

## ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Д.П. Семенцов

Отделение кардиореанимации ГКБ №59, Москва

### Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

Д.П. Семенцов

Отделение кардиореанимации ГКБ №59, Москва

Подчеркивается значимость тромболитической терапии как одного из методов восстановления коронарного кровотока у больных с инфарктом миокарда, рассматриваются показания и противопоказания к проведению тромболитической терапии, преимущества и недостатки, а также схемы введения различных тромболитиков, критерии эффективности и возможные осложнения тромболитической терапии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, коронарный кровоток.

**РФК 2007;5:73-78**

### Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction

D.P. Sementsov

Cardio Emergency Unit, City Clinical Hospital №59, Moscow

Importance of thrombolytic therapy for restoration of coronary blood flow in acute myocardial infarction is emphasized. Indications and contraindications, advantages and disadvantages for thrombolysis therapy are discussed. The ways of different thrombolytics implementation, efficacy criteria and possible side effects are also presented.

**Key words:** myocardial infarction, thrombolytic therapy, coronary blood flow

**Rational Pharmacother. Card. 2007;5:73-78**

Основными достижениями медицины второй половины XX века, позволившими снизить госпитальную летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в среднем с 25-30% до 8,4%, явились создание специализированных, оснащенных следящей и реанимационной аппаратурой блоков интенсивной терапии, широкое внедрение с начала 90-х годов тромболитической терапии (ТЛТ) и развитие эндоваскулярных методов лечения [1-3].

В подавляющем большинстве случаев причиной ОИМ служит тромбоз коронарной артерии, возникающий вследствие разрыва "нестабильной" атеросклеротической бляшки и ведущий к полному или частичному прекращению кровотока [4]. Поэтому одним из важнейших этапов лечения острого окклюзирующего коронарного тромбоза является быстрое и полное восстановление коронарного кровотока и обеспечение адекватной перфузии миокарда.

### Преимущества и недостатки методов восстановления коронарного кровотока

Эту задачу можно решить как путем механического восстановления коронарного кровотока с помощью первичной (прямой) транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТЛБКА), так и медикаментозным разрушением коронарного тромба с помощью ТЛТ. Оба эти метода имеют свои преимущества и недостатки.

Преимуществами первичной ТЛБКА являются:

1. полное восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии, что достигается в 90 - 95% случаев, тогда как при ТЛТ это происходит не чаще, чем в 60 - 70% случаев;
2. более редкое развитие рестеноза инфарктсвязанной артерии, постинфарктной стенокардии и рецидива ОИМ;
3. возможность проведения при относительных и абсолютных противопоказаниях к ТЛТ.

Недостатками ТЛБКА, особенно значимыми в условиях отечественного здравоохранения, являются экономические и организационные трудности ее реализации: необходимость специального дорогостоящего высокотехнологичного оборудования и квалифицированного медицинского персонала, способного круглосуточно осуществлять экстренные эндоваскулярные вмешательства больным с острым коронарным синдромом.

Преимуществами ТЛТ являются:

1. простота проведения, возможность восстановления коронарного кровотока в максимально быстрые сроки от начала развития ОИМ, в том числе и бригадами скорой медицинской помощи (СМП);
2. меньшая, по сравнению с ТЛБКА, стоимость тромболитических препаратов, особенно стрептокиназы.

В настоящее время экономическая ситуация в нашей стране не позволяет подавляющему большинству боль-

ных с ОИМ, особенно тем, кто живет вне крупных городов, рассчитывать на эндоваскулярные методы лечения. Поэтому ТЛТ является наиболее практичным методом восстановления коронарного кровотока при ОИМ с подъемом сегмента ST.

## Препараты для тромболитической терапии

Наиболее распространенный препарат для ТЛТ в нашей стране – стрептокиназа (СК) (табл. 1). Основным преимуществом препарата является его относительно невысокая стоимость. К недостаткам относятся антигенность и возможность вызывать анафилактические реакции. Вследствие этого СК не рекомендуется вводить повторно в течение как минимум двух последующих лет.

Этих недостатков лишен фибринспецифический препарат проурокиназа рекомбинантная – отечественная разработка, синтезированная в РКНПК МЗ РФ. Препарат не обладает антигенными свойствами и его можно использовать после лечения СК; его фибринолитическая активность более выражена. Схема введения – 2 млн МЕ болюсом, затем 6 млн МЕ в/в за 60 мин.

В настоящее время в мире широко используются препараты из группы активаторов плазминогена (АП). АП активируют только плазминоген, связанный с фибрином, индуцируя превращение плазминогена в плазмин и расщепляя фибриновый сгусток. Действие препаратов специфично в отношении тромба и вызывает меньшее, по сравнению с СК, истощение системного фибриногена. Особенностью АП является отсутствие антигенности и аллергических реакций, что позволяет применять препараты данной группы повторно, в том числе и после ТЛТ СК.

По данным клинических исследований, эффективность АП несколько выше, чем у СК, однако сниже-

ние летальности при применении АП сопоставимо с таковой при использовании СК (см. табл. 1). Основным недостаток препаратов данной группы – высокая стоимость. На рынке РФ представлены препараты альтеплаза и тенектеплаза. Тенектеплаза вводится в/в однократно болюсом, что является несомненным преимуществом при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе.

## Показания к проведению тромболитической терапии [5]:

1. Повышение сегмента ST более 1 мм в отведениях I и aVL, в 2-х из II, III и aVF, 2-х последовательных отведениях V1 – V6.
2. Время от начала ангинозных болей до 12 ч.
3. Остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса.

## Противопоказания к проведению ТЛТ:

Абсолютные:

1. Геморрагический инсульт в анамнезе.
2. Внутричерепное новообразование (первичная опухоль, метастазы, сосудистая мальформация).
3. Ишемический инсульт в течение 3 мес., исключая острый ишемический инсульт в течение 3 ч.
4. Подозрение на расслоение аорты.
5. Активное кровотечение, геморрагический диатез (за исключением менструаций).
6. Закрытая черепно-мозговая травма или травма лица в течение 3 мес.

## Относительные:

1. Анамнестические указания на высокую и стабильную АГ (АГ).
2. Тяжелая неконтролируемая АГ на момент поступления (систолическое АД более 180 мм.рт.ст. или диа-

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее изученных фибринолитических препаратов [5,6]

| Препарат                                                     | Стрептокиназа                          | Альтеплаза                                                | Ретеплаза                                      | Тенектеплаза                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Доза                                                         | 1,5 млн МЕ, в/в капельно за 30-60 мин. | Болюс в/в 15 мг, затем 50 мг за 30 мин., 35 мг за 60 мин. | 10 Ед за 2 мин. в/в, затем 10 Ед через 30 мин. | Болюс 50 мг в/в (вес ≥90 кг); 45 мг (80-89 кг); 40 мг (70-79 кг); 35 мг (60-69 кг); 30 мг (< 60 кг) |
| Болюсное введение                                            | Нет                                    | Нет                                                       | Да                                             | Да                                                                                                  |
| Антигенные свойства                                          | Да                                     | Нет                                                       | Нет                                            | Нет                                                                                                 |
| Аллергические реакции                                        | Да                                     | Нет                                                       | Нет                                            | Нет                                                                                                 |
| Системное разрушение фибриногена                             | Выраженное                             | Слабое                                                    | Умеренное                                      | Слабое                                                                                              |
| Эффективность через 90 мин (%)                               | ≈50                                    | ≈75                                                       | ≈75                                            | ≈80 (50 мг)                                                                                         |
| Восстановление коронарного кровотока TIMI 3 через 90 мин (%) |                                        | 32                                                        | 54                                             | 60/66 (50 мг)                                                                                       |
| Смертность (%)                                               | 7,3                                    | 7,2                                                       | 7,5                                            | 6,2                                                                                                 |

столическое АД более 110 мм.рт.ст.).

3. Ишемический инсульт давностью более 3 мес., деменция, или наличие внутримозговой патологии, не перечисленные в разделе "абсолютные противопоказания".

4. Травматические или длительные (более 10 мин) реанимационные мероприятия или серьезное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед.

5. Недавнее (в пределах 2-4 нед.) внутреннее кровотечение.

6. Пункция некомпенсируемых сосудов.

7. Для стрептокиназы/анistreплазы: предыдущее (более чем 5 дней назад) введение препарата или аллергическая реакция на их введение.

8. Беременность.

9. Обострение язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки.

10. Прием непрямых антикоагулянтов: чем выше МНО, тем больше риск кровотечения.

### Когда начинать тромболитическую терапию?

Чем раньше от начала ангинозного приступа, тем больше вероятность максимального ограничения очага некроза, сохранения жизнеспособного миокарда, сократительной функции левого желудочка, тем лучше прогноз госпитальной и годичной выживаемости больных с ОИМ с подъемом сегмента ST.

На скорость развития некроза миокарда оказывают влияние многие факторы: степень развития коллатерального коронарного кровотока, прием препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде, периоды частичного восстановления коронарного кровотока в результате спонтанного тромболизиса и т.д. Именно поэтому начатая до 12 ч. от начала ангинозного приступа ТЛТ значительно улучшает прогноз у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST [5].

Тромболитические препараты – одна из групп сердечно-сосудистых средств, имеющих обширную доказательную базу эффективности и безопасности. Эффек-

тивность ТЛТ продемонстрирована в международных рандомизированных клинических исследованиях, включавших более 58 000 пациентов (рис. 1) [7].

Максимальная эффективность ТЛТ ожидается при ее проведении в течение первого, так называемого "золотого часа", и спасает жизнь 65 пациентам на 1000 пролеченных, в первые 6 часов – 35 пациентам и только 10 пациентам при проведении ТЛТ в период от 6 до 12 ч. от начала клинических проявлений ОИМ [8].

Ретроспективный анализ исследования MITI также подтвердил вывод о пользе ранней реперфузии: среди пролеченных до 70 мин. от начала приступа пациентов наблюдалось 7-кратное снижение смертности по сравнению с пациентами, пролеченными позже 70 мин. (8,7% против 1,2%) [9].

В исследовании ASSENT-2 (13 100 пациентов) [6] продемонстрирована зависимость между 1-годовой смертностью и динамикой сегмента ST на 24- и 36-часовых ЭКГ: >70%, 30%-70% и <30% снижение сегмента ST соответствует 5,1%, 8,0% и 9,7% смертности. Показана прогностически значимая взаимосвязь между временем до начала лечения и снижением сегмента ST. Снижение сегмента ST наблюдалось у 55,6% пациентов, пролеченных в период < 2 ч. от возникновения симптомов, у 52,1% больных, пролеченных в период с 2 по 4 ч. и у 43% пациентов, пролеченных между 4 и 6 ч.

Максимально снижение сегмента ST и наименьшая смертность наблюдались во всех группах с наиболее ранним началом ТЛТ [10].

### Критерии эффективности ТЛТ

Как отмечено выше, основные цели реперфузионной терапии включают:

1. максимальное ограничение времени окклюзии коронарной артерии;
2. достижение быстрой и полноценной реперфузии миокарда как на эпикардальном, так и микроциркуляторном уровнях;
3. предупреждение реокклюзии инфарктсвязанной

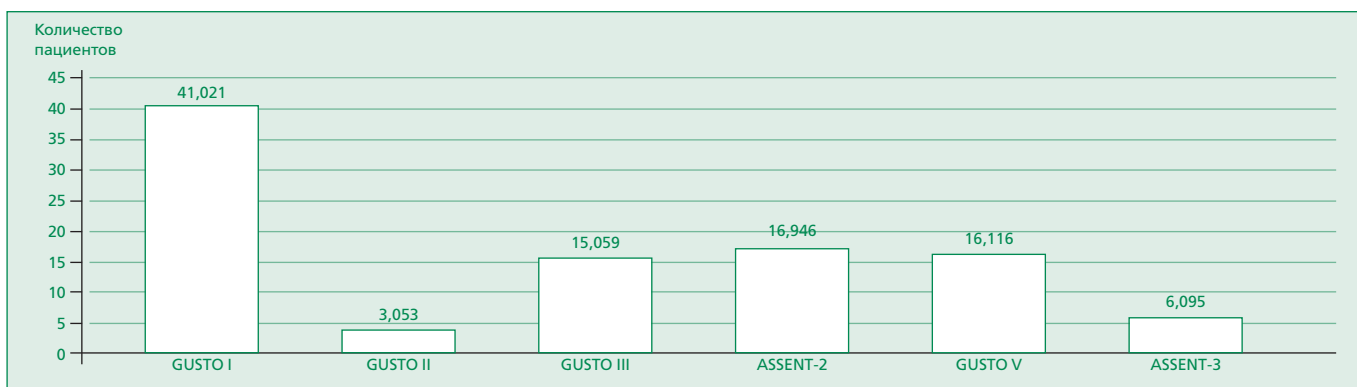


Рисунок 1. Международные исследования эффективности ТЛТ

артерии после успешного фибринолизиса.

Эффективность ТЛТ оценивается с помощью коронароангиографии (КАГ) по критериям TIMI 0-3. Степень проходимости коронарной артерии 0-1 говорит об отсутствии реперфузии, степень 2-3 – о восстановлении проходимости инфарктсвязанной артерии. Критерием эффективности ТЛТ является полноценный коронарный кровоток степени TIMI 3, когда пораженный сосуд заполняется кровью с той же скоростью, что и неповрежденные коронарные артерии.

Однако КАГ не прямо отражает восстановление перфузии миокарда. Наиболее точным и клинически значимым методом оценки восстановления перфузии миокарда после ТЛТ является динамика снижения сегмента ST: чем быстрее происходит снижение сегмента ST к изолинии, тем больше вероятность успешной реперфузии.

С высокой степенью вероятности о реперфузии коронарной артерии можно говорить в том случае, когда в течение первых 60-180 мин. после начала ТЛТ сегмент ST снижается больше чем на 50% в отведении с его исходным максимальным подъемом. Наилучший прогноз в плане ограничения очага некроза, сохранения функции левого желудочка и выживаемости имеют пациенты, у которых через 60-90 мин. снижение сегмента ST превышает 70% [11, 12].

Косвенным признаком реперфузии могут служить реперфузионные аритмии, возникающие при восстановлении кровотока в ишемизированном участке миокарда. Наиболее часто реперфузионные аритмии регистрируются в течение первого часа после восстановления коронарного кровотока (ускоренный идиовентрикулярный ритм, групповая и одиночная желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, реже – фибрилляция желудочков). Считается, что за исключением фибрилляции желудочков, реперфузионные аритмии не требуют специального лечения и проходят самостоятельно.

Восстановление коронарного кровотока косвенно подтверждается значительным, более чем двукратным повышением уровней MB-фракции КФК и тропонинов и купированием ангинозного приступа.

### Сопутствующая терапия

Ацетилсалициловая кислота при отсутствии абсолютных противопоказаний в обязательном порядке применяется при ТЛТ независимо от фибринолитического агента. Несмотря на простоту применения, аспирин является важнейшим компонентом ТЛТ, практически вдвое увеличивающим ее эффективность. Препарат в дозе 162-325 мг дают разжевать сразу после поступления больного в блок кардиореанимации, поддерживающая доза составляет 75-162 мг в сутки. При непе-

реносимости аспирина рекомендуется назначение клопидогреля или тиклопидина [5, 13, 14].

Нефракционированный гепарин (НФГ) применяется при фибринолитической терапии АП. Внутривенное введение гепарина в виде болюса в дозе 60 МЕ/кг начинается одновременно с АП и продолжается в виде инфузии со скоростью 12 МЕ/кг/ч с целью достижения уровня АЧТВ, в 1,5-2 раза превышающего исходный. Длительность инфузии 24-48 ч.

При использовании СК рутинное назначение гепарина неоправданно, за исключением случаев высокого риска системных тромбоэмболических осложнений, например при крупноочаговом переднем ОИМ с тромбозом полости левого желудочка [5].

В последние годы все большую популярность приобретают низкомолекулярные гепарины (НМГ), имеющие сходную с НФГ клиническую эффективность и более предпочтительный фармакокинетический профиль; в исследовании ASSENT-3 получены данные об эффективности и безопасности совместного применения тенектеплазы и эноксапарина у больных с ОИМ [15].

### Осложнения тромболитической терапии

При принятии решения о назначении ТЛТ должны оцениваться как потенциальная польза от лечения, так и риск развития наиболее опасного осложнения ТЛТ – кровотечения. Именно повышенным риском кровотечений объясняется большинство противопоказаний к назначению ТЛТ.

Внутричерепное кровоизлияние (ВМК) – наиболее опасный вариант геморрагических осложнений при ТЛТ. Риск ВМК выше у пациентов старше 65 лет, пациентов с весом менее 70 кг, тяжелой АГ в анамнезе, высоким АД на момент госпитализации и у пациентов, которым ТЛТ проводится фибринолитическими препаратами (альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза) [16, 17].

По данным клинических исследований, традиционно приемлемой считается частота ВМК <1%, неприемлемой – >1,5% [16], именно этот показатель является определяющим в принятии решения о разрешении препарата к широкому применению.

Частота ВМК в поздних клинических исследованиях по ТЛТ несколько выше, чем в ранних исследованиях (0,8-0,9% против 0,7%). Возможное объяснение – в поздних исследованиях увеличилась доля пожилых пациентов и женщин (табл. 2).

В исследовании InTIME-II [23] сравнивались эффективность и безопасность ланотеплазы и "золотого стандарта" группы АП альтеплазы. Клиническая эффективность препаратов оказалась сходной: 30-дневная смертность составляла 6,7% в группе ланотеплазы и 6,6% в группе альтеплазы. Однако частота ВМК в группе ланотеплазы (1,13%) существенно превосходила таковую в группе альтеплазы (0,62%) – этого фак-

Таблица 2. Частота внутримозговых кровоизлияний в клинических исследованиях по ТЛТ [5,6,18 – 23]

| Показатель      | GUSTO-1 | GUSTO-IIb | COBALT                   | GUSTO-III | ASSENT-2 | InTIME-II |
|-----------------|---------|-----------|--------------------------|-----------|----------|-----------|
| Число пациентов | 41 021  | 3473      | 7169                     | 15 059    | 16 949   | 15 078    |
| Средний возраст | 62      | 62.5      | 62.4                     | 63        | 61       |           |
| >75 лет (%)     | 10.5    | 11.8      | 13.0                     | 13.6      | 12.5     |           |
| Женщины (%)     | 25.2    | 22.4      | 23.4                     | 27.4      | 23.1     |           |
| Частота ВМК (%) |         |           |                          |           |          |           |
| Стрептокиназа   | 0.51    | 0.37      |                          |           |          |           |
| Альтеплаза      | 0.7     | 0.72      | болюс 1.12<br>инфуз 0.81 | 0.87      | 0.93     | 0.62      |
| Ретеплаза       |         |           |                          | 0.91      |          |           |
| Тенектеплаза    |         |           |                          |           | 0.94     |           |
| Ланотеплаза     |         |           |                          |           |          | 1.13      |

та оказалось достаточно для прекращения дальнейшего изучения ланотеплазы.

Помимо ВМК, в 1-1,5% случаев могут возникнуть опасные для жизни кровотечения, характеризующиеся снижением гемоглобина до 3-5 г% и/или потребовавшие переливания крови [24]. Именно поэтому своевременный динамический контроль уровней гемоглобина, гематокрита, АЧТВ является обязательным компонентом фибринолитической терапии.

Можно предположить, что СК более безопасна для пациентов старше 75 лет и имеющих массу тела менее 70 кг. Группа АП предпочтительна у пациентов, госпитализированных в ранние (< 4 ч.) сроки после развития ангинозного приступа, у пациентов с большим (передним) инфарктом и у пациентов с низким риском ВМК.

### Неблагоприятные исходы после тромболитической терапии

Предикторы 30-дневной смертности больных после ТЛТ представлены на рис. 2. После успешной реперфузии в течение первых 24 часов повторная окклюзия инфарктсвязанной коронарной артерии возникает в 5-

15% случаев и ассоциируется с 2-3 кратным увеличением смертности [26]. Если на фоне адекватной терапии антикоагулянтами и антиагрегантами имеются признаки коронарной реокклюзии (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив ИМ), необходимо срочное проведение коронарной ангиопластики, позволяющей достоверно улучшить прогноз у данной группы пациентов. ТЛБКА абсолютно показана также в случае неэффективности ТЛТ и при наличии противопоказаний к ее проведению.

### Перспективы тромболитической терапии

Несмотря на все более широкое внедрение эндоваскулярных методов реперфузии миокарда, ТЛТ прочно удерживает свои позиции в лечении ОИМ с подъемом сегмента ST. Основное преимущество фармакологической реперфузии – возможность наиболее раннего восстановления коронарного кровотока.

По данным метаанализа 6-ти рандомизированных исследований, ТЛТ на догоспитальном этапе снижает смертность на 17% [9,27]. Основная возможность повышения эффективности ТЛТ заключается в максимальном уменьшении времени от начала ангинозно-

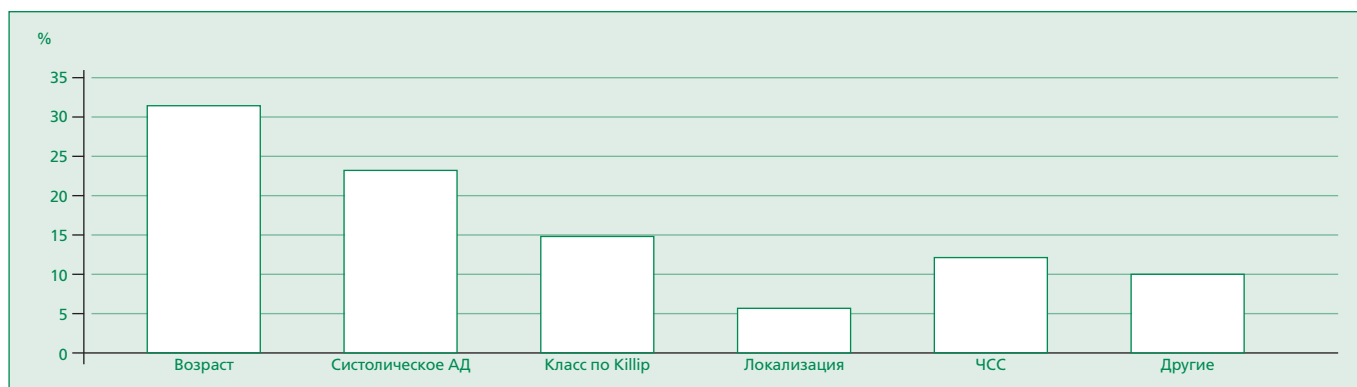


Рисунок 2. Предикторы 30-дневной смертности больных после ТЛТ [25]

го приступа до начала терапии. В идеале, время от первого контакта пациента с врачом до начала ТЛТ не должно превышать 60 мин, а время от поступления больного в стационар до начала ТЛТ – 30 мин [28]. Бригады СМП должны иметь возможность и навыки проведения ТЛТ, располагая тромболитиками для болюсного введения.

Повышению эффективности и безопасности ТЛТ, уменьшению частоты рецидивов ОИМ может способствовать разработка тромболитических препаратов с еще более высокой фибринспецифичностью. Перспективным направлением является использование низких доз фибринолитических препаратов в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами различных фармакологических групп [15,29].

## Литература

- Norris R.M., Caughey D.E., Mercer C.J., Scott P.J. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974;36:786-90.
- De Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M., et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3): 698-706.
- Hasai D., Begar S., Wallentin L., et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patient with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;15:1190-201.
- Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
- The ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-22.
- Welsh R.C., Ornato J., Armstrong P.W. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: A time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003;145:1-8.
- Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
- Weaver W.D., Cerqueira M., Hallstrom A.P., et al. Pre-hospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270(10):1211-6.
- Fu Y., Goodman S., Chang W.C., et al. Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one-year prognosis: insight from the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) trial. *Circulation* 2001;104:2653-9.
- Schroder R., Dissmann R., Bruggemann T., et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):384-91.
- Anderson D.R., White H.D., Ohman M.E., et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO III trial. *Am Heart J* 2002;144:81-8.
- Roux S., Christeller S., Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Fibrinolytic Regimen (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with Enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
- The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-27.
- Mehta S., Eikelboom J.W., Yusuf S. Risk of intracranial hemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356: 449-54.
- Zabel K.M., Granger C.V., Becker R.C., et al. Use of bedside activated partial thromboplastin time monitor to adjust UHF dosing after thrombolysis for acute myocardial infarction: results of GUSTO-I. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1998;136:868-76.
- A clinical trial comparing coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
- The COBALT Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction: the Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1124-30.
- A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
- Mahaffey K.W., Lee K.L., White H.D., et al. Intracranial hemorrhage on the increase and beyond predicted levels: serial results from two large thrombolysis trials (abstract). *Circulation* 1999;100(suppl I):I-182.
- Ferguson J.J. Highlights of the 48th Scientific Sessions of the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:570-5.
- Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. *Сердце* 2002;(1):9-12.
- Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J., et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: Results From an International Trial of 41 021 Patients. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- Califf R.M. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. *Am Heart J* 1999;138(suppl):S12-5.
- Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686-92.
- Armstrong W., Collen D., Antman E. Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;107:2533-7.
- 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.