# Эффективность применения тикагрелора на догоспитальном этапе лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты рандомизированного исследования ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery)

Источник: *Montalescot G., van 't Hof A.W., Lapostolle F., et al.* Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2014;371:1016—1027.

**Прием тикагрелора на догоспитальном этапе лечения больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST представляется безопасным, но не приводит к улучшению реперфузии миокарда до выполнения первичного чрескожного вмешательства на коронарных артериях.**

ГПР — гликопротеиновые рецепторы
КАКЗИ — коронарная артерия, кровоснабжающая зону инфаркта
КГ — коронарография
ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОКСбп ST — острый коронарным синдромом без подъема сегмента ST
ПДГ — прием на догоспитальном этапе
ПС — прием в стационаре
ТС — тромбоз стента
ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарных артериях
ЭКГ — электрокардиограмма
TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction

**Предпосылки к проведению исследования**

Применение эффективной антиагрегантной терапии, подавляющей рецепторы тромбоксана обоих типов, необходимо у больных, которым выполняют чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), особенно в случае развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). Результаты исследований, включавших таких больных, свидетельствовали о том, что более интенсивное подавление тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ за счет применения прасугрела, тикагрелора или кангрелора сопровождалось улучшением клинических исходов и снижением риска развития тромбоза стента (ТС) по сравнению с приемом клопидогрела [1—5]. Преимущества использования таких препаратов отмечались при назначении их во время пребывания больных в стационаре, так что оставалось неизвестным, будет ли более раннее начало применения указанных препаратов не менее безопасным и, возможно, более эффективным.

Гипотеза об эффективности применения антиагрегантов на догоспитальном этапе лечения больных, у которых предполагалось выполнение первичного ЧВКА, впервые изучалось в РКИ ингибитора гликопротеиновых рецепторов (ГПР) IIb/IIIa абсиксимаба, введение которого по сравнению с введением плацебо сопровождалось увеличением частоты достижения кровотока 3-й степени по классификации TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) до выполнения первичного ЧВКА и снижением частоты развития осложнений, связанных с ишемией [6]. Результаты дальнейших исследований подтвердили преимущества раннего применения ГПР IIb/IIIa у больных с ОИМпST, особенно в случае, когда они обращаются за медицинской помощью в очень ранние сроки после развития заболевания [7—11]. Однако преимущества такой тактики были менее определенными у больных с низким риском развития осложнений, связанных с ишемией, или в случаях более позднего обращения за медицинской помощью [12, 13].

Результаты нескольких исследований и мета-анализов позволяли предположить, что предварительное применение клопидогрела у больных с ОИМпST может снизить частоту развития осложнений, связанных с ишемией, в отсутствие увеличения риска развития кровотечений [14—16], но эффективность такой терапии может быть ограниченной из-за медленного начала действия клопидогрела и вариабельности ответной реакции на его прием. Напротив, прием новых антагонистов тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ приводит к подавлению функции тромбоцитов в течение менее 1 ч, т.е. в течение периода, который примерно соответствует продолжительности транспортировки больного для выполнения первичного ЧВКА [17, 18]. Хотя результаты некоторых исследований позволяли предположить, что для достижения полного влияния прасугрела или тикагрелора на функцию тромбоцитов у больных с ОИМпST может потребоваться несколько часов [19—21], по мнению авторов исследования, до последнего времени не оценивали влияние таких характеристик на частоту развития неблагоприятных исходов у больных с ОИМпST.

Тикагрелор представляет собой прямой ингибитор тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$, после приема которого быстро развивается антитромбоцитарное действие [17, 22]. Результаты раннее выполненных исследований свидетельствовали о том, что применение тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с острым коронарным синдромом приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [23], а также может положительно влиять на перфузию миокарда и прогноз у больных с ОИМпST, которым выполняют первичное ЧВКА [24].

**Цель исследования**

Проверить гипотезу о том, что прием тикагрелора в очень ранние сроки лечения больных с ОИМпST в период транспортировки в лечебное учреждение для выполнения первичного ЧВКА будет безопасно и приведет к улучшению перфузии миокарда.

**Структура исследования**

Международное рандомизированное двойное слепое исследование IV фазы; продолжительность наблюдения 30 дней.

**Больные**

В исследование включали больных, у которых по данным обследования персоналом бригады скорой помощи был диагностирован ОИМпST, продолжительность клинических проявлений которого достигала более 30 мин, но была менее 6 ч, если предполагаемая продолжительность периода между регистрацией первой электрокардиограммы (ЭКГ) и первым раздуванием баллона было менее 120 мин. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

**Вмешательство**

Больных рандомизированно распределяли в группу приема тикагрелора на догоспитальном этапе лечения (группа приема на догоспитально этапе — ПДГ; прием препарата в машине скорой помощи) или группу приема тикагрелора после доставки больного в стационар (группа приема в стационаре — ПС; прием в рентгеноперационной) в дополнение к аспирину и стандартной терапии. Непосредственно после регистрации ЭКГ, на основании которой диагностировали ОИМпST, но до приема насыщающей дозы любого антагониста рецепторов $P2Y_{12}$ больных рандомизировали и они принимали насыщающую дозу исследуемого препарата. После этого больных транспортировали в стационар для выполнения коронарографии (КГ), после которой ЧВКА могло выполняться или не выполняться.

В группе ПДГ больные принимали насыщающую дозу тикагрелора 180 мг до начала транспортировки в стационар, а затем в рентгеноперационной — плацебо к тикагрелору. В группе ПС до начала транспортировки принимали плацебо, а затем в рентгеноперационной — насыщающую дозу тикагрелора. После этого все больные принимали тикагрелор по 90 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней, а также им рекомендовали продолжить применение тикагрелора до 12 мес. Введение ингибиторов ГПР IIb/IIIa в машине скорой помощи не рекомендовалось, но допускалось по усмотрению врача. В рентгеноперационной решение об использовании ГПР IIb/IIIa в качестве тактики первого ряда или вынужденной тактики в ходе выполнения ЧВКА должно было приниматься после выполнения ангиографии. В ходе выполнения дополнительной части исследования в 5 исследовательских центрах оценивали фармакодинамические показатели; причем основным показателем в такой части исследования были результаты оценки индекса реактивности тромбоцитов после стимуляции вазодилататором фосфопротеином в момент начала катетеризации (т.е. до выполнения ЧВКА), который измеряли с помощью реактива для определения степени фосфорилирования.

**Критерии оценки/Клинические исходы**

Основные: доля больных, у которых до выполнения первичного ЧВКА: 1) регрессирование подъема сегмента ST от изоэлектрической линии не достигало 70% или более и/или 2) степень кровотока в коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта (КАКЗИ), не соответствовала 3-й степени по классификации TIMI. Дополнительные: комбинированный показатель частоты развития таких неблагоприятных клинических исходов, как смерть от любой причины, инфаркт миокарда, ТС, инсульт или выполнение неотложной реваскуляризации в течение 30 дней после рандомизации; частота развития определенного ТС в течение 30 дней после рандомизации; потребность в применении ингибиторов ГПР IIb/IIIa; частота достижения кровотока в КАКЗИ, которая соответствовала 3-й степени по классификации TIMI в конце ЧВКА; частота достижения полного (на 70% или более) регрессирования подъема сегмента ST от изоэлектрической линии к 60-й минуте после выполнения ЧВКА.

Показатели безопасности: частота развития тяжелого кровотечения; частота развития угрожающего жизни кровотечения; частота развития слабовыраженного кровотечения (кроме частоты кровотечений, связанных с выполнением коронарного шунтирования) в течение первых 48 ч и в течение 30 дней после рандомизации, которые оценивались по критериям TIMI, ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) и BARC (Bleeding Academic Research Consortium), а также по критериям, применявшимся в исследованиях PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes), STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients) и GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogren Activator for Occluded Coronary Arteries).

Ангиографические данные, а также записи ЭКГ анализировали централизованно с использованием слепого метода в лабораториях Cardialysis Core Laboratory services (Роттердам, Нидерланды) и eResearch Technology (ERT; Питерборо, Соединенное Королевство) соответственно.

Все случаи развития неблагоприятного клинического исхода рассматривались членами независимого комитета по подтверждению клинических диагнозов (за исключением случаев смерти и слабовыраженных кровотечений) в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы вмешательства.

**Методы статистического анализа**

Было рассчитано, что исследование будет обладать 80% статистической мощностью для выявления различий между группами в 6% (относительные различия в 40%) по показателю частоты полного регрессирования подъема сегмента ST при допущении, что полное регрессирование подъема сегмента в группе ПС (т.е. в группе контроля, в которой больные принимали насыщающую дозу тикагрелора в стационаре) будет отмечаться у 15% больных. Следует также отметить, что исследование имело достаточную статистическую мощность для оценки различий между группами по частоте достижения кровотока в КАКЗИ 3-й степени по классификации TIMI.

В анализ эффективности включали данные о больных, у которых предполагалось выполнение анализа исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение, т.е. в группе больных, которые были ран-

домизированы и приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Из анализа двух основных показателей были исключены данные о больных, для которых не было информации либо о подъеме сегмента ST, либо о степени кровотока в КАКЗИ по классификации TIMI. Сравнение групп по каждому показателю выполняли с помощью логистической регрессионной модели с использованием тактики терапии в качестве исследуемого показателя. Для снижения общей частоты ошибки I типа до 5% при оценке двух основных показателей применяли процедуру Холма для проверки множественных сравнений, которая включала учет уровня статистической значимости и последовательности проверок.

Анализ в подгруппах больных с определенными характеристиками выполняли с помощью логистической регрессионной модели с учетом применяемой тактики лечения; характеристик больных, включенных в определенную подгруппу, а также взаимодействия между тактикой лечения и определенной подгруппой. Стандартизацию значения p для такого анализа не выполняли. Дополнительные показатели (частоту развития неблагоприятных клинических исходов, частоту регрессирования подъема сегмента ST и частоту достижения кровотока в КАКЗИ, соответствующего 3-й степени по классификации TIMI в конце вмешательства, а также потребность в применении ингибиторов ГПР IIb/IIIa анализировали с помощью методов, которые использовались для анализа двух основных показателей. Частоту развития неблагоприятных исходов в течение 30 дней после приема первой дозы исследуемого препарата оценивали с помощью метода Каплана—Мейера. Поскольку заранее не было выдвинуто определенных гипотез, статистический анализ всех дополнительных показателей эффективности, включая частоту развития неблагоприятных клинических исходов, считался поисковым, и иерархические правила для применяемых тестов или учет дополнительных факторов не применялись.

В анализ безопасности были включены данные обо всех больных, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Данные о подтвержденных случаях развития кровотечений суммировали отдельно в соответствии с определением, указанным в протоколе (критерии кровотечения, применявшиеся в ходе выполнения исследования PLATO), а также другими заранее выбранными определениями.

**Результаты**

В период с 12 сентября 2011 г. по 3 октября 2013 г. в целом в исследование были включены 1875 больных, из которых 1862 подписали информированное согласие и были рандомизированно распределены в группу ПДГ (n=909) и группу ПС (n=953). Рандомизация выполнялась в 102 службах скорой помощи, а затем больных доставляли в 112 исследовательских центров, расположенных в 13 странах

Исходные характеристики больных двух групп в целом существенно не различались, за исключением небольшого и статистически незначимого различия между группой ПДГ и группой ПС по числу больных, у которых оценка риска развития неблагоприятного исхода по шкале TIMI достигала 6 баллов или более (таких больных с группе ПДГ и группе ПС было 2,2 и 1,6% соответственно). В целом первый контакт с медицинским работником у 75% больных был в машине скорой помощи; у остальных больных такой контакт был в отделении неотложной помощи до начала транспортировки в машине скорой помощи. КГ выполнялась преимущественно с использованием доступа через лучевую артерию (у 67,3% больных, которым выполняли КГ). Медиана продолжительности периода между развитием клинических проявлений заболевания до установления диагноза ОИМпST, между рандомизацией и выполнением КГ, а также приемом двух нагрузочных доз исследуемых препаратов (т.е. между приемом на догоспитальном этапе лечения и во время пребывания в стационаре) достигала 73, 48 и 31 мин соответственно. Первая и вторая насыщающая доза исследуемого препарата была назначена 99 и 95% больных соответственно и около 99% больных приняли хотя бы одну дозу аспирина. У большинства больных с подтвержденным диагнозом ОИМпST применялась поддерживающая терапия тикагрелором (у 85,6%) и аспирином (у 92,5%). Почти 30% больных вводили ингибитор ГПР IIb/IIIa.

По данным части исследования с оценкой фармакодинамических показателей (n=37), в обеих группах после приема тикагрелора агрегация тромбоцитов снижалась статистически значимо и прогрессивно. Не было отмечено статистически значимых различий между группой ПДГ и группой ПС в какой-либо момент оценки агрегации тромбоцитов при максимально выраженных различиях через 1 ч после выполнения ЧВКА.

Не отмечено статистически значимых различий между группой ПДГ и группой ПС и по числу больных, у которых не было достигнуто регрессирование подъема сегмента ST от изоэлектрической линии на 70% или более до выполнения ЧВКА (ОШ=0,93 при 0,69 до 1,25; p=0,63), и по числу больных, у которых по данным первой КГ в КАКЗИ не достигался кровоток, соответствующий 3-й степени по классификации TIMI (ОШ=0,97 при 95% ДИ от 0,75 до 1,25; p=0,82). Регрессирование подъема сегмента ST на 70% или более через 1 ч после выполнения ЧВКА в группе ПДГ и группе ПС отсутствовало у 42,5 и 47,5% больных соответственно (p=0,055), а кровоток 3-й степени по классификации TIMI в КАКЗИ — у 17,8 и 19,6% больных соответственно (p=0,34). Такие результаты были устойчивыми для разных квартилей определенной продолжительности периода между приемом насыщающей дозы исследуемого препарата и регистрацией ЭКГ или выполнением КГ до ЧВКА, что соответствовало и различным периодам транспортировки больных. Кроме того, полученные результаты совпадали для обоих основных показателей и по данным анализа, выполненного в подгруппах больных с заранее определенными характеристиками, за исключением подгруппы больных, у которых применялся морфин. Причем было отмечено статистически значимое улучшение по основному показателю регрессирования сегмента ST при приеме тикагрелора на догоспитальном этапе лечения в подгруппе больных, у которых не применялся морфин (p=0,005 для взаимодействия).

Не отмечалось статистически значимых различий между группами по комбинированному показателю общей смертности, а также частоты развития таких неблагоприятных исходов, как ИМ, инсульт, выполнение неотложной реваскуляризации или ТС. Однако частота развития ТС статистически значимо снижалась в группе ПДГ по сравнению с группой ПС как в течение первых 24 ч после стентирования (ТС в группе ПДГ не развился ни у одного больного, а в группе ПС — у 8, или 0,8% больных; p=0,008 для точного критерия Фишера), так и в течение 30

дней после стентирования (ТС в группе ПДГ развился у 2, или 0,2%, больных, а в группе ПС у 11, или 1,2%, больных; p=0,02). В ходе выполнения анализа не удалось установить отчетливое взаимодействие между типом применяемого антикоагулянта и частотой развития ТС.

В целом в группе ПДГ и группе ПС умерли 3,3 и 2% больных соответственно (p=0,08). Наиболее частой причиной смерти были кардиогенный шок, остановка кровообращения, механические осложнения и сердечная недостаточность.

Частота развития кровотечений, не связанных с выполнением коронарного шунтирования, была низкой в течение первых 48 ч после приема первой дозы, а также в течение периода между 48 ч и 30 днями и не различалась статистически значимо между группами. Результаты анализа частоты развития кровотечений были устойчивыми при использовании всех определений кровотечения и всех типов кровотечений, подтвержденных комитетом по подтверждению неблагоприятных клинических исходов. Не отмечалось статистически значимых различий при приеме нагрузочной дозы тикогрелора на догоспитальном этапе лечения или в стационаре в подгруппе больных, у которых не выполнялась реваскуляризация миокарда (11,1% больных) и в подгруппе больных, у которых окончательный диагноз ОИМST не подтверждался (8,6% больных). Не отмечалось и существенных различий между группами и по частоте развития тяжелых нежелательных явлений.

**Выводы**

Прием тикагрелора на догоспитальном этапе лечения больных с ОИМST представляется безопасным, но не приводит к улучшению реперфузии миокарда до выполнения первичного ЧВКА.

## *Комментарий*

Имеются данные о том, что лечение больных с развивающимся ОИМпST на догоспитальном этапе с помощью фибринолитических средств или ГПР IIb/IIIa сопровождается улучшением перфузии миокарда и клинических исходов [6, 8, 25—28]. Результаты исследования ATLANTIC свидетельствуют о том, что применение мощного антагониста рецепторов тромбоцитарных $P2Y_{12}$ тикагрелора незадолго до выполнения ЧВКА не приводит к улучшению реперфузии в КАКЗИ до выполнения вмешательства, но безопасно и может предупреждать развитие острого ТС. Полученные данные о преимуществах раннего приема тикагрелора для профилактики такого осложнения согласуются с результатами фармакодинамической части исследования и анализа динамики ЭКГ, которые позволяют предположить, что максимальный эффект приема тикагрелора на догоспитальном этапе достигается после выполнения ЧВКА.

Ранее были получены данные о том, что предварительное (т.е. до выполнения КГ) применение ингибиторов ГПР IIb/IIIa или антагонистов рецепторов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) сопровождается увеличением риска развития кровотечения в отсутствие снижения частоты развития осложнений, связанных с ишемией [18, 29, 30]. С учетом таких данных в соответствии с клиническими рекомендациями считается необоснованным применение таких средств в указанной клинической ситуации [31, 32]. Имеются лишь ограниченная информация об эффектах предварительного применения клопидогрела у больных с ОИМпST, которым выполняют ЧВКА, но полученные данные позволяют предположить, что такая тактика безопасна, а также может приводить к снижению риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что раннее применение тикагрелора у больных с ОИМпST безопасно, независимо от используемой классификации кровотечений. Такие данные в целом о большей безопасности раннего приема тикагрелора, по мнению авторов, могут быть обусловлены высокой вероятностью как подтверждения диагноза, так и выполнения ЧВКА и имплантации стента у больных с предполагаемым диагнозом ОИМпST, в отличие от больных с преходящими болями в грудной клетке, у которых диагноз ОКСбпST нередко не подтверждается, а ЧВКА не выполняются в 30—60% случаев [33, 34].

Результаты крупных исследований, в ходе выполнения которых сравнивали эффективность применения прасугрела или тикагрелора с эффективностью приема клопидогрела, свидетельствовали о снижении риска развития ТС при использовании прасугрела или тикагрелора по сравнению с приемом клопидогрела [1, 35]. Однако оставалось неизвестным, приведет ли раннее применение таких препаратов к дальнейшему снижению риска. В ходе выполнения исследования ATLANTIC все случаи развития ТС в течение первых 24 ч после вмешательства отмечались в группе ПС, и преимущества ПДГ тикагрелора сохранялись в течение 30 дней. Несмотря на то что часть исследования с оценкой реактивности тромбоцитов не имела достаточной статистической мощности, максимальные различия в подавлении агрегации тромбоцитов отмечались в период снижения частоты развития ТС, что подтверждает обоснованность полученных результатов. Следует отметить тщательность наблюдения за случаями развития ТС, а также напомнить, что увеличение частоты развития ТС в ранние сроки после его имплантации в разных исследованиях по оценке эффективности применения бивалирудина [36—38] во многом стало основанием для ограничения его использования. В ходе выполнения исследования ATLANTIC частота развития определенного ТС снижалась при раннем использовании тикагрелора в отсутствие уменьшения безопасности терапии. Несмотря на то что частота развития ТС была заранее определенным критерием оценки эффективности раннего применения тикагрелора по сравнению с отсроченным, такой показатель был дополнительным, а улучшения других показателей не отмечалось. Следовательно, такие результаты, по мнению авторов, нельзя считать достаточно определенными.

Результаты крупного исследования PLATO свидетельствовали о статистически значимом снижении смертности при применении тикагрелора по сравнению с плацебо [23]. В ходе выполнения исследования смертность была низкой, при этом отмечалась тенденция к увеличению числа умерших больных в группе ПДГ. Почти все случаи смерти в основном были обусловлены развитием кардиогенного шока, остановкой кровообращения или разрывом сердца, а не кровотечениями или осложнениями, связанными с ишемией. Такие результаты позволяют предположить, что персонал скорой медицинской помощи не исключал из исследования наиболее тяжелых больных, в связи с чем нельзя исключить различие между группами по тяжести клинических проявлений заболевания (например, в группе ПДГ мог быть более высоким риск развития неблагоприятного исхода по данным оценки с помощью шкалы TIMI).

Среди неизбежных недостатков исследования его авторы выделяют небольшой размер выборки и небольшую продолжительность периода между приемом исследуемого препарата и выполнением вмешательства, направленного на достижение реперфузии. В ходе анализа результатов исследования отмечалось соответствие данных, полученных при оценке фармакодинамики, при оценке регрессирования подъема сегмента ST и достижения кровотока определенной степени по классификации TIMI. Это позволяет предположить преимущественное развитие эффекта препарата после выполнения ЧВКА. Продолжительность периода до выполнения ЧВКА в исследовании ATLANTIC была очень небольшой в обеих группах, что отражает высокое качество оказания медицинской помощи, но такой фактор мог затруднять выявление преимуществ применения исследуемого препарата и может не отражать качество лечения в условиях реальной клинической практики. К другим возможным ограничениям исследования авторы отнесли отсроченную абсорбцию антагонистов тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ после приема [19—21]. Начало действия препарата могло становиться еще более отсроченным за счет сопутствующего применения морфина примерно у 50% больных [21, 39]. Следует отметить, что у больных, которым не вводили морфин, отмечалось статистически значимое улучшение основного показателя степени регрессирования подъема сегмента ST на ЭКГ при достижении статистически значимого значения p для взаимодействия между применением морфина и эффектом приема тикагрелора на догоспитальном этапе лечения или в стационаре. Пока остается неизвестным, в какой степени такое взаимодействие могло повлиять на полученные в целом результаты.

Таким образом, результаты исследования ATLANTIC свидетельствуют о безопасности приема тикагрелора на догоспитальном этапе лечения незадолго до выполнения ЧВКА у больных с ОИМпST, а также о том, то такая тактика не приводит к увеличению частоты достижения реперфузии до выполнения ЧВКА.

***Таблица*. Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

| Характеристика | Группа ПДГ (*n*=909) | Группа ПС (*n*=953) |
|---|---|---|
| Средний возраст, годы | 60,6±12,4 | 61,0±12,5 |
| Возраст 75 лет и старше, число больных (в %) | 15,8 | 16,8 |
| Женский пол, число больных (в %) | 19 | 20,6 |
| Масса тела, кг | 80,4±15,9 | 79,7±15,6 |
| ИМТ 30 кг/м$^2$ и более, число больных (в %) | 19,5 | 18,7 |
| Сахарный диабет, число больных (в %) | 12,7 | 14,5 |
| Определенная оценка по шкале риска TIMI, число больных (в %): | | |
| 0—2 балла | 60,7 | 60,1 |
| 3—6 баллов | 37,1 | 38,3 |
| более 6 баллов | 2,2 | 1,6 |
| I ФК по классификации Киллипа, число больных (в %) | 90,1 | 90,5 |
| Определенное место первого контакта с медицинским работником, число больных (в %): | | |
| в машине скорой помощи | 75,8 | 75,9 |
| в отделении неотложной помощи до транспортировки в машине скорой помощи | 24,2 | 24 |
| Выполнение КГ, число больных (в %) | 97,9 | 98,3 |
| Определенный сосудистый доступ при выполнении ЧВКА, число больных (в %): | | |
| через бедренную артерию | 31,5 | 33 |
| через лучевую артерию | 67,9 | 66,7 |
| пропущенные данные | 0,7 | 0,3 |
| Аспирация тромба, число больных (в %) | 51,8 | 49,3 |
| Выполнение ЧВКА, число больных (в %) | 88 | 87,1 |
| Стентирование КАКЗИ, число больных (в %) | 83,6 | 81,4 |
| Имплантация стента определенного типа, число больных (в %): | | |
| СЛП | 51,4 | 50,3 |
| ГМС | 33,6 | 32,7 |
| Выполнение ЧВКА без стентирования, число больных (в %) | 4,4 | 5,7 |
| Коронарное шунтирование, число больных (в %) | 1,1 | 1,6 |
| Отсутствие выполнения ЧВКА или коронарного шунтирования, число больных (в %) | 10,9 | 11,3 |
| Прием исследуемого препарата, число больных (в %): | | |
| первой насыщающей дозы | 99,6 | 99,9 |
| второй насыщающей дозы | 95 | 95,3 |
| поддерживающих доз | 86,2 | 84,9 |
| Прием аспирина, число больных (в %): | | |
| любой | 98,8 | 98,4 |
| длительный | 92,7 | 92,3 |
| Применение антитромботических препаратов, относящих к другим классам, при лечении ОИМпST, который был критерием включения в исследование, число больных (в %): | | |
| введение ингибиторов ГПР IIb/IIIa до выполнения ЧВКА | 30,1 | 27,2 |
| внутривенное введение антикоагулянтов в период пребывания в стационаре | 87 | 89,3 |
| Внутривенное введение определенного антикоагулянта в период пребывания в стационаре, число больных (в %): | | |
| гепарин | 66,8 | 68,6 |
| эноксапарин | 27,2 | 26,5 |
| бивалирудин | 19,3 | 19,9 |
| фондапаринукс | 5,6 | 6,6 |
| комбинированная терапия | 30,1 | 30 |

*Примечание*. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано другое. ПДГ — прием на догоспитальном этапе; ПС — прием в стационаре; ИМТ — индекс массы тела; TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction; ФК — функциональный класс; КГ — коронарография; ЧВКА — чрескожное вмешательство на коронарной артерии; КАКЗИ — коронарная артерия, кровоснабжающая зону инфаркта; СЛП — стент с лекарственным покрытием; ГМС — голометаллический стент; ГПР — гликопротеиновые рецепторы.

## ЛИТЕРАТУРА


1. *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.
2. *Steg P.G., James S., Harrington R.A., et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. Circulation 2010;122:2131—2141.
3. *Bellemain-Appaix A., Brieger D., Beygui F., et al.* New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56:1542—1551.

4. *Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M., et al.* Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. N Engl J Med 2009; 361:2330—2341.
5. *Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W., et al.* Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. N Engl J Med 2013;368:1303—1313.
6. *Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O., et al.* Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;344:1895—1903.
7. *Herrmann H.C., Lu J., Brodie B.R., et al.* Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. JACC Cardiovasc Interv 2009;2:917—924.
8. *Van't Hof A.W., Ten Berg J, Heestermans T., et al.* Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:537—546.
9. *ten Berg J.M., van 't Hof A.W., Dill T., et al.* Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2010;55:2446—2455.
10. *De Luca G., Navarese E., Marino P.* Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. Eur Heart J 2009;30:2705—2713.
11. *Huber K., Holmes D.R. Jr, van't Hof A.W., et al.* Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention: insights from the APEX-AMI trial. Eur Heart J 2010;31:1708—1716.
12. *Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A., et al.* Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002;346:957—966.
13. *Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A., et al.* Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2008;358:2205—2217.
14. *Zeymer U., Arntz H.R., Mark B., et al.* Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. Clin Res Cardiol 2012;101:305—312.
15. *Bellemain-Appaix A., O'Connor S.A., Silvain J., et al.* Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012;308:2507—2516. [Erratum, JAMA 2013;309:1461.]
16. *Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., et al.* Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. JAMA 2005;294:1224—1232.
17. *Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B., et al.* Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. J Am Coll Cardiol 2010;56:1456—1462.
18. *Montalescot G., Bolognese L., Dudek D., et al.* Pretreatment with prasugrel in non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med 2013;369:999—1010.
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. *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.
21. *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.
22. *Storey R.F., Husted S., Harrington R.A., et al.* Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;50:1852—1856.
23. *Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045—1057.
24. *Deeks E.D.* Ticagrelor: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. Drugs 2011;71:909—933.
25. *Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al.* Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000;283:2686—2692.
26. *Westerhout C.M., Bonnefoy E., Welsh R.C., et al.* The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: a pooled analysis of an early fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. Am Heart J 2011;161:283—290.
27. *Montalescot G., Borentain M., Payot L., et al.* Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2004;292:362—366.
28. *De Luca G., Gibson C.M., Bellandi F., et al.* Early glycoprotein IIb-IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation: an individual patient data meta- analysis. Heart 2008;94:1548—1558.
29. *Stone G.W., Bertrand M.E., Moses J.W., et al.* Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. JAMA 2007;297:591—602.
30. *Giugliano R.P., White J.A., Bode C., et al.* Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2176—2190.
31. *Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al.* 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:e663—e828. [Erratum, Circulation 2013;127(24):e863-e864.]
32. *Hamm C.W., Bassand J.-P., Agewall S., et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2999—3054.
33. *Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949—3003.
34. *Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P., 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 April 11 (Epub ahead of print).
35. *Steg P.G., Harrington R.A., Emanuelsson H., et al.* Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. Circulation 2013;128:1055—1065.
36. *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.
37. *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;369:2207—2217.
38. *Shahzad A., Kemp I., Mars C., et al.* Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. Lancet 2014 July 4 (Epub ahead of print).
39. *Cohen M.V., Downey J.M.* Combined cardioprotectant and antithrombotic actions of platelet P2Y12 receptor antagonists in acute coronary syndrome: just what the doctor ordered. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2014;19:179—190.