

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАННЕГО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ БИВАЛИРУДИНА ВО ВРЕМЯ ТРАНСПОРТИРОВКИ БОЛЬНОГО В ЛЕЧЕБНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ЧРЕСКОЖНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ *EUROMAX (EUROPEAN AMBULANCE ACUTE CORONARY SYNDROME ANGIOGRAPHY)*

Источник: *Steg P.G., van 't Hof A., Hamm C.W., et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI // N. Engl. J. Med. – 2013. Oct. 30. [Epub ahead of print]*

Предпосылки к проведению исследования

Первичное чрескожное вмешательство на коронарной артерии (ЧВКА) включено в стандартную тактику лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* (ОИМпST), при выполнении которой требуется дополнительное применение антиромботической терапии антикоагулянтами и антиагрегантами. Результаты исследования *HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)* свидетельствовали о том, что применение бивалирудина по сравнению с введением нефракционированного гепарина (НФГ) в сочетании с использованием ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (ТГР) *IIb/IIIa* в качестве начальной тактики лечения приводило к снижению частоты развития тяжелых кровотечений и общей смертности в течение 30 дней наблюдения при сохранении положительного влияния на выживаемость в течение более 3 лет, несмотря на увеличение частоты развития острого тромбоза стента (ТС).

За период, прошедший после опубликования результатов исследования *HORIZONS-AMI*, в клинической практике произошли некоторые изменения: увеличение частоты выполнения коронарографии и ЧВКА с использованием доступа через лучевую артерию (трансрадиальный доступ), при котором снижается риск развития кровотечения и осложнений, связанных с пункцией артерии; более частое применение тикагрегора или прасугрела. В то же время в течение этого периода отмечалось снижение частоты применения ингибиторов ТГР *IIb/IIIa*, которые перестали включать в стандартную тактику лечения. Антикоагулянтная терапия часто начинается рано либо в тех случаях, когда больной обращается за помощью в стационар, в котором не выполняют ЧВКА, а следовательно, требуется его транспортировка в другое лечебное учреждение, либо в случае начала лечения во время транспортировки в машине скорой помощи, что часто практикуется в Европе.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что применение бивалирудина, начатое во время транспортировки больного с ОИМпST в лечебное учреждение для выполнения первичного ЧВКА, будет более эффективно по сравнению с использованием гепарина при дополнительном введении ингибиторов ТГР *IIb/IIIa* в случае необходимости в условиях современной клинической практики, для которой характерно частое использование трансрадиального доступа и новых ингибиторов *P2Y₁₂*.

Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное открытое исследование с использованием слепого метода при оценке клинических исходов; продолжительность наблюдения — 30 дней.

Больные

В исследование включали мужчин и небеременных женщин (18 лет или старше), которые обра-

лись за медицинской помощью в течение 12 ч после развития клинических проявлений, обусловленных предполагаемым ОИМпST, при соблюдении хотя бы одного из следующих условий: подъем сегмента *ST* от изоэлектрической линии не менее чем на 1 мм в двух последовательных отведениях электрокардиограммы; предположительно впервые развившаяся блокада левой ножки пучка Гиса или снижение сегмента *ST* от изоэлектрической линии не менее чем на 1 мм в двух грудных отведениях V_{1-3} или более при наличии положительного зубца *T* в тех же отведениях. У всех больных должно было планироваться выполнение ангиографии и ЧВКА в течение 2 ч после первого контакта с медицинским работником. Основным критерием исключения: введение любого антикоагулянта до рандомизации, терапия пероральным антикоагулянтом, недавно выполненное хирургическое вмешательство и наличие в анамнезе кровотечения. Отбор больных, получение предварительного согласия на участие в исследовании и рандомизацию проводили в машине скорой помощи или в стационаре, в котором не было возможности выполнения ЧВКА; там же начинали применение исследуемого препарата. Затем больных немедленно доставляли в стационар, в котором была возможность выполнения ЧВКА. В этом стационаре продолжалось лечение и наблюдение за больными, в ходе которого оценивали исходы заболевания. Все больные во время транспортировки в машине скорой помощи или в стационаре, в котором не было возможности выполнения ЧВКА, первоначально подписывали сокращенный вариант информированного согласия. В последующем больные подтверждали согласие на участие в исследовании, подписывая более официальный вариант информированного согласия.

Вмешательство

Больным, распределенным в группу применения бивалирудина (группа бивалирудина), препарат вводили болюсом в дозе 0,75 мг на 1 кг массы тела с последующей инфузией по 1,75 мг на 1 кг массы тела в ч. В соответствии с протоколом инфузия должна была продолжаться в течение не менее 4 ч после выполнения ЧВКА. Кроме того, было определено, что доза бивалирудина после завершения ЧВКА должна составлять 0,25 мг на 1 кг массы тела в ч, но допускалось и продолжение введения препарата в той более высокой дозе, которую применяли в период выполнения ЧВКА. В случае выявления тромба больших размеров или отсутствия кровотока в микрососудистом русле (феномен «*no reflow*») разрешалось дополнительное введение ингибиторов ГПР *IIb/IIIa*.

Больным, распределенным в группу применения гепарина (группа контроля), внутривенно вводили либо НФГ (по 100 МЕ на 1 кг массы тела в отсутствие сочетанного использования ингибиторов ГПР *IIb/IIIa* или по 60 МЕ на 1 кг массы тела в случае сочетанного использования с ингибитором ГПР *IIb/IIIa*), либо эноксапарин болюсом (в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела).

Ингибиторы ГПР IIb/IIIa применяли по усмотрению лечащего врача и их использование определялось как плановое (начиналось до начала выполнения ЧВКА) или экстренное (начиналось в ходе выполнения ЧВКА). Допускалось применение любого ингибитора ГПР IIb/IIIa в одобренных дозах и режимах.

Как можно раньше после первого контакта с медицинским работником все больные принимали аспирин и одобренные к применению P2Y₁₂. Решение о сосудистом доступе, аспирации тромба и типе стента принимал лечащий врач.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением коронарного шунтирования (КШ) в течение 30 дней наблюдения. Главный дополнительный комбинированный показатель: частота развития в течение 30 дней наблюдения таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины, развитие повторного инфаркта миокарда (ИМ) или тяжелого кровотечения, не связанного с выполнением КШ. Другие дополнительные показатели: комбинированный показатель частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (смерть; повторный ИМ; выполнение реваскуляризации, обусловленной ишемией; инсульт); комбинированный показатель суммарного клинического эффекта, включающий частоту развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и кровотечений, не связанных с выполнением КШ; каждый компонент основного и главного дополнительного показателя в отдельности; частота выполнения реваскуляризации, обусловленной ишемией; частота развития ТС (в соответствии с определением консорциума академических исследователей); комбинированный показатель частоты развития повторного ИМ; реваскуляризации, обусловленной ишемией миокарда или ТС.

В соответствии с протоколом, тяжелое кровотечение, не связанное с КШ, включало внутрочерепное, ретроперитонеальное или внутриглазное кровоизлияние; кровотечение в области пункции артерии, при котором требовалось вмешательство с использованием рентгенологических или хирургических методов; снижение концентрации гемоглобина в крови более чем на 4 г/дл (2,5 ммоль/л) в отсутствие явного источника кровотечения; снижение концентрации гемоглобина в крови более чем на 3 г/л (1,8 ммоль/л) при наличии явного источника кровотечения; выполнение повторного вмешательства по поводу кровотечения; переливание любых препаратов крови. Кроме того, тяжесть кровотечения оценивали по классификации TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) и GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*).

В ходе выполнения исследования основной показатель был изменен. Первоначальный основной комбинированный показатель включал частоту развития таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины, развитие повторного ИМ или тяжелого кровотечения, не связанного с КШ, который после изменения протокола стал главным дополнительным показателем. Основным показателем был изменен с целью уменьшения необходимого объема выборки в отсутствие предоставления исследователям информации о частоте развития неблагоприятных исходов.

Члены независимого комитета по подтверждению неблагоприятных исходов, которые не имели информации о распределении больных в группу определен-

ной тактики лечения, подтверждали все случаи смерти; развития кровотечения; повторного ИМ; реваскуляризации, обусловленной ишемией; ТС и инсульта.

Результаты

В целом в период с 10 марта 2010 г. по 20 июня 2013 г. в 65 исследовательских центрах 9 стран Европы в исследование были включены 2218 больных. Из них в группу бивалирудина и группу контроля были включены 1102 и 1116 больных соответственно; причем в обеих группах по усмотрению лечащего врача допускалось дополнительное применение ингибиторов ГПР IIb/IIIa. Из 2218 больных, которые первоначально дали сокращенное информированное согласие на участие в исследовании, 2198 больных подписали официальный вариант информированного согласия (в группе бивалирудина и группе контроля 1089 и 1109 больных соответственно), и данные о таких больных были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Исходные характеристики больных двух групп в целом существенно не различались, но в группе контроля была более высокая распространенность сахарного диабета и ранее перенесенного ИМ.

Медиана продолжительности периода между началом применения исследуемого препарата и выполнением коронарографии достигала 50 мин. Отмечалась сходная частота использования трансфеморального и трансрадиального доступа. Более чем у 90% больных, которым выполняли первичное ЧВКА, был имплантирован стент; причем более чем в 50% случаев был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Аспирационную тромбэктомию выполняли примерно у 30% больных.

Большей части больных в группе контроля вводили НФГ, медиана дозы которого достигала 61 МЕ на 1 кг массы тела (МКД от 55 до 71 МЕ на 1 кг массы тела), и только у небольшой части больных вводился эноксапарин, медиана дозы которого составляла 50 МЕ на 1 кг массы тела (МКД от 46 до 56 МЕ на 1 кг массы тела). В группе бивалирудина и группе контроля ингибиторы ГПР IIb/IIIa применялись у 11,5% и 69,1% больных соответственно.

После выполнения ЧВКА инфузию бивалирудина продолжали (в течение 2 ч или более) у 93% больных; при этом у 22,5% больных инфузию бивалирудина продолжали в дозе, которую применяли в период выполнения ЧВКА, а у 77,5% больных — в уменьшенной дозе (0,25 мг на 1 кг массы тела в ч). Медиана продолжительности инфузии бивалирудина достигала 268 мин (МКД от 250 до 292 мин).

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением КШ в течение 30 дней наблюдения, в группе с использованием бивалирудина и группе контроля (при возможности дополнительного использования ингибиторов ГПР IIb/IIIa) развились у 5,1% и 8,5% больных соответственно (ОР=0,60 при 95% ДИ от 0,43 до 0,82; $p=0,001$). Неблагоприятные исходы, включенные в главный дополнительный комбинированный показатель частоты развития в течение 30 дней наблюдения таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины, развитие повторного ИМ или тяжелого кровотечения, не связанного с выполнением КШ, в группе с использованием бивалирудина и группе контроля развились у 6,6% и 9,2% больных соответственно (ОР=0,72 при 95% ДИ от 0,54 до 0,96; $p=0,02$).

Не отмечено статистически значимых различий между группами по смертности от осложнений заболеваний сердца и причин, не связанных с заболеванием сердца. В группе с использованием бивалирудина по сравнению с группой контроля отмечена статистически значимо менее высокая частота развития тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением КШ, которая достигала 2,6% и 6,0% соответственно (ОР=0,43 при 95% ДИ от 0,28 до 0,66; $p<0,001$), а также менее высокая частота развития тяжелых и небольших кровотечений по классификации *TIMI* и любых кровотечений по классификации *GUSTO*. Кроме того, применение бивалирудина по сравнению с контролем сопровождалось снижением частоты переливания крови. Не было отмечено статистически значимых различий между группами по частоте развития повторного ИМ, несмотря на то, что число таких ИМ было больше в группе с использованием бивалирудина по сравнению с группой контроля.

ТС статистически значимо чаще развивался в группе с использованием бивалирудина по сравнению с группой контроля (у 1,6% и 0,5% больных соответственно; ОР=2,89 при 95% ДИ от 1,14 до 7,29; $p=0,02$); такой результат был обусловлен различиями в частоте развития ТС в течение первых 24 ч после имплантации стента в отсутствие статистически значимых различий в частоте развития подострого ТС (т.е. развивающегося в течение 30 дней после вмешательства). Медиана продолжительности периода до развития острого ТС в группе с использованием бивалирудина составляла 2,3 ч (МКД от 1,8 до 2,8 ч). Ни в одном случае острый ТС не был смертельным. В контрольной группе один смертельный исход был обусловлен развитием подострого ТС. В подгруппе больных с ТС у 65,2% развился повторный ИМ и в 100% случаев ТС была выполнена реваскуляризация, обусловленная ишемией.

Был выполнен также анализ чувствительности для основного и главного дополнительного показателя как с учетом данных о больных, которые получили назна-

ченное лечение (все больные, которые были рандомизированы, подписали информированное согласие, получили лечение в соответствии с результатами рандомизации и у которых была выполнена ангиография), а также о больных, у которых было выполнено ЧВКА. Результаты такого анализа совпадали с результатами анализа, выполненного исходя из допущения о том, что все больные получили назначенное лечение.

Результаты анализа эффектов применения бивалирудина по сравнению с контролем в 12 заранее определенных подгруппах больных с определенными характеристиками были сходными с таковыми, связанными с анализом основного показателя, главных дополнительных показателей и частоты развития кровотечений, не связанных с КШ, который был выполнен в целом для всех больных, исходя из допущения о том, что все больные получили назначенное лечение. Данные, полученные в ходе такого анализа, свидетельствовали об отсутствии статистически значимого взаимодействия с исходными характеристиками больных или характеристиками вмешательства, включая тип сосудистого доступа или прием определенного ингибитора P2Y₁₂. Влияние применения бивалирудина по сравнению с контролем на основной показатель представлялось устойчивым независимо от применения в контрольной группе ингибитора ГПР IIb/IIIa в качестве стандартной тактики: при использовании такой тактики основной показатель достигал 5,1% и 7,6% соответственно; ОР=0,67 при 95% ДИ от 0,46 до 0,97; $p=0,03$, а в ее отсутствие — 5,1% и 9,8% соответственно (ОР=0,52 при 95% ДИ от 0,35 до 0,75; $p<0,001$).

Вывод

Применение бивалирудина, начатое во время транспортировки больного в стационар для выполнения первичного ЧВКА, приводит к улучшению клинических исходов в течение 30 дней наблюдения, а также сопровождается снижением риска развития тяжелых кровотечений и увеличением риска развития острого ТС.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСПИРАЦИИ ТРОМБОВ ИЗ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TASTE (THROMBUS ASPIRATION IN ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION IN SCANDINAVIA)

Источник: Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 1587–1597.

Предпосылки к проведению исследования

Достижение нормального кровотока в коронарной артерии (КА) после выполнения чрескожного вмешательства остается одной из трудных задач лечения больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Установлена сильная корреляционная связь между сниженным кровотоком в КА, кровоснабжающей зону инфаркта, с реперфузионным повреждением. Такое снижение кровотока может приводить к развитию аритмий, нарушению сократительной способности миокарда, ухудшению микроциркуляции и обратимому повреждению миокарда. Нарушенная перфузия миокарда также сопровождается увеличением частоты развития острой сердечной недостаточности и смертности.

Аспирация тромбов (АТ) из коронарных артерий представляет собой простой метод, который может быть быстро применен в ходе выполнения чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА). АТ рассматривалась как относительно недорогое вмешательство, дополняющее ЧВКА, которое позволяет улучшить коронарный кровоток и уменьшать выраженность подъема сегмента ST от изоэлектрической линии. Однако данные о таких эффектах АТ были неоднозначными. Следует отметить, что ранее выполненные исследования по оценке эффективности АТ не обладали достаточной статистической мощностью для оценки частоты развития неблагоприятных клинических исходов. Таким образом, можно считать, что клиническая эффективность АТ из КА до выполнения