УДК 616.142-008.6-07:575.17

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ РЕПЕРФУЗИИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Козик В.А.[1], Ложкина Н.Г.[1], Глебченко Е.А.[1], Хасанова М.Х.[1], Куимов А.Д.[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, e-mail: valiyta90@mail.ru*

В статье изложено современное состояние проблемы выбора оптимальной стратегии лечения больных с острым коронарным синдромом, проанализирован научный материал из периодических изданий и монографий, а также из собственного опыта работы авторов в региональном сосудистом центре города Новосибирска. Авторами показана приоритетность инвазивного лечения пациентов с ОКС с учетом риска неблагоприятных исходов, географических особенностей нашей страны и крайне разнообразной плотности населения в регионах. Подчеркнута необходимость рациональной фармакотерапии, начатой в остром периоде заболевания и продолженной после выписки в течение длительного или пожизненного периода: двойной антитромбоцитарной, антикоагулянтной терапии, применения статинов, b-блокаторов и ингибиторов АПФ. Но, несмотря на значительные достижения здравоохранения в области ранней диагностики и лечения острого коронарного синдрома, всё же остаются нерешенными проблемы первичной и вторичной профилактики ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром (ОКС), инвазивные и неинвазивные технологии лечения.

ACUTE CORONARY SYNDROME MODERN STRATEGY REPERFUSION AND MEDICATION

Kozik V.A.[1], Lozhkina N.G.[1], Glebchenko E.A.[1], Khasanova M.H.[1], Kuimov A.D.[1]

[1]*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, e-mail: valiyta90@mail.ru*

The article described the current state of the problem of choosing the optimal treatment strategies for patients with acute coronary syndrome, reviewed scientific material from periodicals and monographs, as well as their own experience of the authors in the regional vascular center of the city of Novosibirsk. The authors have shown the priority invasive treatment of patients with ACS taking into account the risk of adverse outcomes, geographical features of our country and very diverse population density in the regions. It stressed the need for rational pharmacotherapy initiated during the acute phase of the disease and continued after discharge for an extended period or for life: dual antiplatelet, anticoagulant therapy, statin therapy, b-blockers and ACE inhibitors. However, despite significant advances in the early diagnosis of health and treatment of acute coronary syndrome, still remain unsolved problems of primary and secondary prevention of acute coronary syndrome.

Keywords: acute coronary syndrome (ACS), invasive and non-invasive treatment technology.

Поражение коронарных артерий является ведущей причиной заболеваемости и смертности населения как в развитых странах, так и в странах с развивающейся экономикой. В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания также выходят на первый план среди заболеваемости и смертности населения, хотя прогноз за последнее десятилетие существенно улучшился. Такой прогресс является результатом нескольких основных тенденций, включая улучшение стратификации риска, более широкое использование инвазивной терапии, внедрение новых систем оказания помощи, таких как немедленная реваскуляризация чрескожного коронарного вмешательства (или фибринолиза), использование антиагрегантов и антикоагулянтов, а также более широкое использование таких лекарственных препаратов, как статины [19].

Известно, что есть «золотые часы» инфаркта миокарда, так как необратимые изменения в зоне поражения сердечной мышцы проявляются уже через 30-40 мин, а через 3-6 часов умирает вся область ишемизированного миокарда. Поэтому нельзя недооценивать важность механической и фармакологической реперфузии как при ОКСпST, так и ОКСбпST (в первые 2 часа от начала заболевания), так как она является наиболее эффективным методом ограничения зоны повреждения сердечной мышцы и приводит к снижению летальности и улучшению отдаленного прогноза [33]. Выбор стратегии лечения зависит от времени поступления больного в стационар, ЭКГ-картины и наличия показаний к какому-то определенному методу [27].

Тромболитическая терапия (ТЛТ) является основным методом реперфузионной терапии у больных с подъемом сегмента ST в первые 6 (12) часов во многих странах как в карете скорой помощи, так и в условиях палаты интенсивной терапии [39].

Упрочил свое место в тактике реперфузионной терапии чрескожный метод реваскуляризации коронарных артерий, это случилось благодаря внедрению во врачебную практику стентов, выделяющих лекарственные вещества - drug eluting stents (DES). Они появились в начале XXI века, и прогресс чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) стал особенно очевиден. Высокая эффективность лекарственных стентов (DES) была доказана в проведенных клинических исследованиях: были получены низкий процент рестеноза после их имплантации и низкая потребность повторных реваскуляризаций пораженного сосуда [1]. Также особенно выраженный эффект ЧКВ наблюдается при однососудистых поражениях [38].

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) при остром инфаркте миокарда не получило популярность в Российской Федерации, это связано с большими экономическими затратами и трудностью выполнения оперативного вмешательства.

Пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST необходима как можно быстрая и ранняя реваскуляризация инфаркт-связной артерии. В самом благоприятном случае от начала приступа до постановки стента должно пройти максимум два часа, особенно это актуально при кардиогенном шоке и повторной окклюзии артерии [4]. ЧКВ можно разделить на несколько типов: первичное ЧКВ (транслюминальная баллонная ангиопластика и/или стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии, которое должно быть выполнено в течение первых 12 ч от возникновения приступа и без предшествующего применения ТЛТ), спасительное (вторичное) ЧКВ (вмешательство, проведенное незамедлительно в случае неэффективности ТЛТ), отсроченное ЧКВ (вмешательство, проведенное не позднее 14-го дня от развития инфаркта миокарда) [1]. Было проведено исследование REACT [22], по результатам которого совместное использование

тромболитической терапии и ЧТКА не улучшило прогноз пациентов, а даже наоборот, привело к большому количеству осложнений, в отличие от единовременного использования ЧТКА без предшествующей ТЛТ [41].

Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2014 года, пациенту с ИМпST необходимо сделать первичное ЧКВ как можно быстрее в региональных сосудистых центрах в режиме круглосуточной скорой помощи [28; 34]. Если первичное ЧКВ не может быть проведено в установленные сроки, то нужно рассмотреть вариант системного тромболизиса, который следует начать в догоспитальных условиях [10; 11].

Если говорить о реваскуляризации при ОКСбпST, то учитывая клинические исследования, проведенные в 2016 году, раннее ЧКВ не снижало риск смерти или инфаркта миокарда по сравнению с отсроченным ЧКВ [8]. При ранней инвазивной стратегии рецидив ишемических приступов и продолжительность пребывания больного в стационаре были значительно снижены [8]. Как в России, так и во всем мире ЧКВ проводится большинству пациентов с ОКСбпST. Однако необходимо учитывать все риски (и прежде всего смертность), связанные с данной манипуляцией. Согласно Европейским рекомендациям по ведению больных с ОКСбпST [26], пациентам с очень высоким риском необходимо провести ЧКВ в ближайшие 2 часа от начала приступа, независимо от ЭКГ и маркеров некроза миокарда. Также необходимо переводить пациентов в лечебные учреждения, где есть возможность выполнения ЧТКА, даже если пациенту была начата тромболитическая терапия.

Согласно российским исследованиям [3], у пациентов промежуточного риска можно провести КАГ и реваскуляризацию не в первые два часа, а после клинической стабилизации. Что касается пациентов низкого риска, то в отношении них можно использовать консервативную стратегию лечения.

Оценка риска неблагоприятных событий всегда доставляет трудность и остается актуальной проблемой для всех работников здравоохранения. Для оценки риска развития неблагоприятных событий используются достаточно простые и популярные шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) и TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), предложенная E.M. Antman и соавт. в 2000 г. и верифицированная в исследованиях TIMI IIB и ESSENCE [36]. В них учитывается возраст, ЧСС, САД, степень сердечной недостаточности по классификации Killip, наличие остановки сердца при поступлении больного, биохимические маркеры (уровень креатинина сыворотки и кардиоспецифические ферменты). Если у пациента суммарная оценка составила 140 баллов и более, то риск неблагоприятного исхода высокий, 109-140 - средний риск, а если суммарная оценка менее 108 баллов - низкий риск [32].

Рутинная инвазивная тактика ведения больных с ОКСбпST может быть подразделена на экстренную (0–24 ч) и раннюю инвазивную (0–72 ч) в зависимости от степени риска [26].

Лечение острого коронарного синдрома предполагает рациональную фармакотерапию [20; 21]. Целью фармакологической терапии является снижение потребности миокарда в кислороде (уменьшение частоты сердечных сокращений, понижение артериального давления, улучшение сократительной способности миокарда). Исходя из Европейских рекомендаций по лечению ОИМбпST в редакции 2015 года, если после незамедлительного лечения у пациента быстро не исчезли симптомы и признаки ишемии миокарда, рекомендуется немедленная коронарография независимо от данных электрокардиографии и уровня сердечного тропонина. Кислород вводится, когда насыщение крови кислородом составляет <90%. У пациентов, у которых симптомы ишемии не проходят посредством нитратов и бета-блокаторов, введение опиатов является разумным, особенно во время ожидания немедленной коронарной ангиографии. Но нужно учитывать, что морфин может замедлить всасывание в кишечнике пероральных ингибиторов тромбоцитов [26].

Нитраты следует назначать для купирования болевого синдрома, под тщательным контролем артериального давления, учитывая их побочные эффекты: гипотензия, головная боль [26].

Бета-блокаторы снижают потребление миокардом кислорода за счет урежения частоты сердечных сокращений, артериальное давление и сократимость миокарда. Доказанная эффективность бета-блокаторов получена на основе 27 ранних исследований, показывающих, что лечение данными препаратами снижает риск внезапной сердечной смерти уже в первую неделю применения [40]. Метаанализы, проведенные позднее на 73 396 больных с ОКС, показали 8-процентный относительный риск госпитальной смертности [14]. Затем в одном из исследований обнаружили, что у пациентов с риском развития кардиогенного шока (возраст более 70 лет, частота сердечных сокращений более 110 уд /мин, САД менее 120 мм рт. ст.) наблюдаемый кардиогенный шок или смертность были значительно увеличены у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы в первые 24 часа [23]. Поэтому следует избегать раннего назначения бета-блокаторов у пациентов с имеющимися противопоказаниями.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) показал свою эффективность у больных с нестабильной стенокардией, острым коронарным синдромом; частота инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти значительно снижается [12; 24; 30; 37].

Что касается клопидогреля, то, по данным, 10% пациентов, которых лечили комбинацией аспирина и клопидогреля, будут иметь рекуррентные последствия ишемического события в первый год после ОКС [29]. Поэтому следует отметить препарат

тикагрелор, который начинает действовать быстрее, чем клопидогрель, и эффективнее, даже с учетом побочного эффекта тикагрелора (одышка). Нельзя не учитывать исследование азиатских ученых, в котором была доказана экономическая обоснованность данного препарата, а также снижение смертности у больных с ОКС [17; 25]. Двойная антитромбоцитарная терапия доказала большую свою эффективность в сравнении с монотерапией, но она более опасна в отношении пожилых людей, так как вызывает гемморагические осложнения [6; 9].

Антикоагулянты – гепарин и низкомолекулярные гепарины (НМГ) по-прежнему занимают лидирующие позиции и остаются широко используемыми в лечении острого коронарного синдрома [5]. В отдельных случаях используются в лечении блокаторы рецепторов IIб/IIIа тромбоцитов [15; 18], что подтверждается данными рандомизированных исследований (CAPRIE, CURE, TAMI-8, SPEED, GUSTO IV).

Прямые пероральные антикоагулянты используются в том числе и после чрескожных коронарных вмешательств у пациентов, требующих долгосрочных пероральных антикоагулянтов. Исследования французских ученых не показали снижения ишемических событий при применении дабигатрана и апиксабана, но наблюдались геморрагические осложнения. Снижение ишемических событий и тромбоза стента наблюдали при низкой дозе ривароксабана, который назначался дважды в день. Тем не менее у него также был повышенный риск развития серьезных осложнений виде кровотечения [13]. В настоящий момент только ривароксабан является единственным препаратом, который добился одобрения в Европе [31], а с недавнего времени и в России. Препарат подходит пациентам с высоким риском, при добавлении к антиагрегантной терапии хорошо профилактирует повторные ишемические события. Следует помнить о возможных кровотечениях: в случае их возникновения нужно отменить препарат [16].

У ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II есть хорошая способность воздействовать на ремоделирование желудочков, уменьшать развитие застойной сердечной недостаточности и снижать смертность больных ИМ, а также улучшать гемодинамику [7].

Статины необходимо назначать всем пациентам с перенесенным ОКС. Они поддерживают стабильность атеросклеротической бляшки, а также по результатам рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие свыше 100 000 человек, они демонстрируют достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности как в исследованиях по первичной, так и вторичной профилактике [2].

Несмотря на значительные достижения здравоохранения в области ранней диагностики и лечения острого коронарного синдрома, всё же остаются нерешенными проблемы первичной и вторичной профилактики этого заболевания. Такова низкая

информированность пациентов о первых симптомах ОКС. Зачастую пациенты ждут несколько часов, пока боль сама пройдёт, прежде чем обращаются в «скорую помощь» или напрямую в стационар. Это приводит к потере «золотых» минут и часов, и, как следствие - осложнения, в том числе и сердечно-сосудистая смерть как в раннем, так и отсроченном периоде ОКС [3].

Таким образом, несмотря на наличие четких клинических протоколов по ведению больных ОКСпST и ОКСбпST, все же остаются трудности ведения таких пациентов в реальной клинической практике. Отчасти это объясняется тем, что клинические рекомендации разрабатываются на основе рандомизированных исследований, где пациенты представляют собой однородную группу, что не характерно для РФ, где имеет место многонациональность, а также большая протяженность территорий.

В связи с этим для выбора оптимальной стратегии ведения пациентов с острым коронарным синдромом необходимо тщательно оценивать благоприятные и неблагоприятные исходы, принимая во внимание также географические особенности нашей страны и крайне разнообразную плотность населения в регионах.

Список литературы

1. Батыралиев Т.А. Оптимальный метод реваскуляризации у больных с многососудистым поражением коронарных артерий при применении стентов, выделяющих лекарства: чрескожные коронарные вмешательства по сравнению с коронарным шунтированием / Батыралиев Т.А., Фетцер Д.В., Преображенский Д.В., Першуков И.В., Акылбеков М., Беленков Ю.Н. // Кардиология. - 2010. - № 2.
2. Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.В. Сусеков, И.В. Сергиенко, А.Е. Семенова, Н.Б. Горнякова, Е.Ю. Соловьева, М.Ю. Зубарева. – М., 2012.
3. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 9. - С. 25-31.
4. Марков В.А. Сравнительная эффективность фармакоинвазивной стратегии реперфузии миокарда и первичной ангиопластики у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.А. Марков, Е.В. Вышлов, Д.С. Севастьянова [и др.] // Кардиология. – 2013. - № 10. – С. 10–15.
5. ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction:

executive summary: a report of the american college of cardiology foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2013. – N 127. – P. 529–555.

6. Aronson D. Subgroup analyses with special reference to the effect of antiplatelet agents in acute coronary syndromes // Thromb. Haemost. – 2014. – Mar 6. – P. 112 (1).

7. Artom N. Angiotensin II receptor antagonists in acute coronary syndromes / N. Artom, F. Montecucco, F. Mach [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Feb.; Vol. 44 (2). – P. 219-230.

8. Bonello L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis / Bonello L., Laine M., Puymirat E., Lemesle G., Thuny F., Paganelli F., Michelet P., Roch A., Kerbaul F., Boyer L. // JACC Cardiovasc Interv. - 2016. - Nov 28; 9 (22). - P. 2267-2276.

9. Bonhomme F. How to manage prasugrel and ticagrelor in daily practice / F. Bonhomme, P. Fontana, J.L. Reny // Eur. J. Intern. Med. – 2014. – Feb; 25 (3).

10. Bonnefoy E. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up / Bonnefoy E., Steg P.G., Boutitie F. et al. // Eur Heart J. - 2009. – N 30 (13). - P. 1598–606.

11. Bonnefoy E. Primary angioplasty vs. prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomized study / Bonnefoy E., Lapostolle F., Leizorovicz A. et al. // Lancet. - 2002. – 360 (9336). - P. 825–829.

12. Cairns J.A. et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial // N Engl J Med. – 1985. - 313:1369–1375.

13. Cayla G. Acute coronary syndrome: Is there a place for direct oral anticoagulants? / Cayla G. et al. // Presse Med. – 2016. – Oct. – 45 (10). - P. 919-925.

14. Chatterjee S. et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome - a meta-analysis of randomized trials // Int J Cardiol. – 2013. - 168:915–921.

15. Cheng J.W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions / J.W. Cheng, G. Barillari // J. Clin. Pharm. Ther. – 2014. – Apr; 39 (2). – P. 118–135.

16. Cheng J.W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions / J.W. Cheng, G. Barillari // J. Clin. Pharm. Ther. – 2014. – Apr; 39 (2). – P. 118–135.

17. Cost-Effectiveness Analysis of Ticagrelor and Prasugrel for the Treatment of Acute Coronary Syndrome / Zhao Y.J., Khoo A.L., Lin L., Teng M., Wu T.S., Chan M.Y., Lim B.P. // Value Health Reg Issues. – 2016. - May. – N 9. - P. 22-27.

18. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the

NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction) / E. Bohmer, P. Hoffmann, M. Abdelnoor [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Jan 12; 55 (2). – P. 102–110.

19. Grant W Reed. Acute myocardial infarction / Grant W Reed, Jeffrey E Rossi, Christopher P Cannon // The Lancet. - 2016. - August 05.

20. Jørgensen C.H. Use of secondary prevention pharmacotherapy after first myocardial infarction in patients with diabetes mellitus / C.H. Jørgensen, G.H. Gislason, O. Ahlehoff [et al.] // BMC Cardiovasc. Disord. – 2014. – Jan 9; 14. – P. 4.

21. Kang J.S. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]) / J.S. Kang, S.G. Goodman, R.T. Yan [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Jul 1; 112 (1). – P. 51–56.

22. Killaspy H. Ten year outcomes of participants in the REACT (Randomised Evaluation of Assertive Community Treatment in North London) study / H. Killaspy, L. Mas-Expósito, L. Marston [et al.] // BMC Psychiatry. – 2014. – Oct 24; N 14. – P. 296.

23. Kontos M.C. et al. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute beta-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR® // Am Heart J. – 2011. - 161:864–870.

24. Lewis H.D. Jr. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study // N Engl J Med. – 1983. - 309:396–403.

25. Lindholm D. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial // Eur Heart J. - 2014. – N 35. - P. 2083–2093.

26. Marco Roffi. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / Marco Roffi et al. // European Heart Journal. - 2015. - Aug; 37 (3). - 267-315.

27. Markov V.A. Adherence to guidelines on management of acute coronary syndrome in Russian hospitals and outcomes of hospitalization (data from the RECORD-2 Registry) / V.A. Markov, A.D. Érlikh, M.S. Kharchenko [et al.] // Kardiologiia. – 2013. – Vol. 53 (1). – P. 14–22.

28. O'Gara P.T. Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al.; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. - 2013. – N 127

(4). - P. 362–425.
29. Parodi G. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI // JAMA. – 2011. - 306:1215–1223.
30. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group // Lancet. - 1990. – N 336. - P. 827–830.
31. Robinson A. Novel oral anticoagulants for acute coronary syndrome / Robinson A., McCarty D., Douglas J. // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2016. - Oct 7.
32. Role of central obesity in risk stratification after an acute coronary event: does central obesity add prognostic value to the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score in patients with acute coronary syndrome ? / A. Martins [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 2013.
33. Ryan T., Bauman W. et al. / American heart Association // JACC. - 1993. - N 22. - P. 2033 -2051.
34. Steg P.G. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. // Eur Heart J. - 2012. – N 33 (20). - P. 2569–2619.
35. Stub D. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction / Stub D. et al. // Circulation. - 2015. - № 131. - P. 2143–2150.
36. Tang E.W. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E.W. Tang, C.K. Wong, P. Herbison // Am Heart J. – 2007. – Jan; 153 (1). – P. 29–35.
37. Theroux P. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // N Engl J Med. – 1988. - 319:1105–1111.
38. Wallace E.L. Fibrinolytic therapy versus primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in Kentucky: time to establish systems of care? / E.L. Wallace, J.R. Kotter, R. Charnigo [et al.] // South. Med. J. – 2013. – Jul; 106 (7). – P. 391–398.
39. Yotsawee Chotechuang. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive cardiovascular event rate in STEMI patients with successful fibrinolysis and delay intervention in non PCI-capable hospital: a retrospective cohort study / Yotsawee Chotechuang et al. // BMC Cardiovasc Disord. - 2016. - Nov 8; 16 (1). - P. 212.
40. Yusuf S., Wittes J., Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction // JAMA. – 1988. - 260:2088–2093.
41. Zeymer U. Impact of TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction on clinical outcome: results from the ASSENT-4 PCI study /

U. Zeymer, K. Huber, Y. Fu [et al.] // Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care. – 2012. – Jun; 1 (2). – P. 136–142.