5%. В группе неэффективной тромболитической терапии чаще встречались ЭКГ-варианты ишемии 3 градации и визуализировался коллатеральный кровоток.

Заключение. Интегральная эффективность Фортелизина в реальной клинической практике составила 73%. Оклюзия коронарной артерии после тромболитической терапии встречается чаще у пациентов с ишемией 3 градации и наличием коллатерального кровотока.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитический препарат, коронарный кровоток.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):160-165

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-160-165>

The results of use of new native thrombolytic in clinical practice

E.S. Mazur¹, R.M. Rabinovich^{2*}, V.V. Mazur¹, N.S. Kuznetsova¹, E.A. Kudryashova², S.V. Veselov¹

¹Tver State Medical University. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

²Regional Clinic Hospital. Sankt-Peterburgskoe shosse 105, Tver, 170036 Russia

Aim. To assess the efficacy of thrombolytic Fortelyzin in ST elevation myocardial infarction (STEMI) in real clinical practice.

Material and methods. Fortelyzin was administered intravenously to 38 patients with STEMI with follow-up assessment of reperfusion success by ECG and angiographic criteria. Bleedings, anaphylaxis and total mortality were considered.

Results. The ST-segment resolution up to 70% in 180 min was reached in 66% of patients and angiographic effect TIMI 2-3 – in 60% of patients. The major bleeding rate was 2.6%, allergic reactions – 0%, total mortality – 10.5%. Unsuccessful reperfusion was observed more frequently in patients with ECG ischemia of grade 3 and with angiographic visualization of the collateral blood flow.

Conclusion. The general efficacy of Fortelyzin in real clinical practice was 73%. ECG ischemia of grade 3 and the presence of angiographic collateral blood flow predict unsuccessful reperfusion of the infarct-related artery.

Keywords: ST elevation myocardial infarction, fibrinolysis, coronary blood flow.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):160-165

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-160-165>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r_r_m@mail.ru

В настоящее время одним из основных методов лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST является тромболитическая терапия (ТЛТ), эффективность которой в значительной мере зависит от используемых тромболитических средств. На сегодняшний день наиболее изученными тромболитическими препаратами остаются рекомбинантные производные алтеплазы [1], однако даже эти препараты по своим характери-

стикам не соответствуют критериям «идеального» тромболитического средства, чем объясняется активное исследование эффективности и безопасности ряда относительно новых субстанций [2-4].

Развитие фармацевтической промышленности России делает актуальным изучение эффективности нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин – рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы было показано, что частота реперфузии коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (ИМnST) после ТЛТ, проведенной Фортелизином® и алтеплазой, не различалась, и составила в обеих группах по ЭКГ-критериям 85%, а по данным коронароангиографии (КАГ) – 83 и 77%, соответственно. Частота реперфузии 3-й степени по критериям TIMI после введения отечественного тромболитика оказалась выше, чем после алтеплазы, составив 54% против 31% ($p=0,03$) [5].

Сведения об авторах:

Мазур Евгений Станиславович – д.м.н., профессор,

зав. кафедрой госпитальной терапии Тверского ГМУ

Рабинович Роберт Михайлович – к.м.н., зав. кардиологическим

отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии

Тверской областной клинической больницы

Мазур Вера Вячеславовна – д.м.н., доцент, профессор

кафедры госпитальной терапии и профессиональных

болезней Тверского ГМУ

Кузнецова Наталья Сергеевна – аспирант той же кафедры

Кудряшова Елена Александровна – врач кардиолог Тверской

областной клинической больницы

Веселов Сергей Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры

фармакологии и клинической фармакологии Тверского ГМУ

Однако нельзя не отметить, что объем выборки в указанном РКИ был невелик – 54 человека. Кроме того, зная особенности постмаркетинговых исследований, представляется целесообразным оценить эффективность применения отечественного тромболитика в реальной клинической практике в условиях совместной работы инвазивных и неинвазивных стационаров.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность Фортелизина при ИМпСТ при проведении фармакоинвазивной реперфузии в реальной клинической практике и выявить факторы, влияющие на эффективность ТЛТ.

Материал и методы

В постмаркетинговое неэкспериментальное открытое исследование включено 38 пациентов с ИМпСТ, которым проводилась ТЛТ Фортелизином. Контрольная группа отсутствовала.

Критерии включения: возраст от 18 лет; подъем сегмента ST ЭКГ на 0,1 mV в 2 смежных отведениях; возможность начать ТЛТ не позднее 6 час от первых симптомов; невозможность выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в течение 1 час от первого медицинского контакта. Критериями невключения были абсолютные противопоказания к ТЛТ [6].

Тромболитическая терапия проводилась на базе первичных сосудистых центров и Регионального сосудистого центра г. Твери. Изучаемый тромболитический препарат вводили по зарегистрированной госпитальной схеме: 10 мг болюсом, далее 5 мг инфузией в течение 30 мин, при условии возможности перевода пациента в регионарный сосудистый центр (РЦЦ) для проведения КАГ. Всем пациентам вводился гепарин: 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД) болюсом, далее внутривенно в дозе 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). После успешного ЧКВ гепарин отменялся, в остальных случаях его инфузия продолжалась не менее 48 час. Назначение сопутствующей терапии проводилось в соответствии с последними рекомендациям ESC [6].

Эффективность ТЛТ оценивалась по клиническим (купирование болевого синдрома) и ЭКГ-критериям (снижение сегмента ST более 50% и 70% через 90 и 180 мин, соответственно). При отсутствии ЭКГ-признаков эффективности пациенты переводились в РЦЦ немедленно, при эффективной ТЛТ – не позднее 24 час от начала заболевания [6].

После проведения КАГ оценивались ангиографические критерии эффективности ТЛТ (уровень кровотока по критериям группы TIMI, кадровый счет TFC – количество кадров, необходимых для заполнения артерии) [7, 8] и характеристики коллатерального кровотока по Rentrop [9].

Для оценки безопасности препарата учитывались: гипотензия, не связанная с кардиогенным шоком; отек Квинке, бронхоспазм; снижение гемоглобина менее 100 г/л или на 50% от исходного значения; потребность в переливании кровезаменителей; малые, средние и большие кровотечения по критериям GUSTO [10]. Длительность наблюдения составила 30 дней с момента включения в исследование.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 15.0. В качестве описательных статистик для качественных признаков использовались проценты (%), для количественных – средние величины и их стандартные отклонения ($M \pm SD$) в случае нормального распределения, а также медианы (Me), 25-75-й перцентили (при непараметрическом распределении). Для оценки связи качественных признаков применялся критерий χ^2 . Статистическая значимость различий средних значений количественных признаков оценивалась по критерию Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как следует из представленных в табл. 1 данных, средний возраст пациентов соответствовал трудоспособному, количество пациентов преклонного возраста не превышало 10%. До 3/4 исследуемых были мужчинами, ожирение и курение встречалось у каждого третьего пациента, ИБС ранее диагностировалась более чем у половины и сахарный диабет – у 1/4 больных.

Показатели системной гемодинамики в среднем соответствовали нормальным значениям, однако, около 30% пациентов имели признаки острой сердечной недостаточности Killip 2, еще у 10% больных до проведения ТЛТ была диагностирована тяжелая острая сердечная недостаточность с альвеолярным отеком легких и/или кардиогенным шоком Killip 3-4.

Время от появления первых симптомов до введения препарата (боль-игла) варьировало от 114 до 265 мин. Болевой синдром был купирован у 74% пациентов к 90 мин от начала тромболитической терапии.

Анализ первой ЭКГ (табл. 2) выявил преобладание нижних и передних инфарктов над боковыми. Достаточно частой оказалась трансмуральная ишемия 3 градации по классификации Sclarovsky-Birnbaum – до 1/3 пациентов, кроме того, у половины пациентов уже на первой ЭКГ регистрировался патологический Q. После ТЛТ снижение ST на 50% к 90 мин отмечалось менее чем в половине, а к 180 мин – не более чем в 2/3 случаев. Проявления реперфузионного синдрома в виде идиовентрикулярного ритма регистрировались у 42%, в то время как злокачественные тахикардии – менее чем у каждого десятого пациента, и

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	56,7±10,2
65 лет и старше, n (%)	6 (15,8)
75 лет и старше, n (%)	3 (7,9)
Женский пол, n (%)	10 (26)
Масса тела, кг	84,6±12,0
Ожирение, n (%)	12 (32)
Курение, n (%)	15 (39)
Артериальная гипертензия, n (%)	31 (82)
ИБС в анамнезе, n (%)	22 (58)
в т.ч. ИМ, n (%)	7 (18)
Сахарный диабет, n (%)	9 (24)
Систолическое АД, мм рт.ст.	146±28,5
Диастолическое АД, мм рт.ст.	86,0±13,5
ЧСС, мин ⁻¹	79,0±13,3
ЧДД, мин ⁻¹	17,9±1,8
SpO ₂ , %	94,8±13,3
Killip II/III/IV, n (%)	12 (31)/2 (5,3)/2 (5,3)
Боль-Игла, мин	150 [114;265]

Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное
 ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальное давление;
 ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений;
 SpO₂ – сатурация капиллярной крови кислородом

Table 2. ECG before and after thrombolytic therapy

Таблица 2. ЭКГ до и после тромболитической терапии

Параметр	Значение
Локализация ИМ:	
• передний, n (%)	15 (40)
• боковой, n (%)	7 (18)
• задний, n (%)	17 (42)
Максимальный подъем ST, мм	2,68±1,7
Ишемия 3 градации, n (%)	12 (32)
Патологический Q до ТЛТ, n (%)	19 (50)
Снижение сегмента ST:	
• 50% на 90 мин, n (%)	17 (45)
• 70% на 180 мин, n (%)	25 (66)
Реперфузионные нарушения ритма:	
• идиовентрикулярный ритм, n (%)	16 (42)
• желудочковая экстрасистолия, n (%)	34 (90)
• желудочковая тахикардия/фибрилляция, n (%)	3 (7,9)

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
 ИМ – инфаркт миокарда; ТЛТ – тромболитическая терапия

Table 3. Coronary anatomy and angiographic results of thrombolytic therapy

Таблица 3. Коронарная анатомия и ангиографические результаты ТЛТ

Параметр	Значение
Количество выполненных КАГ, n (%)	33 (87)
Инфаркт-связанная артерия:	
• Передняя нисходящая, n (%)	13 (39)
• Правая коронарная, n (%)	13 (39)
• Огибающая, n (%)	6 (18)
• Коронарный шунт, n (%)	1 (3,0)
Достигнутый кровоток по TIMI:	
• 2, n (%)	7 (21)
• 3, n (%)	13 (39)
Коллатерали по Rentrop:	
• 1 градации, n (%)	4 (12)
• 2–3 градации, n (%)	3 (9,1)

только при окклюзированной инфаркт-связанная артерии.

Коронарная анатомия (табл. 3) характеризовалась преимущественно правым типом кровоснабжения, инфаркт-связанными чаще были правая и передняя нисходящая коронарные артерии. Окклюзия ИСА встречалась в 27%, еще в 12% наблюдались субокклюзионные поражения, при этом в 1/5 этих случаев визуализировались удовлетворительно работающие коллатерали (Rentrop 2-3), а на ЭКГ – снижение сегмента ST до изолинии, то есть, была достигнута удовлетворительная перфузия миокарда при отсутствии антеградного кровотока. Ангиографический эффект (TIMI 2-3) был достигнут у 60% пациентов. После получения ангиографических данных коронарная ангиопластика и стентирование были выполнены у 28 (84%) пациентов, из них: удовлетворительный результат был достигнут в 86% случаев, неполный (феномен slow-reflow, дистальная эмболизация) – в 7%, еще в 7% ЧКВ оказались неэффективными.

Использование Фортелизина ассоциировалось с достижением всех критериев эффективности ТЛТ в 21 случае (55%). Частичная эффективность (TIMI 1+снижение ST через 180 мин на 70%+Rentrop 1-3) отмечалась в 7 случаях (18%), а суммарная (интегральная) эффективность – в 28 (73%).

Отмечено 4 летальных исхода, при этом 2 из них – в результате осложнений инфаркта миокарда (кардиогенный шок и наружный разрыв сердца), 1 – в результате геморрагического инсульта у пациентки в возрасте 76 лет (масса тела 75 кг), еще 1 случай – в результате ишемического инсульта на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий. Желудочно-кишечных кровотечений не наблюдалось, в 3 случаях за-

Table 4. Clinical, electrocardiographic and angiographic characteristics depending on the level of the coronary blood flow

Таблица 4. Клинические, электрокардиографические и ангиографические характеристики в зависимости от уровня коронарного кровотока

Параметр	TIMI 2-3 (n=20)	TIMI 0+1 (n=13)
Возраст, лет	55,4±9,3	53,7± 7,7
Мужской пол, n (%)	15 (75)	12 (92)
Масса тела, кг	84,5 ± 10,9	86,7 ± 12,5
Курение, n (%)	9 (45)	6 (46)
ИМ в анамнезе, n (%)	4(20)	3 (23)
Боль-Игла, мин	142 [90;296]	140 [117;240]
ПодъемСТ, мм	2,48± 0,97	3,0 ± 2,59
ЭКГ-ишемия 3 градации, n (%)	3 (15)	7 (54)*
Передняя локализация, n (%)	7 (35)	6 (46)
Коллатерали по Rentrop:		
• 1, n (%)	0 (0)	4 (31)*
• 2-3, n (%)	0 (0)	3 (23)

Данные представлены в виде M±SD или Me [25%; 75%], если не указано иное
 *p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

регистровано развитие анемии 1 степени (гемоглобин >90 г/л) на фоне постпункционных гематом (при бедренном ангиографическом доступе). Аллергические реакции отсутствовали.

В табл. 4 представлена характеристика больных с различным достигнутым уровнем коронарного кровотока. Установлено, что у пациентов в группе с достигнутым уровнем коронарного кровотока TIMI 2-3 на исходной ЭКГ реже регистрировалась ишемия 3 градации (p=0,018), а при выполнении ангиографии не обнаруживались коллатерали (p=0,001). Другие факторы, включенные в анализ, в том числе масса тела, курение и локализация инфаркта не имели взаимосвязи с ангиографическими критериями эффективности ТЛТ.

Обсуждение

Изучение результатов постмаркетинговых исследований представляет определенный интерес с позиции сопоставления данных с предыдущими РКИ. В ходе данного исследования удалось установить, что в реальной клинической практике эффективность препарата Фортелизин оказалась несколько ниже, чем в ранее проведенном РКИ, в котором ЭКГ-признаки реперфузии к 180 мин отмечались у 85% пациентов, а частота достижения кровотока TIMI 2-3 составила 86% [5]. В нашем исследовании клинические критерии эффективности отмечались у 74% пациентов, электрокардиографические – у 66% через 180 мин., а кровоток TIMI 2-3 был достигнут у 60%. Суммарная эффективность препарата составила 73%. В целом безопасность

препарата оказалась приемлемой, не отмечено аллергических реакций, риск крупных кровотечений/геморрагического инсульта составил 2,6%.

При сравнительном анализе исследуемых выборок в данном исследовании и в РКИ не было установлено существенных различий по возрастному-половому составу, массе тела, наличию инфаркта миокарда в анамнезе или по статусу курения. Интервал задержки с проведением ТЛТ оказался значительно меньше (более 90 мин), однако, как известно, время задержки не оказывает значимого эффекта в отношении проходимости инфаркт-связанной артерии [11]. Следовательно, обнаруженные различия эффективности препарата в реальной практике в сравнении с РКИ обусловлены не столько влиянием популяционных факторов или особенностями лечебной тактики, сколько показателями тяжести течения инфаркта миокарда.

В этой связи отдельного обсуждения заслуживают выявленные предикторы неэффективности ТЛТ. В предыдущих работах было установлено, что ЭКГ-проявления ишемии 3 градации ассоциируются с более быстрым распространением зоны некроза и более высоким риском неблагоприятных исходов в сравнении с менее выраженными вариантами [12]. По данным нашего исследования ишемия 3 градации явилась, в первую очередь, предиктором неэффективности ТЛТ, что было подтверждено и ангиографически. Возможно, в данном случае ишемия 3 градации выступает не только показателем глубины поражения миокарда, но и маркером массивного тромбоза коронарной артерии, как это было показано в работах других авторов [13].

К сожалению, нам не удалось оценить феномен большой массы тромба с применением доступной классификации TIMI [14] у пациентов до проведения ТЛТ. Использование в будущих исследованиях дополнительных ангиографических критериев большой массы тромба, таких как значительный диаметр сосуда, протяженный сгусток после введения проводника в коронарную артерию [15] позволит оценить роль величины тромбообразования как предиктора неэффективности ТЛТ.

Что касается более частого выявления коллатерального кровотока при неэффективном тромболитисе, то интерпретация этого факта может носить двоякий характер. Конечно, отсутствие работающих коллатералей при эффективном тромболитисе может объясняться удовлетворительным антеградным кровотоком. В то же время, несмотря на доказанное благоприятное влияние коллатерального кровотока на риск осложнений инфаркта миокарда и прогноз пациентов [16, 17], можно предположить, что наличие коллатералей при неэффективном тромболитисе указывает не только на более длительный стаж атеросклеротической болезни и феномен ишемического прекодиционирования, но и на более тяжелое исходное анатомическое поражение коронарного русла пациентов, включенных в данное исследование, предопределившее в ряде случаев не только неудачу реперфузионной терапии, но и более высокую летальность в сравнении с данными РКИ. Наконец, нельзя исключить и возможный благоприятный потенцирующий эффект проведенной тромболитической терапии в отношении функционирования коллатералей и восстановления в конечном счете перфузии миокарда, что подтверждается еще и снижением сегмента ST на ЭКГ до изолинии даже в отсутствие антеградного кровотока по инфаркт-связанной артерии.

Ограничения исследования

Наше исследование содержит ряд ограничений, характерных для постмаркетинговых испытаний. В первую очередь – отсутствие контрольной группы. Не менее значимыми являются такие факторы, как малая продолжительность наблюдения (до 30 дней) и небольшой объем выборки, в связи с чем оказалась возможной только оценка госпитальной и ранней амбулаторной летальности, а выявление редких побочных эффектов – маловероятным. В то же время отсутствие контроля делает исследуемую выборку однородной и не оказывает влияния на понимание предсказательной ценности ишемии 3 градации на ЭКГ как предиктора неэффек-

тивности тромболитической терапии, а также – роли коллатерального кровотока как маркера не только сохраняющейся окклюзии и более тяжелого атеросклеротического поражения коронарного русла, но и восстановления перфузии миокарда в отсутствие достижения эффективности тромболитиса.

Заключение

При проведении ТЛТ препаратом Фортелизин в реальной клинической практике в рамках фармакоинвазивного подхода при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST интегральная эффективность препарата в отношении восстановления коронарного кровотока и перфузии миокарда составила 73%, общая летальность – 10,5%, частота крупных кровотечений – 2,6%.

Электрокардиографическим предиктором неэффективности ТЛТ изучаемого тромболитика по данным исследования являлась трансмуральная ишемия 3 градации. Проведение коронароангиографии позволило исключить окклюзию инфаркт-связанной артерии, при этом наличие коллатералей 2-3 градации по Rentrop ассоциировалось с достижением удовлетворительной перфузии миокарда, даже в отсутствии антеградного кровотока, что подтверждается данными ЭКГ.

Конфликт интересов. Исследование проведено в рамках НИОКР (регистрационный номер 115052010009). Помощь в публикации статьи оказана ООО СупраГен, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The study was performed as part of R & D (registration number 115 052 010 009). Help to publish of the article provided LLC SupraGen, but it did not affect his own opinion of the authors.

Благодарности

Платонову Дмитрию Юрьевичу, главному внештатному кардиологу Тверской области; Бобкову Владимиру Владимировичу, руководителю РСЦ ГБУЗ ОКБ, главному внештатному сердечно-сосудистому хирургу Тверской области;

Буяновой Елене Владимировне, зав. кардиологическим отделением, ГБУЗ Клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Тверь;

Жукову Николаю Игоревичу, зав. кардиологическим отделением, ГБУЗ Городская клиническая больница №7, г. Тверь.

References / Литература

1. Libby P., Braunwald E. Braunwald's heart disease. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
2. Inoue T., Nishiki R., Kageyama M., et al. Long-term benefits of alteplase before coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2005;95(4):506-8.
3. Vachharajani N., Raymond R., Shyu W., et al. The effects of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects of the plasminogen activator, lanoteplase. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2011;72(5):775-86.
4. Pannell R., Li S., Gurewich V. Highly Effective Fibrinolysis by a Sequential Synergistic Combination of Mini-Dose tPA plus Low-Dose Mutant proUK. *PLOS ONE* 2015;10(3):e0122018.
5. Markin S.S., Semenov A.M., Arzamashev E.V. et al. Fortelyzin in patients with acute myocardial infarction. *Meditsinskiy Akademicheskij Zhurnal* 2012;12(1):80-86 (Маркин С.С.; Семенов А.М.; Арзамашев Е.В. и др. Доклиническое и клиническое исследование фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин. *Медицинский Академический Журнал* 2012;12(1):80-86).
6. Steg P., James S., Atar D., et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2012;33(20):2569-619.
7. Gibson C., Cannon C., Daley W., et al. TIMI Frame Count: A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88.
8. Pérez de Prado A, Fernández-Vázquez F, Cuellas-Ramón J, Gibson C. Coronary Angiography: Beyond Coronary Anatomy. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 2006;59(6):596-608.
9. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips R. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *Journal of the American College of Cardiology* 1985;5(3):587-92.
10. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 1993;329(10):673-82.
11. Lundergan C., Reiner J., McCarthy W., et al. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: the GUSTO-I experience. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;32(3):641-7.
12. Billgren T., Maynard C., Christian T., et al. Grade 3 ischemia on the admission electrocardiogram predicts rapid progression of necrosis over time and less myocardial salvage by primary angioplasty. *Journal of Electrocardiology* 2005;38(3):187-94.
13. Kurt M., Karakas M., Buyukkaya E., et al. Relation of Angiographic Thrombus Burden With Electrocardiographic Grade III Ischemia in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis* 2013;20(1):31-6.
14. Gibson C., de Lemos J., Murphy S., et al. Combination Therapy With Abciximab Reduces Angiographically Evident Thrombus in Acute Myocardial Infarction: A TIMI 14 Substudy. *Circulation* 2001;103(21):2550-4.
15. Yip H., Chen M., Chang H., et al. Angiographic Morphologic Features of Infarct-Related Arteries and Timely Reperfusion in Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2002;122(4):1322-32.
16. Yaylak B., Altintas B., Ede H., et al. Impact of Coronary Collateral Circulation on In-Hospital Death in Patients with Inferior ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Res Pract* 2015;2015:242686.
17. Meier P., Hemingway H., Lansky A., et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *European Heart Journal* 2011;33(5):614-21.

Поступила: 08.04.2016
Принята в печать: 11.04.2016