**Кратковременная инфузия эптифибатида после успешного коронарного вмешательства**

Рандомизированное исследование BRIEF-PCI (Кратковременная инфузия эптифибатида после чрескожного коронарного вмешательства)

Энтони Ю. Фунг (Anthony Y. Fung), MB, BS, FACC,\* д-р Жаклин Соу (Jacqueline Saw)\*, д-р Андрей Старовойтов,\* д-р Кэмерон Денсем (Cameron Densem),\* Перси Джокхи (Percy Jokhi), MB, BCHIR, к.м.н.,\* д-р Саймон Дж. Уолш (Simon J. Walsh),\* Ребекка С. Фокс (Rebecca S. Fox), PA, MSC,\* Карин Х. Хамфрис (Karin H. Humphries), MSC, MBA, DSC,† д-р Ева Аймонг (Eve Aymong), MSC,† д-р Дональд Р. Риччи (Donald R. Ricci), FACC,\* д-р Джон Г. Уебб (John G. Webb), FACC,† д-р Яап Н. Хамбургер (Jaap N. Hamburger), к.м.н,\* д-р Рональд Г. Карере (Ronald G. Carere), FACC,† д-р Кристофер Э. Буллер (Christopher E. Buller), FACC\*

*Ванкувер, Британская Колумбия, Канада*

|  |  |
| --- | --- |
| **Цели** | Целью этого исследования являлась оценка того, связано ли раннее прекращение инфузии эптифибатида при неэкстренном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) с более высокой частотой перипроцедурного ишемического мионекроза. |
| **Общая информация** | Рекомендуемая схема введения эптифибатида – двойная болюсная инъекция с последующей инфузией в течение 18 ч. Неизвестно, можно ли сократить инфузию в случае отсутствия осложнений ЧКВ. |
| **Методы** | В исследование были включены 624 пациента со стабильной стенокардией, острым коронарным синдромом или недавно перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (> 48 ч), которые успешно перенесли стентирование коронарных артерий и получили эптифибатид. Пациенты были рандомизированы для получения препарата в виде 18-часовой инфузии или краткосрочной инфузии длительностью < 2 ч. Первичной конечной точкой была частота развития перипроцедурного мионекроза, определяемого как повышение уровня тропонина-I > 0,26 мкг/л. Вторичные конечные точки включали смерть, инфаркт миокарда, экстренную реваскуляризацию целевого сосуда через 30 день и внутрибольничное серьезное кровотечение при использовании критериев для исследования REPLACE-2 (рандомизированная оценка при ЧКВ, связанном с препаратом Ангиомакс, в отношении снижения числа клинических явлений). |
| **Результаты** | Частота развития перипроцедурного мионекроза составила 30,1% в группе < 2 ч по сравнению с 28,3% в группе 18 ч (средняя разница: 1,8%; верхняя граница 95% доверительного интервала: 7,8%; p < 0,012 для не меньшей эффективности). 30-дневная частота встречаемости инфаркта миокарда, смерти и реваскуляризации целевого сосуда была одинаковой в обеих группах (p = НЗ). Серьезное кровотечение встречалось реже в группе < 2 ч (1,0% в сравнении с 4,2%, р = 0,02). |
| **Выводы** | После неосложненного ЧКВ инфузию эптифибатида можно безопасно сократить до < 2 ч. Она не уступает стандартной 18-часовой инфузии в предотвращении ишемичного исхода, и она может быть связана с меньшим числом серьезных кровотечений. (Кратковременная инфузия эптифибатида после чрескожного коронарного вмешательства [BRIEF PCI]; NCT00111566) (J Am Coll Cardiol 2009;53:837–45) © 2009 Фонд Американского кардиологического колледжа |

**Сокращения и акронимы**

ОКС = острый коронарный синдром

КФК-МВ = креатининкиназа миокардиального типа

ГП = гликопротеин

ИМ = инфаркт миокарда

NHLBI = Национальные институт исследований сердца, легких и крови

ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство

Ингибиторы гликопротеина (ГП) IIb/IIIa представляют собой мощные антагонисты агрегации тромбоцитов с доказанным преимуществом в профилактике перипроцедурных ишемических осложнений после ЧКВ со стентированием или без него (1-3). Эффективность эптифибатида, широко применяемого циклического гептапептида, принадлежащего к этому классу, была установлена в плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании ESPRIT (усиленное подавление рецептора тромбоцитов IIb/IIIa при терапии интегрилином) (4,5). В исследовании ESPRIT, высокие дозы эптифибатида вводили путем 2 болюсных инъекцией перед ЧКВ (180 мкг/кг с интервалом между введениями 10 минут) с последующей длительной инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 18-24 ч после ЧКВ привело к снижению на 35% числа смертей или инфаркта миокарда (ИМ) через 30 дней, что приводит к досрочному прекращению исследования. Хотя в настоящее время этот режим лечения представляет собой рекомендованную стандартную схему лечения, в исследовании не различали вклад, внесенный болюсными инъекциями, в сравнении с расширенной 18- и 24-часовой инфузией.

Применение длительных инфузий эптифибатида после планового и ангиографически успешного ЧКВ имеет несколько потенциальных недостатков. Продолжительная и непрекращающаяся экспозиция может увеличить число кровотечений, особенно, в ранние сроки после удаления артериальной оболочки. Действительно, эптифибатид, вводимый таким образом, увеличивает число кровотечений по сравнению с гепарином или монотерапией бивалирудином (4-6). Инфузии продолжительностью 18 ч также обязывают к госпитализации на одну ночь после ЧКВ и могут вызвать практические вопросы, связанные с внутрибольничным перемещением после ЧКВ.

Клинический опыт показывает, что интервенциониные кардиологи могут точно определить пациентов с низким риском ранних ишемических осложнений после завершения процедур ЧКВ (7-10).

Выдвинута гипотеза о том, что нет необходимости в длительной инфузии эптифибатида у таких пациентов с целью профилактики ишемических осложнений, и она может привести к повышению числа кровотечений и объема затрат. Поэтому мы провели рандомизированное сравнение краткосрочных и длительных инфузий эптифибатида после ангиографически успешных неэкстренных процедур ЧКВ с использованием стентов.

**Методы**

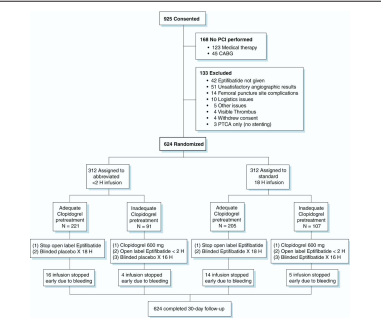
Исследование BRIEF-PCI (Кратковременная инфузия эптифибатида после чрескожного коронарного вмешательства) представляло собой рандомизированное, двойное слепое, контролируемое исследование с целью сравнения краткосрочной инфузии эптифибатида (группа < 2 ч) со стандартной 18-часовой инфузией (группа 18 ч). Все пациенты предоставили письменное информированное согласие перед участием в исследовании. Протокол исследования был утвержден Советом по этике исследований Университета Британской Колумбии.

**Исследуемая популяция**. Пациенты, у которых было запланировано не экстренное ЧКВ или направленные на диагностическую катетеризацию и возможное ЧКВ, потенциально подходили для участия в исследовании, если были старше 18 лет.

Пациенты соответствовали критериям отбора для включения в исследование после успешного проведения ЧКВ со стентированием и первичным использованием эптифибатида. Пациенты были исключены по следующим причинам: недавно перенесенный (< 48 ч) ИМ с подъемом сегмента ST; видимый тромб; лечение бивалирудином; незащищенное вмешательство на главном стволе левой коронарной артерии; использование абляционных или тромбэктомических устройств; аллергия или непереносимость аспирина, тиенопиридинов или эптифибатида; или неудовлетворительные результаты ЧКВ. Неудовлетворительное ЧКВ было определено как любое из следующего: итоговый кровоток < 3 степени согласно шкале тромболизиса при инфаркте миокарда (TIMI); диссекция типа В или более неблагоприятная диссекция согласно классификации Национального института заболеваний сердца, легких и крови (11); определенный тромб или дистальная эмболизация; остаточный стеноз стента > 20% по визуальной оценке; потеря основной боковой ветви (расчетный диаметр > 1,5 мм); преходящее закрытие сосуда или длительная ишемия (> 15 мин); гемодинамический коллапс; неудовлетворительное раскрытие устройства для закрытия бедренной артерии; или значительное кровотечение в месте доступа во время ЧКВ.

**Протокол исследования**. Необходимо предварительное лечение аспирином. Пациентам, не получавшим адекватное предварительное лечение клопидогрелом (определенное как 75 мг/сут. 4 дня, нагрузочная доза 300 мг > 6 ч или нагрузочная доза 600 мг > 2 ч), давали 600 мг клопидогрела внутрь до или сразу после ЧКВ в лаборатории (12-14). Или нефракционированный гепарин, или эноксапарин считались приемлемыми антитромбиновыми препаратами. Гепарин вводят в виде внутривенной болюсной инъекции в дозе 50 - 70 МЕ/кг до достижения целевого активированного времени свертывания от 200 до 300 сек. Категорически не рекомендуется его применение после ЧКВ. Внутривенное введение эптифибатида (Интегрилин, Шеринг, Kenilworth, Нью-Джерси) перед первым раздувом баллона в виде болюсной инъекции 180 мкг/кг дважды с интервалом между введениями 10 минут с последующей внутривенной инфузии 2 мкг/кг/мин. (уменьшение дозы для пациентов с нарушением функции почек согласно фармакопейной статье для препарата).

У пациентов, которые получали адекватное предварительное лечение клопидогрелом, открытые инфузии эптифибатида будут прекращены в лаборатории катетеризации сердца сразу после ЧКВ. После рандомизации с использованием запечатанных конвертов в заблокированных последовательностях такие пациенты получали лечение эптифибатидом или плацебо в течение 18 ч заслепленным методом. Напротив, пациентам, которые не получили адекватное предварительное лечение клопидогрелом, давали внутрь нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, и им проводили открытую инфузию эптифибатида в течение 2 ч. После рандомизации эти пациенты получали слепое лечение эптифибатидом или плацебо в течение 16 ч. На рисунке 1 показан поток участников исследования.



14 инфузий прекращены досрочно по причине кровотечения

624 пациента завершили 30-дневный период наблюдения

5 инфузий прекращены досрочно по причине кровотечения

4 инфузии прекращены досрочно по причине кровотечения

16 инфузий прекращены досрочно по причине кровотечения

1. прекратить открытое лечение эптифибатидом
2. заслепленное лечение плацебо Х 18 ч
3. Клопидогрел 600 мг
4. Открытое лечение клопидогрелом <2 ч
5. заслепленное лечение плацебо Х 18 Н
6. Клопидогрел 600 мг
7. Открытое лечение клопидогрелом <2 ч
8. заслепленное лечение плацебо Х 16 ч
9. прекратить открытое лечение эптифибатидом
10. заслепленное лечение плацебо Х 18 ч

Адекватное предварительное лечение клопидогрелом

N = 205

Неадекватное предварительное лечение клопидогрелом

N = 107

Неадекватное предварительное лечение клопидогрелом

N = 91

Адекватное предварительное лечение клопидогрелом

N = 221

312 распределены в группу стандартной инфузии 18 ч

312 распределены в группу краткосрочной инфузии < 2 ч

**193 исключены**

* 42 не получали эптифибатид
* 51 неудовлетворительные результаты ангиографии
* 14 осложнения в месте пункции бедренной артерии
* 10 проблемы с логистикой
* 5 другие проблемы
* 4 видимый тромб
* 4 отзыв согласия
* только ЧТКА (без стентирования)

**168 не проведено ЧКВ**

* 123 медикаментозная терапия
* 45 АКШ

**624 рандомизированы**

**925 подписали согласие**

**Рисунок 1**. Поток участников исследования

См. раздел «Методы» для разъяснения. АКШ = аорто-коронарное шунтирование; ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство; ЧТКА = чрескожна транслюминальная коронарная ангиопластика.

Уровень тропонина-I, общей креатинкиназы и креатинкиназы миокардиального типа (КФК-МВ) оценивали в образцах, взятых непосредственно перед проведением процедуры, после ЧКВ (6-8 ч) и на следующий день (18-24 ч). Все образцы крови были направлены в нашу центральную лабораторию для анализа. Всем пациентам перед процедурой и перед выпиской записывали электрокардиограммы. Пациенты находились под наблюдением координаторов исследования во время госпитализации, а через 30 дней проводили телефонные опросы.

**Конечные точки исследования и определения**. Первичной конечной точкой была частота встречаемости ишемического мионекроза в течение 24 ч после ЧКВ и перед выпиской из больницы. Ишемический мионекроз был определен как следующее: 1) повышение уровня тропонина-I > 0,26 мкг/л, если исходный уровень был нормальный; 2) если исходный уровень тропонина-I был повышен, то повреждение диагностировали, когда уровень КФК-МВ был в 3 раза выше верхней границы нормальных значений; и 3) если был повышен уровень и тропонина-I, и КФК-МВ в начале исследования, то повреждение диагностировали, если уровень КФК-МВ был в 3 раза выше верхней границы нормальных значений и на > 50% выше исходного значения. Уровни биомаркеров определяли в основной биохимической лаборатории в многопрофильной больнице г. Ванкувер под руководством доктора М. Пудека. Уровень тропонина-I определяли с помощью анализа (Dimension RxL) производства Dade-Behring, Inc. (Миссиссога, Онтарио, Канада). Пороговое значение 0,26 мкг/л было выбрано, так как этот уровень превышал в 3 раза 99-ый перцентиль для эталонной контрольной группы с общей погрешностью теста 10% в соответствии с рекомендацией Объединенного комитета Европейского Общества кардиологии и Американского колледжа кардиологии в 2000 году (15). Было 2 вторичных составных конечных точки: 1) смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация целевого сосуда (TVR) через 30 дней; и 2) смерть, ИМ, экстренная TVR через 30 дней или сильное кровотечение в больнице. Диагноз ИМ был поставлен в соответствии с критериями исследования TIMI и на основе появления новых патологических зубцов Q в 2 и более прилежащих прекордиальных отведениях и смежных отведениях от конечностей, повышения уровней КФК-МВ в 3 раза выше верхней границы нормальных значений, и если уровень КФК-МВ до ЧКВ был выше верхней границы нормальных значений, а затем повысился как минимум на 50% по сравнению с предыдущим значением (16).

Конечные точки кровотечения были определены согласно критериям REPLACE-2 (рандомизированная оценка при ЧКВ, связанном с препаратом Ангиомакс, в отношении снижения числа клинических явлений) (6). Сильные кровотечения включали внутричерепное, внутриглазное или забрюшинное кровотечение, клинически очевидную кровопотерю, приводящую к снижению уровня гемоглобина на > 3 г/дл, любое снижение гемоглобина на > 4 г/дл или переливание не менее 2 Ед. эритроцитарной массы или цельной крови. Небольшое кровотечение включало клинически очевидное кровотечение, которое не соответствовало критериям для сильного кровотечения.

Все основные явления были рассмотрены и классифицированы комитетом по рассмотрению явлений, заслепленным по отношению к назначенному лечению. Независимый комитет по мониторингу данных и безопасности получал периодически обновляемые отчеты с заслеплением по отношению к назначенному лечению.

**Размер выборки и анализ данных**. Исследование было запланировано как исследование не меньшей эффективности краткосрочной инфузии эптифибатида. Мы предположили, что частота ишемического повреждения миокарда в течение первых 24 ч будет составлять 50% в группе 18 часов. Верхняя граница для разницы между группой 18 ч и группой < 2 ч была установлена на уровне 10%. При установке мощности на 80% и 1-стороннего уровня альфа на 0,05, размер выборки, равный 620, был получен с помощью nQUERY версии 5.0 («Статистик Солюшнз», Согас, шт. Массачусетс.) С учетом рандомизации с блоками последовательности по 6 человек, мы далее расширили рандомизацию для включения 624 пациентов.

Описательные данные представлены в виде среднего (СО) или показателей долей (%). Категориальные данные сравнивали с использованием критериев хи-квадрат. Первичная и вторичная конечные точки были проанализированы с использованием тестовой статистики, описанной для 1-сторонней нулевой гипотезы о том, что 18-часовая инфузия эптифибатида превосходит до инфузию эптифибатида длительностью до 2 часов (17). Средние разницы и соответствующая 1-сторонняя верхняя граница 95% доверительного интервала были рассчитаны для 3 ключевых подгрупп, включая пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших инсулин или пероральные препараты; адекватным предварительным лечением клопидогрелом; и с признаками ОКС или недавно перенесенного ИМ. Наличие влияния модификации на исход было оценено с помощью моделирования логистической регрессии взаимодействия интересующей подгруппы с видом лечения.

Все анализы проводились в соответствии с принципом «в зависимости от назначенного лечения», и значение р < 0,05 было определено как статистически значимое. Статистические тесты были проведены с использованием программного обеспечения SPSS, версия 13 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс) и R versions 2.4.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

**Результаты**

Исследование проводилось в 2 учебных больницах Университета Британской Колумбии (многопрофильная больница г. Ванкувер и больница Св. Павла) в Ванкувере, Британская Колумбия, Канада, с декабря 2004 года по июль 2007 года.

На рисунке 1 показан поток участников исследования. Не отмечалось никаких существенных различий между группами лечения в исходных характеристиках (Таблица 1). Приблизительно у половины популяции были признаки острого коронарного синдрома (ОКС) или недавно перенесенный инфаркт с подъемом сегмента ST (> 48 ч). У большинства пациентов с наличием ОКС отмечалось повышение уровней биомаркеров во время госпитализации (80%). Не было существенных различий в процедурных характеристиках между 2 группами лечения (Таблица 2).

**Таблица 1**. Характеристики участников исследования

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Группа < 2 ч (n = 312)** | **Группа 18 ч (n = 312)** |
| **Возраст, средний ± СО, лет** | 62,1 ± 10,3 | 63,1 ± 9,9 |
| Мужской пол, % (n) | 80,1 (250) | 84,0 (262) |
| Европеоидная раса, % (n) | 89,1 (278) | 91,6 (286) |
| Предшествующая ЧКВ, % (n) | 24,0 (75) | 24,7 (77) |
| Предшествующее АКШ, % (n) | 6,1 (19) | 7,1 (22) |
| Предшествующий ИМ, % (n) | 32,4 (101) | 30,1 (94) |
| Сахарный диабет (инсулинотерапия или пероральные препараты), % (n) | 12,2 (38) | 15,4 (48) |
| Артериальная гипертензия, % (n) | 63,8 (199) | 67,6 (211) |
| Гиперлипидемия, % (n) | 76,6 (239) | 82,1 (256) |
| Активный курильщик (в течение 1 месяца), % (n) | 20,8 (65) | 17,0 (53) |
| Индекс массы тела, средний ± СО, кг/м2 | 28,1 ± 5,1 | 28,7 ± 4,7 |
| Клинические признаки, % (n)  Стабильная стенокардия  ОКС  ИМ с подъемом ST > 48 ч | 46,5 (145)  38,8 (121)  14,7 (46) | 51,3 (160)  34,6 (108)  14,1 (44) |
| Повышение уровня биомаркеров при ОКС, % | 80,2 | 80,9 |
| Препарат до процедуры, % (n)  Аспирин  Адекватное предварительное лечение клопидогрелом  Блокаторы кальциевых каналов  Ингибиторы АПФ или БРА  Бета-блокаторы  Статины | 100 (312)  70,8 (221)  21,2 (66)  66,7 (208)  83,7 (261)  79,5 (248) | 100 (312)  65,7 (205)  19,6 (61)  69,6 (217)  88,5 (276)  84,8 (264) |
| Почечная недостаточность до процедуры, мл/мин, % (n)  КК < 60, но > 30  КК ≤ 30 | 12,8 (39)  0 (0) | 17,3 (52)  0,7 (2) |

АПФ = ангиотензин-превращающий фермент; ОКС = острый коронарный синдром; БРА = блокатор рецепторов ангиотензина; АКШ = аорто-коронарное шунтирование; КК = клиренс креатинина; ИМ = инфаркт миокарда; ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство; ИМ с подъемом ST = инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

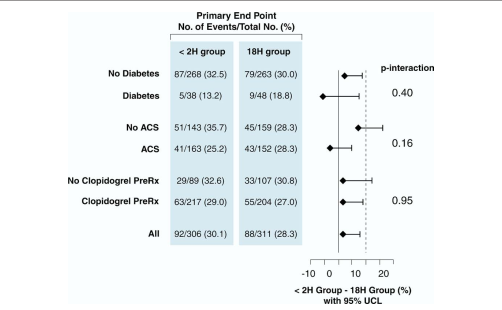
**Таблица 2.** Характеристики процедуры

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Группа < 2 ч (n = 312)** | **Группа 18 ч (n = 312)** |
| **Общее время инфузии эптифибатида, среднее ± СО, ч** | 1,4 ± 0,78 | 16,8 ± 3,4 |
| Доступ через бедренную артерию, % (n) | 97,1 (303) | 95,5 (298) |
| Размер оболочки, % (n)  6-F  7-F | 87,8 (274)  10,3 (32) | 88,1 (275)  10,6 (33) |
| Распространенность заболевания, % (n)  Один сосуд  Несколько сосудов | 48,1 (150)  51,9 (162) | 48,7 (152)  51,3 (160) |
| Целевой сосуд, % (n)  Левая передняя нисходящая артерия  Левая огибающая артерия  Правая коронарная артерия  Промежуточная ветвь артерии  Обходной сосудистый шунт | 47,8 (149)  31,7 (99)  37,5 (117)  1,6 (5)  1,3 (4) | 45,5 (142)  31,4 (98)  39,1 (122)  1,9 (6)  0,6 (2) |
| **Количество пролеченных сосудов, среднее ± СО** | 1,23 ± 0,4 | 1,22 ± 0,4 |
| Общая длина стента, мм | 29,4 ± 18 | 28,6 ± 17 |
| % использованных DES | 31,9 | 35,4 |
| Наихудшее поражение согласно АНА тип В2 или С\*, % (n) | 62,7 (138) | 62,3 (134) |
| Устройство для закрытия бедренной артерии, % (n) | 25,6 (80) | 25,3 (79) |

\*Определено в соответствии с классификацией поражения согласно Американскому колледжу кардиологии/Американской кардиологической ассоциации (АНА).

DES = стент с элюирующим лекарственным покрытием

Первичная конечная точка ишемического повреждения миокарда в течение 24 ч после ЧКВ была сходной в обеих группах (30,1% в группе < 2 ч в сравнении с 28,3% в группе 18 ч; средняя разница: 1,8%; верхняя граница 95% доверительного интервала: 7,8%; р < 0,012 для не меньшей эффективности). Среди ключевых подгрупп пациентов ни для сахарного диабета (с лечением инсулином или пероральными препаратами), ни для предварительного лечения клопидогрелом, ни для признаков ОКС или недавно перенесенного ИМ не было показано существенного взаимодействия с назначенным лечением (рисунок 2). Анализ первичной конечной точки был повторен с использованием принципа «по протоколу» после исключения всех пациентов, у которых инфузия эптифибатида/плацебо была прекращена досрочно (19 пациентов в группе 18 ч и 20 пациентов в группе < 2 ч). И опять же, не было никакой значительной разницы между 2 группами (31,4% в группе < 2 ч в сравнении с 29,4% в группе 18 ч, p < 0,001 для не меньшей эффективности).



**Группа <2 ч – группа 18 ч (%) с 95% ВГДИ**

**Группа 18 ч**

**Группа <2 ч**

**Первичная конечна точка**

**Кол-во явлений/общее кол-во (%)**

**Все**

**Предварительное лечение клопидорелом**

**Отсутствие предварительного лечения клопидорелом**

**ОКС**

**Отсутствие ОКС**

**Сахарный диабет**

**Отсутствие сахарного диабета**

**р-взаимодействие**

**Рисунок 2.** Инфузия эптифибатида < 2 ч в сравнении с 18 ч в отдельных подгруппах

Частота и влияние инфузии эптифибатида < 2 ч (2 ч) в сравнении с 18 ч (18 ч) на перипроцедурный мионекроз в отдельных подгруппах. ОКС = острый коронарный синдром; ВГДИ = верхняя граница доверительного интервала.

Клиническое наблюдение через 30 дней составило 100%. Ни в одной из групп не возникло ни случаев смерти, тромбоза стента или ИМ с Q-зубцом (таблица 3). Non-Q ИМ возник с аналогичной частотой в обеих группах (4,8% в группе < 2 ч в сравнении с 4,5% в группе 18 ч, p = 1,0). У 2 пациентов в группе < 2 ч и 3 пациентов в группе 18 часов развился non-Q-ИМ после процедуры, и они перенесли экстренную TVR с повторным ЧКВ (1 пациент во время той же госпитализации и 4 пациента после повторной госпитализации в течение 30 дней.)

**Таблица 3.** Случаи ишемии и кровотечения через 30 дней

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Явление** | **Группа < 2 ч (n = 312)** | **Группа 18 ч (n = 312)** | **Разница (%) (< 2 ч-18 ч)** | **95% ВГДИ** |
| **Смерть, ИМ или экстренная TVR, % (n)** | 4,8 (15) | 4,5 (14) | 0,3 | 3,1% |
| **Смерть, ИМ, экстренная TVR или сильное кровотечение, % (n)** | 5,4 (17) | 8,7 (27) | -3,2 | 0,2% |
| **Смерть, % (n)** | 0 (0) | 0 (0) | - | - |
| **Инсульт, % (n)** | 0 (0) | 0 (0) | - | - |
| **ИМ (c зубцом Q или non-Q), % (n)** | 4,8 (15) | 4,5 (14) | 0,3 | 3,1% |
| **ИМ c зубцом Q, % (n)** | 0 (0) | 0 (0) | - | - |
| **Экстренная TVR (ЧКВ или АКШ), % (n)** | 0,6 (2) | 1,0 (3) | -0,3 | 1,0% |
| **АКШ, % (n)** | 0 (0) | 0 (0) | - | - |

TVR = реваскуляризация целевого сосуда; ВГДИ = верхняя граница доверительного интервала; другие сокращения соответствуют таблице 1.

Внутрибольничное кровотечение расценивалось как серьезное на основании критериев исследования REPLACE-2 в общей сложности у 16 пациентов, у 3 в группе < 2 ч и у 13 в группе 18 ч (1,0% в сравнении с 4,2%, р = 0,02) (Таблица 4). У одного пациента развилось кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а у 15 пациентов развилось кровотечение в местах сосудистого доступа (4 пациента с ложными аневризмами, которые требовали хирургического вмешательства или введения тромбина под ультразвуковым контролем, 1 пациент с забрюшинным кровотечением, получавший консервативное лечение, и 10 пациентов с гематомами, связанными со снижением уровня гемоглобина на > 3 г/дл). Среди 624 рандомизированных пациентов 29 пациентов досрочно прекратили получать инфузии эптифибатида/плацебо из-за клинически очевидных осложнений в виде кровотечения (у 20 в группе < 2 ч и у 19 в группе 18 ч); и переливание препаратов крови было проведено 2 пациента по причине кровотечения в месте доступа (оба в группе < 2 ч). Ни в одном случае не потребовалось раскрытия кодов назначенного препарата исследования.

**Таблица 4. Явления кровотечения, переливание крови и тромбоцитопения после ЧКВ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Группа < 2 ч (n = 312)** | **Группа 18 ч (n = 312)** | Р-значение |
| Сильное кровотечение, % (n) | 1,0 (3)\* | 4,2 (13)† | 0,02 |
| Несильное кровотечение, % (n) | 17,6 (55) | 21,2 (66) | 0,31 |
| Переливание препаратов крови, % (n) | 0,6 (3) | 0 (0) | 0,49 |
| Тромбоцитопения <100 х 109/л, % (n) | 0,3 (1) | 0,3 (1) | 1,0 |

\*3 сильных кровотечения включали 1 кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 1 псевдоаневризму, требующую хирургического вмешательства, 1 гематому более 10 см со снижением уровня гемоглобина (Hb) на более 30 г/л. †13 сильных кровотечений включали 1 забрюшинное кровотечение, 3 псевдоаневризмы, требующие хирургического вмешательства, 1 носовое кровотечение и гематому более 10 см со снижением уровня Hb на более 30 г/л, 8 гематом более 8 см со снижением уровня Hb на более 30 г/л

ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство

Предварительно определенные вторичные конечные точки включали 30-дневную составную трехкомпонентную конечную точку смерти, ИМ и экстренной TVR. Показатели частоты явлений были сходными в 2 группах (4,8% в группе < 2 ч в сравнении с 4,5% в группе 18 ч, р = НЗ). Предварительно определенные вторичные четырехкомпонентные конечные точки включали трехкомпонентные конечные точки плюс критерий серьезного кровотечения исследования REPLACE-2, и снова, 2 группы статистически не различались (5,4% в группе < 2 ч в сравнении с 8,7% в группе 18 ч, р = НЗ).

**Обсуждение**

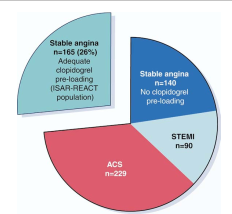
Наши данные показывают, что длительность инфузии эптифибатида после процедуры может быть безопасно сокращена до 2 ч после успешного и неосложненного ЧКВ, проведенного при введении гепарина и двойной болюсной инъекции эптифибатида. По сравнению со стандартной 18-часовой инфузией кратковременное введение было не менее эффективным с точки зрения ишемических явлений и приводило к меньшему числу сильных кровотечений после процедуры.

Мы считаем, что наши результаты применимы к большинству кандидатов для современного ЧКВ со стентированием. Были включены пациенты со стабильной стенокардией и госпитализированные с ОКС или восстановительным периодом ИМ с подъемом сегмента ST, и эти 2 группы были представлены в равной степени (по 50%). Однако, пациенты с выраженным отрицательным влиянием тромбов (например, с острым инфарктом миокарда < 48 ч или очевидными дефектами заполнения, увиденными на ангиографии) были исключены, потому что, как представлялось, у таких пациентов была выше получения пользы от более длительной инфузии. Среди 711 согласившихся пациентов, которые ранее были кандидатами на включение до ЧКВ и получавшие первично эптифибатид в лаборатории катетеризации сердца, до включения было исключено только 80 (11%).

Мы указали высвобождение тропонина-I как маркер ишемического мионекроза (первичная конечная точка). Этот очень чувствительный биомаркер был выбран, чтобы свести к минимуму вероятность неэффективности обнаружения сигнала вредно влияния низкой интенсивности, приписываемого кратковременным инфузиям эптифибатида. Хотя высвобождение тропонина после ЧКВ не всегда прогнозирует неблагоприятный отдаленный исход (18,19), исследования с магнитно-резонансной томографией подтвердили, что незначительное повышение уровня тропонина после ЧКВ обусловлено ИМ. Кроме того, была продемонстрирована положительная количественная взаимосвязь между величиной высвобождения тропонина и размером инфаркта (20,21).

Исследование ISAR-REACT (интракоронарное стентирование и антитромботический режим: быстрое действие с ранним началом при лечении поражения коронарных сосудов) показало, что ингибирование ГП IIb/IIIa не приносит пользу пациентам, определенным как имеющие невысокий риск, перед ЧКВ, при условии их предшествующего лечения высокими дозами клопидогрела (600 мг внутрь, которую давали внутрь >2 ч) и аспирином (22). Этот подход может быть неприменима ко многим пациентам в нашем исследовании, потому что 50% недавно перенесли ИМ с подъемом сегмента ST или ОКС (80% с повышением уровня биомаркеров). Действительно, в исследовании ISAR-REACT-2 ингибирование ГП IIb/IIIa превосходило действие плацебо в подгруппе пациентов с ОКС и повышением уровня тропонина (23).

Анализ подгруппы пациентов с недавно перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST или ОКС в нашем исследовании показал, что кратковременная схема введения эптифибатида обеспечивала результаты, аналогичные таковым в группе стандартной 18-часовой инфузии, и не было взаимодействия между клиническими проявлениями и назначением препарата (рисунок 2). Таким образом, так как применение ингибиторов ГП IIb/ІІІа может быть полезным при ОКС, мы считаем, что длительность инфузии может быть сокращена для соответствующих пациентов после неосложненного стентирования. В исследовании ISAR-REACT также подчеркивалась важность предварительного лечения клопидогрелом (600 мг за > 2 ч перед ЧКВ). Однако, прием клопидогрела часто задерживают при индивидуализированном ЧКВ, потому что его способность вызывать кровотечение потребует от пациента раннего проведения АКШ (24). В нашем исследовании 31% пациентов не получали адекватного предварительного лечения клопидогрелом. Текущие рекомендации поддерживают применение ингибиторов ГП IIb/IIIa у таких пациентов (25). Результаты нашего исследования соответствовали не меньшей эффективности кратковременной инфузии эптифибатида в этой общей и важной подгруппе. Из 624 пациентов, включенных в наше исследование, только 165 пациентов (26,4%) подходили для участия в исследовании ISAR-REACT (рисунок 3).



**Стабильная стенокардия**

**n = 140**

**Отсутствие нагрузочной дозы клопидогрела**

**ОКС n = 229**

**ИМ с подъемом ST**

**n = 90**

**Стабильная стенокардия n = 165 (26%)**

**Адекватное предшествующее лечение нагрузочной дозой клопидогрела (популяция исследования ISAR-REACT)**

Рисунок 3. Доля пациентов, потенциально подходящих для включения в исследование ISAR-REACT (n = 624)

ОКС = острый коронарный синдром; ISAR-REACT = интракоронарное стентирование и антитромботический режим: быстрое действие с ранним началом при лечении поражения коронарных сосудов; ИМ с подъемом ST = инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

**Менее сильное кровотечение**. В исследовании ESPRIT у пациентов, получавших лечение эптифибатидом, была выше вероятность развития сильного кровотечения, чем в группе плацебо (4). Данные из динамического регистра NHLBI показали, что ингибирование ГП IIb/IIIa при ЧКВ было связано с более высокой вероятностью образования гематом в области места доступа, которые требовали переливания крови (26). Исследование REPLACE-2 показало, что развивалось большее число сильных кровотечений при лечении гепарином плюс блокадой ГП IIb/IIIa чем при лечении бивалирудином плюс временной блокадой ГП IIb/IIIa (9,8% в сравнении с 3,8%, р < 0,001) (6). Наше исследование показало, что сокращение сроков инфузии эптифибатида обеспечивает альтернативный метод снижения числа кровотечений, не исключая роль ингибирования ГП IIb/IIIa в целом.

Bertrand et al. (27) ранее изучили безопасность сокращения времени введения ингибитора ГП IIb/IIIa во время ЧКВ. Они случайным образом распределили 1005 пациентов после болюсной инъекции абциксимаба и неосложненного трансрадиального ЧКВ в группу выписки в тот же день при отсутствии инфузии абциксимаба или в группу госпитализации на ночь и стандартной 12-часовой инфузии абциксимаба. Они обнаружили, что выписка в тот же день и только болюсная инъекция абциксимаба не только не уступала стандартной госпитализации на ночь плюс 12-часовой инфузии в отношении 30-дневной частоты случаев смерти, ИМ, экстренной реваскуляризации, сильных кровотечений, повторной госпитализации, осложнений в месте доступа и тяжелой тромбоцитопении. В отличие от нашего исследования, они применяли абциксимаб вместо эптифибатида; и они измеряли уровень тропонина-Т вместо тропонин-I; и они использовали трансрадиальный доступ (100%), тогда как мы использовали трансфеморальный доступ (96%). Абциксимаб обладал длительным антитромбоцитарным влиянием даже после однократной болюсной инъекции, тогда как эптифибатид обладает короткой продолжительностью действия (28,29). На долю болюсной инъекции абциксимаба приходится 75% от общей дозы, а на долю нашей кратковременной инфузии приходится примерно 37% от дозы по стандартной схеме. Оба исследования показали низкое число клинических ишемических явлений и сходную эффективность в предотвращении высвобождения тропонина. Часто сильных кровотечений была очень низкой в исследовании Bertrand et al. (27), на уровне примерно 0,5%, что связано с использованием трансрадиального доступа. Напротив, исследование EPIC (оценка c7E3 для профилактики ишемических осложнений) показало, что болюсное введение абциксимаба, а затем в 12-часовая инфузия превосходила схему только с болюсным введением при снижении на 35% частоты случаев смерти, ИМ, незапланированной реваскуляризации, незапланированной имплантации коронарного стента или введения внутриаортального баллонного насоса для лечения рефрактерной ишемии через 30 дней (p = 0,008), по сравнению со снижением только на 10% частоты у пациентов, которые получали только болюсную инъекцию абциксимаба. Однако, более высокая частота случаев была, главным образом, обусловлена экстренной повторной реваскуляризации (3,8% в группе только болюсной инъекции, 0,8% в группе болюсной инъекции плюс инфузии, р = 0,001), которая может быть связана с отсутствием использования стента (< 1% пациентов). Кроме того, в исследование EPIC включены пациенты с высоким риском развития ИМ, рефрактерной нестабильной стенокардии или неблагоприятными клиническими или ангиографическими особенностями. Эти 2 ключевые особенности могут объяснить необходимость длительного ингибирования тромбоцитов в исследовании EPIC, в отличие от исследования Betrand et al. (27) и нашего исследования. В эру стентов в исследовании ESPRIT изучали пациентов с низким риском, и было показано, что болюсная инъекция эптифибатида с последующей инфузией в течение 18-24 часов превосходила плацебо, приводя к снижению на 35% числа случаев смерти или ИМ через 30 дней. Однако в исследовании ESPRIT не изучали только болюсное введение или кратковременную инфузию.

**Предлагаемое применение эптифибатида при современном не экстренном ЧКВ**. Одним из возможных подходов является стратификация риска пациентов на основании клинической картины (стабильная стенокардия и ОКС) и резервирование эптифибатида для пациентов с ОКС. Некоторые оперирующие хирурги могут также выбрать применение эптифибатида, если коронарное вмешательство является сложным (например, бифуркационные поражения, длительные поражения, мелкие сосуды, выраженное отрицательное влияние бляшки, сахарный диабет и так далее.) Однако стратификация рисков является динамичным процессом, и, возможно, будет легче предсказать краткосрочный исход после завершения процедур ЧКВ. Предыдущие исследования показали, то так как профилактическая польза применения ингибиторов ГП IIb/IIIa является эффективной, их применение в качестве резервного препарата является менее эффективным (4,30). Таким образом, наше исследование поддерживает раннее прекращение инфузии эптифибатида, если ЧКВ прошло успешно и без осложнений. Фармацевтическая стоимость за полный курс лечения эптифибатидом составляет примерно 450 долларов США на пациента со средней массой тела в нашей больнице. При кратковременной схеме введения большинство пациентов могут получать лечение с введением дозы, составляющей одну треть от общей дозы, и это будет экономически эффективным. При применении кратковременного введения также можно свести к минимуму риск кровотечений. Другой разумный подход заключается в применении бивалирудина в большинстве случаев.

**Ограничения исследования**. Ключевым критерием нашего исследования является «успешное» проведение ЧКВ «без осложнений». Оперирующий хирург должен быть уверен, что ангиографический исход будет удовлетворительным без осложнений, которые требуют длительного ингибирования ГП IIb/IIIa, такие как внутрикоронарный тромб или «незапечатанное» расслоение. Мы не изучали пациентов с острыми формами заболевания, например, с острым ИМ, рефрактерной ишемией или нарушением гемодинамики. Все наши пациенты с ОКС были стабилизированы до включения. Таким образом, наши результаты могут быть неприменимы к пациентам с ОКС, которые подверглись вмешательству в очень ранние сроки (в течение нескольких часов), или к тем, у кого сохраняется боль в груди. Частота встречаемости ишемического мионекроза после ЧКВ (группа 18 часов, 28,3%) была ниже, чем ожидалось при написании протокола (50%) (31,32), и это, вероятно, связано с тем, что пациенты с неоптимальными результатами ЧКВ не были включены. В результате нашего исследования не хватало мощности для обнаружения небольших различий между 2 группами лечения. Хотя заранее оговоренная верхняя граница не меньшей эффективности, равная 10%, не была превышена, результаты следует интерпретировать с некоторой оговоркой ввиду низкой частоты явлений. Ретроспективный анализ показал верхнюю границу 95% доверительного интервала для первичной конечной точки, равную 7,8%, что мы считаем приемлемой клинической границей. Абсолютная разница между 2 группами лечения при использовании критериев уровня тропонина I была умеренной - 1,8%, и она также была невелика при использовании более строгих критериев КФК-MB (> 3 раз выше верхней границы нормы) - 0,3%.

**Выводы**

После успешного и несложного не экстренного ЧКВ со стентированием длительность инфузии эптифибатида после процедуры может быть безопасно сокращена до 2 ч, и не уступает по эффективности стандартной 18-часовой инфузии в предотвращении перипроцедурных ишемических явлений. Кратковременная схема введения позволит снизить фармацевтические расходы, а также снизить вероятность развития сильного кровотечения после процедуры.

**Благодарности**

Авторы с благодарностью отмечают научный и кардиологический средний медицинский персонал за неоценимый вклад в исследование.

**Запросы на копирование и корреспонденция**: доктор Энтони Фунг, лаборатория катетеризации сердца, многопрофильная больница г. Ванкувер, Университет Британской Колумбии, 2775 Laurel Street, 9th Floor, Ванкувер, Британская Колумбия V5Z 1M9, Канада. Электронная почта: funga@interchange.ubc.ca.