

Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме

Лукьянов С. В.¹, Глухов Ю. Ф.¹, Тавлуева Е. В.^{2,7}, Танхилевич Б. М.³, Затейщиков Д. А.⁴, Хлевчук Т. В.^{5,8}, Бондарева И. Б.⁶

¹ООО "Компания "ЭЛТА". Москва; ²ГБУЗ "Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ". Москва;
³ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ". Москва; ⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ". Москва; ⁵ГБУЗ "Городская клиническая больница им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ". Москва;
⁶ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва; ⁷ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ⁸ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Цель. Изучение безопасности и эффективности препарата Ангипур при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКАП) высокого риска в сравнении с эптифибатином.

Материал и методы. В исследовании участвовало 157 пациентов с ОКСпST. К ЧТКАП высокого риска относились массивный или тотальный тромбоз коронарной артерии, феномен no-reflow/slow-reflow, острый тромбоз стента. 55 человек получали Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, 52 — в дозе 0,40 мг/кг, 50 — получали эптифибатид (Интегрилин). Проведены клинические и лабораторные исследования, электрокардиография (ЭКГ), коронароангиография.

Результаты. По критериям "Частота и тяжесть геморрагических осложнений, включая геморрагический инсульт", "Частота, тяжесть, серьезность других нежелательных явлений" различий по безопасности Ангипура в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг и эптифибатида не выявлено. Жалобы, клинические симптомы, показатели жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ у пациентов разных групп были сходными и имели однонаправленную динамику. Применение Ангипура или эптифибатида считалось эффективным, если в течение 30 сут. не наблюдалось неблагоприятных исходов заболевания (смерть, повторное острое ишемическое событие, необходимость срочной повторной реваскуляризации). Летальных исходов не было. В каждой группе зарегистрировано по одному повторному острому ишемическому событию. В группах пациентов, получавших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг и получавших э-

птифибатид, по одному разу потребовалась срочная повторная реваскуляризация.

Заключение. Ангипур и эптифибатид обладают сходной безопасностью и эффективностью.

Ключевые слова: Ангипур, эптифибатид, коронароангиопластика.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Компания "ЭЛТА". Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф. являются сотрудниками ООО "Компания "ЭЛТА". Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Поступила 14/04-2023

Рецензия получена 03/05-2023

Принята к публикации 21/06-2023



Для цитирования: Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф., Тавлуева Е. В., Танхилевич Б. М., Затейщиков Д. А., Хлевчук Т. В., Бондарева И. Б. Результаты пилотного клинического исследования безопасности и эффективности оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(7):3573. doi:10.15829/1728-8800-2023-3573. EDN LPEYHH

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sv_lukyanov@mail.ru

[Лукьянов С. В.* — д.м.н., зам. генерального директора по медико-фармацевтическим разработкам, ORCID: 0000-0002-6004-5791, Глухов Ю. Ф. — генеральный директор, ORCID: 0000-0002-1266-6040, Тавлуева Е. В. — руководитель регионального сосудистого центра, д.м.н., профессор кафедры кардиологии, в.н.с. отдела изучения патогенетических аспектов физиологического и патологического старения, ORCID: 0000-0002-6796-212X, Танхилевич Б. М. — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог центра анестезиологии и реанимации, ORCID: 0009-0008-1441-2707, Затейщиков Д. А. — д.м.н., профессор, зав. первичным сосудистым отделением, ORCID: 0000-0001-7065-2045, Хлевчук Т. В. — врач-кардиолог, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1, ORCID: 0000-0003-1453-7290, Бондарева И. Б. — д.б.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-8436-8931].

Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome

Lukyanov S. V.¹, Glukhov Yu. F.², Tavluyeva E. V.^{2,7}, Tankhilevich B. M.³, Zateyshchikov D. A.⁴, Khlevchuk T. V.^{5,8}, Bondareva I. B.⁶

¹OOO ELTA Company. Moscow; ²F. I. Inozemtsev City Clinical Hospital. Moscow; ³S. P. Botkin City Clinical Hospital. Moscow; ⁴N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29. Moscow; ⁵A. K. Yeramishantsev City Clinical Hospital. Moscow; ⁶Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ⁷National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ⁸I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Aim. To study the safety and efficacy of Angipure in acute ST-segment elevation coronary syndrome (STE-ACS) and high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) compared with eptifibatide.

Material and methods. The study included 157 patients with STE-ACS. High-risk PTCA included massive or total coronary artery thrombosis, no-reflow/slow-reflow phenomenon, and acute stent thrombosis. Fifty-five people received Angipure at a dose of 0,72 mg/kg, 52 — at a dose of 0,40 mg/kg, while 50 patients received eptifibatide (Integrilin). We conducted clinical and laboratory studies, electrocardiography (ECG), coronary angiography.

Results. According to the criteria "Frequency and severity of hemorrhagic events, including hemorrhagic stroke", "Frequency, severity of other adverse events", there were no differences in safety between Angipure at doses of 0,40 and 0,72 mg/kg and eptifibatide. Complaints, clinical symptoms, vital signs, complete blood count, biochemical and coagulation tests, ECG in patients of different groups were similar and had unidirectional dynamics. The use of Angipure or eptifibatide was considered effective if no adverse outcomes (death, recurrent acute ischemic event, need for urgent revascularization) were observed within 30 days. There were no lethal outcomes. One repeated acute ischemic event was registered in each group. In groups of patients receiving Angipure 0,40 mg/kg and eptifibatide, urgent revascularization was required once each.

Conclusion. Angipure and eptifibatide have similar safety and efficacy.

Keywords: Angipure, eptifibatide, coronary angioplasty.

Relationships and Activities. The study was financially supported by OOO ELTA Company. S.V. Lukyanov, Yu.F. Glukhov are employees of OOO ELTA Company. The remaining authors declare no potential conflict of interest.

Lukyanov S. V.* ORCID: 0000-0002-6004-5791, Glukhov Yu. F. ORCID: 0000-0002-1266-6040, Tavluyeva E. V. ORCID: 0000-0002-6796-212X, Tankhilevich B. M. ORCID: 0009-0008-1441-2707, Zateyshchikov D. A. ORCID: 0000-0001-7065-2045, Khlevchuk T. V. ORCID: 0000-0003-1453-7290, Bondareva I. B. ORCID: 0000-0002-8436-8931.

*Corresponding author:

sv_lukyanov@mail.ru

Received: 14/04-2023

Revision Received: 03/05-2023

Accepted: 21/06-2023

For citation: Lukyanov S. V., Glukhov Yu. F., Tavluyeva E. V., Tankhilevich B. M., Zateyshchikov D. A., Khlevchuk T. V., Bondareva I. B. Results of a pilot clinical trial of the safety and efficacy of an original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3573. doi:10.15829/1728-8800-2023-3573. EDN LPEYHH

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСК — ацетилсалициловая кислота, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГКБ — городская клиническая больница, ГПР — гликопротеиновые рецепторы, КАГ — коронарография, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), МНО — международное нормализованное отношение, НЯ — нежелательное явление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСnST — ОКС с подъемом сегмента ST, ПВ — протромбиновое время, СНЯ — серьезное нежелательное явление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТВ — тромбиновое время, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧТКАП — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, mFAS — Модифицированный набор данных для анализа эффективности, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Оригинальный ингибитор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов Ангипур прошел доклинические исследования и клиническое исследование I фазы. Продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость препарата, его антиагрегантное действие и изучена фармакокинетика.

Что добавляют результаты исследования?

- Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности Ангипура в сравнении с эптифибатином у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме при коронароангиопластике высокого риска со стентированием (II фаза) позволили сделать предварительное заключение о том, что по безопасности и эффективности Ангипур сходен с эптифибатином.

Key messages

What is already known about the subject?

- An original glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor Angipure has passed preclinical studies and a Phase I clinical trial. The safety and good tolerability of the drug, antiplatelet effect were demonstrated, and the pharmacokinetics were studied.

What might this study add?

- A multicenter randomized clinical trial of dosing regimen, efficacy and safety of Angipure compared with eptifibatide in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome during high-risk coronary angioplasty with stenting (Phase II) made it possible to preliminary conclude that Angipure is similar to eptifibatide in terms of safety and efficacy.

Введение

Признано, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST) первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в виде баллонной ангиопластики и/или имплантации стента является наиболее эффективным методом восстановления кровотока в коронарной артерии (КА) [1-3].

Однако ЧКВ не всегда обеспечивает восстановление кровоснабжения миокарда, в 5-50% случаев развивается феномен "отсутствия/снижения кровотока — no-reflow/slow-reflow", т.е. отсутствие или уменьшение перфузии миокарда при наличии антеградного кровотока [4, 5]. Это осложнение наиболее часто развивается у больных с массивным тромбозом КА. Тромб может быть источником эмболий в дистальное сосудистое русло сердца [6]. После устранения окклюзии крупной ветви КА мелкие тромбоемболы могут нарушать кровоток на уровне микроциркуляции [7].

Помимо атеросклеротической бляшки, обусловившей развитие ОКСпST, в КА нередко находят другие уязвимые атеросклеротические бляшки. Из-за опасности возникновения повторных ишемических нарушений у таких пациентов локальные воздействия на уровне тромботической окклюзии КА требуется сочетать с системной антитромботической терапией. Кроме того, у больных с высоким тромбогенным потенциалом может возникнуть острый тромбоз стента, требующий срочной повторной реваскуляризации. С целью предотвращения повторных ишемических событий, развития феномена отсутствия/снижения кровотока и улучшения результатов коронарной интервенции используют механические и фармакологические средства [8].

Поскольку роль пускового механизма в тромбообразовании принадлежит активации тромбоцитов, лечение и профилактика ОКСпST включают применение антитромбоцитарных средств [2, 3, 9, 10]. Однако в перечисленных случаях высокого риска тромботических осложнений обычной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторов P2Y₁₂ рецепторов) оказывается недостаточно [11]. Таким больным дополнительно назначают ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (ГПР), которые являются наиболее мощными антиагрегантами [12]. Они способствуют быстрому восстановлению проходимости эпикардиальной артерии и улучшению перфузии миокарда на уровне микроциркуляторного русла с уменьшением размера инфаркта [13-16]. Описан эффект дезагрегации свежего тромба в КА [17, 18].

В условиях широкого применения двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКСпST блокаторы IIb/IIIa ГПР рекомендованы только как аварийное вмешательство в случае возникновения

тромботических осложнений ЧКВ или высокого риска их развития (выраженный исходный внутрикоронарный тромбоз, феномен no-reflow/slow-reflow) [2, 3, 19]. В российские клинические рекомендации 2020г включены только два препарата этой группы: руциромаб (F(ab')₂ фрагменты мышинных моноклональных антител FRaMon) и эптифибатид (синтетический циклический гептапептид) [2].

При использовании моноклональных антител отмечается высокий риск кровотечений из-за необратимого антитромбоцитарного действия, описано развитие иммунозависимой тромбоцитопении и аллергических реакций вследствие образования человеческих антихимерных антител [20]. Эптифибатид реже вызывает кровотечения вследствие обратимого действия, однако описана иммуногенность и тромбоцитопения [21, 22]. Единственный зарегистрированный в России непептидный препарат тирофибан импортируется из-за рубежа.

Отечественный оригинальный непептидный обратимый ингибитор IIb/IIIa ГПР тромбоцитов Ангипур (3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид) разработан в Башкирском государственном медицинском университете [23]. Доклинические исследования проходили в Волгоградском государственном медицинском университете [24-26]. Их результаты стали основанием для проведения клинического исследования I фазы на базе Российского университета дружбы народов — в Городской поликлинике № 2 г. Москвы. На здоровых добровольцах была доказана безопасность и хорошая переносимость препарата в разовых дозах 0,015, 0,05 и 0,09 мг/кг, продемонстрировано его антиагрегантное действие, и изучена фармакокинетика [27, 28].

25.05.2020г получено разрешение Минздрава России № 207 на проведение клинического исследования II фазы № 02/19-ELTA "Многоцентровое рандомизированное простое слепое клиническое исследование режима дозирования, эффективности и безопасности препарата Ангипур (концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,02%) в сравнении с препаратом эптифибатид у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ЭКГ при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике высокого риска со стентированием".

Цель исследования — изучение безопасности и получение предварительных данных об эффективности препарата Ангипур в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг в сут. у больных с ОКСпST в период до 24 ч от начала заболевания при первичной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКАП) высокого риска со стентированием.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов

Демографические, гендерные и другие исходные характеристики	Группа по рандомизации		
	Ангипур 0,40 мг/кг (n=52)	Ангипур 0,72 мг/кг (n=55)	Эптифибатид (n=50)
Мужчины	42 (80,8%)	49 (89,1%)	46 (92,0%)
Женщины	10 (19,2%)	6 (10,9%)	4 (8,0%)
Средний возраст, годы	54±9	57±10	55±9
Средняя масса тела, кг	85±17	87±16	88±14
Средняя длительность (давность) приступа, ч	2,33±1,63	2,91±2,64	2,49±1,69
Сопутствующие хронические заболевания, в т.ч. случаев:	у 8 пациентов (15,4%)	у 14 пациентов (25,5%)	у 14 пациентов (28,0%)
– гипертоническая болезнь	5	6	6
– перенесённый ОИМ	1	3	2
– хронический бронхит	1	0	3
– хронический геморрой	1	1	1
– дисциркуляторная энцефалопатия	0	1	1
– сахарный диабет	0	2	0
– язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	0	2	2
– хронический гастрит	0	2	0
– бронхиальная астма	0	0	1
– подагра	1	0	0
– хронический цистит	0	0	1
Сопутствующая терапия	2 (3,8%)	5 (9,1%)	2 (4,0%)
TTG (баллы) 5	48	50	46
4	3	4	3
3	1	1	0
1	0	0	1
TIMI (степень) 0	46	51	45
1	3	2	1
2	3	2	3
3	0	0	1
No-reflow/Slow-reflow	3	4	3

Примечание: ОИМ — острый инфаркт миокарда, TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTG — TIMI thrombus grade.

Материал и методы

Клиническое исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации "Этические принципы медицинских исследований с привлечением человека" (2013г), Федеральным законом от 12.04.2010г № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", Приказом Минздрава России от 01.04.2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики", ГОСТ Р 52379-2005 Национальный стандарт Российской Федерации "Належащая клиническая практика" и было начато после его одобрения Советом по этике и локальными этическими комитетами. Пациенты были застрахованы в АО СК "Альянс". Финансирование осуществляло ООО "Компания "ЭЛТА".

Исследование проводилось простым слепым методом, т.е. пациент не знал исследуемый или референтный препарат ему вводился. Была предусмотрена независимая заслепленная оценка коронароангиографии (КАГ) тремя сертифицированными специалистами, неосведомленными о цели исследования и назначенной терапии. Для наблюдения за ходом исследования и независимой оценки эффективности и безопасности функционировал Независимый комитет по мониторингу данных.

Критериями включения были возраст от 18 лет, ОКСпСТ по прошествии не >24 ч от начала болей, письменное информированное согласие пациента, ЧТКАП высокого риска (массивный или тотальный тромбоз КА — 4-5 баллов по шкале TTG (Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) thrombus grade), феномен no-reflow/slow-reflow или острый тромбоз стента), прием нагрузочной дозы АСК 250 мг и тикагрелора (Брилинты) 180 мг до начала ЧТКАП.

К критериям невключения относились повышенная чувствительность к препаратам Ангипур и эпителифатид, тромбоцитопатии, коагулопатии, тромбоцитопения (<100×10⁹/л), гипокоагуляция (превышение протромбинового времени (ПВ) в 1,2 раза или международного нормализованного отношения (МНО) ≥2), применение антикоагулянтов, кроме нефракционированного гепарина, антиагрегантов, кроме АСК и тикагрелора, фибринолитиков, значительное кровотечение, внутриглазное кровоизлияние или геморрагический диатез в анамнезе, хирургическое вмешательство на желудочно-кишечном тракте, головном или спинном мозге, обширная операция или значительная травма в течение предыдущих 6-12 нед., черепно-мозговая травма в последние 3 мес., длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация, пункция несжимаемого кровеносного сосуда в течение предыдущих 24 ч, биопсия печени, спинномозговая пункция, опухоли головного или спинного мозга, внутримозговое кровоизлияние, геморрагический инсульт в настоящее время или в анамнезе, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 3 мес., тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, известные артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен, подозрение на расслоение аорты, бактериальный эндокардит, перикардит, известное новообразование с повышенным риском кровотечения, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, тяжелые заболевания печени (печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия, активный гепатит), тяжелая почечная недостаточность, острые инфекционные, психические заболевания, наркомания, токсикомания, алкоголизм, беременность.

В исследование было включено 157 пациентов от 37 до 82 лет (в среднем 55±9 лет) с ОКСпСТ с длительностью приступа от 30 мин до 13 ч 55 мин (в среднем, 2,59±2,06 ч), в т.ч. 70 — в ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ, 59 — в ГКБ им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ, 19 — в ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, 6 — в ГКБ № 51 ДЗМ, 3 — в ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ. 137 (87,3%) пациентов были мужского пола, 20 (12,7%) — женского. Масса тела пациентов составляла от 55 до 140 кг (в среднем, 87±16 кг). Сопутствующими хроническими заболеваниями страдали 36 (22,9%) пациентов, 9 (5,7%) в течение последних 30 сут. получали сопутствующую терапию. 55 человек были рандомизированы в группу пациентов, которым был назначен Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, 52 —

в группу пациентов, которым был назначен Ангипур в дозе 0,40 мг/кг (основные группы), 50 — в контрольную группу пациентов, которым был назначен препарат сравнения эптифибатид (Интегрилин, Glaxo Operations UK, Ltd, Великобритания). Рандомизация проводилась способом "закрытых конвертов", подготовленных на основе рандомизационных таблиц методом генерации компьютером случайных чисел независимым статистиком. Исходные характеристики пациентов основных и контрольной групп были сопоставимы (таблица 1).

Решение о включении пациента в исследование принимали во время КАГ перед началом ЧТКАП.

По данным КАГ тромбоз по шкале TTG соответствовал 5 баллам (тотальный тромбоз) у 144 пациентов, 4 баллам (массивный тромбоз) — у 10, 3 баллам — у 2, 1 баллу — у 1. При этом коронарный кровоток по шкале TIMI был снижен до 0 ст. у 142 пациентов, до 1 ст. — у 6, до 2 ст. — у 8 и соответствовал 3 ст. — у 1. Феномен no-reflow или slow-reflow наблюдался у 10 больных. Острый тромбоз стента развился в 1 случае. После ЧТКАП коронарный кровоток по шкале TIMI восстановился до 3 ст. у 143 пациентов, до 2 ст. — у 14.

ЧТКАП осуществляли радиальным доступом. Перед началом ЧТКАП вводили гепарин в дозе 60 МЕ/кг. При необходимости гепарин вводили дополнительно в дозе 20 МЕ/кг.

Перед применением Ангипура рассчитанный объем концентрата разводили вдвое раствором натрия хлорида 0,9%. Ангипур вводили внутривенно с помощью инфузomата.

Пациентам первой основной группы перед началом ЧТКАП вводили Ангипур в дозе 0,05 мг/кг в течение 15 мин со скоростью 3,3 мкг/кг/мин. Затем (во время ЧТКАП и после ее окончания) инфузию препарата продолжали в течение 24 ч в дозе 0,35 мг/кг со скоростью 0,25 мкг/кг/мин до достижения суточной дозы 0,40 мг/кг.

Пациентам второй основной группы перед началом ЧТКАП вводили Ангипур в дозе 0,09 мг/кг в течение 15 мин со скоростью 6 мкг/кг/мин. Затем (во время ЧТКАП и после ее окончания) инфузию препарата продолжали в течение 24 ч в дозе 0,63 мг/кг со скоростью 0,44 мкг/кг/мин до достижения суточной дозы 0,72 мг/кг.

Пациентам контрольной группы вводили Интегрилин в дозе 180 мкг/кг (не >22,6 мг) внутривенно струйно дважды с интервалом 10 мин. Одновременно с первым введением начинали внутривенную инфузию препарата с помощью инфузomата со скоростью 2 мкг/кг/мин (не >15 мг/ч). Продолжительность инфузии составляла 18 ч.

Со второго дня АСК применялась в поддерживающей дозе 75 мг 1 раз/сут. неопределенно долго, тикагре-лор — по 90 мг 2 раза/сут. не <30 сут.

Лечащим врачом в соответствии со стандартом лечения назначались наркотические анальгетики, нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, антиаритмические и метаболические средства, статины, а также препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Частота назначений этих лекарственных препаратов была сопоставима в основных и контрольной группах.

Использовались следующие методы исследования: регистрация жалоб, сбор анамнеза, тест мочи на беременность (у женщин, способных к деторождению), взвешивание, физикальное обследование, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления

(АД) и температуры тела, электрокардиографии (ЭКГ), КАГ, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, тест на тропонин I, регистрация неблагоприятных исходов заболевания, оценка наличия, тяжести и серьезности нежелательных явлений (НЯ), их связи с препаратом исследования или сравнения.

Показателями безопасности были частота и тяжесть геморрагических осложнений по классификации TIMI и шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium), частота развития геморрагического инсульта, частота, тяжесть, серьезность других НЯ, связанных с применением препарата, ЧСС, АД, ЭКГ, показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы.

Первичным показателем эффективности была частота неблагоприятных исходов заболевания — смерть от любой причины, повторное острое ишемическое событие (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив инфаркта миокарда, повторный острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт), тромбоз стента и необходимость срочной повторной реваскуляризации в период до 30 сут. после ЧТКАП. Иными словами, применение исследуемого или референтного препарата считалось эффективным, если не наблюдались перечисленные неблагоприятные исходы в период до 30 сут. после ЧТКАП.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы IBM SPSS Statistics. Результаты исследования представлены с помощью описательной статистики. Учитывая поисковый характер исследования и небольшой размер выборки, результаты статистических сравнений показателя эффективности (р-значение) также представлены описательно. Формальное тестирование статистических гипотез в этом исследовании II фазы не планировалось. Число включаемых в исследование пациентов 150–180 было признано достаточным для целей исследования — изучение безопасности и получение предварительных данных об эффективности препарата исследования. Одной из целей анализа эффективности препаратов Ангипур и эптифибатид было получение информации для планирования будущего исследования III фазы. Описательная статистика для исходных характеристик, показателей безопасности и эффективности в статистическом отчете включала среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), интерквартильный размах (Q25; Q75), минимальное и максимальное значения, число валидных случаев — для количественных переменных (в статье представлены $M \pm SD$); число, долю — для качественных переменных.

Для анализа безопасности использовалась Популяция безопасности, включающая всех рандомизированных пациентов, получивших любую дозу препарата исследования или сравнения. Основной популяцией для анализа эффективности был Модифицированный набор данных для анализа эффективности (mFAS), включающий всех пациентов популяции безопасности, которым было выполнено ЧТКАП и у которых интересующее событие (неблагоприятный исход заболевания) произошло в период до 30 сут. после ЧТКАП или наблюдение продолжалось в течение этого периода времени. Первичный показатель эффективности оценивался в популяции mFAS. По терапевтическим группам доля пациентов с неблагоприятным исходом представлена с двусторонним 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) Клоппера-Пирсона. В связи с малым числом неблагоприятных исходов запланированный анализ времени до первого неблагоприятного исхода с помощью метода анализа выживаемости Каплана-Мейера не выполнялся.

Таблица 2

НЯ, возникшие после введения исследуемого или референтного препаратов

Серьезность	Степень тяжести	Ангипур		Эптифибатид (n=50)
		0,72 мг/кг (n=55)	0,40 мг/кг (n=52)	
СНЯ	Тяжелая (4 по СТАЕ)	Нарастание тромб в инфаркт-связанной КА	Тромбоз стента. Фибрилляция желудочков	Острая левожелудочковая сердечная недостаточность с отеком легких. Отек легких. Повторный ОКС
НЯ	Средняя (2 по СТАЕ)	Выраженный реперфузионный синдром (АД 85/40 мм рт.ст., ЧСС 25-30)	Подслизистая гематома желудка. Непереносимость Брилинты (одышка)	COVID-19 (интерстициальная пневмония КТ-1)
НЯ	Легкая (1 по СТАЕ)	Фарингит. АД 170 мм рт.ст.	Кожная сыпь (пищевая аллергическая реакция). Тромбоцитопения ($143 \times 10^9/\text{л}$)*	Тромбоцитопения ($130 \times 10^9/\text{л}$)*

Примечание: * — связанные с препаратами Ангипур или эптифибатид. АД — артериальное давление, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), НЯ — нежелательное явление, ОКС — острый коронарный синдром, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ЧСС — частота сердечных сокращений, СТАЕ — Common terminology criteria for adverse events (общие терминологические критерии для нежелательных явлений). COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019г).

Результаты исследования безопасности

В популяцию безопасности вошли 157 пациентов: 52 — получившие Ангипур 0,40 мг/кг, 55 — получившие Ангипур 0,72 мг/кг и 50 — из группы сравнения.

Кровотечения

У пациента 128, получившего начальную дозу Ангипура (0,05 мг/кг в течение 15 мин), он был отменен лечащим врачом. Назначен эптифибатид (Коромакс) инфузионно в течение 18 ч, гепарин, АСК, тикагрелор. Через 2 сут. развилась подслизистая гематома желудка со снижением гемоглобина, что потребовало переливания эритроцитарной массы. Это было расценено как минимальное кровотечение по классификации TIMI, или тип 3а по шкале BARC, не связанное с препаратом Ангипур, поскольку он был отменен, а связанное с другой антитромботической терапией.

Случаев **геморрагического инсульта** не зарегистрировано.

Другие НЯ, возникшие после применения препаратов исследования или сравнения

У 11 (7%) больных зарегистрировано 15 НЯ, в т.ч. 6 серьезных НЯ (СНЯ) и 9 несерьезных НЯ (таблица 2). Летальных исходов не было и все НЯ закончились улучшением без последствий. В частности, в группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, у 3-х (5,5%) развилось 1 СНЯ и 3 НЯ (1 средней тяжести и 2 легких НЯ). В группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 4-х (7,7%) развилось 2 СНЯ и 4 НЯ (2 среднетяжелых и 2 легких). В контрольной группе у 4-х (8%) больных развилось 3 СНЯ и 2 НЯ (1 среднетяжелое и 1 легкое). По одному легкому НЯ (тромбоцитопения) имело возможную связь с препаратами Ангипур (в дозе 0,40 мг/кг) и эптифибатид, но они не потребовали изменения терапии. 3 легких, 4 среднетяжелых НЯ и 6 тяжелых СНЯ не имели связи с препаратами исследования или сравнения, в этих случаях потребовалось дополнительное лечение.

Данные расспроса, физикального обследования, показатели жизненно важных функций, общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ

При поступлении в сосудистый центр 95,5% пациентов жаловались на боли с иррадиацией или без нее, дискомфорт в грудной клетке (за грудиной). Перед началом ЧТКАП после введения начальной дозы Ангипура или эптифибатид те же жалобы сохранялись у 61,8% больных. После ЧТКАП и восстановления коронарного кровотока, через 6 ± 30 мин после начала инфузии Ангипура или эптифибатид жалобы (на слабость, чувство нехватки воздуха) оставались только у 0,6% пациентов, перед окончанием инфузии они регистрировались в 1,3% случаев. На 2-е сут. 1,9% больных жаловались на слабость, одышку. С 3-х сут. до конца исследования (до 30-х сут.) ни у кого жалоб не было, за исключением слабости на 5-е сут. у одного пациента, получившего эптифибатид, и незначительного зуда кожи на 10-е сут. у другого пациента, получившего Ангипур в дозе 0,40 мг/кг.

Закономерно выявлялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (у 41,4% больных), частота которых несколько снижалась ко дню выписки (до 36,8%). Симптомы со стороны других органов (кожи и дыхательной системы) после введения Ангипура или эптифибатид в период наблюдения пациентов в стационаре обнаруживались в единичных случаях. Они описаны как "НЯ".

При поступлении в рентгенохирургическое отделение у пациентов основных и контрольной групп отмечалось учащение пульса, в среднем, до 80 ± 14 уд./мин и повышение АД, в среднем, до $133 \pm 14/80 \pm 10$ мм рт.ст., что объясняется стрессовым состоянием пациентов. После введения начальной дозы Ангипура или эптифибатид ЧСС и АД существенно не изменялись. Уже через 6 ± 30 мин после ЧТКАП и начала инфузии препарата исследования или сравнения имела место нормализация значе-

Таблица 3

Общий анализ крови (M±SD или Me [25%; 75%])

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг			Ангипур 0,72 мг/кг			Эптифибатид		
Показатель	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	5-е сут.
Гемоглобин, г/л	148±16	142±16	143±15	154±11	148±11	147±13	153±11	149±13	149±11
Гематокрит, %	43,9±4,5	42,1±4,9	42,5±4,7	45,6±3,3	43,8±3,5	43,6±4,0	45,2±3,5	43,9±4,2	43,4±4,1
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,81±0,48	4,60±0,51	4,63±0,47	4,91±0,43	4,79±0,71	4,79±0,78	4,93±0,44	4,89±1,23	4,83±1,29
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	260±62	243±57	238±56	245±61	225±51	238±60	257±66	236±53	250±72
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,5±2,9	12,2±3,2	10,0±2,7	12,1±3,1	12,1±3,2	9,9±2,4	11,0±2,6	12,0±3,3	10,2±2,9
Нейтрофилы палочкоядерные, %	5,1±2,3	6,0±2,7	4,7±2,1	4,7±2,9	5,1±2,8	4,3±2,6	4,9±2,7	5,4±2,3	4,2±2,4
Нейтрофилы сегментоядерные, %	65,9±9,2	67,9±7,2	63,4±6,7	66,7±9,6	66,8±7,7	63,7±7,7	66,7±9,6	67,0±7,6	62,5±6,8
Эозинофилы, %	1,45±1,35	1,05 [0,30; 1,40]	1,57±1,44	1,29±1,15	1,12±0,92	1,70±1,15	1,62±1,08	1,53±1,26	1,95±1,26
Базофилы, %	0,52±0,30	0,48±0,33	0,53±0,36	0,49±0,34	0,50±0,33	0,50±0,24	0,50±0,28	0,45±0,30	0,53±0,28
Лимфоциты, %	23,5±8,7	21,3±7,4	25,4±7,0	22,1±8,7	22,4±7,3	24,9±6,2	23,2±9,16	22,2±8,4	26,2±7,0
Моноциты, %	6,0±2,0	6,3±2,8	7,4±2,9	5,0±2,5	6,4±2,5	7,1±2,7	6,1±2,4	7,5±2,9	7,8±3,3
СОЭ, мм/ч	19±13	25±16	19±10	17±12	21±12	18±11	17±16	20±12	13±4

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

ний ЧСС и АД во всех группах. В дальнейшем наблюдалась тенденция к снижению ЧСС и АД в пределах нормы по дням, в среднем, до 70±7 уд./мин и 121±6/72±5 мм рт.ст. при выписке (на 5-е сут.). Температура у пациентов всех групп до введения Ангипура или эптифибатиды была нормальной и сохранялась таковой до конца периода наблюдения.

Значения показателей общего, биохимического анализов крови и коагулограммы по дням исследования в основных и контрольной группах приведены в таблицах 3–5.

В 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 75,8% всех пациентов наблюдался лейкоцитоз (в среднем, 11,6±2,9×10⁹/л) и у 30,6% отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (в среднем, до 18±14 мм/ч). На 2-е сут. лейкоцитоз достигал максимума (в среднем, 12,1±3,2×10⁹/л) и наблюдался у 79,6% больных. Ко дню выписки (на 5-е сут.) количество лейкоцитов уменьшалось (в среднем, до 10,0±2,6×10⁹/л), оставаясь повышенным у 53,9% пациентов. СОЭ в нашем случае также достигала наибольших значений на 2-е сут. (в среднем, 22±14 мм/ч), будучи повышенной у 63,1% больных. На день выписки СОЭ несколько снижалась (в среднем, до 16±9 мм/ч), оставаясь выше нормы у 31,2% пациентов. Такие изменения количества лейкоцитов и СОЭ имели место во всех группах и представляли собой известные проявления резорбционно-некротического синдрома при остром инфаркте миокарда (ОИМ).

Лейкоцитоз был нейтрофильный и сопровождался лимфоцитопенией и эозинопенией, что, по-

видимому, являлось гематологическим проявлением стрессовой реакции коры надпочечников. Такие разнонаправленные изменения количества нейтрофилов, с одной стороны, лимфоцитов и эозинофилов, с другой, наблюдались как в основных, так и в контрольной группах, достигали наибольшей выраженности к началу 2-х сут. и в значительной степени нивелировались на 5-е сут. во всех группах.

Кроме того, в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 25,5% пациентов основных и контрольной групп имело место повышение уровня гемоглобина (в среднем, до 152±13 г/л), у 21,7% — гематокрита (в среднем, до 44,9±3,8%) и у 24,8% — количества эритроцитов (в среднем, до 4,88±0,45×10¹²/л). Это может быть интерпретировано как сгущение крови при ОКС и компенсаторное повышение ее кислородной емкости. Эти показатели нормализовались у большинства больных основных и контрольной групп уже на 2-е сут.

Количество тромбоцитов в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды у 93,7% пациентов основных и контрольной групп было нормальным (в среднем, 254±63×10⁹/л), незначительно снижаясь, но оставаясь в пределах нормы и после введения этих препаратов (на 2-е сут.) у 95,5% больных (в среднем, 234±54×10⁹/л). На день выписки количество тромбоцитов было в пределах референсных значений у 92,9% пациентов (в среднем 242±63×10⁹/л).

Как известно, при ОИМ через 3–12 ч повышается активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), достигая максимума через 18–48 ч (в 2–20 раз выше

Таблица 4

Биохимический анализ крови ($M \pm SD$ или $Me [25\%; 75\%]$)

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг		Ангипур 0,72 мг/кг		Эптифибатид	
Показатель	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	2-е сут.
Общий белок, г/л	69,90 \pm 6,35	66,32 \pm 6,31	69,33 \pm 4,73	66,26 \pm 4,71	68,92 \pm 7,73	66,55 \pm 5,42
Глюкоза, ммоль/л	8,79 \pm 3,76	6,68 \pm 2,08	9,07 \pm 3,64	6,92 \pm 1,90	8,27 \pm 2,81	6,65 \pm 1,91
Общий холестерин, ммоль/л	5,84 \pm 1,31	5,50 \pm 1,19	5,74 \pm 1,28	5,44 \pm 1,24	5,88 \pm 1,24	5,54 \pm 1,30
АЛТ, Ед/л	32,11 \pm 22,31	63,40 \pm 30,09	29,34 \pm 16,86	55,10 \pm 21,16	34,91 \pm 26,29	68,30 \pm 40,13
АСТ, Ед/л	28,0 [21,0; 57,5]	223,67 \pm 133,50	27,0 [20,0; 40,0]	171,13 \pm 109,09	26,0 [20,0; 41,0]	214,01 \pm 171,44
Щелочная фосфатаза, Ед/л	93 \pm 48	99 \pm 48	94 \pm 53	96 \pm 49	95 \pm 49	98 \pm 45
Мочевина, ммоль/л	5,47 \pm 1,78	5,15 \pm 1,33	5,72 \pm 1,79	5,36 \pm 1,77	5,92 \pm 1,73	5,53 \pm 2,01
Креатинин, мкмоль/л	88,43 \pm 22,43	85,93 \pm 19,74	90,67 \pm 13,51	92,58 \pm 10,69	97,10 \pm 22,34	93,61 \pm 24,34
Общий билирубин, мкмоль/л	11,41 \pm 6,58	15,92 \pm 7,39	12,56 \pm 7,56	16,85 \pm 6,96	10,81 \pm 6,29	16,64 \pm 6,51
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,65 \pm 1,41	3,72 \pm 2,46	3,49 \pm 3,25	4,12 \pm 2,66	1,95 [1,30; 3,20]	4,96 \pm 4,71
Непрямой билирубин, мкмоль/л	9,18 \pm 6,03	12,24 \pm 6,48	9,12 \pm 6,40	12,66 \pm 6,08	7,87 \pm 3,86	12,26 \pm 4,27
Натрий, ммоль/л	140,2 \pm 3,7	138,3 \pm 2,9	138,6 \pm 3,4	138,8 \pm 2,8	139,2 \pm 2,9	138,3 \pm 2,6
Калий, ммоль/л	3,95 \pm 0,39	4,05 \pm 0,41	3,96 \pm 0,45	4,07 \pm 0,44	4,02 \pm 0,45	4,05 \pm 0,38
Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта, мл/мин	102,6 \pm 30,1	105,4 \pm 31,6	97,9 \pm 24,5	96,2 \pm 24,9	97,3 \pm 25,9	102,8 \pm 28,7

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

нормы), и через 6–12 ч — аланинаминотрансферазы (АЛТ), но в меньшей степени, достигая максимума также на 2-е сут. (в 1,5–2 раза выше нормы). При этом наблюдается увеличение отношения АСТ/АЛТ (коэффициента де Ритиса) более чем до 1,7. В настоящем исследовании у пациентов всех групп в 1-е сут. перед началом ЧТКАП до введения Ангипура или эптифибатиды имело место повышение активности АСТ, в среднем, до 49,75 \pm 77,74 Ед/л, которое наблюдалось у 31,2% больных. Активность АЛТ была повышена только у 19,7% больных, оставаясь, в среднем, в пределах нормы (32,03 \pm 21,99 Ед/л). На 2-е сут. активность АСТ повысилась у 93% пациентов основных и контрольной групп и составила, в среднем, 202,20 \pm 140,42 Ед/л, т.е. была в 5 раз выше нормы. Активность АЛТ на 2-е сут. повысилась у 76,4% пациентов основных и контрольной групп и составила, в среднем, 62,05 \pm 31,41 Ед/л, т.е. была в 1,5 раза выше нормы. При этом коэффициент де Ритиса увеличился до 3,3. Изменения активности АСТ и АЛТ были сходными во всех группах пациентов и характерными для ОИМ.

У пациентов, независимо от того, получили они одну из доз Ангипура или эптифибатид, на 2-е сут. наблюдалась тенденция к повышению уровня билирубина и его фракций в пределах референсных значений (общего — в среднем, с 11,62 \pm 6,85 до 16,48 \pm 6,93 мкмоль/л, прямого — в среднем, с 3,10 \pm 2,74 до 4,25 \pm 3,40 мкмоль/л, непрямого — в среднем, с 8,75 \pm 5,60 до 12,39 \pm 5,69 мкмоль/л). При этом общее количество пациентов, у которых был повышен уровень общего билирубина, увеличилось с 8,9 до 18,5%, прямого — с 10,8 до 17,2%, непрямого — с 4,5 до 14,0%. Значимых различий между

группами не отмечено. По-видимому, тенденция к повышению уровня билирубина и его фракций является неспецифической реакцией организма на лекарственную нагрузку в 1-е сут.

Концентрация фибриногена в трех анализах с 1-х по 2-е сут. имела тенденцию к повышению во всех группах пациентов (в среднем, с 3,65 \pm 1,01 до 4,16 \pm 1,00 г/л), особенно в группе больных, получивших эптифибатид (в среднем, с 3,58 \pm 0,88 до 4,29 \pm 0,78 г/л). Количество пациентов основных и контрольных групп, у которых уровень фибриногена был повышен, с первого по третий анализ возросло с 12,1 до 22,3% (в группе пациентов, получивших эптифибатид — с 10 до 24%). Известно, что повышение уровня фибриногена — фактор риска развития артериальных тромбозов. Содержание фибриногена повышается при деструктивных и воспалительных процессах, в т.ч. при ОИМ.

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), как известно, характеризует внутренний механизм свертывания крови. Результат теста зависит от дефицита плазменных факторов, на нем не сказывается снижение количества тромбоцитов или их функциональная неполноценность. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения АЧТВ во всех группах находились в пределах нормы, статистически значимые различия между группами отсутствовали. Однако у 33,8% всех пациентов основных и контрольных групп изначально АЧТВ было ниже нормы, что отражает склонность к гиперкоагуляции крови при ОКС. На фоне антитромботической терапии АЧТВ нормализовалось у 82,8% больных, оставаясь сниженным

Таблица 5

Коагулограмма (M±SD)

Препарат	Ангипур 0,40 мг/кг			Ангипур 0,72 мг/кг			Эптифибатид		
Показатель	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.	1-е сут., до введения препарата	1-е сут., перед окончанием инфузии	2-е сут.
Фибриноген, г/л	3,72±1,23	3,80±1,07	3,99±1,06	3,64±0,89	3,97±1,02	4,18±1,12	3,58±0,88	3,91±0,89	4,29±0,78
ТВ, с	16,0±2,7	16,9±3,4	16,8±3,3	15,7±2,8	17,5±6,6	16,4±3,4	16,1±3,3	16,5±3,4	16,1±3,3
ПВ, с	11,8±0,9	12,1±0,7	12,2±0,9	11,7±1,0	12,4±1,9	12,7±2,5	11,7±0,8	11,9±0,8	11,9±0,9
АЧТВ, с	26,9±3,6	29,7±13,6	27,5±2,9	28,3±11,1	29,0±5,4	28,3±5,3	27,8±6,8	27,1±3,6	27,2±4,0
МНО	1,07±0,09	1,09±0,06	1,11±0,08	1,07±0,09	1,12±0,17	1,16±0,22	1,06±0,07	1,07±0,08	1,09±0,07

Примечание: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время.

лишь у 15,3%. Определение АЧТВ позволило также эффективно контролировать гепаринотерапию, не допуская гипокоагуляции. Количество пациентов, у которых АЧТВ было выше нормы (со склонностью к гипокоагуляции), составляло перед окончанием введения Ангипура в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг 5,8 и 5,5%, соответственно, а перед окончанием введения эптифибатиды — 4%.

ПВ, как известно, характеризует внешний механизм свертывания крови. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения ПВ во всех группах находились в пределах нормы, различия между группами отсутствовали. Однако у 18,5% всех больных исходно ПВ было выше нормы. На фоне антитромботической терапии количество пациентов с повышенным ПВ возросло сначала до 26,1% (к концу 1-х сут.), а затем до 31,8% (к началу 2-х сут.).

Производным показателем от ПВ является МНО, повышение которого указывает на гипокоагуляцию. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения МНО в основных и контрольной группах находились в пределах нормы; различий между группами не было. При этом на фоне антитромботической терапии наблюдалась незначительная тенденция к повышению среднего значения МНО во всех группах и увеличение общего количества пациентов с повышенным МНО с 3,2 до 8,3%.

Тромбиновое время (ТВ), как известно, характеризует конечный этап свертывания крови, это время превращения фибриногена в фибрин. В 1-е сут. до введения Ангипура или эптифибатиды, перед окончанием их инфузии и на 2-е сут. средние значения ТВ в основных и контрольной группах находились в пределах нормы и не имели значимых отличий. При этом отмечалась незначительная тенденция к удлинению ТВ после введения гепарина (к концу 1-х сут.) и возвращению этого показателя к прежним значениям после окончания гепаринотерапии (на 2-е сут.).

Изменения показателей общего и биохимического анализов крови, концентрации фибриногена, АЧТВ, ПВ, МНО, ТВ по дням исследования (сдвиги для отклонений от нормы) значимо не различались в основных и контрольной группах.

В клиническое исследование включали пациентов с элевацией сегмента ST ЭКГ (в точке J) в ≥2 смежных отведениях ≥0,2 мВ у мужчин или ≥0,15 мВ у женщин в отведениях V₂-V₃ или ≥0,1 мВ в других отведениях. Кроме того, отмечался высокий остроконечный зубец Т. Известно, что подъем сегмента ST, как правило, является следствием трансмуральной ишемии миокарда и возникает при полной окклюзии одной из магистральных КА. При ОИМ после ЧТКАП на ЭКГ наблюдалась характерная динамика, сходная в основных и контрольной группах: сегмент ST приближался к изолинии, появлялся глубокий отрицательный зубец Т, имело место уменьшение амплитуды или исчезновение зубца R, появлялся широкий и глубокий зубец Q, иногда с формированием зубца QS. На день выписки (5-е сут.) отрицательный зубец Т имелся у 38 пациентов, в т.ч. у 9, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 14, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, и у 15, получивших эптифибатид. Патологический зубец Q или зубец QS на 5-е сут. сформировался у 26 пациентов, в т.ч. у 8, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, у 11, получивших Ангипур в дозе 0,72 мг/кг, и у 7, получивших эптифибатид.

В основных и контрольной группах до и после введения Ангипура или эптифибатиды средние значения интервалов PQ, QT, ширины комплекса QRS, ЧСС по данным ЭКГ были в пределах нормы, значимых различий между группами не выявлено. У 5,1% всех пациентов интервал PQ был исходно удлиннен, что свидетельствовало о замедлении атриовентрикулярной проводимости. Ко дню выписки интервал PQ у них нормализовался. Исходно у 1,3% пациентов наблюдался удлинненный интервал QT, а у 3,8% пациентов — расширенный

комплекс QRS, которые сохранялись у них и после введения Ангипура или эптифибатид. При поступлении у всех пациентов наблюдалась умеренная склонность к тахикардии: ЧСС, в среднем, составляла 80 ± 16 уд./мин. В последующие дни у пациентов основных и контрольной групп отмечалось снижение средней ЧСС до 71 ± 12 уд./мин при выписке.

Результаты исследования эффективности

В популяцию mFAS вошли 157 пациентов: 52 — получивших Ангипур 0,40 мг/кг, 55 — получивших Ангипур 0,72 мг/кг и 50 — из группы сравнения.

Летальных исходов во время клинического исследования не было.

У пациента 035 через 30 мин после начала инфузии Ангипура в дозе 0,72 мг/кг отмечено нарастание тромботических масс в инфаркт-связанной КА. На фоне антитромботической терапии наблюдалось восстановление коронарного кровотока — TIMI 3.

У пациента 128 через 1 ч после начала инфузии Ангипура в дозе 0,40 мг/кг развился тромбоз стента. Потребовалась срочная повторная реваскуляризация: выполнена тромбоэкстракция, баллонная ангиопластика, кровоток восстановлен.

У пациента 130, получившего эптифибатид, на 20-е сут. после ЧТКАП и стентирования левой КА развился повторный ОКС: обнаружена тромботическая окклюзия правой КА. Потребовалась срочная повторная реваскуляризация: выполнена ЧТКАП и стентирование правой КА.

Таким образом, доля неблагоприятных исходов была оценена в популяции mFAS как 1 (2%) пациент с 95% ДИ [0; 7%] в группе Ангипура в дозе 0,40 мг/кг, 1 (1,9%) пациент с 95% ДИ [0; 6,6%] в группе Ангипура в дозе 0,72 мг/кг и 1 (2%) пациент с 95% ДИ [0; 7,1%] в группе эптифибатид, для сравнения с помощью точного критерия Фишера p -значение = 1,0 (отсутствие статистически значимых межгрупповых различий).

Обсуждение

Кровотечений, связанных с применением препаратов Ангипур или эптифибатид, не было. По критерию "Частота, тяжесть и серьезность других нежелательных явлений, связанных с применением препарата" Ангипур в дозах 0,72 мг/кг, 0,40 мг/кг и эптифибатид различий не обнаружено. Частота жалоб и частота патологических симптомов, выявленных при физикальном обследовании, у пациентов разных групп по дням исследования была сходной. Отсутствовало специфическое влияние препарата Ангипур в дозах 0,40 и 0,72 мг/кг на показатели общего и биохимического анализов крови, отличное от препарата сравнения эптифибатид. Выявленные отклонения гематологических

и биохимических показателей от нормы были обусловлены основным заболеванием, сопутствующей терапией и имели характерную для ОИМ динамику. Случаев клинически значимой тромбоцитопении не зарегистрировано. Не выявлено влияния Ангипура в обеих дозах, как и эптифибатид, на коагуляционный гемостаз. Изменения ЭКГ были обусловлены основным заболеванием, имели характерную для него динамику и зависели от восстановления коронарного кровотока посредством ЧТКАП и комплексной антитромботической терапии. Исследуемый препарат Ангипур, как и препарат сравнения эптифибатид, не оказывал непосредственного влияния на параметры ЭКГ. В каждой группе зарегистрировано по одному повторному острому ишемическому событию (неблагоприятному исходу). В группе пациентов, получивших Ангипур в дозе 0,40 мг/кг, и в группе пациентов, получивших эптифибатид, в связи с этими неблагоприятными исходами по одному разу потребовалась срочная повторная реваскуляризация.

Ограничения исследования. В соответствии с программой разработки лекарственного препарата Ангипур в клиническом исследовании II фазы на ограниченном количестве пациентов с использованием жестких критериев включения/невключения изучена безопасность и получены предварительные данные об эффективности препарата Ангипур при ОКСпСТ в период до 24 ч от начала заболевания при первичной ЧТКАП высокого риска со стентированием при сроке наблюдения 30 сут. Хотя дизайн исследования предполагал включение группы активного контроля (препарат Интегрилин), формальное статистическое межгрупповое сравнение показателей эффективности не проводилось из-за малого размера выборки, характерного для исследований II фазы.

Для демонстрации не меньшей эффективности препарата Ангипур по сравнению с эптифибатидом в соответствии с методологией доказательной медицины планируется клиническое исследование III фазы на большей популяции пациентов с менее строгими критериями отбора в период до 48 ч от начала заболевания и со сроком наблюдения 90 сут. после вмешательства.

Заключение

Результаты клинического исследования II фазы препарата Ангипур в сравнении с препаратом эптифибатид дают возможность сделать предварительное заключение о том, что Ангипур и эптифибатид в применявшихся дозах обладают сходной безопасностью и эффективностью у больных с ОКСпСТ при ЧТКАП высокого риска со стентированием и позволяют разработать дизайн клинического исследования III фазы.

Отношения и деятельность. Исследование проведено при финансовой поддержке ООО "Компания "ЭЛТА". Лукьянов С. В., Глухов Ю. Ф. являются сотрудниками ООО "Компания "ЭЛТА".

Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Bockeria LA, Buziashvili YI, Rabotnikov VS, et al. Acute coronary syndrome: diagnostic and treatment options. M.: Publishing house of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev of RAMS, 2004. 286 p. (In Russ.) Бокерия Л.А., Бузиашвили Ю.И., Работников В.С. и др. Острый коронарный синдром: возможности диагностики и лечения. М.: Издательство Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. 286 с. ISBN: 5-7982-0128-7 (в пер.)
2. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы: Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
3. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Российский кардиологический журнал. 2019;(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
4. Niccoli G, Burzotta F. Myocardial No-Reflow in Humans. J Am Coll Car. 2009;54:281-92. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.054.
5. Arablinskiy AV, Ioseliani DG. Perfusion of the perinfarction region of the myocardium and functional state of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction after transluminal balloon coronary angioplasty. Kardiologiya. 1998;(11):9-15. (In Russ.) Араблинский А.В., Иоселиани Д.Г. Перфузия периинфарктной области миокарда и функциональное состояние левого желудочка у больных острым инфарктом миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. Кардиология. 1998;(11):9-15. EDN ZSOGWJ.
6. Koledinsky AG, Kurtasov DS, Gromov DG, et al. Protection against distal embolization of the infarct-responsible artery when performing endovascular procedures in patients with acute myocardial infarction: current state, problems and prospects. International Journal of Interventional Cardioangiography. 2012;(31):48-56. (In Russ.) Колединский А.Г., Куртасов Д.С., Громов Д.Г. и др. Защита от дистальной эмболизации инфаркт-ответственной артерии при выполнении эндоваскулярных процедур у больных с острым инфарктом миокарда: современное состояние, проблемы и перспективы. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2012;(31):48-56.
7. Alekyan BG, Staferov AV, Zakaryan NV, Fozilov KhG. Types of complications of percutaneous coronary interventions in patients with coronary heart disease. Thoracic and Cardiovascular surgery. 2010;(6):27-34. (In Russ.) Алекаян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;(6):27-34. EDN VBHNVB.
8. Shlyakhto EV, Karpenko MA, Gordeev ML, et al. Modern strategy of treatment of patients with coronary heart disease: the ratio of conservative and surgical technologies. Medical Academic Journal. 2011;11(2):66-70. (In Russ.) Шляхто Е.В., Карпенко М.А., Гордеев М.Л. и др. Современная стратегия
9. Ioseliani DG. Modern principles of treatment of acute myocardial infarction at the prehospital and inpatient stages. Medical business. 2004;(4):50-9. (In Russ.) Иоселиани Д.Г. Современные принципы лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном и стационарном этапах. Лечебное дело. 2004;(4):50-9. EDN OONSMX.
10. Kuser FG, Hand M, Smith SC, et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2009;120:2271-306. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192663.
11. Khaspekova SG, Zyuryaev IT, Yakushkin VV, et al. Platelet aggregation when taking acetylsalicylic acid and clopidogrel and glycoprotein IIb/IIIa content in patients with acute coronary syndrome. Kardiologiya. 2011;(7):4-7. (In Russ.) Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В. и др. Агрегация тромбоцитов при приёме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина IIb/IIIa у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2011;(7):4-7. EDN NZRSON.
12. Xie Z, Cao C, Feng S, et al. Progress in the research of GPIIb/IIIa antagonists. Future Med Chem. 2015;7(9):1149-71. doi:10.4155/fmc.15.53.
13. Mazurov AV. Antagonists of glycoproteins IIb/IIIa in acute coronary syndrome. Topical issues of heart and vascular diseases. 2008;(4):24-30. (In Russ.) Мазуров А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa при остром коронарном синдроме. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2008;(4):24-30.
14. Makhyanova EI, Galyavich AS. The use of blockers of glycoprotein receptors IIb/IIIa in the treatment of patients with myocardial infarction. Kazan Medical Journal. 2001;2(3):417-21. (In Russ.) Махиянова Э.И., Галевич А.С. Применение блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa в лечении больных инфарктом миокарда. Казанский медицинский журнал. 2001;2(3):417-21.
15. 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: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
16. 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;35:1576-88. doi:10.1016/j.cjca.2019.05.003.
17. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. Lancet. 2002;359:189-98. doi:10.1016/S0140-6736(02)07442-1.
18. Stone GW, Petron MA, Lansky AJ, et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction: the importance of thrombus

- burden. J Am Coll Card. 2002;39:591-7. doi:10.1016/s0735-1097(01)01779-x.
19. Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AM. 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):918-27. (In Russ.) 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):918-27. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-918-927.
20. De Lemos J, Antman AM, Gibson CM, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in STEMI: observation from the TIMI 14 trial. Circulation. 2000;101:239-43. doi:10.1161/01.cir.101.3.239.
21. Greinacher A, Fuerll B, Zinke H, et al. Megakaryocyte impairment by eptifibatide-induced antibodies causes prolonged thrombocytopenia. Blood. 2009;114(6):1250-3. doi:10.1182/blood-2009-02-203034.
22. Graidis C, Golias C, Dimitriadis D, et al. Eptifibatide-induced acute profound thrombocytopenia: a case report. BMC Res Notes. 2014;25(7):107. doi:10.1186/1756-0500-7-107.
23. Smirnova LA, Spasov AA, Khaliullin FA, et al. Biopharmaceutical study of an injectable dosage form of new anti-aggregant substance 3-methyl-8-(piperazin-1-yl)-7-(tietan-3-yl)-1-ethyl-1h-purin-2,6(3h,7h)-dione hydrochloride. Chemical-pharmaceutical J. 2021;55(1):16-8. (In Russ.) Смирнова Л.А., Спасов А.А., Халиуллин Ф.А. и др. Биофармацевтическое исследование инъекционной лекарственной формы нового антиагрегантного вещества 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона гидрохлорида. Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(1):16-8. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-1-16-18.
24. Smirnova LA, Ryabukha AF, Abramov OK, et al. Quantitative determination of angipur substance in plasma by HPLC with fluorescence detection. Chemical-pharmaceutical J. 2021;55(2):60-4. (In Russ.) Смирнова Л.А., Рябуха А.Ф., Абрамов О.К. и др. Количественное определение субстанции Ангипур в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентной детекцией. Химико-фармацевтический журнал. 2021;55(2):60-4. doi:10.30906/0023-1134-2021-55-2-60-64.
25. Spasov AA, Kucheryavenko AF, Sirotenko VS, et al. Antiplatelet activity of Angipur on the models of arterial and venous thrombosis. Experimental and clinical pharmacology. 2021;84(9):20-3. (In Russ.) Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С. и др. Антиагрегантная активность Ангипура на моделях артериального и венозного тромбоза. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021;84(9):20-3. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-9-20-23.
26. Spasov AA, Kucheryavenko AF, Khaliullin FA, et al. Antithrombotic activity of the antiplatelet agent angipur on the model of arterial thrombosis in rats with isoproterenol-induced myocardial infarction. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021;172(9):303-6. (In Russ.) Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Халиуллин Ф.А. и др. Антитромботическая активность антиагрегантного средства Ангипур на модели артериального тромбоза у крыс с изопротерининдуцированным инфарктом миокарда. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(9):303-6. doi:10.47056/0365-9615-2021-172-9-303-306.
27. Fitilev SB, Glukhov YuF, Lukyanov SV, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of an original glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in healthy volunteers: results of the clinical trial. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(3):3033. (In Russ.) Фитилёв С.Б., Глухов Ю.Ф., Лукьянов С.В. и др. Результаты клинического исследования безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики оригинального антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов у здоровых добровольцев. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3033. doi:10.15829/1728-8800-2022-3033.
28. Fitilev SB, Glukhov YuF, Lukyanov SV, et al. Pharmacokinetics of a novel anti-platelet drug from the glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors group. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2022;(3):10-9. (In Russ.) Фитилёв С.Б., Глухов Ю.Ф., Лукьянов С.В. и др. Фармакокинетика нового отечественного антитромбоцитарного препарата из группы ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2022;(3):10-9. doi:10.37489/2587-7836-2022-3-10-19.