

# ВЫБОР АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

\*Д.В. Тепляков – зав.отд. РХМДил  
А.З. Тхагапсов – врач рентген-хирург  
Е.М. Назаров – врач рентген-хирург  
В.Х. Пилтакян – врач рентген-хирург  
А.В. Волков – врач рентген-хирург

ГБУЗ «Городская Покровская больница»  
199106 Россия, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, 85

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- острый коронарный синдром
- чрескожное коронарное вмешательство
- больной старческого возраста
- антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия

## РЕЗЮМЕ:

**Цель:** рассмотреть эффективность комплексной профилактики кровотечений у больных старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС), получающих комбинированную антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапии при выполнении чрескожных вмешательств (ЧКВ).

**Материалы методы:** в период с январь по 2011 по 2015 гг. в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» выполнено 1435 ЧКВ у больных с ОКС, доля пациентов старше 80 лет составила более 9 %. С целью снижения риска кровотечений использовались: трансрадиальный доступ, сокращение времени инфузии эптифибатид, использование бивалирудина, интраоперационный контроль активированного времени свертывания.

**Результаты:** показано снижение количества значимых кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечений, требовавших гемотрансфузии на 0, 25% в раннем послеоперационном периоде

**Выводы:** снижение риска кровотечений, позволяет увеличить эффективность проведенного лечения пациентов, подвергающихся ЧКВ.

## THE CHOICE OF ANTIPLATELET AND ANTITHROMBOTIC THERAPY IN AN ELDERLY PATIENT PRESENTING WITH STEMI DURING PRIMARY PCI (CASE REPORT)

\*Teplyakov D. V. – MD  
Tkha gapsov A. Z. – MD  
Nazarov E. M. – MD  
Piltakyan V. K. – MD  
Volkov A. V. – MD

GBUZ "Pokrovskaya City Hospital"  
Department of Roentgen-Endovascular Diagnosis and Treatment  
85, Bolshoi Prospekt, Vasilevskiy Ostrov, St.Petersburg,Russian Federation, 199106

## KEY-WORDS:

- acute coronary syndrome
- percutaneous coronary intervention
- elderly patients
- antiplatelet and antithrombotic therapy

## ABSTRACT:

**Aim:** was to review the efficiency of complex methods of bleeding prevention in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) receiving combined anticoagulant and antiplatelet therapy during percutaneous coronary interventions (PCI).

**Materials and methods:** between January of 2011 to 2015 in «Pokrovskaya City Hospital» of St. Petersburg, 1435 PCI were performed in patients with ACS, the percentage of patients older than 80 years was more than 9%. To reduce bleeding risk we used: transradial access, diminished time of eptifibatide infusion, bivalirudin, intraoperative control of activated clotting time (ACT).

**Results:** significant decrease of bleeding episodes in patients with high risk of bleeding requiring transfusion at 0, 25% in the early postoperative period was shown.

**Conclusions:** the reduction of the bleeding risk will increase management efficiency among patients undergoing PCI.

**Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частым диагнозом и причиной смерти у лиц старческого возраста. В США 85% смертей происходит у больных старше 65 лет [1], кроме того, смертность от острого инфаркта миокарда у лиц старше 85 лет в 3 раза выше, чем у больных моложе 65 лет [2]. Поражение коронарных артерий у этой группы больных часто является многососудистым и так же часто сочетается с артериальной гипертензией, симптомами сердечной недостаточности, нарушениями ритма и проводимости, нарушением функции почек, хронической анемии и церебро-васкулярной недостаточности. Применение тромболитических препаратов у больных старше 75 лет и острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST сопровождается увеличением риска значимых кровотечений, разрыва миокарда до 2% и интракраниального кровоизлияния до 1,4% [3], а по данным регистра NRM1-2 интракраниальное кровоизлияние наблюдалось в 2,5% случаев [4]. У больных 76-84 лет использование тромболитических препаратов привело к статистически значимому увеличению относительного риска смерти на 38 % по сравнению с консервативным лечением ОИМ [5]. Чрескожное коронарное вмешательство фактически является единственным способом восстановления перфузии миокарда при развитии ОКС с подъемом ST у больных старческого возраста, из-за меньшего количества осложнений по сравнению с тромболитической терапией. Однако выполнение коронарного стентирования сопровождается использованием антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов, которые предотвращают тромбоз стента и рецидивирование ИМ, но при этом одновременно увеличивают риск развития значимого кровотечения. В обзоре неблагоприятных событий, опубликованном FDA, отмечается увеличение риска кровотечений при увеличении возраста больного с

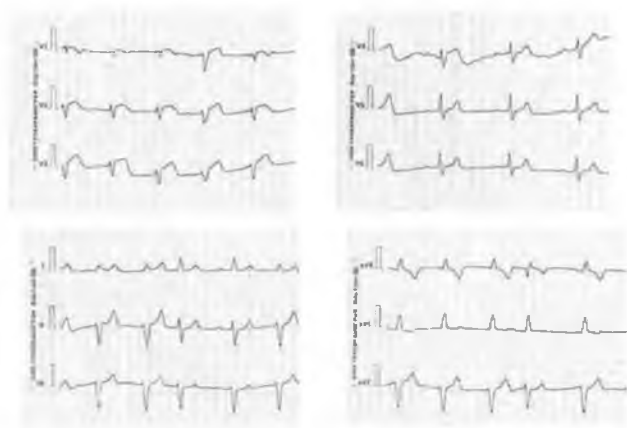
ОКС и при использовании как тромболических препаратов, так и при назначении аспирина или блокаторов гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa. При оценке смертей в группе больных со средним возрастом 69 лет было обнаружено частое развитие кровотечений с интракраниальной локализацией [6].

В период с января по 2011 по 2015 гг. в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» выполнено 1435 ЧКВ у больных с ОКС, доля пациентов старше 80 лет составила более 9 %. С целью снижения риска кровотечений использовались: трансрадиальный доступ, сокращение времени инфузии эптифибатида, использование бивалирудина, интраоперационный контроль активированного времени свертывания. Приведем клинический пример:

Больная Р., 91 год, госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» 3 октября 2014 г. в 23:00 (через 3 часа от начала заболевания) с диагнозом: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST.

Ангиозные боли появились в 20:00 и были купированы наркотическими анальгетиками бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе. При поступлении предъявляла жалобы на слабость. В течение длительного времени – артериальная гипертензия и стенокардия напряжения 3 функционального класса. Принимала гипотензивные препараты, ацетилсалициловую кислоту и нитроглицерин.

Данные ЭКГ представлены на **рисунке 1**. Клинический анализ крови: гемоглобин 116 г/л, гематокрит – 34%, эритроциты –  $3,7 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $8,5 \cdot 10^9/л$ . Креатинин – 0,112 ммоль/л. Клиренс креатинина – 26,4 мл/мин. Тропонин I-0 нг/л. Риск значимого кровотечения по шкале Crusade – 19,5%. В отделении инфарктной реанимации была начата антитромбоцитарная терапия: ацетилсалициловая кислота – 100 мг, тикагрелол – 180 мг.



**Рис. 1.** ЭКГ при поступлении: синусовый ритм в 1 минуту, предсердная экстрасистолия. АВ блокада I степени, БПВР/ЛНПГ. Подъем сегмента STV1-V4, I, aVL.



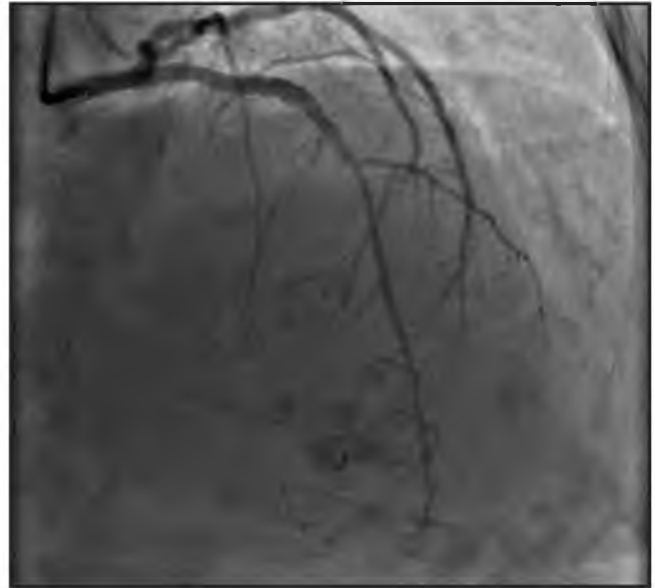
**Рис. 2.** Правая коронарная артерия.



**Рис. 3.** Субокклюзия ПМЖВ в проксимальной трети.

В 23:50 больная поступила в отделение РХМДиЛ. Выполнена пункция и катетеризация a. radialis. Коронароангиография: правый тип коронарного кровоснабжения. Ствол ЛКА – без особенностей. ПМЖВ – выраженный кальциноз, субокклюзия с признаками тромбоза на границе проксимальной и средней трети артерии (**рис. 2**). ОВ – без гемодинамически значимого стенозирования. ПКА – хроническая окклюзия в проксимальной трети, ретроградное коллатеральное заполнение периферии из бассейна ЛКА (**рис. 3**). Крайне высокий риск развития кровотечения (19,5% по шкале Crusade), наличие тромботического субстрата в ПМЖВ и незначительный промежуток времени между приемом тикагрелора и началом ЧКВ обусловил выбор быстродействующих препаратов с контролируемой продолжительностью действия. Были использованы эптифибатид и бивалирудин. В области субокклюзии ПМЖВ последовательно выполнена баллонная ангиопластика катетером 2,0×20 мм, имплантирован стент без лекарственного покрытия 3,5×28 мм давлением 12 атмосфер, выполнена постдилатация проксимальной части стента баллонным катетером 3,5×12 мм давлением 22 атмосферы. Ангиографический результат удовлетворительный: остаточный стеноз – <10%, эпикардиальный кровоток – 3 степени по шкале TIMI, перфузия миокарда – 2–3 степени по шкале MBG (**рис. 4**).

5 октября, в 16:20, через 41 час после поступления, у пациентки развилась пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии, купированный электро-импульсной терапией 270 Дж. Восстановлен синусовый ритм с частотой 130 в 1 минуту и полная атрио-вентрикулярная блокада с замещающим идиовентрикулярным ритмом 25–28 в минуту, сопровождающаяся артериальной гипотензией 70/40 мм Hg. Начата инфузия дофамина



**Рис. 4.** Результат после стентирования ПМЖВ.

10 мкг/кг/минуту и временная эндокардиальная стимуляция в режиме VVI. В связи с сохраняющейся на фоне инфузии дофамина и кристаллоидных растворов артериальной гипотензией, начата внутриаортальная баллонная контрпульсация в режиме 1:1. По данным контрольной коронарографии исключен тромбоз стента. По данным ЭхоКГ от 6 октября выявлено: гипо – акинезия передне-перегородочной области, снижение фракции выброса ЛЖ до 44%. Временная эндокардиальная стимуляция и внутриаортальная баллонная контрпульсация прекращены через 2-е суток. Больная выписана 22 октября, на 19 сутки госпитализации, в удовлетворительном состоянии.

### Обсуждение

Выбор антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов и режима их дозирования, при выполнении первичного ЧКВ у больных старческого возраста, остается сложным из-за необходимости избежать как ишемических осложнений, так и кровотечений, особенно – интракраниальной локализации. В представленном клиническом случае, у больной 91 года, ОИМ развился на фоне постоянного приема ацетилсалициловой кислоты, что может свидетельствовать о наличии толерантности к ее действию. Такой сценарий развития ОКС является одним из факторов риска, выявленных в исследовании TIMI, и используется в одноименной шкале оценки прогноза. Основанием к усилению антитромбоцитарной терапии и использованию блокатора рецепторов IIb/IIIa эптифибатида так же послужили наличие тромботических изменений в коронарной артерии, а также прием тикагрелора менее чем за 1 час до вмешательства.

Стандартно, после введения болюсной дозы эптифи-

батида 180 мкг/кг, проводится инфузия препарата 2 мкг/кг/мин продолжительностью от 12 до 96 часов [7]. Однако, эффективность схемы с такой продолжительной инфузией была доказана в клинических исследованиях, проводившихся в 90-е годы, до применения эффективных пероральных препаратов. Использование клопидогреля и тикагрелора у больных с ОКС уменьшило значимость профилактики ишемических осложнений блокаторами рецепторов IIb/IIIa при сохранении повышенного риска кровотечений и последовательному сокращению показаний к тройной анти-тромбоцитарной терапии. Тем не менее, вероятность развития значимого кровотечения может быть снижена. Наиболее значимым способом является использование трансрадиального доступа. Несмотря на то, что кровотечения из места пункции артерии составляют около 50% от общего количества, катетеризация лучевой артерии позволяет полностью исключить вероятность забрюшинного кровотечения и характеризуется легким контролем гемостаза. Так же риск кровотечения уменьшается при сокращении времени инфузии блокатора рецепторов IIb/IIIa эптифибатида. В исследовании Brief – PCI у 312 больных с инфузией эптифибатида, длившейся менее 2 часов, большие кровотечения развились в 1% случаев, а у 312 больных с 18 – часовой инфузией – в 4% [8]. После введения стандартной болюсной дозы эптифибатида (180 мкг/кг) была продолжена внутривенная инфузия препарата 1 мкг/кг/мин (половина стандартной дозы используется у больных со сниженным клиренсом креатинина) до окончания процедуры. Бивалирудин использовался стандартно: болюсная доза 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,4 мг/кг/час во время вмешательства и снижением дозы препарата до 0,25 мг/кг/час в течение 4 часов. Частоту кровотечений эффективно снижает использование бивалирудина, как средства антикоагулянтной терапии. Бивалирудин, прямой ингибитор тромбина, имеет ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином - короткий период полураспада, независимость терапевтического эффекта от ко-фактора антитромбина III, блокирование свободного и связанного тромбина. Бивалирудин не вызывает развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении и во время инфузии препарата не требуется лабораторный контроль. Снижение риска кровотечений при использовании бивалирудина на 40–50% по сравнению с комбинацией

гепарин + блокатор рецепторов IIb/IIIa выявлено в ряде клинических исследований. В исследовании ProtectTIMI 30 значимое снижение количества кровотечений отмечен при назначении гепарина в низкой дозе – 50 U/кг [9]. Bertrand O. [10] высокий профиль безопасности бивалирудина также был показан при анализе данных 1,522,935 больных в регистре Cath PCI [11]. В исследовании HORIZONS – AMI, при выполнении первичного ЧКВ у больных с острым инфарктом миокарда, терапия бивалирудином была ассоциирована со снижением риска кровотечения до 5,8% vs 9,2%, сердечно-сосудистой смертности 2,1% vs 3,8 и смертности от всех причин 3,5% vs 4,8% в срок до 3-х лет по сравнению с контрольной группой, получавшей терапию блокатором рецепторов IIb/IIIa и нефракционированным гепарином, но сопровождалась некоторым увеличением риска острого тромбоза стента [12, 13]. Сочетанная терапия эптифибатидом и бивалирудином изучалась в исследованиях REPLACE – 2 и ACUITY и не показала лучших результатов по сравнению с моно-терапией бивалирудином, поэтому рекомендуется только при массивном тромбозе или развитии осложнений – синдрома Slowflow /No-Reflow. Однако, коронарные вмешательства в этих исследованиях проводились с использованием феморального доступа и длительностью инфузии эптифибатида более 12 часов [13–16], поэтому применение трансрадиального доступа и кратковременная инфузия эптифибатида возвращает интерес к использованию комбинации блокатора рецепторов IIb/IIIa и бивалирудина.

## Заключение

Комбинированная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия при первичном ЧКВ предотвращает развитие ишемических осложнений, однако является самостоятельным фактором риска развития значимого кровотечения и предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности во время госпитализации и в долгосрочном периоде. Особенно важна профилактика кровотечений у больных старческого возраста и должна включать все доступные способы: использование трансрадиального доступа, интраоперационный контроль активированного времени свертываемости крови (ACT), применение бивалирудина, сокращение продолжительности инфузии эптифибатида. ■

## Список литературы / References

1. Biostatistical Fact Sheet: Older Americans and Cardiovascular Diseases. Chicago, AHA, 1998.
2. Rich M.W. et al. PRICE-2 Investigators. *Am. J. Geriatr. Cardiol.* 2003;12(5):307–18, 327.
3. Angeja B., Rundle A., Death or nonfatal stroke in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Card.* 2001 Mar 1;87(5):627–30.
4. Tiefenbrunn A.J. et al. A report from the NRM1 -2. *J. Am. Coll. Card.* 1998;31: 1240.
5. Thiemann D.R., Coresh J., et al.: Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with MI who are older than 75 years. *Circulation.* 2000;101: 2239.
6. Brown D. Deaths associated with platelet glycoprotein IIb/IIIa treatment. *Heart.* 2003 May;89(5): 535–7.
7. ESPRIT Investigators. *Lancet.* 2000;356:2037–44
8. Fung et al. The Brief-PCI Trial. *JACC* 53: 2009: 837–45.
9. Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A., et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI 30 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47:2364–73.
10. Bertrand O.F. Meta-Analysis Comparing Bivalirudin Versus Heparin Monotherapy on Ischemic and Bleeding Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110:599–606.
11. Marso S.P., Amin A.P. Association between of bleeding avoidance strategies and risk of bleeding among patients undergoing PCI. *JAMA.* 2010 2; 303 (21): 2156–64.
12. Mehran R., Lansky A.J., Witzenbichler B., et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomized controlled trial. *Lancet.* 2009; 374:1149–59.
13. Reduction in Cardiac Mortality With Bivalirudin in Patients With and Without Major Bleeding. Gregg W. Stone et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:15–20.
14. Michael Lincoff A., John A. Bittl. Bivalirudin and Provisional Glycoprotein IIb/IIIa Blockade Compared With Heparin and Planned Glycoprotein IIb/IIIa Blockade During Percutaneous Coronary Intervention. REPLACE-2 Randomized Trial. *JAMA.* 2003 February; 289: 19.
15. Stone G.W., White H.D., Ohman E.M., et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet.* 2007; 369:907–19.
16. Лопотовский П.Ю., Пархоменко М.В., Ларин А.Г., Коробенин А.Ю. Применение Бивалирудина В Клинической Практике. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2012 (6) #4: 79–88.  
Lopotovskiy P.Yu., Parkhomenko M.V., Larin A.G., Korobenin A.Yu. Primenenie bivalirudina v klinicheskoi praktike. [The use of bivalirudin in clinical practice.] *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologia.* 2012 (6) #4: 79–88 [in Russ].