

ПРИМЕНЕНИЕ БИВАЛИРУДИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

П.Ю. Лопотовский – к.м.н., вед. н.с. отд. РХМДиЛ
М.В. Пархоменко – зав. каб. РХМДиЛ
А.Г. Ларин – м.н.с. отд. РХМДиЛ
А.Ю. Коробенин – врач отд. РХМДиЛ

*НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
г. Москва, Россия
129010 г. Москва, Россия, пл. Большая Сухаревская, 3*

Одной из важных задач, в настоящее время стоящей перед интервенционной кардиологией, является правильное медикаментозное обеспечение выполненной процедуры. Это в первую очередь препараты, предотвращающие тромбоз стента – антикоагулянты и дезагреганты. Их ассортимент, представленный на рынке, постоянно растет, и в связи с этим, необходимо иметь четкие представления об их свойствах.

В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных относительно недавно появившемуся и, к сожалению, пока мало используемому в России препарату Ангиокс (бивалирудин), который, как показывают исследования, по сравнению с давно применяемыми препаратами не менее эффективен, но более безопасен.

Ключевые слова: острый тромбоз стента, кровотечение, Ангиокс (бивалирудин).

THE USE OF BIVALIRUDINI IN CLINICAL PRACTICE

Lopotovskiy P. Yu. – MD, PhD, researcher
Parkhomenko M.V. – MD
Larin A.G. – MD, researcher
Korobenin A.Yu. – MD

*Sklifosovskiy Research Institute
of Emergency Care, Moscow, Russia
129010, Bolshaya Sukharevskaya, 3, Moscow, Russia*

One of the most significant problems in interventional cardiology is a correct drug-support after held procedure. First of all it is the prevention of stent thrombosis – application of anticoagulants and antiaggregants. The variety of these drugs on sale constantly grows – that leads to have clear ideas of their properties.

Article presents the review of clinical researches devoted to the recently appeared and early not used in Russia, drug Angioks (Bivalirudin), which has the same efficiency as well-known drugs, but is more safe.

Keywords: acute stent thrombosis, bleeding, Angioks (bivalirudin).

Введение

Количество проводимых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) ежегодно увеличивается, совершенствуются методики и применяемые материалы, улучшаются конструкции стентов и методы визуализации. Но вместе с ростом количества выполненных ЧКВ растет и абсолютное количество осложнений, связанных с ними, такие как острый тромбоз стента и кровотечение, вызванное назначением больших доз ангиокоагулянтов и дезагрегантов. В связи с этим большое внимание уделяется вновь появившимся препаратам, которые могли бы эффективно предотвращать острый тромбоз, не увеличивая при этом частоту и тяжесть кровотечений. Один из таких препаратов является Ангиокс.

Ангиокс (бивалирудин) – синтетический полипептид, селективный прямой ингибитор тромбина. Связывание бивалирудина с тромбином, а следовательно, и угнетение его активности обратимое, поскольку тромбин медленно расщепляет бивалирудин, что приводит к восстановлению функции активного участка тромбина. Поэтому вначале бивалирудин действует как полный неконкурентный ингибитор тромбина, однако со временем становится конкурентным ингибитором, способным вначале ингибировать взаимодействие молекул тромбина с другими субстанциями сгустка и при необходимости ингибировать процесс коагуляции. Исследования *in vitro* показали, что бивалирудин ингибирует как растворимый (свободный), так и связанный со сгустком фибрина тромбин [1]. Бивалирудин сохраняет активность и не нейтрализуется под влиянием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, и, в отличие от гепаринов, Ангиокс (бивалирудин) не вызывает активации тромбоцитов [2].

Впервые препарат был разрешен к применению в Новой Зеландии в 1999 г., затем в США в 2000 г., в Европе в 2004 г. Сейчас Ангиокс применяется в 40 странах. В России регистрационное удостоверение на Ангиокс подписано 20 августа 2010 г.

За время разработки и существования препарата в клинических исследованиях с ним приняли участие более 40 тыс. пациентов в разных странах мира. В ранних исследованиях I–II фазы были установлены оптимальные дозы, режим введения, фармакологические свойства молекулы и безопасность [3]. Так, наиболее частыми побочными эффектами II фазы были боль в спине, тошнота, головная боль, гипотензия. Менее 10% испытуемых отмечали бессоницу, повышение АД, рвоту, снижение аппетита, диспепсию, брадикардию, боль в области живота, лихорадку, нервозность, боль в области таза. Частота этих нежелательных явлений не была выше, чем в группе сравнения, которая получала

гепарин [4]. Не было получено никаких данных, свидетельствующих о возможном влиянии на репродуктивную функцию, о тератогенности, мутагенности и активации иммунного ответа на введение бивалирудина. Также не было отмечено случаев возникновения ассоциированной с бивалирудином тромбоцитопении [5].

Клинические исследования III фазы можно разделить на следующие 3 группы:

- при нестабильной стенокардии (ОКС без подъема сегмента ST);
- при остром инфаркте миокарда (ОКС с подъемом сегмента ST);
- при тромбоцитопениях.

Исследования бивалирудина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильной стенокардией).

Исследование **HAS/BAT (the Bivalirudin Angioplasty Trial)** – первое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности бивалирудина и нефракционированного гепарина (НФГ) при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) у пациентов с нестабильной или постинфарктной стенокардией включало 4312 пациентов и проводилось в 1993–1994 гг. Исследователи установили следующую комбинированную первичную конечную точку: госпитальная смертность, внезапно возникшая окклюзия сосуда, быстрое ухудшение сердечной деятельности, потребовавшее срочного аорто-коронарного шунтирования и/или внутриаортальной баллоной контрапульсации (ВАБК), повторное ЧКВ.

По результатам исследования не выявили достоверной разницы в комбинированной конечной точке между группами бивалирудина и НФГ (11,4% и 12,2% соответственно). Однако в группе бивалирудина было достоверно меньше случаев кровотечения – 3,8% в сравнении с группой гепарина – 9,8% ($p < 0,001$) [6]. Последующий анализ данных, выполненный по другому принципу, подтвердил это и установил, что бивалирудин был, по крайней мере, так же эффективен, как НФГ в предотвращении смерти, инфаркта миокарда или необходимости выполнения повторной реваскуляризации в последующие 7, 90 и 180 дней (6,2% и 7,9% соответственно). В то же время было продемонстрировано достоверное различие между группами по количеству случаев больших кровотечений: в группе бивалирудина – 3,5%, в группе гепарина – 9,3%, $p < 0,001$ [7].

Это позволило сделать первые выводы о том, что использование бивалирудина снижает риск ишемических осложнений и кровотечений.

Исследование **CACHET (The Comparison of Abciximab Complications with Hirulong for Ischemic Events Trial)**. Пилотное рандомизированное исследование, 268 пациентов, 1999–2001 гг. [8]. Первое исследование эффективности и безопасности бивалирудина в сочетании с абциксимабом или в монотерапии при сопоставлении с тем же режимом использования низкой дозы гепарина у пациентов, подвергаемых коронароангиопластике (стентированию). Пациенты группы бивалирудина были последовательно рандомизированы на 3 подгруппы:

А – бивалирудин (болюс 1 мг/кг, инфузия 2,5 мг/кг/час – 4 часа) в сочетании с абциксимабом;
В – бивалирудин (болюс 0,5 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час в течение процедуры) в сочетании с предварительным введением абциксимаба;

С – бивалирудин (болюс 0,75 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час в течение процедуры) в сочетании с предварительным введением абциксимаба.

Абциксимаб был необходим в качестве премедикации у 24% пациентов подгрупп В и С бивалирудина. Была принята комбинированная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, большое кровотечение.

В течение 7 дней конечная точка была достигнута в 3,3% случаев в группе бивалирудина подгруппы А, в 5,9% – подгруппы В, в 0% – подгруппы С и в 10,6% в группе гепарина в сочетании с абциксимабом ($p=0,018$ для объединенной группы бивалирудина в сравнении с группой гепарина).

Были сделаны выводы: бивалирудин в комбинации с абциксимабом может быть, как минимум так же безопасен и эффективен, как сочетание низкой дозы гепарина с абциксимабом при проведении ЧКВ.

Исследование **REPLACE (The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events)** – рандомизированное двойное-слепое контролируемое многоцентровое исследование, включало 6002 пациентов и проводилось в 2001–2002 гг. [9]. Оно включало 2 фазы – REPLACE-1 и REPLACE-2. Исследование выполнялось на пациентах подвергавшихся первичной или выборочной процедуре ЧКВ. Из них 85% были стентированы и предварительно принимали клопидогрель. REPLACE-1 (2000 г.) – пилотное исследование, которое показало, что использование бивалирудина во время ЧКВ уменьшает частоту случаев ишемии и кровотечений. По результатам этого исследования было принято решение о проведении второй фазы.

Исследование REPLACE-2 было призвано сравнить эффективность бивалирудина в сочетании с предварительным введением ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa с эффективностью комбинации

гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в снижении ишемических и геморрагических осложнений в периоперационном периоде. Пациенты рандомизировались либо на внутривенное получение бивалирудина (болюс 0,75 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час в течение процедуры) с предшествующим вмешательству введением абциксимаба (Reo-pro) или эптифибатида (Integrilin) по необходимости ($n=2994$), либо на введение гепарина (болюс 65 ЕД/кг) в комбинации с абциксимабом или эптифибатином ($n=3008$). Обе группы получали аспирин и тиенопирин в течение 30 суток после выполнения вмешательства.

Комбинированная первичная конечная точка – любое из перечисленного в течение 30 дней: смерть, острый инфаркт миокарда, срочная повторная реваскуляризация, большое кровотечение на госпитальном этапе.

Комбинированная вторичная конечная точка – любое из перечисленного в течение 30 дней: смерть, острый инфаркт миокарда, срочная повторная реваскуляризация.

Результаты: введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в группе бивалирудина было выполнено в 7,2% случаев. Различия в достижении первичной конечной точки в группе бивалирудина и гепарина не были достоверны и составили 9,2% и 10,0% соответственно ($p=0,32$). Вторичная комбинированная конечная точка была достигнута у 7,6% испытуемых в группе бивалирудина и у 7,1% в группе гепарина, различия также были недостоверны ($p=0,4$). Частота развития больших госпитальных кровотечений в группе бивалирудина была достоверно ниже (2,4%), чем в группе гепарина (4,1%), $p<0,001$.

В результате исследования были сделаны выводы: бивалирудин с предшествующей блокадой IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов статистически не уступает комбинации гепарина с ингибиторами IIb/IIIa ГП-рецепторов в способности снижать частоту возникновения острой ишемии миокарда при использовании во время процедуры ЧКВ, а также ассоциирован с меньшим риском кровотечений.

Исследование **PROTECT-TIMI-30** – рандомизированное контролируемое исследование, которое включало 857 пациентов, проводилось в 2004 г. [10]. В нем оценивалось влияние блокатора IIb/IIIa гликопротеинов (эптифибатида) в комбинации с непрямыми ингибиторами тромбина (нефракционированный и низкомолекулярный гепарин) в сравнении с монотерапией прямым ингибитором тромбина (бивалирудин) у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ, подвергнутых ЧКВ на постинтервенционные

осложнения (микрососудистую дисфункцию, ишемию и воспаление). Пациентов разделили на 3 группы: эптифибатид+сниженная доза нефракционированного гепарина (n=298), эптифибатид+эноксапарин в уменьшенной дозировке (n=275) и группа бивалирудина (n=284).

Первичная конечная точка: постинтервенционный резерв кровотока (flow reserve).

Результаты: выполненная у 754 пациентов постинтервенционная ангиография позволила определить, что коронарный flow reserve был достоверно выше в группе бивалирудина, чем в группе эптифибатида (1,43 и 1,33 соответственно, $p=0,036$). Тромболизис при инфаркте миокарда (TIMI) и уровень миокардиальной перфузии чаще был более нормальным при использовании эптифибатида (57,9% против 50,9%, $p=0,048$). Холтеровское мониторирование, продолженное после процедуры ЧКВ, показало, что длительность ишемии у пациентов группы бивалирудина была достоверно больше, чем в группе эптифибатида (169 и 36 минут соответственно, $p=0,013$), но биомаркеры ишемии, некроза и воспаления достоверных различий между группами не выявили. Также не было достоверной разницы по частоте больших кровотечений: 0,7% – эптифибатид, 0% – бивалирудин. Однако частота малых кровотечений и гемотрансфузий в группе эптифибатида была достоверно выше, чем у пациентов, получавших бивалирудин (2,5% против 0,4%, $p=0,027$ и 4,4% против 0,4%, $p<0,001$, соответственно).

Выводы: у пациентов среднего и высокого риска с острым коронарным синдромом, перенесших ЧКВ, коронарный резерв кровотока был выше, если использовался бивалирудин. Эптифибатид позволял снизить относительно бивалирудина длительность ишемии в послеоперационном периоде, что, впрочем, не перешло в различия показателей биохимических маркеров воспаления и ишемического некроза.

Исследование **ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY)** – проспективное рандомизированное слепое контролируемое исследование включало, 13819 пациентов и проводилось в 2003–2005 гг. [11].

Основной целью данного исследования стало изучение влияния бивалирудина на исходы острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в течение 1-го года у пациентов, подвергнутых ЧКВ. Эффективность и безопасность бивалирудина оценивали в сравнении с режимами, в которых использовали нефракционированный или низкомолекулярный гепарин в сочетании с ингибиторами IIb/IIIa-рецепторов. Пациенты были разделены на 3 группы сравнения:

- НФГ (в/в болюс 60 ЕД/кг, инфузия в/в 12 ЕД/кг/час) / эноксапарин (1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки до начала вмешательства и дополнительно 0,3-0,75 мг/кг в/в струйно в начале процедуры) в комбинации GP IIb/IIIa ингибиторами (n=2561);
- бивалирудин (внутривенный болюс 0,1 мг/кг, затем внутривенно капельно со скоростью 0,25 мг/кг/час, перед началом процедуры дополнительно в/в струйно вводили 0,5 мг/кг, а скорость введения повышали до 1,75 мг/кг на весь период вмешательства) в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами (n=2609);
- бивалирудин (та же схема дозирования) в монотерапии (n=2619).

В соответствии с рекомендациями если назначение ингибиторов GP IIb/IIIa начиналось до ЧКВ, то выбирали либо эптифибатид, либо тирофибан. Если данная группа средств назначалась непосредственно во время ЧКВ, то это был либо абциксимаб, либо эптифибатид. В качестве адъювантной терапии назначались аспирин и клопидогрель. Комбинированная первичная конечная точка (композиционная ишемия) анализировалась на 30-й день и через 1 год после вмешательства: смерть, инфаркт миокарда, срочная реваскуляризация из-за ишемии. Кроме того, оценивалась частота развития больших кровотечений.

Исследование ACUITY продемонстрировало отсутствие различий по достижению первичной конечной точки (композиционная ишемия) между группами гепарина, бивалирудина в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами и группой монотерапии бивалирудином через 1 год (17,8%, 19,4% и 19,2% соответственно, $p=NS$). Не было различий между группами и по смертности к концу года (3,2%, 3,3% и 3,1% соответственно, $p=NS$). Сходный результат был получен и на 30-й день исследования. При этом в группах бивалирудина было несколько больше пациентов с сахарным диабетом и более высоким риском по шкале TIMI.

В группе гепарина частота больших кровотечений составила 7%, что было достоверно больше 4% в группе бивалирудина ($p<0,0001$). Важной находкой было доказательство того, что кровотечение является независимым предиктором высокого риска 30-и дневной смертности у таких пациентов.

Все это позволило сделать выводы: у пациентов среднего и высокого риска с ОКС, подвергаемых ЧКВ, монотерапия бивалирудином ведет к значительно меньшему количеству кровотечений в течение 30 дней и сопоставима по влиянию на ишемию и смертность с подходом, использующим нефракционированный гепарин или эноксапарин

в комбинации с ингибиторами IIb/IIIa. Эти результаты были сходными во всех подгруппах исследования независимо от риска пациента, предшествующей антитромботической терапии или времени назначения клопидогреля. Таким образом, в сочетании с достоверным снижением 30-дневного риска кровотечений бивалирудин становится более предпочтительным при выборе антитромботического средства, чем нефракционированный гепарин или эноксапарин в комбинации с GP IIb/IIIa ингибиторами, для больных ОКС среднего и высокого риска, подвергаемых коронарной ангиопластике.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование **ISAR-REACT 4** [12] было принято с целью проверки предположения, что сочетание абциксимаба и гепарина может к 30-му дню превзойти бивалирудин в отношении достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, большой повторный инфаркт миокарда, срочная повторная реваскуляризация артерии, большое кровотечение). В исследование были включены 1721 пациент, предварительно получившие нагрузочную дозу клопидогреля – 600 мг, которых рандомизировали на 2 группы: основную (861 пациент получали НФГ + абциксимаб) и конт-рольную (860 пациентов получали монотерапию бивалирудином). Результаты, полученные на 30-й день наблюдения, не подтвердили достоверных различий по частоте развития неблагоприятных событий между группами, но свидетельствовали о снижении частоты развития серьезных геморрагических осложнений при применении бивалирудина на 56%. Исследования бивалирудина у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ).

Исследование **HORIZONS-AMI (the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)**.

Проспективное рандомизированное открытое многоцентровое контролируемое сравнительное исследование включало 3602 пациента и проводилось в 2005–2007 гг. [13].

Ему предшествовал пилотный трайл BIAMI (2004–2005 гг.), но HORIZONS-AMI – первое крупное исследование эффективности и безопасности бивалирудина у пациентов с острым инфарктом миокарда, в отношении которых была выбрана интервенционная стратегия реперфузии с помощью чрескожного коронарного вмешательства. Пациенты были разделены на 2 равные группы – гепарин+ингибиторы IIb/IIIa (n=1802) или бивалирудин в монотерапии (n=1800). Гепарин вводился болюсно в дозе 60 ЕД/кг с последующими болюсами до достижения активированного времени свер-

тывания 200–250 секунд. Бивалирудин вводился в виде болюса 0,75 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/час. Введение обоих препаратов прекращалось по завершении процедуры, за исключением отдельных случаев, в которых требовалось продолжение введения антикоагулянтов. Ингибитор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб или эптифибатид) вводился до начала процедуры ЧКВ у всех пациентов группы гепарина. В группе бивалирудина GP IIb/IIIa-ингибитор вводили по следующим показаниям: no-reflow или большой тромб в коронарной артерии после выполнения вмешательства. В качестве сопроводительной терапии использовали аспирин+клопидогрель или тиклопидин.

30-дневные первичные конечные точки:

- большое кровотечение (не связанное с АКШ, в том числе внутричерепное и внутриглазное кровоизлияние);
- комбинированная конечная точка – наступление любого из следующих событий: смерть, повторный инфаркт миокарда, экстренное ЧКВ, инсульт.

Результаты: по сравнению с гепарином в сочетании с ингибиторами GP IIb/IIIa бивалирудин в монотерапии снижал риск наступления большого сердечно-сосудистого события на 24% лучше (относительный риск 0,76), с достоверно меньшей частотой достижения этой конечной точки (9,2% и 12,1% соответственно, $p=0,005$). Риск развития острого тромбоза стента в течение 24 ч был немного выше в группе бивалирудина, но к 30-му дню достоверной разницы между группами по этому показателю не было. Сердечно-сосудистая смертность и летальность от любых причин на 30-й день среди пациентов, получавших бивалирудин в монотерапии, была соответственно на 38% и 34% достоверно ниже, чем в группе гепарина и GP IIb/IIIa ингибитора: (1,8% vs 3,1%, $OR=0,62$, $p=0,03$) и (2,1% vs 3,1%, $OR=0,66$, $p=0,047$). Риск развития большого кровотечения в группе бивалирудина был на 40% ниже ($OR=0,6$), чем в группе гепарин+GP IIb/IIIa ингибитор, а различия в частоте достижения этой конечной точки были достоверны ($p<0,001$) и составили 4,9% в группе бивалирудина и 8,3% в группе гепарина.

Исследование показало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергаемых ЧКВ, антитромботическая монотерапия бивалирудином не уступает комбинации гепарина с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa в эффективности, но превосходит по безопасности с достоверно меньшей частотой развития больших кровотечений и больших нежелательных сердечно-сосудистых событий в 30-дневный период.

Исследования бивалирудина у пациентов с тромбоцитопениями

До 5% пациентов, получающих гепарин, страдают от ятрогенной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) и от гепарин-индуцированной тромбоцитопении с тромботическим синдромом (ГИТТС). Первые сообщения о безопасности и эффективности использования бивалирудина у пациентов с ГИТ при ТЛБАП появились еще в 1995 г. в период ранних фаз исследования препарата.

Исследование **ATBAT** было выполнено как проспективное не сравнительное и оценивало эффективность и безопасность бивалирудина у пациентов с диагностированной ГИТ при проведении ЧКВ [14]. В данном испытании 52 пациента получали бивалирудин во время вмешательства и до 4 часов после него. Первичной конечной точкой было большое кровотечение до выписки. Исследователи не обнаружили ни одного случая большого кровотечения или усугубления тромбоцитопении у этих пациентов после коронарной интервенции. По результатам исследования бивалирудин получил класс доказательности I для назначения пациентам с ГИТ/ГИТТС при проведении интервенционных вмешательств.

Исследования влияния кровотечений, анемии и гемотрансфузий на прогноз для пациентов с острым коронарным синдромом

Наличие анемии у пациента с ОКС может не только быть предиктором развития большого кровотечения во время ЧКВ, но и увеличивать смертность. Ранние исследования свидетельствовали о том, что среди пациентов с анемией, направляемых на ЧКВ, наблюдалась более высокая госпитальная смертность, чаще случались комбинированные сердечно-сосудистые осложнения и был более высокий уровень миокардиальных биомаркеров после вмешательства. Распространенность таких геморрагических осложнений была изучена на более чем 9900 пациентах, перенесших ЧКВ. Исследователи ретроспективно оценивали результаты лечения и показатели активированного времени свертывания (АВС) у тех больных, у которых развивалось кровотечение или эпизод ишемии. Конечная точка (смерть, инфаркт миокарда или повторная реваскуляризация в течение 48 часов) не коррелировала с максимальной АВС, но была независимо ассоциирована с высокой дозой гепарина (> 5000 ЕД или до 90 ЕД/кг массы тела). Имелась достоверная линейная зависимость между АВС и частотой любых кровотечений.

Что касается применения бивалирудина, то его преимущества в отношении кровотечений могут быть особенно важны для тех групп больных, подвергаемых ЧКВ, у которых по данным различных

исследований, чаще всего выявляли анемию. Так, анемичные больные чаще всего были пожилыми, женского пола, сниженной массы тела, с нарушенной функцией почек, либо имели в анамнезе инфаркт миокарда и ЧКВ, либо имели ОКС на момент исследования. Кроме того, у пациентов с анемией был высокий риск смерти в течение 1 года, повышенный риск большого кровотечения и высокий трансфузионный риск по сравнению с пациентами без анемии, подвергнутых ЧКВ (4,3% и 1,5%; 4,9% и 2,8%; 3,6% и 0,7% соответственно). Однако не отмечалось увеличения частоты ишемических событий у пациентов с анемией (7,6 и 7,3%, p=NS). Ретроспективный анализ данных больших современных исследований выявил предикторы больших кровотечений и их влияние на 30-дневные исходы, включая смертность. Данное исследование показало, что пациенты, которые были рандомизированы в группу комбинации нефракционированного гепарина и ингибиторов GP IIb/IIIa, имели более высокую частоту больших кровотечений, чем те, что получали бивалирудин в монотерапии (5,7% и 3,0%, p<0,001). В дальнейшем у пациентов с большими кровотечениями отмечался значительно более высокий уровень 30-дневной смертности (7,3% против 1,2%, p<0,0001), комбинированной ишемии (23,1% против 6,8%, p<0,0001) и тромбоза стента (3,4% против 0,6%, p<0,0001). Важно, что у пациентов, имевших после ЧКВ большое кровотечение, частота летального исхода была более чем в 7 раз выше, чем у тех пациентов, которые избежали этого события (OR=7,55; дов. инт. 4,68-2,18; p<0,0001). Таким образом, большое кровотечение после ЧКВ было даже более сильным предиктором смерти, чем периперационный инфаркт.

Исходя из этого, предшествующая анемия и периперационное большое кровотечение, следующее за ЧКВ, являются мощными независимыми предвестниками смерти в краткосрочном периоде у пациентов с ОКС и инвазивной стратегией ведения. В связи с этим, представляется целесообразным направить развитие технологии интервенционного лечения таких больных в сторону снижения риска кровотечений.

Однако меньшая частота кровотечений при использовании бивалирудина, продемонстрированная во всех рандомизированных исследованиях, может не гарантировать сохранения этого преимущества при переходе на этот препарат с гепарина. Так, в нескольких исследованиях, где происходило переключение с нефракционированного гепарина на низкомолекулярный, отмечалось увеличение частоты больших кровотечений. Поэтому при решении вопроса о переключении пациента с гепарина на бивалирудин необходимо знать, как это повлияет

на изменение риска развития кровотечения. Ответу на этот вопрос и было посвящено исследование SWITCH.

Исследование **SWITCH** – проспективное многоцентровое открытое исследование, включающее 91 пациента, проведенное в 2005 г. [15].

В нем изучали влияние переключения с эноксапарина на бивалирудин больного с ОКС без подъема сегмента ST, подлежащего ЧКВ, на частоту развития кровотечений. Пациентов, получивших эноксапарин в количестве 1 и более дозы, в предшествующие 12 часов до интервенции, переводили на бивалирудин. Все пациенты были разделены на 3 временные категории: группа 1 – 0–4 ч после введения последней дозы эноксапарина; группа 2 – 4–8 часов; группа 3 – 8–12 часов. Первичная конечная точка – большое кровотечение.

По результатам исследования не было зафиксировано случаев смерти, острого инфаркта миокарда, срочной реваскуляризации, а также интракраниального или ретроперитонеального кровоизлияния. Общая частота больших кровотечений достоверно не различалась между группами (7,7%, $p=0,39$). Во время процедуры возник один инцидент развития острого не-Q инфаркта миокарда, не связанный с интервалом переключения с эноксапарина на бивалирудин.

Выводы исследования SWITCH: перевод пациентов с ОКС, подвергнутых ЧКВ, с эноксапарина на бивалирудин является клинически безопасным и не сопряжен с повышением риска развития больших кровотечений независимо от времени введения эноксапарина и достаточно безопасен, чтобы гарантировать возможность испытания на больших группах таких пациентов.

В настоящий момент бивалирудин рекомендован Американским кардиологическим колледжем (ACC) и Американской ассоциацией сердца (AHA) к использованию при нестабильной стенокардии, при остром инфаркте миокарда и при проведении

чрескожных коронарных вмешательств (2007 г.).

А исследования **EVOLUTION (On&Off Pump)**, **CHOOSE** и **APPROVE (2003-2005 гг.)** подтвердили возможность использования бивалирудина при выполнении операций реваскуляризации на открытом сердце (АКШ) и при интервенционных вмешательствах на периферических артериях [16].

Таким образом, обобщая данные вышеприведенных исследований, можно сказать, что бивалирудин в сравнении с нефракционированным гепарином, а также комбинации гепарина с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa не менее эффективен, но более безопасен.

Согласно последним обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с подъемом сегмента ST 2012, Ангиокс (бивалирудин) является препаратом выбора у пациентов с ОКС и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения кровотечений, а также снижения общей и СС смертности как в раннем послеоперационном (до 30 сут.), так и в отсроченном периодах (3 г.). Использование НФГ рекомендовано лишь в случаях невозможности использования препаратов Ангиокс (бивалирудин) или эноксапарина и фактически выводится из стандартов ведения пациентов с ОКС и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на второй план.

В рекомендациях 2012 г. также отмечено, что класс доказательности применения бивалирудина (Ангиокса) самый высокий – 1-й, подтвержденный проведенным рандомизированным исследованием **KI HORIZONS AMI**, результаты которого послужили убедительными доводами для включения препарата в обновленные Европейские рекомендации 2012 г. в качестве препарата первой линии у пациентов ОКС и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST во время проведения ЧКВ и обладающим существенными преимуществами по сравнению с НФГ как в монотерапии, так и в сочетании с GPI. ■

Список литературы/References

1. Maraganore J.M., Bourdon P., Jablonski J., Ramachandran K.L., Fenton J.W. 2nd. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry*. 1990; 29(30): 7095–101.
2. Bates S.M., Weitz J.I. Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(8B): 12P–18P. Review.
3. Sciulli T.M., Mauro V.F. Pharmacology and clinical use of bivalirudin. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36(6): 1028–41. Review.
4. Topol E.J., Bonan R., Jewitt D., Sigwart U., Kakkar V.V., Rothman M., de Bono D., Ferguson J., Willerson J.T., Strony J., et al. Use of a direct antithrombin, hirulog, in place of heparin during coronary angioplasty. *Circulation.* 1993; 87(5): 1622–1629.

5. Bates E.R. Bivalirudin: an anticoagulant option for percutaneous coronary intervention. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2004; 2(2): 153–62. Review.
6. Bittl J.A., Strony J., Brinker J.A., Ahmed W.H., Meckel C.R., Chaitman B.R., Maraganore J., Deutsch E., Adelman B. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(12): 764–9.
7. Bittl J.A., Chaitman B.R., Feit F., Kimball W., Topol E.J. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am. Heart. J.* 2001; 142(6): 952–9.
8. Lincoff A.M., Kleiman N.S., Kottke-Marchant K., Maierson E.S., Maresh K., Wolski K.E., Topol E.J. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am. Heart. J.* 2002; 143(5): 847–53.
9. Lincoff A.M., Bittl J.A., Harrington R.A., Feit F., Kleiman N.S., Jackman J.D., Sarembock I.J., Cohen D.J., Spriggs D., Ebrahimi R., Keren G., Carr J., Cohen E.A., Betriu A., Desmet W., Kereiakes D.J., Rutsch W., Wilcox R.G., de Feyter P.J., Vahanian A., Topol E.J. REPLACE-2 Investigators. 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; 289(7):853-63. Erratum in: *JAMA.* 2003; 289(13):1638.
10. Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A., Palabrica T.M., Jennings L.K., Stone P.H., Lui H.H., Bulle T., Lakkis N., Kovach R., Cohen D.J., Fish P., McCabe C.H., Braunwald E. TIMI Study Group. 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(12): 2364–73.
11. Pinto D.S., Stone G.W., Shi C., et al. on behalf of the ACUTY Investigators. Economic evaluation of bivalirudin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibition versus heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa inhibition for early invasive management of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 25: 1758–1768.
12. Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S., Massberg S. et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 21: 1980–1989.
13. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J.Z., Brodie B.R., Dudek D., Kornowski R., Hartmann E., Gersh B.J., Pocock S.J., Dangas G., Wong S.C., Kirtane A.J., Parise H., Mehran R. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(21): 2218–30.
14. Mahaffey K.W., Lewis B.E., Wildermann N.M., Berkowitz S.D., Oliverio R.M., Turco M.A., Shaley Y., Ver Lee P., Traverse J.H., Rodriguez A.R., Ohman E.M., Harrington R.A., Califf R.M. ATBAT Investigators. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J. Invasiv. Cardiol.* 2003; 15(11): 611–6.
15. Waksman R., Wolfram R.M., Torguson R.L., Okubagzi P., Xue Z., Suddath W.O., Satler L.F., Kent K.M. Switching from Enoxaparin to Bivalirudin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment Elevation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. Results from SWITCH—a multicenter clinical trial. *J. Invasiv. Cardiol.* 2006; 18(8): 370–5.
16. Andreas Koster, Bruce Spiess, Michael Jurmann, MD, Cornelius M. Dyke, Nicholas G. Smedira, MD, Sol Aronson and Michael A. Lincoff. Bivalirudin Provides Rapid, Effective, and Reliable Anticoagulation During Off-Pump Coronary Revascularization: Results of the «EVOLUTION OFF» Trial. *Anesth Analg.* 2006; 103(3): 540–4.

**Адрес для корреспонденции
(Correspondence to):**

Лопотовский Павел Юрьевич
(Lopotovskiy P. Yu.)

E-mail: lopotovski@mail.ru