

# Клиническое влияние тромбэктомии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: объединенный анализ индивидуальных данных пациентов из 11 исследований

Francesco Burzotta<sup>1\*†</sup>, Maria De Vita<sup>1†</sup>, Youlan L. Gu<sup>2</sup>, Takaaki Isshiki<sup>3</sup>,  
Thierry Lefèvre<sup>4</sup>, Anne Kaltoft<sup>5</sup>, Dariusz Dudek<sup>6</sup>, Gennaro Sardella<sup>7</sup>,  
Pedro Silva Orrego<sup>8</sup>, David Antoniucci<sup>9</sup>, Leonardo De Luca<sup>10</sup>,  
Giuseppe G.L. Biondi-Zoccai<sup>11</sup>, Filippo Crea<sup>1</sup>, and Felix Zijlstra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Institute, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy, <sup>2</sup>University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands, <sup>3</sup>Department of Cardiology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan, <sup>4</sup>Institut Cardiovasculaire Paris Sud, Massy, France, <sup>5</sup>Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark, <sup>6</sup>Department of Cardiology, Jagiellonian University, Krakow, Poland, <sup>7</sup>Department of Cardiovascular and Respiratory Sciences, La Sapienza University, Rome, Italy, <sup>8</sup>Interventional Cardiology, A. De Gasperis Department, Niguarda Hospital, Milan, Italy, <sup>9</sup>Division of Cardiology, Careggi Hospital, Florence, Italy, <sup>10</sup>Department of Cardiovascular Sciences, European Hospital, Rome, Italy, <sup>11</sup>Division of Cardiology, University of Turin, Turin, Italy

Received 30 June 2009; revised 3 August 2009; accepted 7 August 2009

## Цели

Тромбэктомия у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (PCI), существенно улучшает перфузию миокарда. Но не было проведено ни одного исследования, по результатам которого можно было достоверно оценить влияние тромбэктомии на долгосрочный клинический исход и выявить пациентов с существенными улучшениями. Следовательно, мы хотим провести оценку всех вопросов в совместном объединенном анализе индивидуальных данных пациентов из рандомизированных исследований.

## Методы и результаты

Индивидуальные данные 2 686 пациентов из 11 исследований поступили в объединенный анализ. Первичным конечным показателем исследования была общая смертность. Основные неблагоприятные кардиологические явления (MACE): общая смертность и/или реваскуляризация в целевом поражении/сосуде, и/или инфаркт миокарда (MI). Был запланирован анализ подгрупп в зависимости от вида инструмента для тромбэктомии (ручной или не ручной), диабетического статуса, лечения ингибитором IIa/IIIb, времени ишемии, артерий, поврежденных инфарктом, кровотоку по шкале TIMI до PCI. Клиническое наблюдение 2 674 (99,6%) пациентов проводилось в среднем в течение 365 дней. Согласно результатам анализа методом Каплан-Мейера, тромбэктомия вызывала значительно меньший уровень общей смертности ( $P = 0,049$ ). Тромбэктомия также значительно уменьшала количество MACE ( $P = 0,011$ ) и уровень смертности + MI в течение последующего периода наблюдений ( $P = 0,015$ ). Анализ подгрупп показал, что тромбэктомия повышает выживаемость у пациентов, лечение которых проводилось ингибиторами IIa/IIIb ( $P = 0,045$ ), положительный исход относительно выживаемости пациентов наблюдается в исследованиях лечения пациентов ручной тромбэктомией ( $P = 0,011$ ).

## Вывод

Настоящий крупномасштабный объединенный анализ рандомизированных исследований дает основание предполагать, что тромбэктомия (в частности, ручная) существенно улучшает клинический исход у пациентов с STEMI, подвергнутых механической реперфузии, и оказывает благоприятное воздействие на эффект ингибиторов IIa/IIIb.

## Введение

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (PCI) уменьшает смертность по сравнению с тромболитом, в основном в силу лучшей и длительной оптимальной коронарной перфузии<sup>1</sup>. Но, несмотря на эпикардальную реканализацию с кровотоком 3 по шкале TIMI, реперфузия

миокарда не достигается у соответствующего процента пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), что оказывает существенное влияние на долгосрочную выживаемость<sup>2-4</sup>. В этой связи был разработан ряд дополнительных приборов разного дизайна и с разными механизмами действия, которые были проверены в клинических исследованиях, и были получены противоречивые результаты<sup>5</sup>. Мета-анализ перспективных рандомизированных исследований дал основание предположить, что использование инструментов для тромбэктомии, но не дистальных защитных приборов, обеспечивает существенное уменьшение случаев дистальной эмболии, подтвержденной ангиографически, и невозстановленный кровоток (подтверждается оценкой степени помутнения миокарда (MBG) после процедуры и регрессией сегмента ST). Так как ангиографические и электрокардиографические маркеры реперфузии миокарда являются хорошо известными показателями поздних клинических явлений<sup>3,7-10</sup>, использование тромбэктомии также может улучшить клинический исход. К сожалению, не было проведено специфического исследования с соответствующей мощностью, позволяющей провести оценку долгосрочного клинического исхода. Однако данные из недавно проведенного крупномасштабного одноцентрового исследования показали преимущество использования аспирации тромба в отношении смертности в течение 1 года наблюдения<sup>11</sup>, и недавний мета-анализ девяти рандомизированных исследований показал преимущество аспирации тромба в отношении ранней смертности (до 30 дней)<sup>12</sup>. Так как такие многообещающие наблюдения заслуживают дальнейшей оценки<sup>13</sup>, мы разработали и провели объединенный анализ индивидуальных данных пациентов из перспективных рандомизированных исследований. Мы сравнили стандартное PCI с или без тромбэктомии, с целью оценки влияния тромбэктомии на клинический исход.

## Методы

Протокол исследования зарегистрирован на веб-сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (номер регистрации: NCT00766740). Составлен и отдан на публикацию до проведения первого анализа. Опубликован подробно в документах о дизайне исследования<sup>14</sup>.

Систематический поиск в базе данных MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) исследований, сравнивающих PCI с тромбэктомией со стандартным PCI, провели согласно модифицированной стратегии Робинсона и Дикерсина<sup>15</sup>. Основными словами были STEMI, рандомизированный, аспирация тромба и тромбэктомия. В дополнение, на веб-сайтах TCT (<http://www.tctmd.com>), EuroPCR ([www.europcr.com](http://www.europcr.com)), ACC ([www.acc.org](http://www.acc.org)), АНА (<http://www.americaheart.org>) и ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) был проведен поиск соответствующих аннотаций и экспертных слайдов в период с октября 2003 г. по февраль 2008 г. Языковые ограничения не применялись.

Критерии включения выборочных исследований: (i) сравнение тромбэктомии со стандартным PCI у пациентов с STEMI; (ii) рандомизированное назначение лечения. Критерии не включения: (i) неопределенные процессы назначения лечения.

Пятнадцать исследований были опубликованы в полном виде<sup>16-30</sup> и два дополнительных исследования<sup>31-32</sup> в виде аннотаций или экспертных слайдов<sup>32</sup>.

С 15 основными исследователями этих 17 проведенных исследований можно было связаться по электронной почте или по факсу для участия в исследовании АТТЕМРТ (объединенный анализ исследований тромбэктомии при остром инфаркте миокарда на основании индивидуальных данных пациентов). Схема исследования приведена на *рисунке 1*. Каждого основного исследователя, давшего согласие на участие в исследовании, попросили составить структурированную базу данных о пациентах, включая ряд основных исходных клинических и ангиографических данных, а также данные о наиболее длительном клиническом исходе у каждого пациента, зачисленного в соответствующее исследование. В протокол исследования не вносились изменения, полученные в период наблюдения.

Запрашиваемые данные включали: пол (мужчина или женщина), возраст (лет), диабет (да или нет), резервное PCI (да или нет), использование ингибиторов IIb/IIIa (да или нет), артерии, поврежденные инфарктом (левая передняя нисходящая артерия (LAD), огибающая ветвь левой венечной артерии (LCX) или правая коронарная артерия (RCA)), многососудистое поражение (да или нет), исходный кровоток 0 или 1 по шкале TIMI (да или нет), период времени от момента появления симптомов и до момента госпитализации пациента (в минутах), используемый

инструмент для тромбэктомии (название прибора), эффективность прибора (прибор в состоянии обнаружить и лечить причину поражения) и долгосрочное клиническое наблюдение (смерть по любой причине, период времени до смерти, инфаркт миокарда (MI), период времени до MI, реваскуляризация в целевом поражении/сосуде (TLR/TVR), период времени до TLR/TVR). Такие индивидуальные данные пациентов отправляли координатору исследования (M.D.V.), который отвечал за проверку согласованности данных (сравнение с предыдущей публикацией исследований, а также с соответствующими контролями) и за заключительное объединение всех данных в одной базе данных. Статистический эксперт в сфере мета-анализа (G.B.Z.) отвечал за статистические анализы.

## **Расчет объема выборки**

Мета-анализ рандомизированных исследований, сравнивающих тромбэктомию со стандартным PCI на пациентах с STEMI<sup>6</sup>, показал, что степень MBG 3 после процедуры намного выше в группе с тромбэктомией с коэффициентом риска 2,3. В дополнение, было продемонстрировано Hof et al., что MBG после PCI является убедительным показателем долгосрочной смертности у пациентов с STEMI, лечение которых проводилось первичным PCI. В частности, они сообщили о долгосрочной 3% общей смертности у пациентов с MBG 3 после PCI и 29% у пациентов с MBG < 3 пост- PCI<sup>3</sup>. Учитывая эти результаты, мы выдвинули предложение о выборке 1 350 пациентов (по 675 в каждой рандомизированной группе) для того, чтобы продемонстрировать в сравнении преимущества выживания в течение 1 года после тромбэктомии с 5% альфа-риском и 20% бета-риском и стандартным PCI.

## **Первичный конечный показатель**

Первичным конечным показателем исследования было сравнение общей смертности среди пациентов, рандомизированных на тромбэктомию или стандартное PCI.

## **Вторичные конечные показатели**

Вторичные конечные показатели в исследовании: выживаемость без MI, TLR или TVR, основные неблагоприятные кардиологические явления (MACE: смерть + MI + TLR/TVR) и смерть + MI среди пациентов, рандомизированных на тромбэктомию или стандартное PCI.

## **Анализы заранее определенных подгрупп**

Сравнение общей смертности среди пациентов, рандомизированных на тромбэктомию или стандартное PCI, проводили согласно следующим заранее определенным подгруппам<sup>14</sup>:

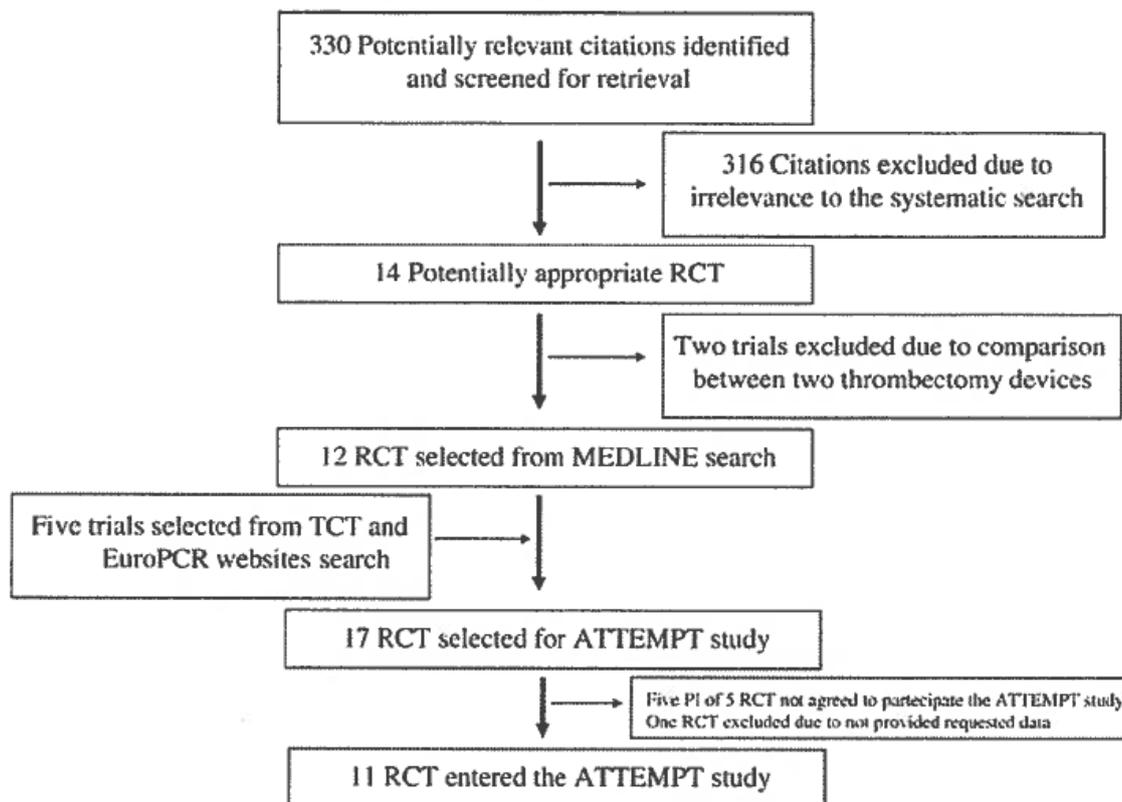
- (1) пациенты, лечение которых проводилось при помощи ручных или неручных инструментов для тромбэктомии
- (2) с сахарным диабетом или без сахарного диабета
- (3) пациенты, подвергшиеся первичному PCI или резервному PCI (после неудачного тромболитика)
- (4) пациенты, лечение которых проводилось ингибиторами Пб/Па или в отношении которых лечение ингибиторами Пб/Па не проводилось
- (5) различное время развития ишемии (заранее определенные временные интервалы:  $\leq 3$ ,  $> 3 \leq 6$ ,  $> 6$  часов)
- (6) артерии, пораженные инфарктом (LAD, LCX или RCA)
- (7) кровотоков по шкале TIMI до PCI (TIMI 0-1 или TIMI 2-3)

## Статистический анализ

Непрерывные переменные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (квартили от 1 до 3) и качественные переменные как  $n$  (%), если не указано иное.

Статистический объединенный анализ провели по методу постоянных эффектов Пето (анализ пациентов) (согласно количеству явлений, сообщенных в течение самого длинного периода наблюдения), а также по методу случайных эффектов с оценкой характерной обратной дисперсии (согласно показателям рисков, полученных в ходе анализа Кокса пропорциональных рисков). Таким образом, мы смогли подсчитать объединенные отношения рисков (OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами.

По кривым Каплан-Мейера проводили анализы выживаемости и выживаемости без развития явлений, необработанные и стратифицированные по исследованию, и со статистическим анализом на основании логарифмических ранговых критериев.



**Figure 1** Flow-chart of the systematic search process (RCT, randomized controlled trials; PI, principal investigator).

Двустороннее  $P$ -значение 0,05 выбрали в качестве предельного значения для статистической значимости при проверке гипотезы, в то время как статистическую несогласованность оценивали при помощи  $I^2$ , со значениями более 50%, что свидетельствовало о подгруппах с более умеренной неоднородностью. Внутреннюю обоснованность и качество отдельных исследований, включенных в объединенный анализ, проверили согласно методу Кокрановского для оценки риска погрешностей<sup>23</sup>. Погрешности публикаций оценивали при помощи проверки воронкообразного графика и критерия Эггера<sup>34</sup>.

## Результаты

### Исследуемая группа

Десять основных исследователей, которые разработали 11 из 17 подходящих рандомизированных исследований, согласились на участие в исследовании и предоставили запрашиваемые данные по каждому пациенту, включенному в соответствующее исследование.

Всего в настоящий объединенный анализ было зачислено 2 686 пациентов: 1 347 (50,1%) испытуемых, рандомизированных на PCI с использованием инструмента для тромбэктомии, и 1 339 (49,9%) пациентов, рандомизированных на стандартное PCI.

Основные протокольные характеристики 11 рандомизированных исследований обобщены в таблице 1. Согласно информации, приведенной в таблице 1, новый период клинического наблюдения в настоящем анализе был существенно увеличен, по сравнению с ранее опубликованным периодом в большинстве исследований. В результате в среднем в течение 365 дней из 2 686 пациентов в наличии были данные клинического наблюдения 2 674 пациентов (99,6%) (квартили от 1 до 3 232-365; в среднем  $380 \pm 272$  дней; интервал последующего наблюдения 6-1 594 дня). В частности, клиническое наблюдение 2 470 пациентов длилось 6 месяцев, 1 896 пациентов – 9 месяцев, 1 685 пациентов – 12 месяцев, 374 пациентов – 18 месяцев, 296 пациентов – 24 месяца и 281 пациента – более 24 месяцев.

Клинические и ангиографические данные, собранные в исследуемой группе ATTEMPT, были аналогичны данным среди пациентов, рандомизированных на тромбэктомию или стандартное PCI (таблица 2).

### Первичный конечный показатель

Анализ данных за время самого длительного периода наблюдения по методу Каплан-Мейера, необработанный (Рисунок 2) или стратифицированный по исследованию (который дал аналогичные результаты относительно направленности и степени статистической значимости), показал, что применение тромбэктомии снизило общую смертность (логарифмический ранговый критерий  $P = 0,049$ ). Аналогичный результат был получен в ходе анализа постоянных эффектов методом Пето, подтверждающий уменьшение смертности после тромбэктомии ( $OR = 0,71$ , 95% CI 0,49-1,00;  $P = 0,05$ ), по сравнению со стандартным PCI. Следует отметить отсутствие подтверждения неоднородности ( $P$  однородности  $> 0,10$ ), статистической несогласованности ( $I^2 < 50\%$ ) или небольших погрешностей (критерий Эггера  $> 0,05$ ) (Рисунок 3). Результат был аналогичен результату в проведенном анализе, за исключением двух исследований, еще не опубликованных в полном виде.

**Table 2** Baseline key clinical and angiographic characteristics of the ATTEMPT study population

	ATTEMPT thrombectomy (n = 1347)	ATTEMPT standard PCI (n = 1339)	P-value
Age (mean $\pm$ SD)	63 $\pm$ 12	63 $\pm$ 12	1.0
Sex (M), n (%)	891 (66%)	894 (67%)	0.73
Diabetes, n (%)	183 (13%)	185 (14%)	0.86
Failed TL, n (%)	16 (1%)	14 (1%)	0.72
IIb/IIIa-inhibitors, n (%)	907 (67%)	880 (66%)	0.37
Time to reperfusion (min) (mean $\pm$ SD)	269 $\pm$ 184	281 $\pm$ 212	0.09
MVD, n (%)	555 (41%)	566 (42%)	0.57
Baseline TIMI flow 0–1, n (%)	944 (70%)	968 (72%)	0.20
Culprit vessel			
LAD, n (%)	578 (43%)	600 (45%)	0.32
LCX, n (%)	181 (13%)	167 (12%)	0.45
RCA, n (%)	462 (34%)	461 (34%)	0.94
Crossover	105 (7.7%)	29 (2.2%)	
FU length (median; 1st–3rd quartiles) (mean $\pm$ SD)	365 (197–365) 384 $\pm$ 275	365 (180–365) 376 $\pm$ 269	0.43

PCI, percutaneous coronary intervention; SD, standard deviation; TL, thrombolysis; MVD, multi-vessels disease; LAD, left anterior descending artery; LCX, left circumflex artery; RCA, right coronary artery; FU, follow-up.

### Вторичные конечные показатели

Анализы данных за время самого длительного периода наблюдения по методу Каплан-Мейера, необработанные или стратифицированные по исследованию (который дал аналогичные результаты относительно направленности и степени статистической значимости), показали, что

применение тромбэктомии существенно снизило МАСЕ (логарифмический ранговый критерий  $P = 0,011$ ) (Рисунок 4) и количество смертей + МІ (логарифмический ранговый критерий  $P = 0,015$ ) или TLR/TVR (логарифмический ранговый критерий  $P = 0,126$ ).

**Table 1** Key characteristics of the trials entered the ATTEMPT study and ATTEMPT FU length

Study	Design	Thrombectomy device	Timing of randomization	Angiographic inclusion criteria	Main exclusion criteria	Number of patients		Stenting rate	Complications of thrombectomy device use	Longest published clinical FU (days)	FU length (days) for ATTEMPT study (median, 1st–3rd quartiles)
						SP	T				
Antonucci et al. <sup>18</sup>	Single centre	Non-manual T (Angiojet)	After coronary angiography	IRA diameter $\geq 2.5$ mm	Ischaemic time $> 12$ h Previous MI Rescue PCI	50	50	98%	Not reported	30	180 (180–180)
REMEDIA <sup>20</sup>	Single centre	Manual T (Diver CE)	Before coronary angiography	None	Ischaemic time $> 12$ h	49	50	100%	None	30	371 (212–516)
X-AMINE ST <sup>21</sup>	Multicentre	Non-manual T (X-Sizer)	After coronary angiography	De novo lesion Single V disease baseline TIMI flow 0–1	Ischaemic time $> 12$ h Previous PCI in IRA	101	100	99%	One case of coronary arterio-venous fistula at angio-FU	180	180 (180–180)
Noel et al. <sup>21</sup>	Single centre	Manual T (Export)	After coronary angiography	Thrombus containing lesion IRA diameter $\geq 2.5$ mm Absence of tortuosity or severe calcification in IRA	Rescue PCI Killip class $\geq 3$	26	24	100%	Not reported	In hospital	6 (6–6)
DEAR-MJ <sup>22</sup>	Single centre	Manual T (Pronto)	Before coronary angiography	Baseline TIMI flow $< 3$	Ischaemic time $> 12$ h	74	74	98%	Not reported	In hospital	657 (429–862)
VAMPIRE <sup>28</sup>	Multicentre	Non-manual T (TVAC)	Before coronary angiography	None	Ischaemic time $> 12$ h Cardiogenic shock Previous MI Contraindication to Gp IIb/IIIa-inhibitors	175	180	94%	Not reported	240	895 (239–1192)
Kalroft et al. <sup>23</sup>	Single centre	Non-manual T (Rescue)	After coronary angiography	Absence of LM disease IRA diameter $\geq 2.5$ and $\leq 5$ mm	Ischaemic time $> 24$ h Rescue PCI Cardiogenic shock Previous CABG LM disease	107	108	96%	None	30	365 (365–365)

De Luca et al. <sup>24</sup>	Single centre	Manual T (Diver CE)	After coronary angiography	Identifiable thrombus on IIRA Culprit vessel LAD 3 V disease Baseline TIMI flow 0–1	Ischaemic time > 12 h Previous MI Previous CABG Severe valvular heart disease	38	38	100%	One case of coronary dissection	180	468 (384–520)
PIHRATE <sup>22</sup>	Multicentre	Manual T (Diver CE)	After coronary angiography	Baseline TIMI flow 0–1	Ischaemic time > 6 h ST-elevation > 3 mm in one lead	96	100	98%	Not reported	180	160 (180–180)
EXPIRA <sup>30</sup>	Single centre	Manual T (export)	After coronary angiography	IIRA diameter > 2.5 mm TS > 3 Baseline TIMI flow 0–1 De novo lesion Absence of LM or 3 V disease	Ischaemic time > 12 h Previous MI Previous CABG Rescue PCI LM/3 V disease	87	88	100%	Not reported	270	270 (270–270)
TAPAS trial <sup>27</sup>	Single centre	Manual T (Export)	Before coronary angiography	None	Cardiogenic shock Contraindication to Gp IIb/IIIa-inhibitors Severe valvular heart disease Ischaemic time > 12 h Rescue PCI Life expectancy < 6 month	536	535	92%	None	365	365 (365–365)
ATTEMPT study population	—	—	—	—	—	1339	1347	—	—	—	365 (232–365)

Аналогичные результаты были получены в ходе анализа постоянных эффектов методом Пето, подтверждающие уменьшение MACE после тромбэктомии (OR = 0,80, 95% CI 0,65-0,98; P = 0,03) и количество смертей + MI (OR = 0,70, 95% CI 0,52-0,93; P = 0,02), по сравнению со стандартным PCI, в то время как наблюдались незначительные отличия в количестве MI (OR = 0,72, 95% CI 0,47-1,10; P = 0,13) или TLR/TVR (OR = 0,87, 95% CI 0,67-1,12; P = 0,27). Неоднородность не проявилась ни в одном анализе (все значения P однородности > 0,10), а также статистическая несогласованность (все значения  $I^2$  < 50%) или небольшая погрешность (все критерий Эггера > 0,05).

## **Анализ подгрупп**

### **Вид инструмента для тромбэктомии**

Исследуемую группу АТТЕМРТ разделили на две группы с учетом вида используемого инструмента для тромбэктомии: ручной (1 815 пациентов, использующих катетеры Diver CE, Pronto и Export) и не ручной (871 пациент, использующих инструменты X-sizer, Angiojet, Rescue и TVAC).

В группе с ручным инструментом анализы данных, полученных за время самого длительного периода наблюдения по методу Каплан-Мейера, показали, что тромбэктомия существенно снижает количество смертей (логарифмический ранговый критерий P = 0,011) (Рисунок 5А), в то время как в группе с не ручным инструментом для тромбэктомии наблюдался тот же уровень смертности, что и при применении стандартного PCI (логарифмический ранговый критерий P = 0,481) (Рисунок 5В).

### **Клинические и ангиографические подгруппы**

Не наблюдалась количественная разность в уровне смертности при разделении исследуемой популяции согласно наличию или отсутствию сахарного диабета, короткому, среднему или длительному периоду времени до реперфузии, виду виновной артерии (левая передняя восходящая или огибающая артерия, или RCA) и кровотоке по шкале TIMI до PCI (0-1 или 2-3).

И, наоборот, анализ подгрупп согласно введению ингибиторов Пб/Па показал, что тромбэктомия повышает выживаемость в подгруппе пациентов, лечение которых проводилось ингибиторами Пб/Па (1 787 пациентов; логарифмический ранговый критерий P = 0,045; отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,38-0,90), а не у пациентов, не получающих эти препараты (899 пациентов; логарифмический ранговый критерий P = 0,843; отношение рисков 0,93; 95% CI 0,48-1,80).

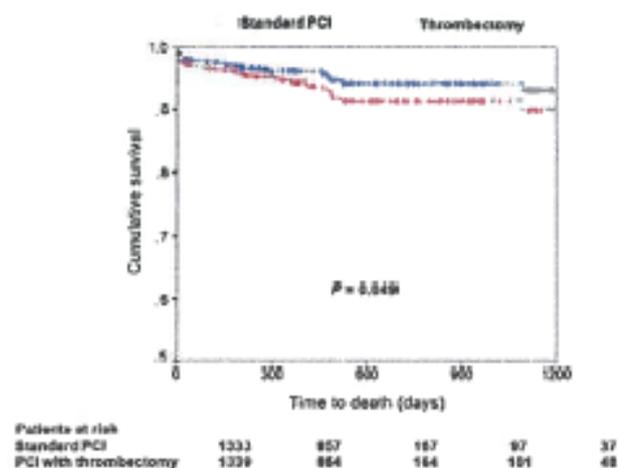
## **Обсуждение**

Известно, что невозможность достижения реперфузии в тканях миокарда является основным осложнением, ограничивающим ранний и долгосрочный клинический благоприятный эффект механической реперфузии у пациентов с STEMI. Среди различных методов ограничения невосстановленного кровотока многообещающим является снижение дистальной эмболии при помощи инструментов для тромбэктомии<sup>13</sup>. Данный объединенный анализ индивидуальных данных 2 686 пациентов (из 11 рандомизированных исследований) показывает, что добавление тромбэктомии в ходе механической реперфузии впоследствии существенно повышает выживаемость. В дополнение, мы обнаружили, что благоприятное влияние тромбэктомии на выживаемость ограничено пациентами, лечение которых проводилось при помощи простых ручных катетеров для тромбэктомии.

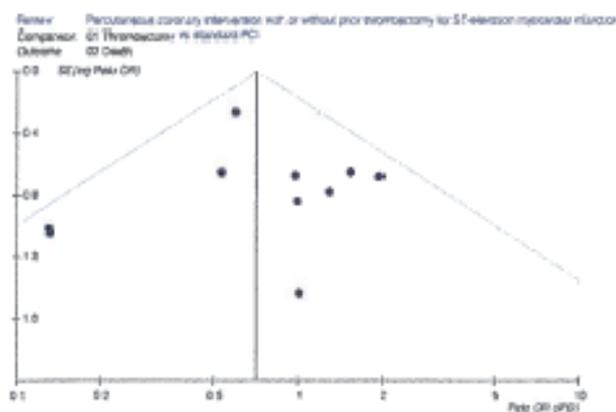
Эти результаты дополняют результаты недавно опубликованного одноцентрового исследования TAPAS<sup>11</sup>, в котором отмечался значительно меньший уровень смертности ввиду сердечных заболеваний в течение 12 месяцев в группе пациентов, лечение которых проводилось с применением ручной тромбэктомией. Но исследование TAPAS не имело специального проекта и статистических данных для оценки разности/ различия между тромбэктомией и стандартным PCI в течение долгосрочного клинического наблюдения<sup>35</sup>.

**Table 3** Appraisal of internal validity and quality of included studies

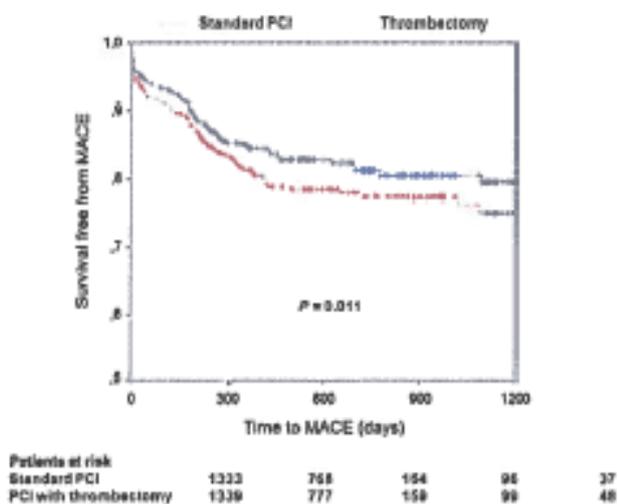
Study	Adequate sequence generation	Allocation concealment used	Blinding	Incomplete outcome data addressed in the published FU	Incomplete outcome data addressed in the extended FU	Losses to follow-up <10% in published and extended FU	Uniform and explicit outcome definitions	Free of selective published outcome reporting	Free of selective extended outcome reporting	Free of other bias	Overall risk of bias
Antonucci et al. <sup>18</sup>	Yes (computer generated)	Yes (sealed envelopes)	Yes (angiogram, EKG, SPECT and clinical outcome assessors)	No	Yes (1 patient lost to FU)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Low
REMEDIA <sup>20</sup>	Yes (computer generated)	Yes	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	Yes (two patients lost to FU)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Low
X-AMINE-ST <sup>21</sup>	Unclear	Unclear	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Moderate
Noel et al. <sup>21</sup>	Unclear	Unclear	Unclear	No	Yes	Yes	No	Unclear	Unclear	Unclear	High
DEAR-HJ <sup>22</sup>	Unclear	Unclear	Yes (angiogram, and EKG assessors)	No	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Moderate
VAMPIRE <sup>28</sup>	Unclear	Unclear	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	Yes (eight patients lost to FU)	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Moderate
Kalfoft et al. <sup>23</sup>	Yes (computer generated)	Yes (external personnel)	Yes (angiogram, EKG, SPECT and clinical outcome assessors)	No	No	Yes	No	Unclear	Unclear	Yes	Moderate
De Luca et al. <sup>24</sup>	Unclear	Unclear	Yes (angiogram, EKG, echo and clinical outcome assessors)	No	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Low
PIH-RATE <sup>32</sup>	Yes (computer generated)	Yes (sealed envelopes)	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	Yes (1 patient lost to FU)	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Low
EXPIRA <sup>10</sup>	Unclear	Unclear	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Low
TAPAS <sup>27</sup>	Yes (computer generated)	Yes (computerized voice-response system)	Yes (angiogram, EKG and clinical outcome assessors)	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Low



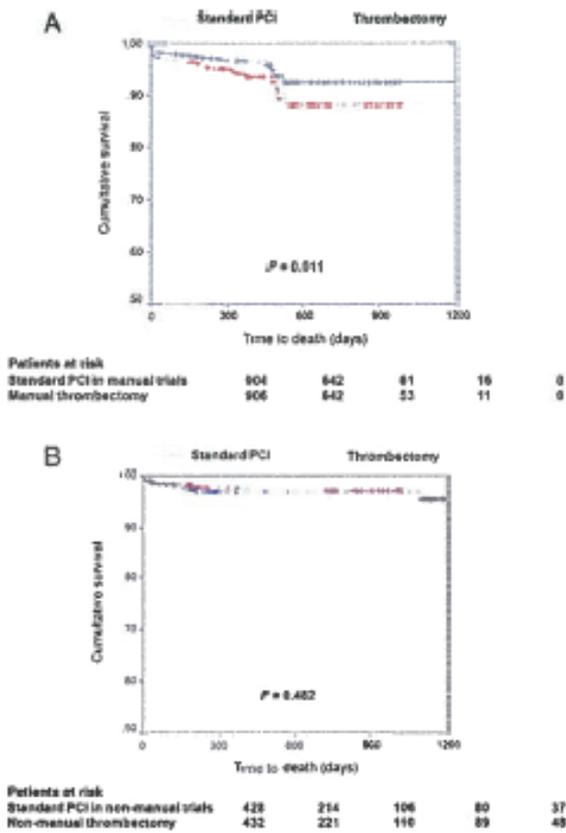
**Figure 2** Kaplan–Meier curves for cumulative survival; log-rank  $P = 0.049$ .



**Figure 3** Funnel plot graph for mortality.



**Figure 4** Kaplan–Meier curves for MACE-free survival; log-rank  $P = 0.011$ .



**Figure 5 (A)**

мета-анализами<sup>36</sup>. В связи с этим их используют для ответа на основные вопросы в сфере сердечно-сосудистой медицины: польза длительной антиагрегатной терапии<sup>37</sup>, влияние механической реперфузии на фармакологическую при STEMI<sup>39</sup> и безопасность стентов, выделяющих лекарственные препараты у отобранных пациентов с заболеванием коронарной артерии<sup>40</sup>. Таким образом, мы разработали и провели настоящее совместное исследование, которое позволило не только собрать большое количество пациентов, объединить большинство доступных рандомизированных исследований, но и существенно расширить клинический период наблюдения некоторых ранее опубликованных исследований с коротким периодом наблюдения. Как следствие, количество пациентов, наблюдение которых проводилось не менее 1 года (а именно 1 685 пациентов) было больше подсчитанного количества пациентов, которые нужны для достоверной оценки первичного конечного показателя. Кроме того, в силу отсутствия предыдущего исследования самого последнего исхода у пациентов, лечение которых проводилось при помощи тромбэктомии, настоящее исследование предоставляет новую информацию о подгруппе пациентов с периодом наблюдения более 1 года. Придерживаясь гипотезы о долгосрочной пользе тромбэктомии, кривые выживаемости пациентов, лечение которых проводилось при помощи тромбэктомии, отличаются от кривых контрольных пациентов в ходе всего периода исследования.

Необходимо проведение крупномасштабных исследований для оценки благоприятного влияния этого нового вида лечения. Таким образом, мы собрали данные, позволяющие проведение предварительно определенных клинических и ангиографических анализов подгрупп. Интересно, но польза тромбэктомии была более очевидна у пациентов, получающих ингибиторы Пв/Па, что дает основание предположить о возможном дополнительном влиянии тромбэктомии у пациентов, лечение которых проводилось ингибиторами Пв/Па. Можно сделать предположение, что и фармакологическое и механическое ремоделирование тромба необходимо для получения наилучшей реперфузии в миокарде и, следовательно, наилучшего клинического исхода. В исследовании АТТЕМПТ у пациентов, лечение которых проводилось при помощи тромбэктомии и ингибиторами Пв/Па, отмечался меньший уровень смертности, у тех пациентов, которые не получили указанных видов лечения, отмечался уровень смертности выше, у пациентов, получивших только один вид указанного лечения, наблюдался промежуточный результат (Рисунок 6). Следовательно, такие наблюдения подтверждают последние указания ESC о

**Рисунок 5 (А)** Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в группе с ручной тромбэктомией и соответствующей контрольной группе; логарифмический ранговый критерий  $P = 0,011$ . **(В)** Кривые Каплан-Мейера общей выживаемости в группе с не ручной тромбэктомией и соответствующей контрольной группе; логарифмический ранговый критерий  $P = 0,481$ .

В данный момент отсутствуют крупномасштабные многоцентровые исследования, с соответствующими статистическими данными для оценки долгосрочного исхода у пациентов с STEMI, лечение которых проводилось при помощи PCI или тромбэктомией. Наилучшим способом оценки роли этого лечения является объединение индивидуальных данных пациентов, собранных разными исследователями из разных рандомизированных исследований стандартного PCI против PCI с тромбэктомией. Известно, что объединенные анализы рандомизированных исследований с использованием индивидуальных данных пациентов обеспечивают получение более точных результатов по сравнению с простыми

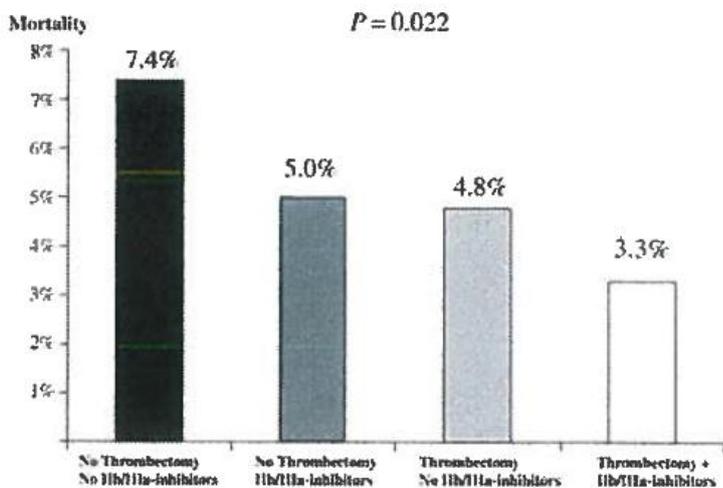
лечении пациентов с STEMI, в которых рекомендуется использование как ингибиторов Пв/Па, так и проведение аспирации тромба для предотвращения невосстановленного кровотока<sup>41</sup>.

В заключение следует отметить, что после выбора тромбэктомии для уменьшения дистальной эмболии встает вопрос о выборе инструмента. Более сложные (не ручные) инструменты, вероятно, эффективнее ручных катетеров для аспирации тромба и извлечения атеротромботических частиц из коронарных артерий. Однако они громоздки, требуют большего изучения кривых и строения выбранных коронарных артерий. И, наоборот, ручные катетеры для аспирации тромба удобны в использовании, не вызывают специфических осложнений и подходят к большинству структур коронарных артерий. В силу отсутствия крупномасштабных исследований, сравнивающих простые ручные катетеры для тромбэктомии с более сложными не ручными инструментами, настоящее исследование не подтверждает пользу стандартного применения тромбэктомии с использованием сложных инструментов. Возможная польза сложных не ручных инструментов для тромбэктомии ограничивается выбранными подгруппами пациентов с более обширным тромботическим поражением и строением коронарных артерий, подходящим к инструменту, а также необходимостью проверки в специальных перспективных исследованиях.

## Недостатки исследования

На результаты, полученные в настоящем исследовании, возможно, оказало влияние качество каждого исследования. В частности, не проводился дополнительный контроль качества, не было ограничений в объеме исследований, требований к публикации, не применялись новые периоды клинического наблюдения или других видов оценки. Все эти недостатки были предсказуемыми<sup>14</sup>, и их приняли, так как основной целью было собрать единую базу данных с наибольшим количеством пациентов, рандомизированных в исследования тромбэктомии. В дополнение, примененные валидизированные статистические анализы не выявили неоднородности,

статистической несогласованности или небольших погрешностей.



**Figure 6**

**Рисунок 6.** Уровни смертности в базе данных АТТЕМРТ согласно тромбэктомии и применению ингибиторов Пв/Па. Сравнение четырех исследуемых подгрупп при помощи критерия Фишера.

Еще одним недостатком настоящего исследования является исключение исследований, соответствующих критериям отбора (1 019 пациентов), из-за отсутствия согласия основных исследователей на участие в исследовании. В результате исследование было несбалансированным с преобладанием исследований случаев лечения ручной тромбэктомией (в исследование было включено 88% исследований с ручной тромбэктомией и 44% исследований с не ручной тромбэктомией). Таким образом, невозможно исключить предположение о том, что на общий положительный результат исследования оказали влияние исследования с ручной тромбэктомией.

В анализе подгрупп участвовали небольшие подгруппы пациентов, поэтому анализы выживаемости не имели достаточной статистической мощности. Но, так как ранее не проводилась крупномасштабная оценка клинической пользы тромбэктомии согласно основным ангиографическим и клиническим показателям, полученные результаты следует рассматривать как предположительные и требующие дальнейшей оценки.

В заключение следует отметить, что различные определения основных конечных показателей для MI, TVR или TLR, используемые в выбранных исследованиях, возможно,

ограничили мощность анализа вторичных конечных показателей. Тем не менее, присутствие такой возможной неоднородности не могло оказать влияние на основной конечный показатель, т.е. общую смертность.

## **Выводы**

Настоящий крупномасштабный объединенный анализ пациентов с STEMI, зачисленных в 11 рандомизированных исследований, показал, что добавление тромбэктомии (в частности, ручной) в ходе механической реперфузии существенно улучшает клинический исход и оказывает благоприятное воздействие на эффект ингибиторов IIa/III.

## References

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;**361**:13–20.
2. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;**105**:656–662.
3. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998;**97**:2302–2306.
4. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Coronary no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:281–292.
5. Gu YL, Fokkema ML, Zijlstra F. The emerging role of thrombus aspiration in the management of acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;**118**:1780–1782.
6. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, Mazzari M, Mongiardo R, Siviglia M, Niccoli G, De Vita M, Porto I, Schiavoni G, Crea F. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008;**123**:313–321.
7. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;**23**:1112–1117.
8. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000;**101**:125–130.
9. Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Tebbe U, Schroder R. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;**358**:1479–1486.
10. Reffelmann T, Kloner RA. The 'no-reflow' phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;**87**:162–168.
11. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;**371**:1915–1920.
12. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;**29**:3002–3010.
13. Burzotta F, Crea F. Thrombus-aspiration: a victory in the war against no reflow. *Lancet* 2008;**371**:1889–1890.
14. De Vita M, Burzotta F, Biondi-Zoccai GGL, Lefevre T, Dudek D, Antoniucci D, Silva Orrego P, De Luca L, Kalltoft A, Sardella G, Zijlstra F, Ishiki T, Crea F. Individual patient data meta-analysis comparing long term clinical outcome in patients with ST elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention with or without prior thrombectomy. ATTEMPT study: a pooled Analysis of Trials on Thrombectomy in acute Myocardial infarction based on individual Patient data. *Vasc Health Risk Manag* 2009;**5**:243–247.
15. Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Abbate A, Testa L, Burzotta F. A simple hint to improve Robinson and Dickersin's highly sensitive PubMed search strategy for controlled clinical trials. *Int J Epidemiol* 2005;**34**:224–225.
16. Beran G, Lang I, Schreiber W, Denk S. Intracoronary thrombectomy with the X-Sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;**105**:2355–2360.
17. Napodano M, Pasqueto G, Sacca S, Cernetti C, Scario V, Paschetto P, Reimers B. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;**42**:1395–1402.
18. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, Sciagra R. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;**93**:1033–1035.
19. Dudek D, Mielecki W, Legutko J, Chyrchel M, Sorys D, Bartus S, Rzeszutko L, Dubiel JS. Percutaneous thrombectomy with the RESCUE system in acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2004;**61**:523–533.
20. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De Vita M, Garramone B, Giannico F, Niccoli G, Biondi-Zoccai GG, Schiavoni G, Mongiardo R, Crea F. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:371–376.
21. Lefevre T, Garcia E, Reimers B, Lang I, di Mario C, Colombo A, Neumann FJ, Chavarri MV, Brunel P, Grube E, Thomas M, Glatt B, Ludwig J. X AMINE ST Investigators. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (X AMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:246–252.
22. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigl R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, Oreglia J, Orrico P, de Biase A, Piccalò G, Bossi I, Klugmann S. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1552–1559.
23. Kalltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, Hansen HH, Terkelsen C, Maeng M, Kristensen J, Thuesen L, Krusek LR, Kristensen SD, Andersen HR, Lassen JF, Rasmussen K, Rehling M, Nielsen TT, Botker HE. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;**114**:40–47.
24. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, De Persio G, Beraldi M, Tommasone T, Mancone M, Nguyen BL, Agati L, Gheorghade M, Fedele F. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006;**92**:951–957.
25. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:244–252.
26. Ozaki Y, Nomura M, Nakayama T, Ogata T, Nakayasu K, Nakaya Y, Ito S. Effects of thrombus suction therapy on myocardial blood flow disorders in males with acute inferior myocardial infarction. *J Med Invest* 2006;**53**:167–173.
27. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008;**358**:557–567.
28. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K, Kawano S, Katsuki T, Kimura K, Suzuki T, Yamashita T, Takizawa A, Misuni K, Hashimoto H, Ishiki T, VAMPIRE Investigators. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Report of the VAMPIRE (VAcuum aspiration thrombus REmoval) Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008;**1**:424–431.
29. Chevalier B, Gilard M, Lang I, Commeau P, Roosen J, Hanssen M, Lefevre T, Carrié D, Bartorelli A, Montalescot G, Parikh K. Systematic primary aspiration in acute myocardial percutaneous intervention: a multicentre randomised controlled trial of the export aspiration catheter. *EuroIntervention* 2008;**4**:222–228.
30. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone L, Francone M, Di Roma A, Benedetti G, Conti G, Fedele F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:309–315.
31. Noel B, Morice MC, Lefevre T, Garot P, Tavoraro O, Louvard Y, Dumas P. Thrombus aspiration in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circulation* 2005;**112** (Suppl. II):S19.
32. Dudek D. Polish-Italian-Hungarian Randomized Thrombectomy Trial. PHIRATE trial. Expert slide presentation from Late Breaking Clinical Trials, TCT. 2007.
33. Higgins JPT, Green S. Cochrane Reviewers' Handbook 5.0.0. Available at <http://www.cochrane-handbook.org>.
34. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;**315**:629–634.
35. Svilaas T, van der Horst IC, Zijlstra F. Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) study design. *Am Heart J* 2006;**151**:597.e1–597.e7.
36. Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *J Am Med Assoc* 1995;**274**:830–836.
37. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81–106.
38. Olsson G, Wikstrand J, Warnold I, Manger Cats V, McBoyle D, Herlitz J, Hjalmarson A, Sonneck EH. Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: pooled results from five double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 1992;**13**:28–32.
39. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver W, Granger C, Simes RJ, PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;**145**:47–57.
40. Spaulding C, Daemen J, Boersma E, Cutlip DE, Serruys PW. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;**356**:989–997.
41. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellermann I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Silber S, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;**29**:2909–2945.