

Оценка и профилактика поражения микроциркуляторного русла при эндоваскулярных вмешательствах у больных острым коронарным синдромом

Б.А. Минько¹, Д.В. Тепляков²

¹ Федеральное государственное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

Минько Б.А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории функциональной и ультразвуковой диагностики ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; Тепляков Д.В. — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

Контактная информация: ФГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России, ул. Ленинградская, д. 70, п. Песочный, Санкт-Петербург, Россия, 197758. Тел.: + 7 (812) 596–84–62. E-mail: profminko@yandex.ru (Минько Борис Александрович).

Резюме

Актуальность. В статье представлен обзор основных исследований, в которых проводилась оценка лечения тромбосодержащих поражений коронарных артерий, включающего как механическое, так и фармакологическое воздействие. Также представлены результаты собственного исследования авторов, **целью** которого была оценка влияния интракоронарного способа введения болюсной дозы ингибитора рецепторов Пб/Ша эптифибатида на параметры микроциркуляции при выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных острым коронарным синдромом (ОКС). **Материалы и методы.** ЧКВ является наиболее эффективным способом реваскуляризации у больных с поражением коронарного русла и стало предпочтительным методом лечения при ОКС. Восстановление кровотока в эпикардиальной артерии посредством баллонной ангиопластики и стентирования может осложняться поражением микроциркуляторного русла, преимущественно за счет дистальной эмболизации. Использование приемов, предотвращающих дистальную эмболизацию при выполнении ЧКВ, позволяет сохранить микроциркуляторное русло и улучшить результаты лечения. **Результаты.** Представлены результаты обследования 71 больного ОКС, у которых сравнивалось интракоронарное и внутривенное введение болюсной дозы эптифибатида (Интегрилина) при выполнении ЧКВ. **Выводы.** Селективное, интракоронарное введение болюсной дозы ингибитора рецепторов Пб/Ша эптифибатида является безопасным, позволяет достичь максимальной концентрации препарата в зоне коронарного тромбоза и способствует дезагрегации свежего тромба и предотвращает развитие дистальной эмболии с поражением микроциркуляторного русла при выполнении ЧКВ больным ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, синдром отсутствия/снижения кровотока, тромбаспирация, интракоронарное введение эптифибатида.

Microcirculation impairment in endovascular procedures in acute coronary syndrome: assessment and prevention

В.А. Minko¹, D.V. Teplyakov²

¹ Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technologies, St Petersburg, Russia

² Pokrovskaya Municipal Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technologies, Leningradskaya st., 70, Pesochny, St Petersburg, Russia, 197758. Phone: + 7 (812) 784–69–13. E-mail: profminko@yandex.ru (Boris A. Minko, MD, PhD, Professor, the Head of the Laboratory for Functional and Ultrasound Diagnostics, Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies).

Abstract

Background. The article reviews the main clinical trials on the management of acute coronary syndrome (ACS) and approaches to the intracoronary thrombi. The results of the Russian study are also presented. Percutaneous coronary intervention (PCI) is the most effective revascularization method, nowadays has become the preferable therapeutic method in ACS. However, reestablishing blood flow in epicardial artery with balloon angioplasty and stenting can be complicated by microvascular damage, primarily due to distal embolization. Preventive procedures could help to preserve the microvascular circulation and improve the results of the intervention. **Objective.** To assess the impact of bolus infusion of IIb/IIIa receptor inhibitor (Eptifibatide) on the microcirculation in PCI. **Methods.** Seventy one patients with ACS underwent primary PCI and traditional intravenous or intracoronary bolus of IIb/IIIa receptor inhibitor was performed. The TIMI grade flow, corrected TIMI frame count, myocardial blush and ST segment resolution were measured after coronary flow restoration, after Eptifibatide bolus administration and after coronary stenting. **Conclusions.** Selective, intracoronary bolus administration of IIb/IIIa receptor inhibitor is a safe and highly effective method contributing to better thrombus desegregation and preventing distal embolization and microcirculation impairment in ACS patients undergoing PCI.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, no-reflow / slow-flow syndrome, thrombus aspiration, IIb/IIIa receptor inhibitor intracoronary infusion.

Статья поступила в редакцию 16.01.14 и принята к печати 20.04.14.

Введение

В Российской Федерации острый коронарный синдром (ОКС) является ведущей причиной смертности, составляющей более 10 случаев на 1000 человек в год [1]. Основным морфологическим субстратом при ОКС является тромбодержащая атеросклеротическая бляшка. Многообразие клинических проявлений ОКС зависит от степени сужения просвета артерии тромбом, вплоть до полной ее окклюзии, продолжительности острой ишемии миокарда, объема ишемизированного миокарда, а также наличия развитого коллатерального кровотока.

Современный подход к лечению тромбодержащих поражений коронарных артерий включает как механическое, так и фармакологическое воздействие. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) обычно представлено баллонной ангиопластикой, мануальной тромбаспирацией и имплантацией стента. Фармакологическое воздействие состоит в комплексном применении антитромбоцитарных (аспирин, клопидогрел, тикагрелор, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), антитромботических (нефракционированный или низкомолекулярный гепарин, бивалирудин) и тромболитических препаратов. Признано, что ЧКВ при ОКС эффективнее и безопаснее тромболитической терапии, так как при ЧКВ достигается более быстрая и полная реперфузия, а также реже возникают такие осложнения, как внутримозговые кровоизлияния и повторные инфаркты миокарда. В итоге этим определяется более низкая смертность у данной категории больных. К преимуществам ЧКВ можно отнести и то, что оно может быть выполнено в течение более широкого временного диа-

пазона [2]. Однако в ряде случаев восстановление кровотока в эпикардальной артерии не является полным эквивалентом восстановления перфузии миокарда и прекращения ишемии из-за возникновения феномена «No-Reflow/Slow-Flow» («отсутствия/снижения кровотока»), который связывают с дистальной микроэмболией частицами тромба или материалом атеросклеротической бляшки, а также с ишемическим и реперфузионным поражением микроциркуляторного русла. Развитие феномена «No-Reflow» при выполнении коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) регистрируется в 5–50 % случаев [3]. Возникшее в процессе интервенционного воздействия поражение микроциркуляторного русла миокарда приводит к расширению зоны некроза и развитию осложнений, нивелирующих пользу ЧКВ. Ишемию миокарда, связанную с дистальной эмболией и поражением микроциркуляторного русла, не всегда удается полностью купировать интракоронарным введением вазодилатирующих препаратов — верапамила, аденозина или нитропруссиды натрия.

Диагностика феномена отсутствия/снижения кровотока сочетает оценку нормализации сегмента ST по данным электрокардиографии (ЭКГ) и анализ ангиографического исследования. Стандартная ЭКГ с регистрацией 12 отведений является простым и информативным методом оценки реперфузии миокарда при остром инфаркте. Быстрое снижение сегмента ST является чувствительным и специфичным критерием восстановления кровотока и отсутствия поражения микроциркуляторного русла. Данные коронароангиографии позволяют оценить такие показатели, как кровоток в эпикардальной артерии по протоколу исследования TIMI (TIMI grade flow),

скорость кровотока (corrected TIMI frame count) и перфузию миокарда по протоколу исследования TIMI (MBG — Myocardial Blush Grade и MPG — Myocardial Perfusion Grade). Оценка эпикардимального кровотока по шкале TIMI и перфузии миокарда по шкале MBG наиболее широко распространена на практике, в связи с ее высоким доказанным прогностическим значением. Оценка по шкале MBG является денситометрическим полуколичественным параметром, оцениваемым в тканевую фазу контрастирования коронарных артерий, после относительно продолжительной регистрации при скорости 25 кадров в секунду. При функционально сохранной микроциркуляции контраст свободно проходит от артериального русла к венозному, проявляясь заметным «румянцем». Нарушение перфузии миокарда приводит к уменьшению степени прокрашивания.

В исследовании GUSTO IIb angioplasty Substudy Investigators (1997) была выявлена взаимосвязь между степенью восстановления коронарного кровотока и 30-дневной смертностью: у пациентов с кровотоком TIMI 3 — 1,6 %, TIMI 2 — 19 %, TIMI 0–1 — 20 % [4]. В работах G. Stone и J. Henriques показана корреляция между нарушением перфузии миокарда, оцененной по шкале MBG, и смертностью в период наблюдения до 4 лет. Показано, что у больных при сочетании кровотока TIMI 3 и перфузии миокарда MBG 3 летальность составила 5–7 %, а в группе больных с TIMI 3 и MBG 0–1 достигала 50 %. При этом у больных с нормальным кровотоком TIMI 3 и перфузией миокарда MBG 3 смертность наблюдалась в 28 %, при MBG 2 — в 35 %, а при MBG 0–1 — в 37 % случаев [5, 6].

Протокол исследования TIMI определения степени кровотока в эпикардимальной артерии и перфузии миокарда по шкале MBG представлен в таблице.

Рядом авторов выделены ангиографические и клинические предикторы развития синдрома отсутствия/снижения кровотока, к которым относят: большой размер тромба, имплантацию стента длиной более 13 мм, диаметр инфаркт-связанной артерии более 4 мм, выполнение коронарного вмешательства в поздние сроки, пожилой возраст пациентов. Для уменьшения риска развития поражения микроциркуляторного русла изучались различные системы защиты от дистальной эмболии. С этой целью применяли фильтры, баллонные окклюзирующие системы, реологическую тромбэкстракцию. Наибольшая эффективность была показана при выполнении мануальной тромбаспирации, при которой используется двухпросветный катетер, позволяющий глубоко интубировать коронарную артерию и аспирировать тромботические массы, что уменьшает субстрат дистальной эмболии и, как следствие, снижает степень поражения микроциркуляторного русла.

Эффективность мануальной тромбаспирации была изучена в нескольких исследованиях. В наиболее крупном из них — TAPAS (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) — тромбаспирация была выполнена 1071 больному ОИМ. Видимые частицы тромба / атеросклеротической бляшки были получены в 73 % случаев. Перфузия миокарда MBG 0–1-й степени наблюдалась у 17,1 % больных в группе тромбаспирации и у 26,3 % пациентов в контрольной группе, при этом снижение сегмента ST более чем на 70 % амплитуды — у 56,6 и 44,2 % больных соответственно, а 30-дневная смертность составила 2,1 и 4,1 % соответственно. Через 12 месяцев смертность от всех причин составила 4,7 и 7,6 %, смерть в сочетании с повторным инфарктом миокарда — 5,6 и 9,9 % соответственно. В целом через 12 месяцев было установлено снижение летальности после выполнения ЧКВ на 40 % [7].

Таблица

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРОВОТОКА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ АРТЕРИИ ПО ШКАЛЕ TIMI И MBG

Кровоток по TIMI		Шкала MBG	
TIMI 0	Нет антеградного кровотока после зоны окклюзии	MBG 0	Нет «миокардиального румянца» или он вызван экстравазацией контраста
TIMI 1	Контраст проходит за зону окклюзии, но не прокрашивает периферическое русло	MBG 1	Минимальный миокардиальный «румянец»
TIMI 2	Контраст проходит за зону окклюзии и прокрашивает периферическое русло, но скорость окрашивания и/или отмыва замедлена	MBG 2	Умеренный миокардиальный «румянец» выражен слабее по сравнению с инфаркт-несвязанными артериями
TIMI 3	Антеградный кровоток дистальнее обструкции сопоставим с кровотоком до обструкции. Клиренс контраста в пораженном русле сопоставим с клиренсом непораженного русла	MBG 3	Нормальный миокардиальный «румянец» сопоставим с «румянцем» инфаркт-несвязанной артерии

В исследовании EXPIRA мануальная тромбаспирация была выполнена 175 больным ОИМ. Перфузия миокарда оценивалась посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением. Выделены две группы пациентов: у 88 была выполнена тромбаспирация и стентирование, у 87 — баллонная ангиопластика и стентирование. Перфузия MBG 2–3-й степени чаще наблюдалась в группе тромбаспирации — 88 % (в группе баллонной ангиопластики — в 60 %). Полная резолуция сегмента ST — 64 и 39 % соответственно. Через 3 месяца размер инфаркта был отчетливо снижен только в группе тромбаспирации. Через 9 месяцев не было зафиксировано смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в группе, где выполнялась тромбаспирация, в то время как в контрольной группе смертность составила 4,6 % [8].

Дополнительным способом профилактики дистальной эмболии является селективное введение ингибиторов рецепторов Пб/Ша тромбоцитов. Препараты этой группы, соединяясь с гликопротеиновыми рецепторами на поверхности тромбоцита, полностью блокируют возможность его соединения с фибриногеном. В результате наиболее мощно подавляется агрегация тромбоцитов, что предотвращает формирование тромба. Интракоронарный способ введения болюсной дозы описан для всех препаратов этой группы (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Наиболее полно интракоронарное применение абциксимаба изучено в исследовании J. Wahrle (2003), в котором оценивали интракоронарное и внутривенное введение болюсной дозы абциксимаба у 403 пациентов с ОИМ, и было установлено статистически значимое снижение МАСЕ. В другом нерандомизированном исследовании того же автора в группе интракоронарного введения абциксимаба смертность и инфаркт миокарда были меньше, чем в контрольной группе — 5,9 и 13,9 % соответственно ($p = 0,04$) [9].

Возможность применения эптифибатида была изучена в работе A. Deibele (2010), в которой 43 больным ОИМ интракоронарно вводилась болюсная доза препарата. Проводилась ангиографическая оценка перфузии миокарда и определялась агрегация тромбоцитов и процент заблокированных Пб/Ша рецепторов в образцах крови из бедренной вены и коронарного синуса. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что интракоронарное введение эптифибатида приводит к блокаде большего процента рецепторов и улучшает микроциркуляцию [10].

В 2012 году опубликованы результаты многоцентрового проспективного рандомизированного исследования Infuse AMI, в котором сравнивались

тромбаспирация, локальное интракоронарное введение абциксимаба и их комбинация у 452 больных ОИМ, оценивались параметры перфузии миокарда, снижение сегмента ST и размер инфаркта миокарда по данным МРТ через 30 дней [11]. Отличительными чертами исследования Infuse AMI являлось:

1. Выполнение коронарного вмешательства при поражении только определенной локализации, а именно — передней межжелудочковой артерии, в первые 4 часа развития ОИМ, тогда как в предшествующих исследованиях эффективность тромбаспирации оценивалась при поражении разных коронарных артерий и в более широком временном диапазоне.

2. Прямое сравнение тромбаспирации и интракоронарного введения ингибитора рецепторов Пб/Ша абциксимаба.

3. Инфузия абциксимаба, проводившаяся в зоне тромбоза коронарной артерии, что обеспечивало максимальную местную концентрацию препарата. В предшествующих исследованиях болюсная доза препарата вводилась через проводниковый катетер, что не позволяло избежать рефлюкса препарата в аорту и в проксимальные боковые ветви. Наиболее существенными результатами исследования Infuse AMI являются следующие выводы:

1. При интракоронарном способе введения абциксимаба по данным МРТ зарегистрировано значительное уменьшение размера инфаркта миокарда через 30 дней после вмешательства.

2. Выполнение мануальной тромбаспирации не влияло на размер инфаркта миокарда по сравнению с контрольной группой, в которой тромбаспирация не выполнялась.

Целью настоящей работы была оценка влияния интракоронарного способа введения болюсной дозы ингибитора рецепторов Пб/Ша эптифибатида на параметры микроциркуляции при выполнении ЧКВ у больных ОКС.

Материалы и методы

В период с сентября 2011 года по июль 2013 обследован 71 больной ОКС, поступивший в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» Минздрава России в первые 12 часов от начала клинических проявлений ОКС, с тромботической окклюзией коронарной артерии или ангиографическими признаками массивного тромбоза. Из них мужчин — 48, женщин — 23. Средний возраст составил 64,5 года. Коронароангиография и ЧКВ проводились с использованием цифровых ангиографических комплексов Advantix LCV Plus и Innova 2100 производства GE.

В анализ не были включены больные, которым была необходима имплантация двух и более стентов, а также лица, которым выполнялась постдилатация стента, при диаметре инфаркт-связанной артерии менее 2,5 мм, при наличии ретроградного коллатерального заполнения инфаркт-связанной артерии, а также пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью III–IV класса по Killip.

На первом этапе всем больным выполнялась мануальная тромбаспирация, затем интракоронарное или внутривенное введение болюсной дозы ингибитора рецепторов Пв/Ппа эптифибатида (Интегрилин, Glaxo Operations UK) (рандомизация в соотношении 1:1) с последующей внутривенной инфузией препарата, и в дальнейшем имплантация коронарного стента. В процессе лечения больные получали следующие медикаментозные препараты: ацетилсалициловая кислота — 250 мг, клопидогрел — 600 мг, гепарин — 7500–10000 ЕД, дробно интракоронарно нитроглицерин — 300–500 мг.

Мануальная тромбаспирация выполнялась до восстановления кровотока TIMI 1 и больше, после чего аспирационный катетер удалялся, промывался гепаринизированным физиологическим раствором, повторно устанавливался в пораженном участке коронарной артерии и использовался для введения болюсной дозы эптифибатида (180 мкг/кг) в течение 3–5 минут. Выполнялась оценка показателей коронарного кровотока и состояния микроциркуляторного русла (TIMI Grade Flow, TIMI Frame Count corrected, Myocardial Blush Grade) до и после выполнения тромбаспирации, через 3–5 минут после введения эптифибатида и после выполнения коронарного стентирования.

Статистическую обработку результатов исследования производили с использованием пакета программ статистической обработки Statistica ver. 6.0. При статистической обработке результатов использовали параметрические методы анализа. Рассчитывали средние значения (M) \pm стандартное отклонение (σ), различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

После установки коронарного проводника в дистальное русло инфаркт-связанной артерии кровотоки TIMI 3 и перфузия миокарда MBG 2–3 были зарегистрированы в 17 случаях из 33 (51,5 %) в группе интракоронарного введения эптифибатида и в 20 случаях из 38 (52,6 %) в группе внутривенного введения. После выполнения тромбаспирации и введения болюсной дозы препарата отмечалось улучшение кровотока в эпикардиальной артерии и улучшение перфузии миокарда — кровотоки TIMI 3-й

степени и перфузия миокарда MBG 2–3-й степени были выявлены у 28 больного из 33 (84,8 %) в группе интракоронарного введения эптифибатида и у 29 из 38 (76,3 %) при внутривенном введении препарата.

После стентирования коронарной артерии кровотоки TIMI 3 и перфузия миокарда MBG 2–3-й степени наблюдались у 23 больного из 33 (69,6 %) в группе интракоронарного введения и у 24 больного из 38 (63,1 %) в группе внутривенного введения. В группе интракоронарного введения болюсной дозы эптифибатида после стентирования выявлены более высокая скорость коронарного кровотока

Рисунок 1. Острая тромботическая окклюзия правой коронарной артерии

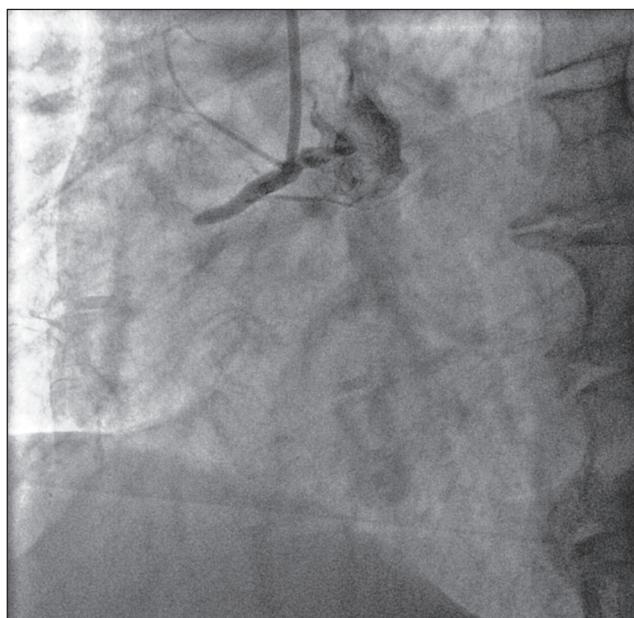


Рисунок 2. Результат после выполнения мануальной тромбаспирации

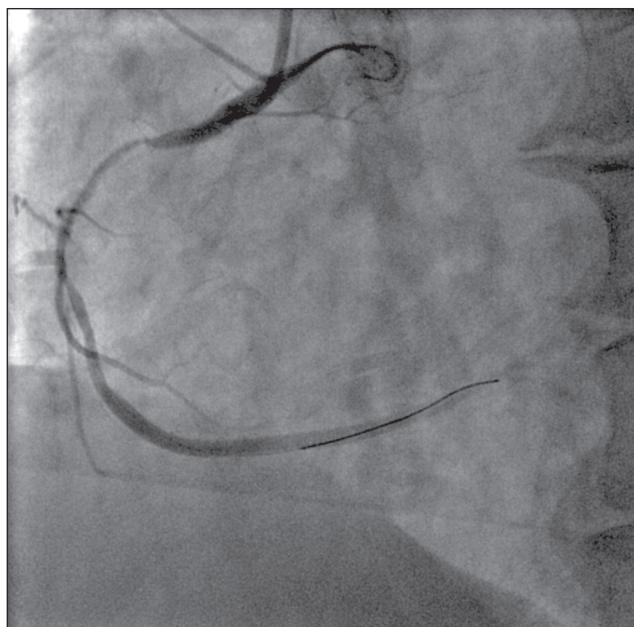
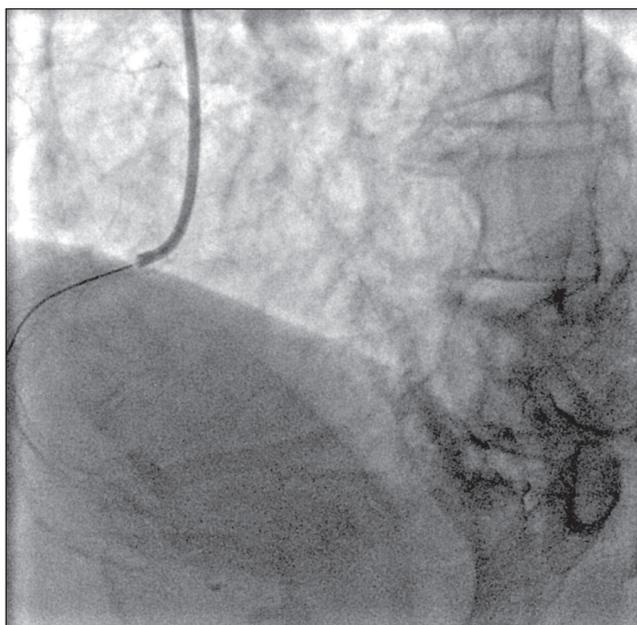


Рисунок 3. Результат коронарографии после имплантации стента



Рисунок 4. Оценка перфузии миокарда: MBG (Myocardial Blush Grade) 3



и лучшее состояние микроциркуляторного русла: средний сTFC равен 21 по сравнению со средним сTFC 29 в группе внутривенного введения. Снижение сегмента ST более чем на 50 % зарегистрировано в 55 % (18/33) в группе интракоронарного и в 42 % (16/38) в группе внутривенного введения эпителифибагида (рис. 1–4).

Статистическая обработка результатов выполненных интракоронарных вмешательств не выявила значимых различий конечных данных при селективном и внутривенном введении эпителифибагида ($p > 0,05$). В то же время определяется

четкая тенденция улучшения качественных характеристик миокардиального кровотока и снижения частоты развития феномена невосстановления кровотока.

Необходимо отметить, что при селективном введении эпителифибагида в коронарную артерию не было зарегистрировано нарушений ритма и проводимости, расширения комплекса QRST, снижения артериального давления, что свидетельствует о безопасности данного метода.

Обсуждение

Эффективность чрескожного коронарного вмешательства при ОКС тесно связана с временным фактором его выполнения и степенью восстановления перфузии миокарда. Тромботический субстрат ОКС обуславливает высокий риск развития дистальной эмболии и поражение микроциркуляторного русла в ходе ЧКВ, что приводит к сохранению ишемии миокарда и нивелирует эффект выполненного вмешательства из-за расширения зоны некроза и развития осложнений. Широкое распространение феномена «No-Reflow/Slow-Flow» и отсутствие надежных способов его лечения обуславливает поиск и применение способов профилактики. Наиболее перспективным представилось выполнение мануальной тромбаспирации вместо традиционной баллонной ангиопластики. Однако изначально оптимистичные результаты этой методики не получили ожидаемого подтверждения: в исследовании TASTE у 7244 больных ОИМ не было выявлено снижения 30-дневной смертности по сравнению с контрольной группой. Тем не менее выполнение мануальной тромбаспирации позволяет не только уменьшить объем тромботических масс в коронарной артерии, но и производить селективное введение медикаментозных препаратов. Специфический механизм действия ингибиторов IIb/IIIa рецепторов при интракоронарном пути введения не установлен. Предполагается, что высокая локальная концентрация препарата при селективном введении приводит к дезагрегации свежего тромба, вплоть до полного его растворения [12, 13]. Введение через аспирационный катетер позволяет избежать рефлюкса препарата в аорту или крупную боковую ветвь, расположенную проксимальнее зоны тромбоза. В результате выполненного нами исследования установлено, что селективное интракоронарное введение болюсной дозы эпителифибагида перед имплантацией коронарного стента ассоциировано с более благоприятными показателями микроциркуляторного русла у больных с тромботическим поражением коронарных артерий.

Выводы

1. Селективное, интракоронарное, так же как и внутривенное, введение болюсной дозы ингибитора рецепторов П₂Y₁₂ эптифибатида способствует дезагрегации свежего тромба и предотвращает развитие дистальной эмболии с поражением микроциркуляторного русла при выполнении ЧКВ больным ОКС.

2. Введение болюсной дозы 180 мкг/кг эптифибатида через аспирационный катетер является безопасным и позволяет достичь максимальной концентрации препарата в зоне коронарного тромбоза.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. GUSTO IIb angioplasty Substudy Investigators: a clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for AMI // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337, № 4. — P. 287.
2. Deibele A.J., Jennings L.K., Tchong J.E., Neva C., Earhart A.D., Gibson C.M. Intracoronary eptifibatide bolus administration during percutaneous coronary revascularization for acute coronary syndromes with evaluation of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor occupancy and platelet function: the Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 6. — P. 784–791.
3. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary No-Reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22, № 9. — P. 729–739.
4. Stone G.W., Peterson M.A., Lansky A.J., Dangas G., Mehran R., Leon M.B. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Card.* — 2002. — Vol. 39, № 4. — P. 591–597.
5. Topol E.J. *Textbook of interventional cardiology*, 6th ed. — LWW, 2011.
6. Berger P.B., Best P.J. Intracoronary GP IIb/IIIa inhibitors: from questioning to weighing the data // *J. Am. Coll. Card. Intervention.* — 2010. — Vol. 3, № 9. — P. 935–936.
7. Wohrle J., Grebe O.S. Reduction of major cardiac events with intracoronary compared with intravenous bolus application of abciximab in patients with acute myocardial infarction or unstable angina undergoing coronary angioplasty // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 14. — P. 1840–1843.
8. Henriques J.P., Zijistra F., van't Hof A.W. et al. Angiographic assessment of reperfusion in acute myocardial infarction by myocardial blush grade // *Circulation.* — 2003. — Vol. 107, № 16. — P. 2115–2119.
9. Stone G.W., Maehara A., Witzenbichler B. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial // *J. Am. Med. Assoc.* — 2012. — Vol. 307, № 17. — P. 1817–1826.
10. Vlaar P.J., Svilaas T. Cardiac death and mortality after 1 year in the TAPAS study // *Lancet.* — 2008. — Vol. 371, № 9628. — P. 1915–1920.
11. Simon D.I., Sakuma M. Platelet disaggregation: Putting time on your side in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Card.* — 2004. — Vol. 44, № 2. — P. 324–326.

12. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin (Euro Heart Survey ACS) // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23, № 15. — P. 1190–1201.

13. Gu Y.L., Fokkema M.L., Zijistra F. The emerging role of thrombus aspiration in the management of acute myocardial infarction // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118, № 18. — P. 1780–1782.