

Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством

Андрей Сергеевич Терещенко*, Евгений Владимирович Меркулов,
Анатолий Николаевич Самко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

За последнее время отмечается положительная тенденция по уменьшению смертности от инфаркта миокарда. Одна из причин такой динамики – это развитие ангиографической службы в нашей стране и увеличение количества выполняемых первичных чрескожных коронарных вмешательств. Одним из грозных осложнений эндоваскулярных вмешательств, влияющим на прогноз, является развитие феномена замедленного или невозстановленного кровотока («slow-/no-reflow»). Причина развития такого феномена связана, в первую очередь, с дистальной эмболизацией тромботическими массами и фрагментами атеросклеротической бляшки. С целью предотвращения этого осложнения была разработана мануальная тромбоэкстракция – аспирация тромботических масс из инфаркт-связанной артерии. Применение мануальной тромбоэкстракции не доказало своей эффективности в ряде крупных рандомизированных исследований. Помимо отсутствия влияния на прогноз метод мануальной тромбоэкстракции статистически значимо чаще приводил к развитию ишемических инсультов, и в настоящее время рутинно проводится не должен. Другим методом предотвращения феномена замедленного или невозстановленного кровотока является применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов и, в отличие от инструментального метода, является эффективным и относительно безопасным. По данным ряда крупных рандомизированных исследований медикаментозное лечение этого осложнения влияет на продолжительность жизни у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В то время как уже существует мета-анализ по рутинному применению ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов при проведении первичного чрескожного коронарного вмешательства и их положительному влиянию на выживаемость, в нашей стране, к сожалению, важность этих препаратов недооценена, и по данным регистра они применяются всего у 3% пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В данном обзоре литературы представлены исследования и сравнения существующих на рынке ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов.

Ключевые слова: эпителифатид, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, лечение no-reflow, инфаркт миокарда, мануальная тромбоэкстракция.

Для цитирования: Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Применение ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и первичным чрескожным коронарным вмешательством. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):918-927. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927

Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention

Andrey S. Tereshchenko*, Evgeny V. Merkulov, Anatoly N. Samko
National Medical Research Centre of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552 Russia

Recently, there has been a positive trend to reduce mortality from myocardial infarction. One of the reasons for such dynamics is the development of angiographic service in our country and the increase in the number of primary percutaneous coronary interventions. One of the most serious complications of endovascular interventions affecting the prognosis is the development of the phenomenon of slow or unrecoverable blood flow («slow-/no-reflow» phenomenon). The reason for the development of this phenomenon is associated, first of all, with distal embolization by thrombotic masses and fragments of atherosclerotic plaque. In order to prevent this complication, manual thromboextraction was developed – the aspiration of thrombotic masses from the infarct-related artery. The manual thrombus aspiration has not been proven effective in a number of large randomized trials. In addition to the lack of influence on the prognosis, the method of manual thrombus aspiration significantly more often led to the development of ischemic strokes and currently should not be routinely carried out. Another method of preventing the phenomenon of delayed or unrecoverable blood flow is the use of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors which is, in contrast to the instrumental method, effective and relatively safe. According to a number of large randomized trials, drug treatment of this complication influences life expectancy in patients with ST-elevation myocardial infarction. At a time when there is already a meta-analysis on the routine use of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors during primary percutaneous coronary intervention and their positive impact on survival, in our country, unfortunately, the importance of these drugs is underestimated and according to the register they are used only in 3% of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. This review presents studies and comparisons of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors existing on the market.

Keywords: eptifibatide, glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors, no-reflow, myocardial infarction, manual thrombus aspiration.

For citation: Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):918-927. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): Andrew034@yandex.ru

Received / Поступила: 23.10.2019

Accepted / Принята в печать: 18.11.2019

Введение

За последние десятилетия выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) значительно улучшилась [1-3]. По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации в 2018 г. от ИМ скончалось более 56 тыс пациентов, что на 10 тыс меньше по сравнению с 2013 г. (рис. 1) [3].

Одним из главных факторов, обуславливающих улучшение прогноза у пациентов с инфарктом миокарда – широкое использование чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с целью восстановления коронарного кровотока. За последние годы неуклонно растет количество лечебных учреждений с ангиографическими установками и, как следствие, количество выполняемых ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) (рис. 2) [4].

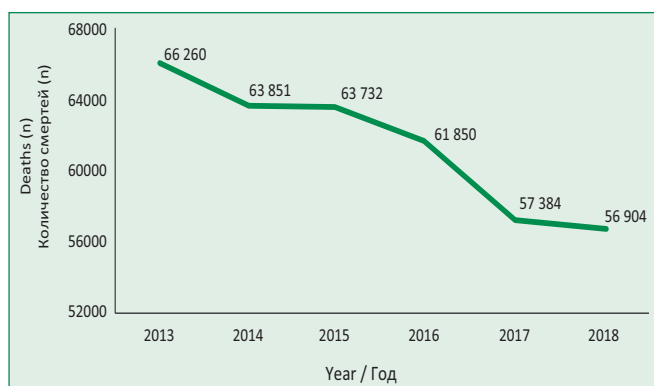


Figure 1. Mortality from myocardial infarction in the Russian Federation [adapted from 3]

Рисунок 1. Смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации [адаптировано из 3]

Как видно из диаграммы (рис. 3), в 2018 г. было выполнено ЧКВ более чем у 163 тыс пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В структуре ОКС главенствующую роль занимали пациенты с ИМпСТ (46%) [4].

Чрескожное коронарное вмешательство

Методика проведения ЧКВ, расходные материалы, коронарные стенты постоянно совершенствуются, что позволяет добиться масштабирования выполнения ЧКВ и улучшить прогноз у пациентов с ИМпСТ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ИМпСТ от 2017 г. пациента необходимо доставить в рентгеноперационную для выполнения первичного ЧКВ в первые 120 мин после постановки диагноза ИМпСТ [5].

Учитывая возрастающее количество ЧКВ в общем и ЧКВ первичных, закономерно возрастает количество осложнений эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях. К наиболее тяжелому осложнению первичного ЧКВ относится феномен «невозможности» или «замедленного кровотока» («slow-/no-reflow»). Одной из причин такого осложнения является эмболия коронарных артерий. У пациентов с ИМпСТ, как правило, на поврежденной атеросклеротической бляшке формируется тромбоз, а использование различного инструментария при проведении ЧКВ может приводить к фрагментации тромботических масс, повреждению нестабильной атеросклеротической бляшки с последующей дистальной эмболией коронарного русла. Дистальная эмболия в конечном итоге приводит

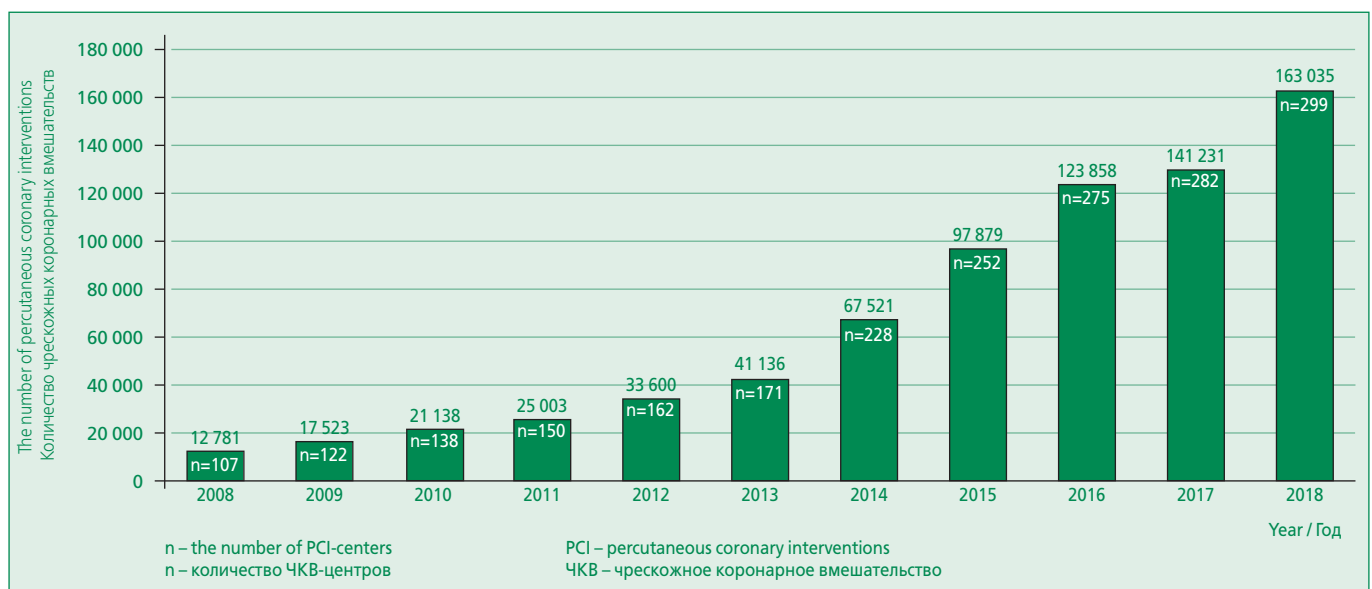


Figure 2. Change in the number of percutaneous coronary interventions in acute coronary syndrome in the Russian Federation [adapted from 4]

Рисунок 2. Динамика частоты проведения чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме в Российской Федерации [адаптировано из 4]

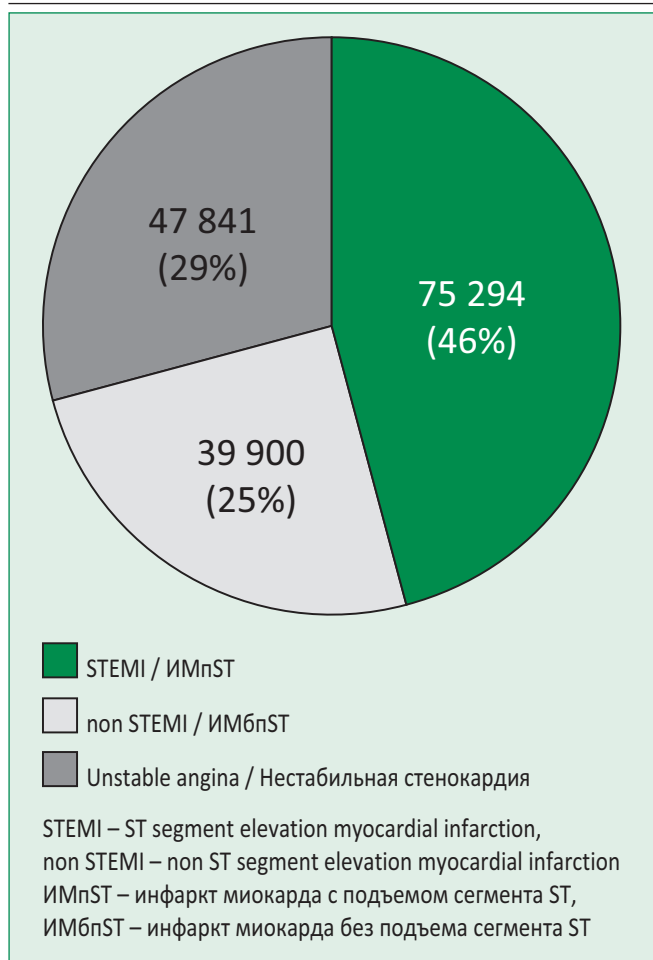


Figure 3. Structure of acute coronary syndrome in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the Russian Federation in 2018
[adapted from 4]

Рисунок 3. Структура острого коронарного синдрома, при котором было выполнено чрескожное коронарное вмешательство в Российской Федерации в 2018 г. [адаптировано из 4]

к снижению перфузии миокарда, даже несмотря на полностью восстановленную проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии [6].

Диагностика феномена «slow-/no-reflow» проводится интраоперационно и определяется как замедление или полное отсутствие кровотока по шкале TIMI, которая широко используется более 20 лет [7]. Оценка основана на определении скорости заполнения коронарных артерий контрастным веществом. Выделяют 3 степени кровотока: кровоток 3 степени расценивается как полностью восстановленный кровоток; степень кровотока от 0 до 2 по шкале TIMI рассматривается как феномен «no-reflow» (некоторые авторы расценивают 2 степень по шкале TIMI как феномен «slow-reflow»).

Следствием феномена «no-reflow» является расширение зоны ишемии и некроза миокарда, появление

жизнеугрожающих нарушений ритма, возможны и механические осложнения ИМ (разрыв стенки левого желудочка, отрыв хорд и др.) и даже смерть. В исследовании С.М. Gibson с соавт. [8] были проанализированы результаты ЧКВ у пациентов с ИМ (n=762). Найдена взаимосвязь невосстановленного и замедленного кровотока с развитием смерти за 30 дней (отношение риска [ОР] TIMI 3=0,35; 95% доверительный интервал [95%ДИ] 0,12-1,02; p=0,05).

Самой низкой смертность была у пациентов с TIMI 3 (2,0%). У пациентов с TIMI 2 летальные случаи были зафиксированы в 4,4%, а при замедленном или невосстановленном кровотоке (TIMI 0 и 1) смертность составила 6,0% (p<0,05).

По данным международной литературы частота этого осложнения у пациентов с ИМнСТ варьирует от 10% до 40% [9]. С целью предотвращения дистальной эмболии коронарных артерий и развития феномена «no-reflow» существуют инструментальные и медикаментозные методы.

Из инструментальных наиболее перспективным методом лечения, казалось, было создание мануальной тромбозэкстракции. Принцип мануальной тромбозэкстракции основан на аспирации тромботических масс как патогенетического механизма развития ИМ, уменьшение объема тромба и, как следствие, снижение риска дистальной эмболии коронарных артерий.

Опубликованные результаты первого крупного рандомизированного исследования TAPAS [10] в 2008 г. продемонстрировали превосходство мануальной тромбозэкстракции по сравнению со стандартным ЧКВ. Исследование насчитывало 1071 пациента с ИМнСТ. Полное восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии статистически значимо чаще встречалось у пациентов с использованием мануальной тромбозэкстракции. Кардиальная смертность через 1 год составила 3,6% у пациентов с тромбозэкстракцией и 6,7% (36 из 536) в группе стандартного ЧКВ (p=0,020). Комбинированная точка (кардиальная смертность и повторный инфаркт миокарда) через 1 год отмечалась у 5,6% и у 9,9%, соответственно (p=0,009).

В 2009 г. F. Burzotta [11] опубликовал мета-анализ, в котором показал, что проведение мануальной тромбозэкстракции ассоциировано с лучшим прогнозом за 1 год (смерть от любых причин; p=0,049). На основании этого мета-анализа и вышеуказанного исследования проведение мануальной тромбозэкстракции в 2013 г. было отнесено в класс IIa, уровня доказательности B (т.е. высокий уровень рекомендаций) [12]. В результате использование этого метода стало рутинным в ежедневной клинической практике.

Однако позднее были опубликованы результаты рандомизированных исследований TASTE (2014 г.; n=7200) [13] и TOTAL (2015 г.; n=10732) [14], сум-

марно включивших 17932 пациента. В исследованиях оценивалась эффективность и безопасность мануальной тромбоэкстракции у пациентов с ИМнСТ. Главным заключением двух крупнейших исследований мануальной тромбоэкстракции было то, что мануальная тромбоэкстракция никак не влияет на жесткие конечные точки (смерть от любых причин, кардиальная смерть) за год и 180 дней наблюдения, соответственно. В исследовании TOTAL помимо отсутствия клинической пользы обращала на себя внимание большая частота инсультов при мануальной тромбоэкстракции. Инсульты за 30 дней наблюдались у 0,7% пациентов и 0,3%, соответственно ($p=0,02$). Развитие инсультов во время ЧКВ связано с техническими особенностями тромбоэкстракции: при аспирации тромб не всегда полностью попадает в катетер, а иногда фиксируется на кончике аспирационного катетера. При выведении тромбоэкстрактора в направляющий катетер может произойти дислокация тромба с его миграцией в артерии головного мозга и развитием инсульта.

Результаты исследований TASTE и TOTAL поменяли представление об этом методе, и в настоящее время применение рутинной мануальной тромбоэкстракции не показано (III класс доказательности) [5].

Антитромбоцитарная терапия: ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

К медикаментозным методам по профилактике феномена «no-reflow» относятся ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Препараты этой группы препятствуют связыванию фибриногена с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами и, как следствие, предотвращают дальнейшую агрегацию тромбоцитов, особенно – в случае дислокации тромботических масс и фрагментов атеросклеротической бляшки в дистальное коронарное русло и прогрессирования тромбоза [15]. В настоящее время ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов представлены четырьмя действующими веществами для внутривенного введения с различной характеристикой каждого (табл. 1). Препараты из этой группы для перорального применения не доказали своей эффективности, в связи с чем рассматривать их мы не будем.

Из перечисленных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов наименьшей доказательно базой обладает руциромаб. В 2010 г. было опубликовано исследование по оценке эффективности и безопасности руциромаба [16]. Препарат вводили внутривенно 284 пациентам с ОКС непосредственно перед проведением ЧКВ, а 203 пациента входили в контрольную группу. За 30 дней наблюдения руциромаб продемонстрировал снижение неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, развитие повторной ишемии миокарда, обуславливающей необходимость реваскуляризации) у 7,4% пациентов по сравнению с 19,2% пациентами контрольной группы ($p<0,001$). Частота повторной реваскуляризации при применении руциромаба была статистически значимо ниже (7,9% и 1,1%, соответственно; $p<0,001$). Частота смертельных исходов статистически не различалась, и составила 2,4% в группе руциромаба и 2,9% в контрольной группе. Также не было получено статистически значимых различий по частоте крупных кровотечений (0,35% и 0%, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о способности руциромаба уменьшать количество нежелательных сердечно-сосудистых событий при ЧКВ у пациентов с ОКС. Ограничением этого исследования является выборка пациентов только с ОКС без подъема сегмента ST, пациенты с ИМнСТ не были включены в исследование. В исследовании Э.И. Махиянова с соавт. [17] изучались эффекты руциромаба у 220 пациентов с ИМнСТ. Не выявлено статистических различий по частоте смертельных исходов, частоты тромбоза стента, непереносимости лекарственного препарата, аллергических реакций и кровотечений между группами сравнения. К сожалению, существует небольшое количество исследований по использованию этого препарата, что не позволяет однозначно определить эффективность, безопасность и его место среди других ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Тирофибан по результатам многих исследований зарекомендовал себя как эффективный препарат, снижающий летальность у пациентов с ИМнСТ за 1 год наблюдения. В исследовании V. Yalcin с соавт. [18] приводился анализ краткосрочного и отдаленного прогноза у пациентов ($n=2681$), которые получили

Table 1. Characteristics of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors

Таблица 1. Разновидность и характеристика ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Характеристика	Тирофибан	Руциромаб	Абциксимаб	Эптифибатид
Тип	Не пептид	Антитело	Антитело	Пептид
Молекулярная масса (Д)	500	100000	50000	800
Связывание с тромбоцитами	секунды	часы	часы	секунды
Период полувыведения из плазмы крови	секунды	часы	часы	секунды
Время восстановления функции	2 ч	<3 ч	минуты	2,5 ч

тирофибан по экстренным показаниям (при феномене «slow/no-reflow», тромбозе стента и др.). Тирофибан по экстренным показаниям получили 1331 (49,6%) из 2681 пациентов. Используя метод псевдорандомизации, были сформированы 2 группы по 1050 пациентов с аналогичными характеристиками. В результате исследования было продемонстрировано, что тирофибан статистически значимо влияет на самую жесткую конечную точку – смерть. В группе тирофибана по сравнению с контрольной группой была значительно ниже госпитальная летальность (1,1% против 2,4%; $p=0,03$), а выживаемость через 12 мес (96,9% против 95,2%; $p=0,056$) и 60 мес (95,1% против 92,0%; $p=0,01$) была выше. Применение тирофибана коррелировало с более низкой смертностью за 12 мес (отношение шансов [ОШ] 0,554; 95%ДИ 0,349-0,880; $p=0,012$) и 60 мес (ОШ 0,595; 95%ДИ 0,413-0,859; $p=0,006$). Как видно из исследования, спасительное назначение тирофибана при первичном ЧКВ влияет на продолжительность жизни.

В другом исследовании тирофибана ONTIME 2 [19] была попытка применения препарата на догоспитальном этапе. Плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование ON-TIME 2 показало, что раннее введение тирофибана в машине Скорой помощи улучшает реперфузию миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) (снижение сегмента ST > 50%) у пациентов с ИМпСТ. Влияние догоспитальной терапии тирофибаном на клинический исход ранее не изучалось.

Исследование ON-TIME 2 состояло из 2 фаз: 1 фаза – открытое наблюдение; 2 фаза – двойное слепое, плацебо-контролируемое наблюдение. В фазе 1 пациенты ($n=414$) были рандомизированы на введение тирофибана и без тирофибана; в фазе 2 ($n=984$) – плацебо-контролируемое их сравнение в дополнение к аспирину, гепарину и высокой дозе клопидогрела. В исследовании оценивалась частота основных неблагоприятных сердечных событий за 30 дней и общая смертность за 1 год. Также был проведен анализ восстановления кровотока, развития дистальной эмболии и феномена «no-reflow». Основные неблагоприятные события через 30 дней были значительно ниже у пациентов, которым вводили тирофибан (5,8% против 8,6%; $p=0,043$). В группе тирофибана наблюдалась тенденция к снижению смертности (2,2% против 4,1%; $p=0,051$), которая сохранялась в течение первого года наблюдения (3,7% против 5,8%; $p=0,08$). Статистически значимых различий по частоте развития любых кровотечений получено не было. Различия по жестким конечным точкам, скорее всего, обусловлены улучшенным коронарным кровотоком в инфаркт-связанной артерии как до, так и после ЧКВ. После догоспитального введения тирофибана у пациентов статисти-

чески значимо чаще отмечался лучший исходный коронарный кровоток, т.е. исходно TIMI 0 у пациентов, которым тирофибан был введен на Скорой помощи, отмечался лишь у 42% по сравнению с 50% в контрольной группе ($p=0,013$) [20]. После проведения первичного ЧКВ статистически значимо реже встречалось отсутствие кровотока и дистальная эмболия в группе тирофибана (6,2% против 10,3%; $p=0,029$). Таким образом, догоспитальное введение тирофибана не только улучшало результат первичного ЧКВ, но и влияло на госпитальную и однолетнюю смертность, не увеличивая количество кровотечений.

Также интересным было изучение селективного введения тирофибана в инфаркт-связанную коронарную артерию во время первичного ЧКВ [21]. Пациенты с ИМпСТ ($n=122$), которым выполнялось первичное ЧКВ, были разделены на 2 группы: внутривенное введение тирофибана ($n=61$) и интракоронарное его введение через аспирационный катетер в инфаркт-связанную артерию ($n=61$). Исходная клинико-анамнестическая характеристика пациентов была сопоставима. В результате были выявлены статистически значимые различия в кровотоке TIMI 2-й и 3-й степени между группами интракоронарного (селективного) и внутривенного введения тирофибана ($p=0,021$ и $p=0,006$, соответственно). Частота замедленного кровотока у пациентов с селективным введением препарата была статистически значимо ниже ($p=0,011$). Статистически значимо чаще отмечалось отсутствие признаков реперфузии миокарда по данным ЭКГ ($p=0,011$).

Ряд проведенных исследований демонстрирует эффективность, безопасность и влияние на прогноз применения тирофибана у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ. Причем, применение этого препарата возможно на догоспитальном этапе, а также непосредственно в инфаркт-связанную артерию. В настоящее время препарат не зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Наибольшей доказательной базой с возможностью использования в Российской Федерации обладают абциксистаб и эптифибатид.

Изучение абциксистаба продолжается более 20 лет. В исследовании RAPPORT [22], опубликованном в 1998 г., сравнивали клинические исходы у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ с ($n=241$) и без ($n=242$) использования абциксистаба. Применение абциксистаба статистически значимо снижало частоту смерти, повторного ИМ или экстренной реваскуляризации коронарных артерий за 7 дней (9,9% против 3,3% в группе плацебо; $p=0,003$), 30 (11,2% против 5,8%; $p=0,03$) и через 6 мес (17,8% против 11,6%; $p=0,05$). Частота смерти или повторного ИМ в группе абциксистаба по сравнению с плацебо также была ниже через 7 дней (1,4% против 4,7%; $p=0,047$), 30 (5,8% против 3,2%; $p=0,20$) и

6 мес (12,0% против 6,9%; $p=0,07$). К сожалению, крупные кровотечения статистически значимо чаще встречались в группе абцикзимаба (16,6% против 9,5%; $p=0,02$), что может быть объяснено длительностью и выраженностью ингибирования тромбоцитов после прекращения введения препарата (табл. 1). Как видно из исследования, абцикзимаб обладает высокой эффективностью, однако профиль безопасности остается на невысоком уровне.

В исследовании ISAR-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-2) [23] оценивалось влияние абцикзимаба с введением нефракционированного гепарина в сниженной дозе на клинический исход у 401 пациента с ИМнСТ и первичным ЧКВ. К 30-ти дням наблюдения комбинированная конечная точка (смерть, повторный МИ и реваскуляризации целевого порасосуда) была достигнута в 5,0% случаев в группе абцикзимаба и в 10,5% – в контроле ($p=0,038$). В течение одного года наблюдения снижение комбинированной конечной точки в группе абцикзимаба составило 5,7%, что статистически значимо не отличалось от такового в контрольной группе. У пациентов, перенесших первичное ЧКВ, абцикзимаб оказывал благоприятное воздействие, существенно снижая 30-дневную частоту основных неблагоприятных сердечных событий.

В исследовании ADMIRAL (The Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-term follow-up) [24] рандомизировали пациентов с ИМнСТ на группы абцикзимаба и плацебо. Комбинированная конечная точка включала смерть, повторный инфаркт миокарда или экстренную реваскуляризацию. Через 30 дней наблюдения комбинированная конечная точка была статистически значимо ниже в группе абцикзимаба (6,0% против 14,6%; $p=0,01$), и оставалась значимой на протяжении 6 мес наблюдения (7,4% против 15,9%; $p=0,02$). Лучший прогноз был ассоциирован с полным восстановлением коронарного кровотока (TIMI 3-й степени) в группе абцикзимаба по сравнению с плацебо (до процедуры 16,8% и 5,4%, соответственно, $p=0,01$; сразу после процедуры 95,1% и 86,7%, соответственно, $p=0,04$; и через 6 мес после процедуры 94,3% и 82,8%, соответственно, $p=0,04$). По частоте крупных кровотечений статистически значимых различий получено не было. Одно крупное кровотечение произошло в группе абцикзимаба по сравнению с контрольной группой, где кровотечений зафиксировано не было.

Как видно из проведенных исследований, применение абцикзимаба эффективно у пациентов с ИМнСТ, и может улучшать отдаленный прогноз, однако статистически значимое увеличение вызываемых кровотечений требует использовать этот препарат с осторожностью.

Исследования по применению эптифибатид у пациентов с ИМнСТ и первичным ЧКВ показали преимущества этого препарата по сравнению с плацебо. В наблюдении M. Mahmoudi с соавт. [25] приняли участие 857 пациентов, которым было выполнено первичное ЧКВ в Вашингтонском больничном центре. 380 пациентов получали дополнительную терапию эптифибати́дом. Критерием исключения было наличие тромбоза до проведения ЧКВ. Основной конечной точкой была смерть от всех причин и совокупность смерти от всех причин или повторного ИМ. Основной точкой безопасности была частота развития больших кровотечений. После многофакторного анализа группа эптифибатид имела значительно более низкий уровень смертности от всех причин (ОР 0,55; 95%ДИ 0,34-0,89; $p=0,01$) и комбинированной точки (смерть от всех причин или повторный ИМ (ОР 0,59, 95%ДИ 0,37-0,95; $p=0,03$) через 6 мес. Частота крупных кровотечений была одинаковой в обеих группах (ОР 0,54; 95%ДИ 0,25-1,17; $p=0,12$). В результате исследования было сделано заключение, что применение эптифибатид влияло на долгосрочный прогноз у пациентов с ИМнСТ, не увеличивая риск геморрагических событий.

Другое интересное свойство эптифибатид – возможность раннего назначения. Исследование INTAMI [26] представляло собой небольшое рандомизированное наблюдение, в которое были включены 102 пациента с ИМнСТ и первичным ЧКВ. Пациенты были разделены на 2 группы. Одним пациентам эптифибатид вводили в отделении неотложной кардиологии (группа раннего введения), в другой группе эптифибатид вводили во время ЧКВ (группа позднего введения). Основной конечной точкой была проходимость инфаркт-связанной артерии перед ЧКВ. Проходимость инфаркт-связанной артерии (TIMI III степени) до ЧКВ наблюдалась у 34% пациентов в группе раннего введения и у 10% пациентов в группе позднего введения ($p=0,01$). Частота полной резолюции сегмента ST через 1 ч после ЧКВ была аналогичной: 61% против 66%. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий по частоте смерти, повторного инфаркта, инсульта и кровотечений до 30-го дня наблюдения. Однако ограничением этого исследования было малое количество включенных пациентов, что не дает возможности оценить более твердые конечные точки.

Рандомизированное многоцентровое исследование TITAN-TIMI 34 [27] проводилось для оценки ангиографической и клинической эффективности раннего начала эптифибатид у пациентов с ИМнСТ. Дизайн исследования аналогичен предыдущему: 174 пациента получили эптифибатид в отделении неотложной помощи (раннее введение) и 142 пациента получили

эптифибатид во время ЧКВ (позднее введение). Исходный коронарный кровоток TIMI II-III степени был выше в группе раннего введения (46,2% против 36,6%; $p=0,087$), исходный коронарный кровоток TIMI III степени встречался статистически значимо чаще также в группе раннего введения (24,3% против 14,2%; $p=0,026$). Не было различий по степени реперфузии миокарда, оцененной по степени коронарного кровотока TIMI (кровоток TIMI 3 – 87% против 89%; $p>0,05$). Однако суммарный ангиографический балл перфузии, который объединяет степень кровотока до и после ЧКВ, был лучше в группе раннего введения (21,1% против 12,5%, $p=0,059$). Таким образом, стратегия раннего введения эптифибатида перед первичным ЧКВ у пациентов с ИМнСТ дает лучшие исходные ангиографические показатели (кровоток по TIMI), однако не влияет на результат реперфузии миокарда и подтверждает высокую эффективность препарата (полное восстановление кровотока отмечается почти у 90% пациентов с использованием эптифибатиды).

Как видно из представленных исследований, эптифибатид является эффективным и безопасным препаратом с возможностью раннего введения (введение в отделении реанимации до ЧКВ) и положительном влиянием на исходный коронарный кровоток.

Если говорить о сравнении абциксимаба и эптифибатиды, то исследований здесь немного. Нам удалось найти два, где пациенты в одной группе получали абциксимаб, в другой – эптифибатид.

Субанализ SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) [28] сравнивал применение абциксимаба и эптифибатиды у 188 пациентов с ИМнСТ и первичным ЧКВ. Пациенты были рандомизированы на группу абциксимаба ($n=85$) и эптифибатиды ($n=103$). При 6-ти месячном наблюдении комбинированная частота смерти, острого ИМ или нестабильной стенокардии (32,9% против 15,5%; $p=0,01$), как и повторных госпитализаций по поводу ОКС (36,7% против 16,5%; $p=0,014$) были статистически значимо выше в группе абциксимаба. Применение абциксимаба было связано со значительно большей продолжительностью госпитализации ($4,17 \pm 0,48$ против $2,85 \pm 0,26$ дня у пациентов с эптифибати́дом; $p=0,017$).

В исследовании H.S. Gurm с соавт. [29] ($n=3541$) проводилось сравнение абциксимаба и эптифибатиды. Помимо эффективности препаратов оценивалась их безопасность у пациентов, которым проводилось первичное ЧКВ по поводу ИМнСТ. Пациенты были разделены на применение абциксимаба ($n=729$) и эптифибатиды ($n=2812$). Не было выявлено различий по частоте госпитальной смертности (4,1% против 3,5%; $p=0,39$), повторного ИМ (0,8% против 1,2%; $p=0,42$) или инсульта/транзиторной ишемической атаки (0,7%

против 0,6%; $p=0,80$). Однако у пациентов при применении абциксимаба статистически значимо чаще были зафиксированы кровотечения из желудочно-кишечного тракта (4,8% против 2,8%; $p=0,01$). Это исследование еще раз подтвердило одинаковую эффективность абциксимаба и эптифибатиды, но различия в фармакокинетике нашли свое отражение в увеличении числа геморрагических осложнений, что делает прием абциксимаба ограниченным.

Таким образом, для пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ, эптифибатид настолько же эффективен и даже более безопасен, чем абциксимаб. Эптифибатид на Российском рынке представлен двумя препаратами: Интегриллин (Glaxo Operations UK Limited, Великобритания) и Коромакс (Jodas Expoim Pvt. Ltd., Индия). Сравнение эффективности и безопасности этих препаратов проводилось в многоцентровом открытом сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании COR-INT/2012 [30]. Результаты протокола не показали никаких различий по эффективности и безопасности изучаемых препаратов эптифибатиды. По данным открытых источников сети Интернет существует разница по стоимости препаратов более чем в 1,5 раза, что предполагает более низкие прямые затраты при применении препарата Коромакс, однако работ по фармакоэкономической эффективности препаратов эптифибатиды не проводилось.

Таким образом, в качестве дополнения к ЧКВ ингибирование гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов приводит к значительному снижению ранних ишемических событий, которое сохраняется в течение 1-летнего периода наблюдения. Безопасность использования этих препаратов может достигаться снижением дозы гепарина. Частота внутричерепных кровоизлияний при ингибировании гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не увеличивалась ни в одном исследовании.

Большое количество проведенных исследований послужило поводом внесения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в рекомендации Европейского общества кардиологов (класс IIa, уровень C) у пациентов с ИМнСТ при первичном ЧКВ для процедур спасения, признаках «no-reflow» или тромботических осложнениях [5].

В Российских национальных рекомендациях по лечению пациентов с ИМнСТ рекомендуется использовать ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен «slow-reflow» или «no-reflow») [31]. Дополнительно присутствуют комментарии к применению этих препаратов, одно из оснований для введения ингибиторов IIb/IIIa рецеп-

торов тромбоцитов – отсутствие уверенности, что к началу проведения ЧКВ удастся добиться нужного антиагрегантного действия с помощью двойной антиагрегантной терапии (например, у пациента открылась рвота сразу после приема препаратов, или наличие пациентов, которые самостоятельно обратились лечебное учреждение и, соответственно, не получили такой терапии). Стоит отметить, что по сравнению с рекомендациями Европейского общества кардиологов в Российских национальных рекомендациях использование ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов имеет более убедительный класс доказательности (I, уровень B).

Реальная практика

Если обратиться к реальной клинической практике, становится понятно истинное назначение этих препаратов. В ряде крупных международных регистров представлена частота применения ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов при ИМнСТ.

Во Французском регистре FAST-MI 2015 [32] у пациентов с ИМнСТ (n=1872) ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов назначались у 24% пациентов, подвергающихся ЧКВ.

В самом масштабном и продолжительном Национальном сердечно-сосудистом регистре США (National Cardiovascular Data Registry – Cath PCI Registry) [33] приняли участие 146940 пациентов с ИМнСТ с 2005 по 2011 гг. из 423 больниц страны. Всем пациентам было выполнено 150 116 первичных ЧКВ, которые и были проанализированы. В результате регистра была определена реальная частота назначения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Так, при проведении первичного ЧКВ больше половины всех пациентов (59,2%) с ИМнСТ получили нефракционированный гепарин и ингибиторы IIb/IIIa рецепторов.

Частота использования ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в Москве продемонстрирована в Российском регистре ОКС «РЕКОРД-3» [34]. В регистр вошли 2370 пациентов с ОКС (ИМнСТ – 868 пациентов и 1502 пациента – ОКС без подъема сегмента ST). Частота назначения ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов составила 0,93% среди всех пациентов с ОКС и 2,65% у пациентов с ИМнСТ. Это свидетельствует о неадекватном следовании Национальным и Европейским рекомендациям по назначению ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов у пациентов в г. Москва, так как среднестатистически частота осложнений первичного ЧКВ одинакова в России (Москве), Европе и США. К сожалению, регистров по изучению пациентов с ИМнСТ, учитывающих реальное назначение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, на территории Российской Федерации найти не удалось.

В пользу необходимости частого или рутинного назначения ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с ИМнСТ и первичным ЧКВ говорит опубликованный в 2019 г. мета-анализ (21 рандомизированное исследование; n=8585) [35]. Рутинное применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов ассоциировалось со значительным снижением смертности от всех причин через 30 дней (2,4% у пациентов с ингибиторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов по сравнению с 3,2% в контрольной группе; ОР 0,72; p=0,01) и через 6 мес (3,7% против 4,8%; ОР 0,76; p=0,02), а также снижением частоты повторного ИМ (1,1% против 2,1%; ОР 0,55; p=0,0006) и повторной реваскуляризации (2,5% против 4,1%; ОР 0,63; p=0,0001). Однако стоит отметить, что такие результаты были достигнуты при использовании «новых» антиагрегантов прасугрела и тикагрелора, что дополнительно немного повышало частоту кровотечений, но не внутричерепных кровоизлияний.

Мета-анализ продемонстрировал, что рутинное применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с первичным ЧКВ при ИМнСТ приводит к снижению смертности, обусловленному уменьшением повторных ишемических событий, особенно, при использовании «новых» антиагрегантов.

Особенностью всех проведенных исследований по сравнению эффективности и безопасности ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов является то, что они проводились в эру назначения клопидогрела у пациентов с ИМнСТ. К сожалению, в настоящее время отсутствует доказательная база по использованию ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с первичным ЧКВ при ИМнСТ, которым были назначены тикагрелор или прасугрел. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов именно тикагрелор или прасугрел предпочтительней клопидогрела у пациентов, подвергающихся первичному ЧКВ. Это, безусловно, является определенным ограничением, требует дальнейшего изучения и проведения крупных рандомизированных исследований по оценке эффективности, безопасности и занимаемого места ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов, которым назначаются более новые антиагреганты.

Заключение

Эффективным методом лечения пациентов с ИМнСТ является проведение ЧКВ, особенно, в первые 120 мин после постановки диагноза. Наиболее опасным и распространенным осложнением первичного ЧКВ является замедленный или невосстановленный кровоток при полной проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии. Применение инструментальных методов лечения этого осложнения не нашло подтверждения по данным ряда крупных исследований,

и в настоящее время рутинно проводиться не должно. Эффективным медикаментозным методом лечения этого осложнения является применение ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Из основных препаратов этой группы на территории Российской Федерации внушительную доказательную базу имеют только два: абциксимаб и эптифибатид. Учитывая одинаковую эффективность этих двух препаратов, но больший профиль безопасности у эптифибатид, его использование выглядит более обоснованным. Сопровождение ингибиторами IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов первичного ЧКВ в Европе и США отмечается более

чем у половины пациентов с ИМпСТ. В литературе уже есть позитивные данные мета-анализа о рутинном использовании этих препаратов у пациентов с ИМпСТ, которым выполняется первичное ЧКВ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Евросервис, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in publishing the article was provided Euroservice, but it did not affect authors' own opinion.

References / Литература

1. Chazov E.I., et al. Cardiology Guide. Diseases of the cardiovascular system. Vol. 3. Moscow: Praktika; 2014 (In Russ) [Чазов Е.И., ред. Руководство по кардиологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Том 3. М.: Практика; 2014].
2. Oshchepkova E.V., Efremova I.E., Karпов I.A. Morbidity and mortality from myocardial infarction in the Russian Federation in 2000-2011. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2013;(4):4-10 (In Russ.) [Ощепкова Е.В., Ефремова И.Е., Карпов И.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000-2011 г. *Терапевтический Архив*. 2013;(4):4-10].
3. Mortality by cause of death in 2018. Federal State Statistics Service [cited by Dec 04, 2019]. Available from: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/demo24-2.xls> (In Russ.) [Смертность населения по причинам смерти в 2018 году. Федеральная служба государственной статистики. [цитировано 04.12.2019]. Доступно на: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/demo24-2.xls>].
4. Alekian B.G., Grigorian A.M., Staferov A.V., Karapetian N.G. Endovascular diagnosis and treatment in the Russian Federation (2018). *Endovaskuliarnaia Khirurgiia*. 2019;(6):2 (In Russ.) [Алекян Б.Г., Григорян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Эндоваскулярная диагностика и лечение в Российской Федерации (2018). *Эндоваскулярная Хирургия*. 2019;(6):2].
5. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;(39):119-177. DOI:10.1093/eurheartj/ehx792.
6. Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Shakhovich R.M., Samko A.N. Manual thromboextraction in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation. *Atherothrombosis*. 2016;(1):39-50 (In Russ.) [Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Шахович Р.М., Самко А.Н. Мануальная тромбэкстракция у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеротромбоз*. 2016;(1):39-50]. DOI:10.21518/2307-1109-2016-1-39-49.
7. Antman E.A., Cohen M., Bernink P.J., et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *JAMA*. 2000;(284):835-42. DOI:10.1001/jama.284.7.835.
8. Gibson C.M., Cannon C.P., Murphy S.A., et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101(2):125-30. DOI:10.1161/01.cir.101.2.125.
9. Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;(29):2909-45. DOI:10.1016/s0195-668x(02)00618-8.
10. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C., et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet*. 2008;(371):1915-20. DOI:10.1016/s0140-6736(08)60833-8.
11. Francesco B., De Vita M., Gu Y.L., et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J*. 2009;(30):2193-203. DOI:10.1093/eurheartj/ehp348.
12. El-Jack S.S., Suwatchai P., Stewart J.T., et al. Distal embolization during native vessel and vein graft coronary intervention with a vascular protection device: predictors of high-risk lesions. *J Interv Cardiol*. 2007;(20):474-80. DOI:10.1111/j.1540-8183.2007.00308.x.
13. Fröbert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K., et al. Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2013;(369):1587-97. DOI:10.1056/nejmoa1308789.
14. Jolly S.S., Cairns J., Yusuf S., et al. Design and rationale of the TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Am Heart J*. 2014;(167):315-21. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.002.
15. De Jong M.J., Wright S.L. New adjunctive therapy for ischemic syndromes. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 1999;11(3):355-71. DOI:10.1016/s0899-5885(18)30152-7.
16. Pevzner D.V., Gertsenberg M.Z., Mazurov A.V., Vlasik T.N. On the use of the antiplatelet agent ruciomab for the prevention of thrombosis in coronary angioplasty in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2015;55(12):125-32 (In Russ.) [Певзнер Д.В., Герценберг М.З., Мазуров А.В., Власик Т.Н. О применении антиагреганта руциномаба для профилактики тромбозов при коронарной ангиопластике у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015;55(12):125-32]. DOI:10.18565/cardio.2015.12.90-98.
17. Makhianova E.I., Galiavich A.S. The efficacy and safety of the monofram IIb/IIIa glycoprotein receptor blocker in coronary stenting of patients with acute myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):452-6 (In Russ.) [Махиянова Э.И., Галивич А.С. Эффективность и безопасность блокатора гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa амонфрама при коронарном стентировании пациентов с острым инфарктом миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2011;7(4):452-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-4-452-456.
18. Yalcin V., Tolga S.G., Koray D., et al. Effects of Bailout Tirofiban on In-Hospital Outcomes and Long-Term Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Intervention. *Angiology*. 2019;70(5):431-9. DOI:10.1177/0003319718808911.
19. 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(22):2446-55. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.091.
20. Van't Hof A.W., Ten Berg J., Heestermaas 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):537-46. DOI:10.1016/s0140-6736(08)61235-0.
21. Zhang Z., Li W., Wu W., et al. Myocardial reperfusion with tirofiban injection via aspiration catheter: Efficacy and safety in STEMI patients with large thrombus burden. *Herz*. 2018;(12). DOI:10.1007/s00059-018-4716-0.
22. Brenner S.J., Barr L.A., Burchenal J.E., et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation*. 1998;(8):734-41. DOI:10.1161/01.cir.98.8.734.
23. Neumann F.J., Kastrati A., Schmitt C., et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abiciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;(35):915-21. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00635-x.
24. 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;(334):1895-903. DOI:10.1056/NEJM200106213442503.
25. Mahmoudi M., Delhaye C., Wakabayashi K., et al. Integrilin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol*. 2011;24(4):351-6. DOI:10.1111/j.1540-8183.2011.00632.x.
26. Zeymer U., Zahn R., Schiele R., et al. Early eptifibatide improves TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction: results of the randomized integrilin in acute myocardial infarction (INTAMI) pilot trial. *Eur Heart J*. 2005;(26):1971-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi293.
27. Gibson M., Kirtane A.J., Murphy S.A., et al. TIMI Study Group Early initiation of eptifibatide in the emergency department before primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results of the Time to Integrilin Therapy in Acute Myocardial Infarction (TITAN)-TIMI 34 trial. *Am Heart J*. 2006;(152):668-75. DOI:10.1016/j.ahj.2006.06.003.
28. Akerblom A., James S.K., Koutouzis M., et al. Eptifibatide is noninferior to abiciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(6):470-5. DOI:10.1016/j.jacc.2009.10.093.
29. Gurm H.S., Smith D.E., Collins J.S., et al. The Relative Safety and Efficacy of Abiciximab and Eptifibatide in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;51(5):529-35. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.053.
30. Protocol COR-INT / 2012. Clinline Clinical Trials Search Platform [cited by Dec 04, 2019]. Available from: <https://clipline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/646-14.10.2013.html> (In Russ.) [Протокол COR-INT/2012. Платформа по поиску клинических исследований Clinline [цитировано 04.12.2019]. Доступно на: <https://clipline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/646-14.10.2013.html>].
31. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical recommendations [cited by Dec 04, 2019]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/135> (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации [цитировано 04.12.2019]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/135>].

32. Belle L., Cayla G., Cottin Y., et al. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data. Arch Cardiovasc Dis. 2017;110(6-7):366-78. DOI:10.1016/j.acvd.2017.05.001.
33. Brahmajee K., Sharon-Lise T., Yongfei W., et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. Lancet. 2015;(385):1114-22. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61932-2.
34. Erikh A.D., Gratsianskii N.A. on behalf of the REKORD-3 register participants. Russian registry of acute coronary syndrome «RECORD-3». Characterization of patients and treatment before discharge from the hospital. Kardiologiya. 2016;4(16):16-24 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2016;4(16):16-24]. DOI:10.1016/j.j.heart.2016.03.162.
35. Karathanos A., Lin Y., Dannenberg L., et al. Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis. Can J Cardiol. 2019;35(11):1576-88. DOI:10.1016/j.cjca.2019.05.003.

About the Authors:

Andrey S. Tereshchenko – MD, PhD, Researcher, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Centre of Cardiology

Evgeny V. Merkulov – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Centre of Cardiology

Anatoly N. Samko – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, National Medical Research Centre of Cardiology

Сведения об авторах:

Андрей Сергеевич Терещенко – к.м.н., н.с., отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Евгений Владимирович Меркулов – д.м.н., с.н.с., отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии

Анатолий Николаевич Самко – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, НМИЦ кардиологии