# 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; 369 (23): 2207—2217.

**Применение бивалирудина, начатое во время транспортировки больного в стационар для выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарной артерии, приводит к улучшению клинических исходов в течение 30 дней наблюдения, а также сопровождается снижением риска развития тяжелых кровотечений и увеличением риска развития острого тромбоза стента.**

ИМ — инфаркт миокарда
КШ — коронарное шунтирование
МКД — межквартильный диапазон
НФГ — нефракционированный гепарин
ОИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ТГР — тромбоцитарные гликопротеиновые рецепторы
ТС — тромбоз стента
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарной артерии

**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) [1, 2], при выполнении которой требуется дополнительное применение антитромботической терапии антикоагулянтами и антиагрегантами. Результаты исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) [3] 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 [4], несмотря на увеличение частоты развития острого тромбоза стента (ТС).

В 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 [5]; более частое применение тикагрелора или прасугрела [6, 7]. В то же время в течение этого периода отмечалось снижение частоты применения ингибиторов ТГР IIb/IIIa, которое 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, чем использование 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 рецепторов $P2Y_{12}$.

**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 обращались 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 Т в тех же отведениях. У всех больных должно было планироваться выполнение ангиографии и ЧВКА в течение 2 ч после первого контакта с медицинским работником. Основной критерий 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 исследование и рандомизацию проводили в машине скорой помощи или в стационаре, в котором не было возможности выполнения ЧВКА; там же начинали применение исследуемого препарата. Затем больные немедленно доставлялись 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. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

**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 1 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 1 ч, но допускалось и продолжение введения препарата в той более высокой дозе, которая применялась 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 вводился 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 применялись 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 ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$. Решение о сосудистом доступе, аспирации тромба и типе стента принималось лечащим врачом.

**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 внутричерепное, 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/дл (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) [8] и GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) [9].

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

**Методы статистического анализа**

Чтобы обеспечить 80% статистическую мощность исследования для установления различий между группами по основному показателю при двустороннем уровне альфа 0,05 и допущении о частоте развития неблагоприятных исходов в группе бивалирудина и группе контроля 4,25 и 7% соответственно, объем выборки должен был достигать 2200 больных. Один запланированный промежуточный анализ был выполнен независимым статистиком, после чего члены комитета по наблюдению за данными и безопасностью рекомендовали продолжить исследование в соответствии с протоколом.

Анализ данных выполняли исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение (в такой анализ были включены данные обо всех рандомизированных

больных, которые подписали информированное согласие). Для сравнения частоты развития неблагоприятных исходов между группами применяли критерий $\chi^2$, а при малом числе исходов — точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости различий между группами по продолжительности периода до развития неблагоприятных исходов использовали лог-ранговый критерий. Непрерывные данные представляли в виде медианы значений (межквартильного диапазона — МКД), а качественные признаки в виде частоты в процентах. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SAS версия 9.2.

**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 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 **(см. таблицу)**.

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 выполнялась первичное ЧВКА, был имплантирован стент; причем более чем в 50% случаев был имплантирован стент с лекарственным покрытием. Аспирационная тромбэктомия выполнялась примерно у 30% больных.

У большинства больных в группе контроля вводился 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 небольшого числа больных вводился эноксапарина, медиана дозы которого составляла 50 МЕ на 1 кг массы тела (МКД о 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 инфузия бивалирудина продолжалась (в течение 2 ч или более) у 93% больных; причем у 22,5% больных инфузия бивалирудина продолжалась в дозе, которая применялась в период выполнения ЧВКА, а у 77,5% больных — в уменьшенной дозе 0,25 мг на 1 кг массы тела в 1 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 коронарного шунтирования (КШ) в течение 30 дней наблюдения, в группе 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 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 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% 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 бивалирудина по сравнению с группой контроля.

ТС статистически значимо чаще развивался в группе 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 по частоте развития ТС в течение первых 24 ч после имплантации стента в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития подострого ТС (т.е. развивающегося в течение 30 дней после вмешательства). Медиана продолжительности периода до развития острого ТС в группе 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 назначенное 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 результатами анализа 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 рецепторов $P2Y_{12}$. 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 отсутствие такой тактики — 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.

## *Комментарий*

Результаты исследования EUROMAX свидетельствуют о том, что у больных с ОИМпST, которым выполняют первичное ЧВКА, начало применения бивалирудина на догоспитальном этапе лечения по сравнению с использованием гепарина и возможным дополнительным введением ингибиторов ГПР IIb/IIIa приводит к статистически значимому снижению основного показателя общей смертности и частоты развития тяжелых кровотечений в течение 30 дней наблюдения. Главный дополнительный комбинированный показатель частоты развития в течение 30 дней наблюдения таких неблагоприятных исходов, как смерть от любой причины, повторный ИМ или тяжелое кровотечение, не связанного с выполнением КШ, также снижался в группе бивалирудина по сравнению с группой контроля. Такие преимущества применения бивалирудина, которые сохранялись в подгруппах больных с разными характеристиками, были обусловлены снижением риска развития кровотечений. Следует, однако, отметить, что риск развития ТС был выше в группе бивалирудина.

Напомним, что в ходе выполнения исследования HORIZONS-AMI были получены данные о том, что изолированное применение бивалирудина во время выполнения первичного ЧВКА у больных с ОИМпST имело преимущество по сравнению с сочетанным использованием гепарина и ингибитора ГПР IIb/IIIa, которое проявлялось в существенном снижении риска развития кровотечения в течение 30 дней наблюдения [3]. Кроме того, отмечалось и снижение смертности от осложнений заболевания сердца и любых причин, которое сохранялось в течение 3 лет наблюдения [4, 10]. С учетом продолжающихся изменений в клинической практике было запланировано исследования EUROMAX с целью проверки гипотезы о том, что такие преимущества применения бивалирудина сохранятся и современных условиях. Существенные изменения клинической практики включали начало внутривенного введения антикоагулянтов на догоспитальном этапе [11, 12], увеличение частоты использования трансрадиального доступа для катетеризации и выполнения ЧВКА [5, 13, 14], менее частое применение ингибиторов ГПР IIb/IIIa во время выполнения ЧВКА [1, 2, 15], а также начало использования новых ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ (тикагрелора и прасугрела) [6, 7].

В ходе выполнения исследования EUROMAX начало введения бивалирудина на догоспитальном этапе приводило к существенному снижению риска развития кровотечений, независимо от выбора сосудистого доступа или применения определенного ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ и даже от дополнительного использования по показаниям ингибитора ГПР IIb/IIIa. Однако в течение 30 дней наблюдения применение бивалирудина по сравнению с гепарином не приводило к снижению смертности от осложнений заболевания сердца или других причин, которое отмечалось в ходе выполнения исследования HORIZONS-AMI. В настоящее время продолжается сбор данных о смертности в течение 1 года больных, включенных в исследование EUROMAX, поскольку получение таких данных также планировалось в соответствии с протоколом исследования.

В ходе выполнения исследования HORIZONS-AMI в группе применения бивалирудина по сравнению с группой контроля также отмечалось увеличение частоты развития острого ТС. Следует отметить, что прекращение введения бивалирудина в конце ЧВКА и до начала действия пероральных ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ могло обусловливать наличие «уязвимого периода» для развития острого ТС. Напротив, в группе применения гепарина риск развития острого ТС был либо минимальным, либо увеличивался в более отдаленном периоде, поскольку в таких случаях у больных в течение относительно длительного периода продолжалась инфузия ингибиторов ГПР IIb/IIIa [16, 17]. Результаты исследования EUROMAX также свидетельствовали об увеличении риска развития острого ТС в группе применения бивалирудина. Это позволяет предположить, что ни длительная инфузия бивалирудина в уменьшенной дозе, ни сочетанный прием новых ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ не позволяет снизить такой риск. В связи с отсроченным началом антиагрегантного эффекта пероральных ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ у больных с ОИМпST [18] для профилактики ТС может потребоваться применение более мощных антитромботических препаратов, которые начинают действовать быстрее, например, внутривенно вводимых антиагрегантов [19, 20]. Кроме того, в ходе выполнения исследования в группе бивалирудина было отмечено статистически незначимое увеличение частоты развития повторного ИМ и выполнения реваскуляризации, обусловленной ишемией. По-видимому, это в основном было обусловлено увеличением частоты развития острого ТС. Однако исследование EUROMAX не обладало достаточной статистической мощностью для отдельной оценки риска развития такого неблагоприятного исхода.

Следует отметить, что исследование EUROMAX не было лишено некоторых недостатков. В частности, основной показатель был изменен в ходе выполнения исследования с целью уменьшения объема выборки, что было обусловлено медленным включением больных в исследование. Открытая структура исследования была выбрана в связи с трудностью обеспечения двойного слепого метода во время транспортировки больного в лечебное учреждение для выполнения первичного ЧВКА в рамках выпол-

нения международного исследования. С целью уменьшения возможности систематической ошибки, связанной с открытым характером исследования, все неблагоприятные клинические исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению неблагоприятных исходов с использованием стандартизованных определений таких исходов. Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки общей смертности и смертности от осложнений заболевания сердца и причин, не связанных с такими заболеваниями, в течение 30 дней наблюдения. Несмотря на то что начало применения антикоагулянта до катетеризации было характерной особенностью данного исследования, оно не планировалось с целью сравнения такой тактики использования антикоагулянта с тактикой, при которой антикоагулянтная терапия начиналась в операционной. Наконец, несмотря на то что в соответствии с протоколом исследования допускалось использование либо НФГ, либо эноксапарина, последний применялся у слишком небольшого числа больных, что делало невозможной оценку устойчивости эффекта введения бивалирудина по сравнению с применением гепарина разных типов.

Таким образом, данные, полученные в ходе выполнения исследования EUROMAX, позволяют считать, что у больных с ОИМпST, которых транспортируют для выполнения первичного ЧВКА, применение бивалирудина по сравнению с гепарином в сочетании с дополнительным использованием ингибиторов ГПР IIb/IIIa при необходимости приводит к снижению основного и главного дополнительного показателя за счет снижения риска развития тяжелых кровотечений, но сопровождается увеличением частоты развития острого ТС.

***Таблица.*** **Исходная характеристика больных, включенных в исследование, данные о которых анализировали исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение***

| Характеристика | Группа бивалирудина (*n*=1089) | Группа контроля (*n*=1109) |
|---|---|---|
| Возраст, годы | 61 (52—71) | 62 (52—72) |
| Возраст старше 65 лет, число больных (в %) | 36,2 | 39,1 |
| Женский пол, число больных (в %) | 25,3 | 22,4 |
| Наличие в анамнезе определенных заболеваний, факторов риска или вмешательств, число больных (в %): | | |
| сахарный диабет** | 11,7 | 15,3 |
| артериальная гипертония | 42,2 | 45,5 |
| гиперлипидемия | 36,6 | 37,6 |
| курение в настоящее время | 41,6 | 42,6 |
| ранее перенесенный ИМ** | 7,4 | 10,2 |
| ранее выполненное ЧВКА | 8,9 | 9,7 |
| ранее выполненное КШ | 1,7 | 2,6 |
| Выраженность СН, соответствующая II, III или IV классу по классификации Киллипа, число больных (в %) | 7,7 | 6,9 |
| Наличие анемии, число больных (в %) | 13,1 | 15 |
| Определенный клиренс креатинина, число больных (в %): | | |
| 60 мл/мин и менее | 14,7 | 16,5 |
| более 60 мл/мин | 85,3 | 83,5 |

*Примечание*. * — данные представлены как медиана (межквартильный диапазон), если не указано другое. ** — p<0,05. ИМ — инфаркт миокарда; ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях; КШ — коронарное шунтирование; СН — сердечная недостаточность.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *Steg P.G., James S.K., Atar D., et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569—2619.
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: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:529—555.
3. *Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., et al.* Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2218—2230.
4. *Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., et al.* Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2011;377:2193—2204.
5. *Mehta S.R., Jolly S.S., Cairns J., et al.* Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2012;60:2490—2499.
6. *Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronaryn syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Out- comes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation 2010;122:2131—2141.
7. *Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al.* Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009;373:723—731.
8. *Rao A.K., Pratt C., Berke A., et al.* Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial — phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant

tissue plasminogen activator and streptokinase. J Am Coll Cardiol 1988;11:1—11.

9. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329: 673—682.
10. *Mehran R., Lansky A.J., Witzenbichler B., et al.* Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1149—1159.
11. *Sejersten M., Nielsen S.L., Engstrøm T., et al.* Feasibility and safety of prehospital administration of bivalirudin in patients with ST-elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;103:1635—1640.
12. *Hirschl M.M., Mayr H., Erhart F., et al.* Prehospital treatment of patients with acute myocardial infarction with bivalirudin. Am J Emerg Med 2012;30:12—17.
13. *Steg P.G., Huber K., Andreotti F., et al.* Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011;32:1854—1864.
14. *Hamon M., Pristipino C., Di Mario C., et al.* Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. EuroIntervention 2013;8:1242—1251.
15. *Shahzad A., Cooper R.M., Stables R.H.* Antithrombotic therapy in PCI: why not heparin? EuroIntervention 2013;9:423—426.
16. *Parodi G., Valenti R., Bellandi B., et al.* Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients: RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. J Am Coll Cardiol 2013;61:1601—1606.
17. *Dangas G.D., Caixeta A., Mehran R., et al.* Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Circulation 2011;123:1745—1756.
18. *Alexopoulos D., Xanthopoulou I., Gkizas V., et al.* Randomized assessment of ticagrelor versus prasugrel antiplatelet effects in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:797—804.
19. *Valgimigli M., Tebaldi M., Campo G., et al.* Prasugrel versus tirofiban bolus with or without short post-bolus infusion with or without concomitant prasugrel administration in patients with myocardial infarction undergoing coronary stenting: the FABOLUS PRO (Facilitation through Aggrastat By drOpping or shortening Infusion Line in patients with ST-segment elevation myocardial infarction compared to or on top of PRasugrel given at loading dOse) trial. JACC Cardiovasc Interv 2012;5:268—277.
20. *Steg P.G., Bhatt D.L., Hamm C.W., et al.* Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. Lancet 2013 September 2 (Epub ahead of print).-