

Первичная ангиопластика и фармакоинвазивный подход в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме

Глезер М. Г.¹, Асташкин Е. И.²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва;

²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Москва, Россия

Лекция посвящена выбору тактики и правилам реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом ST на электрокардиограмме. Поскольку время реперфузии является критически важным для выживаемости пациентов и сохранения жизнеспособного миокарда, необходима правильная организация оказания помощи и четкое следование рекомендациям при медикаментозных и немедикаментозных вмешательствах. В лекции обоснованы тактика фармакоинвазивного вмешательства, выбор тромболитического агента, представлена информация о показаниях и противопоказаниях к тромболитической терапии, режим дозирования тромболитических средств, других антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, необходимых при реперфузии. Знание современных рекомендаций должно способствовать сокращению времени ише-

мии и случаев необоснованного отказа от эффективных вмешательств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, фармакоинвазивный подход, тромболитическая терапия, тенектеплаза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):94–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-94-103>

Поступила 11/02-2019

Рецензия получена 18/02-2019

Принята к публикации 25/02-2019



Primary angioplasty and pharmaco-invasive strategies in the treatment of ST-elevated myocardial infarction

Glezer M. G.¹, Astashkin E. I.²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Moscow, Russia

The lecture is devoted to the choice of tactics and the rules of reperfusion therapy for ST-elevated myocardial infarction. Since the time of reperfusion is crucial for the survival of these patients and the preservation of a viable myocardium, proper organization of care and strict adherence to the guidelines for drug-induced and non-drug interventions is necessary. The lecture substantiates the tactics of pharmaco-invasive intervention, the choice of thrombolytic agent, provides data on indications and contraindications for thrombolytic therapy, dosing regimen of thrombolytic drugs, other antiplatelet and anticoagulant drugs required for reperfusion. Knowledge of current guidelines should help reduce ischemia time and cases of unjustified refusal to effective interventions.

Key words: myocardial infarction, ST-segment elevation, pharmaco-invasive approach, thrombolytic therapy, tenecteplase.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):94–103
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-2-94-103>

Glezer M. G. ORCID 0000-0002-0995-1924, Astashkin E. I. ORCID 0000-0002-3559-9071.

Received: 11/02-2019 **Revision Received:** 18/02-2019 **Accepted:** 25/02-2019

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМ[↑]ST — ИМ с подъемом сегмента ST, ОР — относительный риск, ОКС — острый коронарный синдром, ОКС[↓]ST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКС[↑]ST — ОКС с подъемом сегмента ST, СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, EARLY-MYO — Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction, STREAM — Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction.

Изучение и современное понимание патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) явилось обоснованием к разработке во многом различающихся подходов к лечению ОКС с подъемом и без

подъема сегмента ST (ОКС[↑]ST и ОКС[↓]ST) на электрокардиограмме (ЭКГ).

При оказании помощи больным медицинским работникам следует руководствоваться Приказом

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 287ast@mail.ru

Тел.: +7 (985) 763-04-20

[Глезер М. Г.* — д. м. н., профессор, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0995-1924, Асташкин Е. И. — д. б. н., профессор кафедры общей патологии и патофизиологии, ORCID: 0000-0002-3559-9071].

Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012г № 918н “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями”, Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС \uparrow ST [1-3]. Подъем сегмента ST, связанный с ишемией, свидетельствует о наличии трансмурального поражения — на всю толщину стенки, и возникает обычно при полной окклюзии одной из магистральных коронарных артерий.

В прогнозе пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМ \uparrow ST) на ЭКГ решающее значение имеет общее время ишемии миокарда, которое складывается из нескольких этапов (таблица 1). Поскольку скорейшее восстановление кровотока является определяющим в исходах пациентов с ОКС \uparrow ST, то мероприятия по организации оказания помощи, главным образом, должны быть направлены на уменьшение общего времени ишемии и времени до реперфузии. Если рассмотреть этапы, из которых складывается общее время ишемии, то нужно понимать, что практически невозможно повлиять на этап I — так называемый бессимптомный период. Однако, начиная со второго этапа, правильная организация и действия являются залогом сокращения времени ишемии. При этом важно увеличивать информированность населения о симптомах заболевания (боль, сжатие, дискомфорт за грудиной) и их эквивалентах (одышка, удушье, аритмия, гипотония), их серьезности и необходимости в скорейшем обращении за медицинской помощью.

Не менее важным является возможность быстрого звонка в службу скорой медицинской помощи (СМП) или службу 112, а также эффективность и результативность беседы обращающегося за помощью с диспетчером СМП (внедрение в работу диспетчеров определенного алгоритма расспроса обращающегося, чтобы заподозрить наличие ОКС, быстрое направление на вызов бригады с соответствующей квалификацией и оснащенностью).

Следующим этапом является время необходимое для прибытия бригады СМП до места вызова и быстрая начальная оценка состояния пациента. В соответствии с современными рекомендациями в течение 10 мин должна быть зарегистрирована и оценена ЭКГ. Это время считают как время первого медицинского контакта. При выявлении подъемов сегмента ST на ЭКГ должно быть быстро принято решение о месте госпитализации пациента, и наиболее правильным решением будет транспортировать больного в центр, имеющий возможность проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Определенным ограничением для транспортировки первой же бригадой СМП в инвазивный центр может быть тяжесть состояния больного (отек легких или кардиогенный шок), которая тре-

бует реанимационной поддержки в условиях стационара. В этом случае больного госпитализируют в ближайший стационар, и решение вопроса о переводе в инвазивный стационар будет принято после стабилизации состояния больного. Если принято решение госпитализировать пациента в инвазивный центр, следует оценить возможность прибытия в течение 90 мин.

При невозможности достичь инвазивного центра в течение рекомендованного времени, должно быть принято решение о выполнении тромболитической терапии (ТЛТ) и последующей транспортировке пациента в инвазивный центр для ЧКВ. Во время транспортировки следует информировать сосудистый центр о госпитализации такого больного, что может сократить время до начала вмешательства в центре, т.к. после госпитализации тоже требуется некоторое время до открытия артерии, связанное с подготовкой операционной, подготовкой больного, со временем налаживания сосудистого доступа, введения катетера и самого вмешательства, направленного на восстановление кровотока. Важную роль отводят правильности организации сосудистого центра — расположение места приема пациента должно быть недалеко от ангиографической лаборатории, блока реанимации и интенсивной терапии.

Оптимально провести стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии (первичное ЧКВ) в течение 60-90 мин после первого медицинского контакта. Особенно важно это для пациентов, обратившихся в ранние сроки заболевания (в первые 2 ч

Таблица 1

Этапы и компоненты общего времени ишемии

Этапы	Компоненты
I.	Бессимптомный период от начала окклюзии коронарной артерии до возникновения симптомов
II.	Время от начала симптомов до приезда в стационар <ul style="list-style-type: none"> — Понимание пациентов серьезности симптомов до звонка в СМП или службу 112 — Звонок в СМП или службу 112 — Приезд СМП на место вызова — Начальная оценка пациента — Регистрация и оценка ЭКГ — Установление диагноза ОКС\uparrowST (время первого медицинского контакта) — Транспортировка в стационар
III.	Время от момента госпитализации до открытия инфаркт-зависимой артерии <ul style="list-style-type: none"> — Активация катетеризационной лаборатории — Подготовка больного — Сосудистый доступ, проведение катетера — Баллонная ангиопластика и установка стента
IV.	Фармакоинвазивная стратегия <ul style="list-style-type: none"> — Приготовление и введение тромболитика — Транспортировка в центр для инвазивного лечения

от начала симптомов) при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда. Вмешательство, выполненное в кратчайшие сроки, улучшает исходы у пациентов по сравнению с более поздним вмешательством. В регистре FAST AMI (French registry on acute ST-elevation myocardial infarction) было показано, что при ЧКВ, произведенном в сроки до 180 мин от начала симптомов, летальность в течение 1 года составила 3,8%, в сроки от 180 до 360 мин — 5,6% и >360 мин — 6,9% [4].

Первичное ЧКВ следует предпочесть ТЛТ, если от первого контакта с медицинским работником до ЧКВ пройдет не >120 мин, а в ранние сроки ИМ↑ST — не >90 мин. Действительно, создание “инфарктной сети” в г. Москве привело к тому, что 98% пациентов доставляются в инвазивные стационары для проведения первичного ЧКВ, и практически не используется ТЛТ; летальность при ИМ снизилась до 6% [5]. Однако в большинстве территорий страны удаленность от инвазивного центра подчас делает невозможным транспортировку больных в центр, оказывающий инвазивную помощь, в указанные сроки. Например, Московская область имеет расстояние с севера на юг 310 км, с запада на восток — 340 км. Так что, даже при наличии 12 сосудистых центров, осуществляющих инвазивную помощь в режиме 24/7/365 и большого числа федеральных, а также частных инвазивных центров, участвующих в программе обязательного медицинского страхования по оказанию помощи больным с ОКС, время прибытия из ряда территорий может превышать рекомендованное время для проведения первичного ЧКВ.

В этих случаях оптимальным является применение фармакоинвазивного подхода.

Суть этого подхода заключается в том, что сначала пациентам проводят ТЛТ, а затем лечение продолжают в инвазивном центре. Это значительно увеличивает вероятность получения больным оптимального лечения. Как показывает опыт некоторых регионов РФ, использование фармакоинвазивного подхода дает положительный результат, снижая летальность от ИМ [6-8].

Однако по данным мониторинга, проводимого МЗ РФ, ТЛТ на догоспитальном этапе проводится далеко не всегда. Частота применения тромболитических препаратов колеблется в разных регионах в широких пределах (от 4% до 55%), составляя в среднем 27% (доклад профессора Чазовой И. Е. на заседании профильной комиссии МЗ РФ ноябрь 2017).

Это может быть связано с несколькими причинами:

- Непонимание важности скорейшего восстановления кровотока;
- Недостаточное владение техникой выполнения ТЛТ;

- Страх возникновения осложнений;
- Предпочтение промежуточной госпитализации для проведения ТЛТ в неинвазивной, но близко расположенной медицинской организации;
- Отсутствие тромболитического препарата у бригад СМП.

В связи с этим целесообразно проводить повторное обучение сотрудников СМП правилам проведения ТЛТ, подчеркивая необходимость дальнейшей госпитализации в инвазивный центр.

Основные современные позиции по выполнению ТЛТ при лечении пациентов с ИМ↑ST

Показания к ТЛТ

Боли ишемического характера, продолжающиеся >30 мин в сочетании с:

- подъемом сегмента ST >1 мм (0,1 мВ) в ≥2 стандартных отведениях (например, II, III, aVF) или >2 мм (0,2 мВ) в двух последовательных грудных отведениях;
- депрессией сегмента ST и увеличение амплитуды зубцов R в отведениях V1-V3 (признаки ИМ нижней стенки левого желудочка). При этом рекомендуют регистрацию дополнительных отведений V7-V9, где подъем сегмента ST ≥0,5 мм, является диагностически значимым. У пациентов с ИМ нижнего отдела рекомендуется регистрировать правые прекардиальные отведения (V3R и V4R), для выявления сопутствующего ИМ правого желудочка;
- впервые выявленной блокадой левой ножки пучка Гиса.

Сроки выполнения ТЛТ

ТЛТ показана до 12 ч от начала симптомов [9, 10], хотя максимальная эффективность ТЛТ проявляется в сроки <6 ч после появления боли. Анализ 45 тыс. случаев ИМ↑ST, проведенный Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group, показал, что ТЛТ, осуществленная от 0 до 6 ч от начала симптомов, сохраняет 30 жизней на 1 тыс. леченных, от 7 до 12 ч — 20 на 1 тыс. леченных и от 13 до 18 часов — 10 на 1 тыс. леченных [11]. Аналогично при анализе 22 рандомизированных исследований (n=50 246) было показано, что ТЛТ в срок от 0 до 1 ч спасает 65 жизней на 1 тыс. леченных, в срок 1-2 ч — 37 жизней, 2-3 ч — 26 жизней, 3-6 ч — 29 жизней, в сроки 6-12 ч — 18 жизней [12].

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола, возраста больного, сопутствующего сахарного диабета, артериального давления (АД), если систолическое АД <180 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений и перенесенных ранее ИМ.

Если начало ТЛТ приходится на первые 2 ч от начала симптомов успех более выражен у пациентов высокого риска, включая лиц пожилого возраста [12, 13].

Таблица 2

Фибринолитические препараты, используемые дозировки и антикоагулянтное сопровождение

Препарат	Дозы	Сопровождение антикоагулянтами
Стрептокиназа	1500000 Ед в/в капельно в течение 60 мин	Можно вводить без гепарина Можно сочетать с гепарином Лучше сочетать с эноксапарином или фундапариноксом
Проурокиназа (Пуrolаза)	2000000 Ед болюс, затем 4000000 Ед 30-60 мин	Можно без гепарина Можно сочетать с гепарином инфузия 48 ч
Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизин)	1. вводится двумя болюсами 10 мг (2 флакона) и через 30 мин — 5 мг (1 флакон). 2. 10 мг (2 флакона) вводится болюсно, 5 мг (1 флакон) дополнительно разводится в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводится инфузионно в течение 30 мин	
Алтеплаза (Актилизе)	При массе тела >65 кг вводят 15 мг в/в струйно, затем 50 мг капельно 30 мин и затем 35 мг капельно 60 мин	Гепарин болюс 4000 Ед Далее инфузия 48 ч 1000 Ед/ч Лучше с эноксапарином 8 сут. или до выписки из стационара или успешного ЧКВ
Тенектеплаза (Метализе)	0, 5 мг/кг в/в струйно >90 кг 10 мл 80-89 кг 9 мл 70-79 кг 8 мл 60-69 кг 7 мл <60 кг 6 мл	Гепарин болюс 4000 Ед Далее инфузия 48 ч 1000 Ед/ч Лучше с эноксапарином 8 сут. или до выписки из стационара или успешного ЧКВ

Примечание: в/в — внутривенно.

Однако ТЛТ может быть проведена и в сроки >12 ч при сохранении болей в груди, хотя ее эффективность снижается.

Если принято решение о фармакоинвазивной стратегии, то в соответствии с Рекомендациями Европейского кардиологического общества 2017г [3] введение тромболитического препарата должно быть начато в течение 10 мин от первого медицинского контакта. Это является новым, очень важным дополнением в новых рекомендациях, направленным на уменьшение времени ишемии и попытку ускорения восстановления коронарного кровотока.

Противопоказания для ТЛТ

С целью обеспечения безопасности ТЛТ необходимо тщательно оценить наличие противопоказаний к проведению ТЛТ:

Абсолютные противопоказания

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес.;
- повреждения центральной нервной системы, или ее новообразования, или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3-х нед.);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего мес.);
- геморрагический диатез;
- расслоение аорты;

- пункция некомпенсируемых сосудов (биопсия печени, спинно-мозговая пункция) в течение предыдущих 24 ч.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес.;
- наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации — систолическое АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >110 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- травматичная или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация;
- введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, >5 сут. назад или известная аллергия на нее;
- беременность и 1-я нед. после родов;
- обострение язвенной болезни;
- прием пероральных антикоагулянтов (для этих пациентов лучше использовать тактику первичного ЧКВ независимо от ожидаемого времени до ЧКВ-опосредованной реперфузии. Введение парентеральных антикоагулянтов проводится также как у пациентов, не получающих антикоагулянты вне зависимости от времени приема последней дозы перорального антикоагулянта).

Препараты, используемые для ТЛТ и их дозирование (таблица 2)

Фибринолитики (тромболитики) вызывают разрушение образовавшихся нитей фибрина; они

способствуют, в основном, рассасыванию свежих, еще не подвергшихся организации, тромбов. В настоящее время используют в основном фибринолитики непрямого действия. Они неактивны при непосредственном действии на нити фибрина, но при введении в организм активируют эндогенную фибринолитическую систему крови (превращают профибринолизин в фибринолизин).

Препараты для ТЛТ делят на неспецифические к фибрину и фибринспецифические.

Стрептокиназа — не прямой активатор плазминогена, получаемый из культуры β -гемолитического стрептококка, относится к так называемым нефибринспецифическим тромболитикам. Она снижает уровень фибриногена в общем кровотоке, а также плазминогена, V и VIII факторов свертывания крови. Стрептокиназа восстанавливает кровоток в ~50% случаев. К недостаткам стрептокиназы относится иммуногенность (выработка антител в ответ на чужеродный белок) и невозможность и даже опасность повторного использования позже 5 сут. от первого введения.

Фибринспецифические препараты, к которым относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) и ее производное (тенектеплаза), а также модифицированная (рекомбинантная) проурокиназа, обладают большим сродством к фибрину тромба. Благодаря этому частота восстановления кровотока возрастает до 70%. Эти препараты не антигенны, что позволяет повторно вводить их в любое время, как только в этом появляется необходимость. Механизм их действия связан с влиянием на активаторы фибринолиза.

Сравнивая между собой такие препараты, как алтеплаза и ее генно-инженерное производное тенектеплаза, следует отметить, что тенектеплаза обладает наиболее высокой фибриноспецифичностью, связываясь с фибриновым компонентом тромба, избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. Тенектеплаза обладает наиболее высокой устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I, она в ~80 раз больше, чем у алтеплазы. Тенектеплаза имеет более длительный период полуэлиминации. Начальное время полуэлиминации тенектеплазы ($T_{1/2\alpha}$) составляет $24 \pm 5,5$ мин, что существенно больше, чем у алтеплазы (4-5 мин). Период полуэлиминации в β -фазе для тенектеплазы составляет 129 ± 87 мин и для алтеплазы ~40 мин.

Согласно всем рекомендациям предпочтительно использовать для ТЛТ фибринспецифические препараты, в связи с чем алтеплаза и тенектеплаза включены во все современные рекомендации по лечению ОКС \uparrow ST [1-3, 14, 15]. Недостаточный опыт применения проурокиназы (Пуролазы)

и рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизина) пока не позволили экспертам включить их в свои рекомендации.

Возможность введения тенектеплазы однократным болюсом позволяет широко использовать препарат именно на догоспитальном этапе оказания помощи. Это очень важный момент, т.к. догоспитальное проведение ТЛТ обеспечивает в 2,5 раза более низкую смертность в сравнении с госпитальной ТЛТ [16].

Дозирование тенектеплазы зависит от массы тела, которую подчас трудно точно установить на догоспитальном этапе у пациента с ИМ. Однако превышение или уменьшение дозы на 1-2 интервала не увеличивает ни частоту смертей, ни частоту внутримозговых кровоизлияний [17].

Одним из важных дополнений в рекомендациях европейского кардиологического общества [3] является изменение режима дозирования тенектеплазы у пожилых людей — у больных ≥ 75 лет следует рассмотреть использование половинной дозы тенектеплазы. Основанием для этого послужили результаты исследования STREAM (Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction) [18], в котором было отмечено, что при использовании полной дозы тенектеплазы геморрагические инсульты были у 3 (7,1%) из 42 пожилых пациентов, 2 из которых оказались фатальными. При введении тенектеплазы в половинной дозе не было геморрагических инсультов у 93 пожилых людей, при этом эффективность, оцененная по разрешению подъема ST, была одинаковой — 63,2% vs 56,0%, так же, как и доля пациентов, потребовавших спасительной ЧКВ — 42,9% vs 44,1%, а первичная комбинированная точка (30-суточная смерть по любой причине, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность и реинфаркты) была даже ниже (24,7%), чем при полной дозе тенектеплазы (31,0%).

У женщин при фармакоинвазивной стратегии смертность и большие неблагоприятные события были вдвое выше, чем у мужчин 9,3% vs 4,9% ($p=0,07$) и 12,9% vs 7,9% ($p=0,09$), однако это связано не столько с полом пациентов, сколько с большим числом факторов риска у женщин, таких как возраст, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, предшествующий инсульт, гипотиреозидизм и др. [19].

Критерии эффективности ТЛТ

Эффект оценивают по ЭКГ через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ. ТЛТ считается эффективной при снижении подъема сегмента ST на ЭКГ на $\geq 50\%$ в отведении, где исходно он был максимально повышен. Такое снижение с высокой степенью вероятности свидетельствует о реперфузии. К косвенным признакам реперфузии относят также появление



МЕТАЛИЗЕ® ДАЙ ЖИЗНИ ШАНС¹



В любом месте и в любых условиях¹

Метализе® (тенектеплаза)

✓ Единственный тромболитик с однократным введением согласно международным рекомендациям²⁻⁶

✓ Высокоспецифичный^{7,8} фибринолитик, удобный для применения в условиях оказания экстренной и неотложной медицинской помощи⁹



1. Danchin N. et al. Impact of Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction on 1-Year Outcome. *Circulation*. 2004;110:1909-1915. 2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. 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-e140. 3. NICE. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. *Clinical guideline* 167. Methods, evidence and recommendations. July 2013. 4. Goodman S.G., Menon V., Cannon C.P. et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* 8th ed. *Chest*. 2008;133:708S-775S. 5. NICE. Guidance on the use of drugs for early thrombolysis in the treatment of acute myocardial infarction. *NICE technology appraisal guidance* 52. October 2002. 6. 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). *Eur Heart J*. 2017; Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. 7. Cannon C.P. 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) 10B Investigators*. *Circulation*. 1998;98:2805-2814. 8. Gibson C.M. et al. Weight-Adjusted Dosing in TNK-Tissue Plasminogen Activator and its Relation to Angiographic Outcomes in the Thrombolysis in Myocardial Infarction 10B Trial. *Am J Cardiol*. 1999;84:976-980. 9. Диагностика и лечение больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: клин. рек. ФГБУ РКНПК и Общество специалистов по неотложной кардиологии по поручению МЗ РФ. *Кардиологический вестник*. 2014;4:5-60. 10. Инструкция по медицинскому применению препарата Метализе (Metalyse), рег. уд. П № 016055/01.

Сокращенная информация по медицинскому применению лекарственного препарата Метализе®
Регистрационный номер: П N016055/01. МНН: тенектеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Показания: тромболитическая терапия (ПТТ) острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания: заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременная терапия пероральными антикоагулянтами, например варфарин натрия (MNO >1,3); заболевания ЦНС в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции почек, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерии или наличие артериальной/венозной порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев. С осторожностью: при назначении МЕТАЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения в следующих случаях: систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; недавно перенесенное кровотечение из желудочно-кишечного или мочеполового тракта (в течение последних 10 дней); недавно выполненная внутримышечная инъекция (в течение последних 2 дней); пожилой возраст (старше 75 лет); низкая масса тела <60 кг; цереброваскулярные заболевания; одновременная терапия антикоагулянтами (применение МЕТАЛИЗЕ может рассматриваться в том случае, если соответствующие значения тестов

антикоагулянтной активности препаратов не превышают верхнюю границу нормы референсного диапазона). Способ применения и дозы: терапия должна быть начата как можно ранее после выявления симптомов. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Объем раствора для введения *необходимой дозы представлен в инструкции по медицинскому применению*. Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Установленный ранее катетер для внутривенного введения только 0,9% раствора натрия хлорида может быть использован для введения МЕТАЛИЗЕ. После введения МЕТАЛИЗЕ катетер необходимо промыть перед дальнейшим его использованием для введения других лекарственных средств. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (в том числе с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Вспомогательная терапия: вспомогательная антиромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим российским и международным рекомендациям. МЕТАЛИЗЕ не совместим с раствором декстрозы. Побочное действие: наиболее часто встречающимся побочным эффектом, связанным с применением МЕТАЛИЗЕ, является кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации, инвалидности или смерти. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: назначение МЕТАЛИЗЕ должен проводить специалист, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. Это не исключает возможность применения МЕТАЛИЗЕ на догоспитальном этапе. Как и другие тромболитические средства, введение МЕТАЛИЗЕ рекомендуется проводить в условиях, когда имеется в наличии стандартное реанимационное оборудование и лекарственные средства. Приготовленный раствор остается стабильным в течение 24 часов при температуре 2-8 °С и в течение 8 часов при температуре 30 °С. Условия хранения: при температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Срок годности: лиофилизат – 2 года, растворитель – 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной информацией, представленной в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044
Регистрационный номер: П N016055/01 от 16.10.2009 г.



Критерии тяжести кровотечений

Критерии группы TIMI	
Большие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрочерепные кровотечения • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 5 г/дл или Ht на $\geq 15\%$ • Тампонада сердца • Смерть от кровотечения
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации) со снижением уровня Hb на ≥ 3 г/дл или Ht на $\geq 10\%$. • Отсутствие видимой потери крови и снижение уровня Hb на ≥ 4 г/дл или Ht на $\geq 2\%$
Минимальные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Любые видимые кровотечения (в т.ч. выявленные с помощью различных методов визуализации), сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%.
Критерии группы GUSTO	
Тяжелые или угрожающие жизни кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Внутрочерепные кровотечения. • Кровотечения, вызывающие нестабильность гемодинамики или требующие вмешательства.
Умеренные кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения, требующие переливания крови, но не приводящие к нарушению гемодинамики.
Легкие кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> • Кровотечения, не удовлетворяющие критериям тяжелых и умеренно тяжелых

Примечание: Hb — гемоглобин, Ht — гематокрит. GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

нарушений ритма: желудочковая экстрасистолия, ускоренный идиовентрикулярный ритм, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, и динамика биохимических маркеров некроза миокарда.

Своевременное начало ТЛТ может прервать развивающийся ИМ (абортное течение ИМ). При этом сохраняется вольтаж зубцов R на ЭКГ, изменения маркеров некроза будут минимальными и по данным эхокардиографии не формируются значимые нарушения локальной сократимости миокарда.

В Канадском регистре абортное течение ИМ отмечено у 16% пациентов с более высокой частотой при тромболитизисе, чем при первичном ЧКВ — 17,0% vs 14,7% ($p=0,15$). Достоверные различия (p для тенденции $<0,001$) получены в первые 4 ч от начала симптомов, особенно при тромболитизисе в течение первого часа от начала симптомов (до 31%). Важно, что и госпитальные исходы (смерть/шок/застойная сердечная недостаточность) были значимо лучше при абортном ИМ — 5,6% vs 13,6% ($p<0,001$); отношение шансов составило 0,22; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,08–0,57 [20].

Позднее близкие данные были опубликованы по результатам многоцентрового исследования STREAM. Показано, что абортный ИМ (снижение ST на $>50\%$ через 90 мин) чаще отмечают при фармакоинвазивной стратегии (11,1%), чем при первичном ЧКВ (6,9%, $p<0,01$). Отчасти это объясняют тем, что при фармакоинвазивной стратегии время до реперфузии значимо меньше, чем при первичном ЧКВ — 100 мин vs 178 мин ($p<0,001$). Важно, что при этом у пациентов с абортным ИМ при фармакоинвазивной стратегии реже отмечалась комбинированная первичная точка смерть + шок +

застойная сердечная недостаточность + повторные ИМ, чем в группе неабортного течения — 5,1% vs 12% ($p=0,038$) [21]. Полагают, что при фармакоинвазивной стратегии формируется больше ИМ с малым размером, чем при первичном ЧКВ [22]. У пациентов, подвергшихся первичному ЧКВ, различий в исходах при абортном и неабортном течении ИМ выявлено не было [21]. Конечно, коронароангиография является наиболее точным прямым методом диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления — оценка степени коронарного кровотока по критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). Наличие кровотока TIMI ≥ 2 служит предиктором развития абортного ИМ при последующем проведении ЧКВ.

Может сложиться ситуация, когда у пациента происходит быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии, что свидетельствует о *спонтанном тромболитизисе*. В этом случае ТЛТ проводить не следует, и необходимо лишь проведение коронароангиографии и ЧКВ.

Возможные осложнения ТЛТ

Наиболее частым осложнением ТЛТ являются кровотечения. Критерии тяжести кровотечений представлены в таблице 3.

Для остановки кровотечений можно использовать механическое сдавливание места кровотечения при наружных кровотечениях. При тяжелых внутренних кровотечениях используют введение свежезамороженной плазмы, протаминсульфата, тромбцитарной массы, криопреципитата.

Мета-анализ 10 рандомизированных исследований ($n=2777$ пациентов с первичной ЧКВ и $n=2784$ — с ТЛТ) еще раз подтверждает предпочтительность первичного ЧКВ, т.к. частота смертей, реинфарктов и инсультов, так же, как и частота вну-

тримозговых кровотечений при первичной ЧКВ была значительно меньше — 0,17; 95% ДИ: 0,06-0,50 ($p=0,001$). Однако не было выявлено различий между ТЛТ и первичной ЧКВ в общем числе геморрагических осложнений и во внутримозговых кровотечениях в течение 30 сут. [23].

Таким образом, когда временной промежуток не позволяет произвести первичное ЧКВ, фармакоинвазивный подход является вполне приемлемой альтернативой. По данным мета-анализа трех исследований, в которые были включены данные о 17325 пациентах с ОКС, выбор тенектеплазы по сравнению с алтеплазой может значительно уменьшать риск больших кровотечений — относительный риск (ОР) = 0,79; 95% ДИ: 0,69-0,90 ($p=0,0002$), хотя и не обеспечивает дополнительного снижения частоты внутримозговых геморрагических инсультов и 30-суточной смертности [24].

Тактика ведения больных с ОКС после применения ТЛТ

В соответствии с фармакоинвазивной стратегией пациенты после ТЛТ должны быть обязательно госпитализированы в инвазивный центр для проведения коронарной ангиографии и, при необходимости, стентирования. Дальнейшая тактика зависит от результатов ТЛТ.

В случае неэффективной ТЛТ инвазивное вмешательство должно быть произведено незамедлительно — “спасительное” ЧКВ.

При успешно проведенной ТЛТ инвазивное вмешательство можно проводить в сроки от 2 до 24 ч после ТЛТ. Это обосновано результатами мета-анализа 16 исследований ($n=10034$), которые показали, что выполнение ЧКВ в сроки <2 ч после ТЛТ приводило к более высокой краткосрочной смертности — 5,8% vs 4,5%, ОР 1,29, 95% ДИ: 1,00-1,65, и частоте реинфарктов — 4,1% vs 2,7%, ОР 1,46, 95% ДИ: 1,05-2,03, по сравнению с первичным ЧКВ. Однако различий не было при проведении раннего инвазивного вмешательства в срок от 2 до 24 ч после ТЛТ. Частота больших кровотечений при фармакоинвазивной стратегии была выше и при немедленном — 6,3% vs 4,4%, ОР 1,43, 95% ДИ: 1,11-1,85, и при раннем вмешательстве — 6,4% vs 4,4%, ОР 1,46, 95% ДИ: 1,03-2,06, по сравнению с первичным ЧКВ [25].

Оценка результатов фармакоинвазивной стратегии показала положительные результаты в разных исследованиях. Например, введение фармакоинвазивной стратегии в практику в Израиле показало, что смертность у пациентов с ОКС в течение 30 сут. составила 4,7%, а смертность в течение 1 года — 6,7%. Эти результаты сопоставимы с результатами, получаемыми в исследованиях с первичным ЧКВ [26]. В исследовании STREAM ($n=1892$) фармакоинвазивная стратегия обеспечивала практически одинаковые результаты в сравнении с пер-

вичным ЧКВ у пациентов с симптомами, начавшимися в течение предшествующих 3 ч. Комбинированная первичная конечная точка (смерть, реинфаркты, застойная сердечная недостаточность и шок в течение 30 сут.) составила 12,4% для фармакоинвазивного подхода и 14,3% при первичной ЧКВ (ОР составил 0,86; с 95% ДИ: 0,68-1,09). Смерть по любой причине была одинаковой — 4,6% vs 4,4%, но большей была частота внутримозговых кровотечений — 1,0% vs 0,2% [10]. Согласно данным University of Ottawa Heart Institute (Канада) первичное ЧКВ и фармакоинвазивная стратегия, которая была определена для территорий, расположенных на расстоянии >90 км от инвазивного центра, показали одинаковую частоту смертности, реинфарктов и инсультов, хотя была тенденция к более высокой частоте кровотечений при фармакоинвазивной стратегии. Важно, что медиана времени от “двери до иглы” была 31 мин при фармакоинвазивной стратегии и 95 мин от “двери до баллона” для первичной ЧКВ [27]. Таким образом, фармакоинвазивная стратегия существенно уменьшала время ишемии. По данным регистра KAMIR (Korea Acute Myocardial Infarction Registry) фармакоинвазивная стратегия ($n=708$) по сравнению с первичным ЧКВ ($n=8878$) обеспечивала более короткое время до реперфузии (165 vs 241 мин; $p<0,001$) и более высокую частоту достижения кровотока TIMI 3 (50,4% vs 13,7%; $p<0,001$). При этом исходы у больных через 12 мес. были одинаковыми: так смерти наблюдались в 4,4% vs 4,1% случаях, главные неблагоприятные события, такие как смерть + реинфаркт + реваскуляризация инфаркт-связанного сосуда, аортокоронарное шунтирование — 7,5% vs 7,8%, соответственно. Нежелательные эффекты через 12 мес. также были одинаковыми при времени задержки в ~ 100 мин [28]. Аналогично в рандомизированном исследовании EARLY-MYO (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction) ($n=344$, 7 центров) фармакоинвазивная стратегия с половинной дозой алтеплазы не отличалась по эффективности от первичного ЧКВ по разрешению сегмента ST $\geq 70\%$ — 50,9% vs 45,5% ($p=0,377$). ИМ — $23,3\pm 11,3\%$ vs $25,8\pm 13,7\%$ ($p=0,011$) и фракции выброса левого желудочка — $52,2\pm 11,0\%$ vs $51,4\pm 12,0\%$ ($p=0,562$). Не было отмечено существенных различий в 30-суточных показателях общей смертности — 0,6% vs 1,2% ($p=1,0$), повторного ИМ — 0,6% vs 0,6% ($p=1,0$), сердечной недостаточности — 13,5% vs 16,2% ($p=0,545$), больших кровотечений — 0,6% vs 0% ($p=0,497$) или внутримозгового кровоизлияния — 0% vs 0%, лишь незначительные кровотечения наблюдались чаще в группе фармакоинвазивной стратегии — 26,9% vs 11,0% ($p<0,001$) [29].

При выборе тактики лечения и оценке результатов следует, конечно, учитывать и многие другие факторы, например, возраст пациентов. В National Registry of Myocardial Infarction database [30], было показано, что первичная ЧКВ дает лучшие результаты, если время восстановления кровотока при ЧКВ не превышает 114 мин. Однако преимущества первичного ЧКВ теряются, если задержка превышает 40 мин для пациентов <65 лет с передним ИМ. В то же время у людей >65 лет с другой, чем передняя локализация ИМ, даже задержка в выполнении ЧКВ в 179 мин дает одинаковые результаты первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода.

В заключении следует привести результаты мета-анализа по сопоставлению результатов первичного ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии, в который было включено 17 исследований (6 рандомизированных клинических исследований и 11 наблюдательных), содержащих данные о 13037 пациентах. При использовании фармакоинвазивного подхода при времени от симптомов до введения стента >200 мин краткосрочная смертность и частота развития кардиогенного шока были меньше, а частота реинфарктов выше, чем при первичном ЧКВ [31].

Вне зависимости от тактики восстановления коронарного кровотока все пациенты с ОКСТ

должны получать двойную дезагрегантную терапию с первого дня и в течение 12 мес. после индексного события. При фармакоинвазивной стратегии клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов P2Y₁₂ у пациентов, но через 48 ч после тромболитической терапии рекомендуется рассмотреть возможность переключения на прасугрел/тикагрелор у пациентов, перенесших ЧКВ [3]. Следует отметить, что в недавно закончившемся исследовании TREAT (TicagRElor in pAtients with ST elevation myocardial infarction treated with Thrombolysis) [32] частота больших кровотечений не различалась между группами, получавших клопидогрел и тикагрелор.

Таким образом к настоящему времени разработаны довольно четкие рекомендации по ведению пациентов с ОКСТ, которые дают широкий выбор подходов в зависимости от многих параметров, например, от близости инвазивных центров, от сроков обращения, состояния гемодинамики, от некоторых клинических характеристик пациентов. Целесообразно внедрение необходимых системных изменений для выполнения этих рекомендаций и получения лучших результатов лечения.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Clinical recommendations Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(8), Приложение 1. (In Russ.) Клинические рекомендации Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(8), Приложение 1.
2. Emergency. Clinical recommendations. Ed. S. F. Bagnenko. M.: GEOTAR-Media, 2015. 872 p. (in Russ.) Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации/под ред. С. Ф. Бажненко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 872 с. ISBN 978-5-9704-3447-5.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). Circulation. 2008;118(3):268-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.762765.
5. Vasil'eva EYu, Plavunov NF, Kalinskaya AI, et al. Organization of "heart attack network" in Moscow and the results of its work for a five-year period. Endovaskulyarnaya hirurgiya. 2018;5(2):288-94. (In Russ.) Васильева Е. Ю., Плавунов Н. Ф., Калинин А. И. и др. Организация "инфарктной сети" в Москве и результаты ее работы за пятилетний период. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(2):288-94.
6. Barbarash OL, Kashaalav VV. The place of pharmacoinvasive management in patients with ST-elevation acute coronary syndrome in Russia. Kardiologiya. 2014;54(9):79-85. (In Russ.) Барбараш О. Л., Кашталов В. В. Место фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. Кардиология. 2014;54(9):79-85.
7. Artamonova GV, Heraskov VYu, Kryuchkov DV, et al. The approach to organizing care for patients with myocardial infarction is the "Kemerovo model". Kompl probl serdечно-sosudistyh zabol. 2013;1:55-9. (In Russ.) Артамонова Г. В., Херасков В. Ю., Крючков Д. В. и др. Подход к организации помощи больным с инфарктом миокарда — «кемеровская модель». Компл пробл сердечно-сосудистых забол. 2013;1:55-9.
8. Bokeriya LA, Klyuchnikov IV, Chigogidze NA, et al. The effect of time after thrombolytic therapy on the results of coronary artery stenting in patients with myocardial infarction. Byul NCSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2013;6:46-50. (In Russ.) Бокерия Л. А., Ключников И. В., Чигогидзе Н. А. и др. Влияние срока после тромболитической терапии на результаты стентирования коронарных артерий у больных с инфарктом миокарда. Бюл НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013;6:46-50.
9. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. Circulation. 2011;124(23):2512-21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018549.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
11. 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 randomised trials of more than 1000 patients. Lancet. 1994;343(8893):311-22. doi:10.1016/S0140-6736(94)91161-4.
12. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet. 1996 Sep 21;348(9030):771-5. doi:10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
13. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. Lancet. 2000;356(9247):2028-30. doi:10.1016/S0140-6736(00)03397-3.
14. Carville S, Harker M, Henderson R, Gray H. Guideline Development Gro Acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 Jul 10;347:f4006. doi:10.1136/bmj.f4006.
15. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, 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. JACC. 2013;61(4):e78-140. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.
16. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al.; USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nation-wide USIC 2000 Registry. Circulation. 2004;110:1909-15. doi:10.1161/01.CIR.0000143144.82338.36.

17. Murphy SA, Gibson CM, Van de Werf F, et al. Comparison of errors in estimating weight and in dosing of single-bolus tenecteplase with tissue plasminogen activator (TIMI 10B and ASSENT I). *Am J Cardiol.* 2002;90(1):51-4. doi:10.1016/S0002-9149(02)02387-1.
18. Armstrong PW, Zheng Y, Westerhout CM, et al. STREAM investigators. Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Am Heart J.* 2015;169(6):890-8.e1. doi:10.1016/j.ahj.2015.03.011.
19. Lanaro E, Caixeta A, Soares JA, et al. Influence of gender on the risk of death and adverse events in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;38(4):510-6. doi:10.1007/s11239-014-1072-7.
20. Bainey KR, Ferguson C, Ibrahim QI, et al. Vital Heart Response Registry Investigators. Impact of reperfusion strategy on aborted myocardial infarction: insights from a large Canadian ST-Elevation Myocardial Infarction Clinical Registry. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1570-5. doi:10.1016/j.cjca.2014.08.021.
21. Dianati Maleki N, Van de Werf F, Goldstein P, et al. Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Heart.* 2014;100(19):1543-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-306023.
22. Shavadia J, Zheng Y, Dianati Maleki N, et al. Infarct Size, Shock, and Heart Failure: Does Reperfusion Strategy Matter in Early Presenting Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? *J Am Heart Assoc.* 2015;4(8):e002049. doi:10.1161/JAHA.115.002049.
23. Bundhun PK, Janoo G, Chen MH. Bleeding events associated with fibrinolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(23):e3877. doi:10.1097/MD.0000000000003877.
24. Guillermin A, Yan DJ, Perrier A, Marti C. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Med Sci.* 2016;12(6):1181-7. doi:10.5114/aoms.2016.58929.
25. Liu F, Guo Q, Xie G, et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141855. doi:10.1371/journal.pone.0141855.
26. Jaffe R, Halon DA, Karkabi B, et al. Thrombolysis Followed by Early Revascularization: An Effective Reperfusion Strategy in Real World Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction *Cardiology.* 2007;107:329-36. doi:10.1159/000099070.
27. Rashid MK, Guron N, Bernick J, et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):2014-20. doi:10.1016/j.jcin.2016.07.004.
28. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, et al. Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR) Investigators. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(9). pii:e003508. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003508.
29. Pu J, Ding S, Ge H, et al. EARLY-MYO Investigators. Efficacy and Safety of a Pharmaco-Invasive Strategy With Half-Dose Alteplase Versus Primary Angioplasty in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation.* 2017;136(16):1462-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030582.
30. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638353.
31. Siddiqi TJ, Usman MS, Khan MS, et al. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2018;122(4):542-7. doi:10.1016/j.amjcard.2018.04.057.
32. Berwanger O, Nicolau JC, Carvalho AC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel after fibrinolytic therapy in patients with ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the ticagrelor in patients with ST elevation myocardial infarction treated with thrombolysis (TREAT) trial. *Am Heart J.* 2018;202:89-96. doi:10.1016/j.ahj.2018.02.017.