

БИВАЛИРУДИН У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

З.Х. Шугушев – д.м.н., профессор, зав.кафедрой^{1,2}

*Д.А. Максимкин – к.м.н., асс.кафедры, врач отд. РХМДил^{1,2}

А.С. Петров – врач отд. РХМДил³

Ю.С. Кольжецова – врач, клин.орд.кафедры³

¹Российский университет дружбы народов

117198 Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

²НУЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»

107150 Россия, г. Москва, ул. Лосиностровская, влад.43

³ГУ РК «Кардиологический диспансер»

167981 Россия, г. Сыктывкар, ул. Маркова, д.1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- бивалирудин
- острый коронарный синдром
- монофрам
- нефракционированный гепарин,
- кровотечение

РЕЗЮМЕ:

Представлено исследование по изучению эффективности и безопасности различных антикоагулянтов, используемых у больных острым коронарным синдромом во время чрескожных коронарных вмешательств. Показана высокая эффективность препарата бивалирудина, по сравнению с нефракционированным гепарином и монофрамом в отношении количества кровотечений, возникающих в послеоперационном периоде и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

BIVALIRUDIN IN PATIENTS WITH THE ACUTE CORONARY SYNDROME: THE REAL CLINICAL PRACTICE BASED ON EVIDENCE MEDICINE

Shugushev Z.K. – MD, PhD, professor^{1,2}

*Maximkin D.A. – MD, PhD^{1,2}

Petrov A.S. – MD³

Kolzhecova Ju.S. – MD³

¹People's Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow, Russia 117198

²Central Clinical Hospital №2 by N.A. Semashko Russian Railways

Losynostrovskaya str. 43, Moscow, Russia 107150

³Cardiology Dispensary

Markova str. 1, Syktyvka, Russia 167981

KEY-WORDS:

- Bivalirudin
- Acute coronary syndrome
- Monofram
- Unfractionated Heparin
- bleeding
- MACEs

ABSTRACT:

The presented research on studying the efficiency and safety of various anticoagulants used in patients with acute coronary syndrome during percutaneous coronary interventions (PCI). High efficiency of a Bivalirudin is shown, in comparison with Unfractionated Heparin and Monofram on the amount of bleeding arising in the postoperative period and main adverse coronary events (MACE).

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС), являясь тяжелым состоянием, представляющим угрозу для жизни, часто становится клиническим дебютом ишемической болезни сердца (ИБС). Лишь у 20–25% больных стабильная стенокардия предшествует первому инфаркту миокарда (ИМ), тогда как после перенесенного ИМ, стенокардия напряжения наблюдается у половины больных [1]. Широкое распространение эндоваскулярных вмешательств во многом изменили тактику лечения ишемической болезни сердца. Хорошо известно, что своевременно выполненная реваскуляризация миокарда, является предиктором более низкой смертности у больных ОКС.

Внедрение в повседневную клиническую практику тромболитической терапии, методов реваскуляризации миокарда, новых мощных антикоагулянтов, позволило значительно увеличить выживаемость пациентов с острой коронарной патологией, а также снизить количество осложнений и улучшить прогноз таких пациентов [2–5].

В настоящее время реперфузия миокарда достигается преимущественно с помощью фибринолитических препаратов, а также посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [2].

Основными недостатками системного тромболитического лечения являются высокий риск серьезных геморрагических осложнений и высокая

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Максимкин Даниил Александрович (Maximkin D.A.) e-mail: danmed@bk.ru

частота неполноценного восстановления кровотока в бассейне пораженной артерии. В случае выполнения ЧКВ, достичь полного восстановления кровотока удается у 95% пациентов. При этом о максимальной пользе эндоваскулярных вмешательств, следует говорить лишь при условии наличия хорошо подготовленного медицинского персонала, а также оснащенной рентгеноперационной, работающей круглосуточно [6].

С позиции современных знаний, «золотым стандартом» лечения пациентов с ОКС стало сочетанное использование возможностей рентгенэндоваскулярной хирургии и современной фармакологической поддержки, как в предоперационном периоде, так и во время ЧКВ.

Медикаментозное обеспечение эндоваскулярных вмешательств у больных ОКС на сегодняшний день включает использование антитромбоцитарных препаратов (блокаторы P2Y12, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов), а также средств, блокирующих процесс коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X-фактора) [7–13].

Агрессивные режимы антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ у больных ОКС, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным различных авторов, встречаются у 3–20% пациентов. Эти осложнения могут возникать как в первые часы, так и через несколько дней после операции [14,15].

В реальной практике кровотечения у больных ОКС возникают довольно часто и являются независимым прогностическим фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, смерть, инсульт) [16–18].

Необходимость поддержания баланса между профилактикой рецидивов тромботических осложнений и риском развития возможных кровотечений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки во время ЧКВ у больных ОКС и заставляет прибегать к поиску новых фармакологических комбинаций антикоагулянтов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз больных ОКС.

Одним из таких препаратов, применяемых у больных ОКС во время ЧКВ, является прямой ингибитор тромбина – бивалирудин [19].

Бивалирудин является полусинтетическим полипептидом, состоя-

щим из 20 аминокислот, и представляет собой производное гирудина. Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию V, VIII и XIII факторов свертывания, активацию протеина C и агрегацию тромбоцитов, специфически инактивирует как свободный тромбин, так и тромбин, связанный с тромбом в соотношении 1:1, не инактивируется тромбоцитарным фактором IV и не нуждается в кофакторах для активации [20, 21].

Результаты исследований показали, что бивалирудин обладает линейной фармакокинетикой. Период полувыведения препарата составляет 25 минут, что обеспечивает управляемость и предсказуемость эффекта у разных пациентов [22]. Антикоагуляционные свойства проявляются через несколько минут после струйного введения и возвращаются к исходному уровню через 60 минут после прекращения инфузии. Бивалирудин не ослабляет фармакологическое действие антиагрегантных препаратов, в частности аспирина, который применяют больные ИБС.

При использовании бивалирудина не развивается тромбоцитопения, которая встречается у 5–15% больных с ОКС на фоне лечения нефракционированным гепарином (НФГ). Важным является и тот факт, что в отличие от НФГ и низкомолекулярных гепаринов (НМГ), терапевтические концентрации бивалирудина не активируют тромбоциты [20–22].

Цель работы: проведение сравнительной оценки эффективности различных антикоагулянтов у больных ОКС во время ЧКВ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В исследование отобрано 212 больных. В ходе рандомизации включено 192 больных ОКС с подъемом сегмента ST, имеющих окклюзирующие поражения коронарных сосудов, которые были разделены на 3 группы.

В I группу вошли 72 пациента, оперированных в НУЗ Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с использованием бивалирудина во время ЧКВ.

Во II группу вошли 60 пациентов, оперированных в ГУ РК «Кардиодиспансер» г. Сыктывкара, которым во время операции применяли препарат монофрам.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Группа I (n=72)	Группа II (n=60)	Группа III (n=60)	p
Артериальная гипертензия	50 (69,4%)	44 (73,3%)	52 (86,7%)	>0,05
Сахарный диабет	12 (16,7%)	9 (15%)	11 (18,3%)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (11,1%)	11 (18,3%)	10 (16,7%)	
Инсульт	5 (6,9%)	8 (13,3%)	5 (8,3%)	
ХСН II-III ф.к.	27 (37,5%)	25 (41,6%)	24 (40%)	
Кардиогенный шок	1 (1,4%)	3 (5%)	1 (1,7%)	
Курение	34 (47,2%)	27 (45%)	47 (78,3%)	
Операции на сердце в анамнезе (АКШ, ЧКВ)	4 (5,6%)	3 (5%)	4 (6,7%)	
Анемия	4 (5,6%)	7 (11,7%)	3 (5%)	
Бронхиальная астма	1 (1,4%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)	
Язвенная болезнь желудка и 12-ти перстной кишки	8 (11,1%)	7 (11,7%)	8 (13,3%)	
Онкологические заболевания	3 (4,2%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)	

Группу контроля (III) составили 60 пациентов, у которых ЧКВ проводилось с использованием НФГ. Все три группы были сопоставимы ко клинико-демографическим характеристикам (табл. 1) Всем больным при поступлении выполняли электрокардиографию (ЭКГ) по общепринятой методике (регистрацию в 12 отведениях: 3 стандартных, 3 усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1-V6); трансторакальную эхокардиографию (ЭХО-КГ) на аппарате «Accuson Sequoia – 512» (США) кардиальным датчиком 3,5 МГц. Определяли уровень сердечного тропонина Т (если от начала ангинозного приступа прошло ≥ 4 часов).

После эндоваскулярного вмешательства на 1–2 сутки проводили измерение агрегации тромбоцитов на автоматизированном анализаторе «Verify Now» (фирмы Accumetrics, США), с целью подбора антиагрегантного препарата.

При выписке больного из стационара выполняли ЭКГ, трансторакальную ЭХО-КГ по описанным выше методикам.

Учитывая, что больные ОКС с подъемом сегмента ST имеют высокий риск развития смертельных осложнений, все пациенты были направлены на коронарографию с последующим выполнением ЧКВ. В ходе исследования особое внимание уделяли времени «дверь – баллон», которое в среднем составило у всех пациентов $88 \pm 3,41$ мин.

Диагноз инфаркта миокарда устанавливали соответственно Европейским рекомендациям 2012 г. и основывались на клинической картине, изменениях на ЭКГ и трехкратном повышении сердечного тропонина (Т).

У 32 больных на догоспитальном этапе выполняли тромболитическим тканевым активатором плазминогена (ТАП), среди них 10 (13,9%) пациентов были из группы I, а 22 (36,7%) больных из группы II.

Перед ЧКВ все больные принимали нагрузочную дозу клопидогрела 300–600 мг в комбинации с аспирином (325–500 мг).

После эндоваскулярного вмешательства больных переводили на стандартные дозы клопидогрела (75 мг) и аспирина (75 мг), назначали гиполипидемические препараты. Больным ($n=34$), у

которых по данным измерения агрегации тромбоцитов отмечалась резистентность к клопидогрелу, назначали тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг).

Всем больным до операции оценивали риск развития кровотечения по шкале CRUSADE (табл. 2).

В I группе всем больным во время операции вводили прямой ингибитор тромбина – бивалирудин («Ангиокс») в дозе 0,75 мг/кг массы тела внутривенно болюсно, с дальнейшей внутривенной инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч на протяжении всего периода проведения эндоваскулярного вмешательства. После операции, в отделении интенсивной терапии в течение 4 часов инфузию бивалирудина продолжали в дозе 0,25 мг/кг/ч.

Больные из II группы получали монофрама, внутривенно болюсно в дозе 0,25 мг/кг в течение 3–5 мин. за 10–20 минут до проведения ангиопластики на фоне введения непосредственно перед ЧКВ стандартной дозы гепарина. Интрадьюсер из бедренной артерии удаляли через 2–3 часа после операции.

В III группе больным стандартно вводили НФГ, в дозе 80 МЕ/кг. У 155 (80,7%) пациентов для проведения ЧКВ использовали бедренный доступ, а у 37 (19,3%) пациентов – радиальный.

Ангиографическая характеристика поражения коронарного русла представлена на рисунке 1.

Как видно на рисунке 2, частота возникших сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалась на момент выписки больных из стационара. Тем не менее, прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты осложнений у больных в группе монофрама и гепарина.

Инфаркт миокарда, потребовавший повторных вмешательств, возник у 3 (5%) больных из II группы и у 2 (3,3%) больных из III группы ($p > 0,05$). Частота летальных исходов была выше во II группе, по сравнению с III группой и составила 5 и 1,7% соответственно ($p > 0,05$).

Во II группе 2 пациента были доставлены в операционную в состоянии кардиогенного шока, в связи с чем, ЧКВ у данных больных

Таблица 2. Оценка степени риска развития кровотечения у больных ОКС

Степень риска	Группа I (n=72)	Группа II (n=60)	Группа III (n=60)	p
Очень высокая	5 (7%)	5 (8,3%)	7 (11,7%)	>0,05
Высокая	62 (86%)	50 (83,4%)	47 (78,3%)	
Средняя	5 (7%)	5 (8,3%)	6 (10%)	
Низкая	0	0	0	

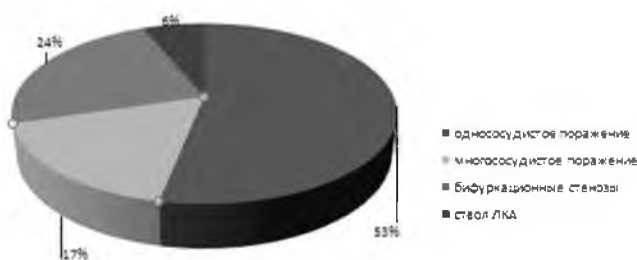


Рис. 1. Ангиографическая характеристика поражений коронарного русла.

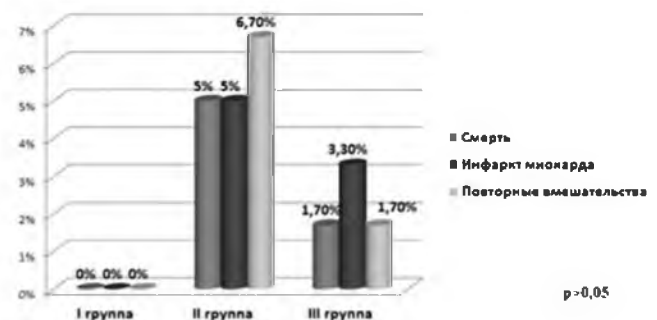


Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений в группах.

выполняли с использованием внутриаортального баллонного контрапультатора.

Микроваскулярная обструкция (феномен «no-reflow») после стентирования инфаркт-связанной артерии наблюдался у 8(4,2%) больных среди всех вошедших в исследование, преимущественно в III группе, когда использовали НФГ. Осложнение устранялось путем инфузии ингибиторов IIb/IIIa рецепторов на тромбоцитах.

Частота кровотечений, возникших на этапе госпитализации, представлена на **рисунке 3**.

Как видно на рисунке 3, наибольшая частота кровотечений отмечается у больных во II группе, на фоне использования монофрама во время ЧКВ, тогда как в группе бивалирудина кровотечения у больных после проведенного ЧКВ не зарегистрировано. В общей сложности кровотечения («большие» и «малые») в послеоперационном периоде развились у 20 больных из II и III групп (10,4% от всех больных, включенных в исследование), при этом у 14 больных кровотечение было из места пункции, которое возникло на 2–3 сутки после операции, а у 6 пациентов – внутреннее кровотечение. Гемотрансфузия проводилась 4 больным из 20 (20%).

Острый тромбоз стента, подтвержденный на коронарографии и проявившийся клинической картиной ИМ встречался у 2(1%) пациентов из 192, которые входили во II группу. После проведения тромболитика ТАП, на контрольной коронарографии признаков тромбоза стентов не отмечено, на ЭКГ зарегистрирована положительная динамика в виде возвращения на изолинию сегмента ST. Отдаленные результаты прослежены у 110 больных – 37, 38 и 35 больных соответственно каждой группе. Средний период наблюдения составил в среднем $9,2 \pm 1,4$ месяцев. У всех больных ранее была выполнена полная реваскуляризация миокарда.

Общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений составила во II группе 26,3% и в III группе 14,3%, тогда как в I группе осложнений не наблюдалось (**рис. 4**).

Как видно на рисунке 4, выживаемость во всех группах составила 100%. Во II группе отмечается достоверное увеличение частоты развития ИМ в отдаленном периоде, по сравнению с I и III группами.

Рецидив стенокардии в общей сложности отмечался у 12(10,9%) больных из 110, при этом стенокардия I–II функционального класса наблюдали у 3(2,7%) больных, а стенокардия III функционального класса у 9(8,2%) больных. Следует отметить, что из группы бивалирудина в это число не вошло ни одного больного.

При детальном изучении причин рецидива стенокардии выявлено, что 6 больных из 12 перенесли нефатальный ИМ, среди них 5(13,1%) больных были из II группы и 1(2,8%) больной из III группы. У 4 больных из 6 ИМ развился вследствие тромбоза стента, что составляет 3,6% от всех наблюдаемых в отдаленном периоде больных, а у других 2 больных – вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса в других коронарных артериях. Клиника стенокардии у остальных 6 пациентов была обусловлена прогрессированием атеросклеротического процесса в других, ранее не стентированных коронарных артериях. В группе бивалирудина в отдаленном периоде ИМ не возникал.

Повторное эндоваскулярное вмешательство потребовалось суммарно 9 больным из 110 (8,2%), среди них 5 больных были из II группы и 4 – из III группы, что составило 13,1% и 11,4% соответ-

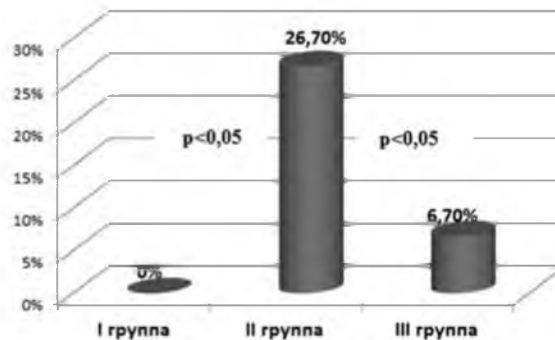


Рис. 3. Частота послеоперационных кровотечений.

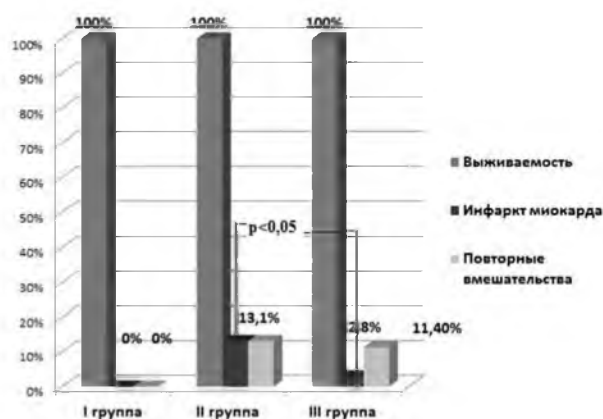


Рис. 4. Частота сердечно – сосудистых осложнений у больных в отдаленном периоде.

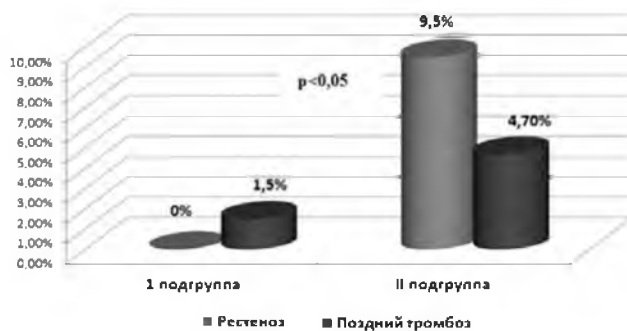


Рис. 5. Сравнительная оценка эффективности и безопасности имплантированных стентов.

ственно ($p > 0,05$). При этом вмешательство на целевом поражении было выполнено у 6 больных из 110(5,4%), у остальных 3(2,7%) больных, вмешательство выполнялось на целевых сосудах.

Для детальной оценки частоты рестеноза стентов в отдаленном периоде мы условно разделили всех больных на две подгруппы. В 1 подгруппу ($n=68$) вошли больные, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, а во 2 подгруппу ($n=42$) – больные, которым были имплантированы непокрытые стенты (**рис.5**).

Частота развития рестеноза в голометаллических стентах была достоверно выше и составила 9,5%, по сравнению со стентами с лекарственным покрытием, в которых не было зарегистрировано гемодинамически значимых рестенозов ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время в большинстве клиник России во время ЧКВ у больных ОКС активно применяется нефракционированный гепарин – не прямой ингибитор тромбина, который достаточно хорошо изучен в многочисленных исследованиях и является экономически выгодным препаратом. Тем не менее, не следует забывать и о негативных характеристиках этого, казалось бы, распространенного и безобидного препарата.

Для осуществления антикоагулянтного действия НФГ необходим кофактор – антитромбин III. НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином, что в конечном результате приводит не к антикоагулянтному, а к прокоагулянтному действию, в результате чего НФГ не способен адекватно ингибировать активный тромбин, который выделяется в громадных количествах внутри самого тромба [17].

Кроме того, известны такие побочные эффекты как «феномен отмены», развитие тромбоцитопении, необходимость постоянного контроля уровня АЧТВ, которые возникают из-за непредсказуемого связывания с белками плазмы крови, эндотелиальными + ками и другими субстратами. Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во многом нивелировало указанные побочные эффекты, тем не менее, исследования показали, что по частоте серьезных геморрагических осложнений, препараты НМГ и НФГ также оказались схожими [18].

Внедрение в клиническую практику блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa помогло существенно улучшить результаты ЧКВ у больных ОКС [9]. Особенностью этих препаратов является длительное, порой необратимое, угнетение функции тромбоцитов, сохраняющееся на протяжении нескольких дней после прекращения их введения, что чрезвычайно повышает риск развития геморрагических осложнений в послеоперационном периоде и свидетельствует о сложной управляемости указанных препаратов. В большинстве случаев развившиеся геморрагические осложнения заставляют прибегать к использованию гемотранфузий, что приводит к удлинению сроков госпитализации и удорожанию стоимости лечения больных ОКС. В связи с этим, решение о введении блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa должно приниматься в индивидуальном порядке. Основанием для их применения являются ЧКВ при тяжелых окклюзионных поражениях коронарных артерий. Рутинное их использование у всех больных ОКС не всегда целесообразно [7,9,13].

Прямой ингибитор тромбина – бивалирудин зарегистрирован в России с 2010 г. Однако в зарубежных странах он широко изучается с 1993 г. Одним из первых серьезных клинических испытаний было исследование HAS/BAT (Hirulog Angioplasty Study – Bivalirudin Angioplasty Trial), в которое вошли 4312 больных нестабильной постинфарктной стенокардией. Начальные этапы данного исследования показали отсутствие преимущества бивалирудина перед гепарином по неблагоприятным сердечно – сосудистым осложнениям, что фактически способствовало приостановлению дальнейшего продвижения нового для того времени препарата. Однако в 2005 г. был проведен повторный анализ результатов исследования. Прицельное внимание было уделено развитию геморрагических осложнений после ЧКВ, которые долгое время оставались в стороне от внимания исследователей.

Тем не менее, уже тогда было показано, что группа больных, у которых использовали гепарин, достоверно превосходит группу бивалирудина по количеству послеоперационных кровотечений. В связи с этим, было также доказано, что бивалирудин не уступал НФГ в предотвращении смерти, ИМ и повторных вмешательств [16].

Широкое применение бивалирудина началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUITY (The Acute Catheterization and Urgent Interventional Triage Strategy), в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных ОКС без подъема сегмента ST. Изучали комбинации гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, бивалирудина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, а также бивалирудин в монотерапии. По сравнению с комбинацией гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, применение бивалирудина в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. Было показано, что бивалирудин, по крайней мере, не хуже комбинации гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa у пациентов низкого, среднего и высокого риска развития смерти, которые подвергаются ЧКВ при ОКС. Авторы сделали вывод, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [18, 20, 21].

Исследование ISAR-REACT4 – современный аргумент в пользу применения бивалирудина при ЧКВ у больных ОКС без подъема сегмента ST. Целью его стала проверка предположения, что абциксимаб и гепарин могут к 30-у дню превзойти бивалирудин в отношении достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, большой повторный ИМ, срочная повторная реваскуляризация целевого сосуда, большое кровотечение). В исследование были включены 1721 больной, получивших нагрузочную дозу клопидогрела – 600 мг. Все больные были рандомизированы в основную группу (n=861), в которой во время ЧКВ использовали комбинацию НФГ + абциксимаб и контрольную (n=860), где проводилась монотерапия бивалирудином.

В итоге исследования бивалирудин не уступал по конечным точкам комбинации НФГ+абциксимаб (суммарная частота смерти, ИМ, повторных вмешательств составили к 30 дню наблюдения 12,8% и 13,4% соответственно, p=0,76). При этом бивалирудин во много раз превосходил по геморрагической безопасности, оцененной по частоте крупных кровотечений (2,6% и 4,6% соответственно группе бивалирудина и абциксимаба + НФГ, p=0,02). Через 12 месяцев аналогичная тенденция сохранилась (HR 0,99; 95% CI 0,8 – 1,21; p=0,94) [10].

Возможность использования бивалирудина у наиболее тяжелых больных ОКС с подъемом сегмента ST, появилась после обнародования результатов исследования HORIZONS – AMI. Это исследование посвящено оценке эффективности и безопасности бивалирудина у больных острым ИМ, у которых была выбрана интервенционная стратегия реперфузии с помощью ЧКВ. Для сравнения монотерапии бивалирудином (основная группа) и комбинации НФГ + ингибитор гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов

IIb/IIIa (контрольная группа) в исследование были включены 3006 пациентов, подвергшихся первичной ЧКВ в первые 12 часов от начала ангинозных болей.

В исследовании показано, что сердечно-сосудистая и общая смертность к 30-му дню наблюдения у больных, получавших бивалирудин, была ниже, чем в группе НФГ (1,8% против 3,1% соответственно; $OR=0,62$; $p=0,03$, и 2,1% против 3,1% соответственно; $OR=0,66$; $p=0,047$). В значительной мере влияние бивалирудина на смертность обеспечивалось его геморрагической безопасностью. Крупные кровотечения встречались у 4,9% больных, получавших бивалирудин и у 8,3% больных, получавших НФГ и ингибиторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa ($p<0,001$).

Данные 3-летних наблюдений свидетельствуют о превосходстве бивалирудина в монотерапии у больных ОКС с подъемом сегмента ST перед комбинацией НФГ с ингибиторами гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на 25 и 44% соответственно, риска повторного развития ИМ на 24% и частоты тяжелых кровотечений на 36% [22].

Причины влияния бивалирудина на увеличение частоты выживаемости в отдаленном периоде после операции у больных ОКС в настоящее время до конца не изучены. Есть предположения о том, что причина заложена на клеточном уровне и связана со сложными механизмами взаимодействия препарата с кардиомиоцитами. Однако эти предположения нуждаются в детальном изучении.

В нашем исследовании, проводимом в реальной клинической практике, также удалось показать геморрагическую безопасность бивалирудина, по сравнению с монофрамом и НФГ, что отразилось на частоте развития послеоперационных кровотечений, которые в основном наблюдались у больных из группы монофрама и НФГ (26,7% и 6,7% соответственно, $p<0,05$), тогда как в группе бивалирудина не наблюдалось ни одного геморрагического осложнения.

На этапе госпитализации мы также не выявили различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства) в группах, однако в отдаленном периоде отмечено достоверное увеличение частоты развития ИМ до 13,1% у больных группы монофрама, при этом каких-либо осложнений в группе бивалирудина не отмечено.

Таким образом, учитывая представленный анализ крупных рандомизированных исследований, а также собственный опыт использования прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, можно сделать вывод о том, что препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью, особенно в отношении геморрагических осложнений, и позволяет значительно улучшить прогноз больных ОКС, а также рациональность экономических затрат на лечение больных.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОКС 2012 г., препарат бивалирудин включен в самый высший I класс рекомендаций и является обязательным к использованию у больных ОКС. ■

Список литературы

1. Болезни сердца: Руководство для врачей. (Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой) М. Литера. 2006; 1328.
2. Руководство по кардиологии. Под ред. В.Н. Коваленко. К. МОРИОН. 2008; 1424.
3. Волож О.И., Деев А.Д., Кальюсте Т.И. Прогностическое значение некоторых факторов для смертности трудоспособного возраста (проспективное эпидемиологическое исследование). *Кардиология*. 1997; 9: 43–48.
4. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М. Медицина. 1990; 160.
5. Paolo G. Camici, Sanjay Kumak Prosad, Omela E. Rimoldi. Stunning, Hibernating and Assessment of Myocardial Viability. *Circulation*. 2008; 117: 103–114.
6. Aasa M., Dellborg M., Herlitz J. et al. Risk reduction for cardiac events after primary coronary intervention compared with thrombolysis for acute ST elevation myocardial infarction (five year results of the Swedish early decision reperfusion strategy [SWEDES] trial). *Am. J. Cardiol*. 2010; 106 (12): 1685–1691.
7. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 – Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: e426–e579.
8. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002; 359: 294–302.
9. Doyle B.J., Rihal C.S., Gasteineau D.A., Holmes D.R. Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53: 2019–2027.
10. 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.
11. Kessler D.P., Kroch E., Hlatky M.A. et al. The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. Heart. J*. 2011; 162: 494–500.
12. Linkins L.A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(6): 653–663.
13. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart. J*. 2008; 29: 2909–2945.
14. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2009; 30:655-661.
15. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur Heart J*. 2009; 30:1457–1466.
16. Bittle J.A., Chaitman B.R., Feit F. et al. 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):952–959.
17. Montalescot G., Bal-dit-Solier C., Chibedit D. et al. for the ARMADA investigators. ARMADA study: a randomized comparison of enoxaparin, dalteparin and unfractional heparin on markers of cell activation in patients with unstable angina. *Am. J. Cardiol*. 2003; 91:925–930.
18. Montalescot G., Collet G.P., Lison L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36:100–114.
19. Коков Л.С., Лопотовский П.Ю., Пархоменко М.В., Ларин А.Г., Коробенни А.Ю. Опыт применения ангиокса (бивалирудина) при осложнениях чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013, №34, 39–42.
20. Manoukian S.V., Feit F., Mehran R. et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49(12): 1362–1368.
21. Stone G.W., Witzentichler B., Guagliumi G. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784): 2193–2204.
22. Steg G., Stefan K. James, Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2012; 33:2569–2619.

References

1. Bolezni serdca: Rukovodstvo dlja vrachej [Heart diseases: Manual for doctors]. (Pod red. R.G. Oganova, I.G. Fominoj) M. Litera. 2006; 1328 [In Russ].
2. Rukovodstvo po kardiologii. Pod red. V.N. Kovalenko [Manual on cardiology edited by V.N. Kovalenko]. K. MORION. 2008; 1424 [In Russ].
3. Volozh O.I., Deev A.D., Kal'juste T.I. Prognosticheskoe znachenie nekotoryh faktorov dlja smertnosti trudospobnogo vozrasta (prospektivnoe jepidemiologicheskoe issledovanie) [Prognostic value of some factors for estimation of mortality of able-bodied age (prospective epidemiologic study)]. *Kardiologija*. 1997; 9: 43–48 [In Russ].
4. Oganov R.G. Pervichnaja profilaktika ishemicheskoy bolezni serdca [Primary prophylaxis of ischemic heart disease]. *M. Medicina*. 1990; 160 [In Russ].
5. Paolo G. Camici, Sanjay Kumak Prosad, Omela E. Rimoldi. Stunning, Hybernating and Assesment of Myocardial Viability. *Circulation*. 2008; 117: 103–114.
6. Aasa M., Dellborg M., Herlitz J. et al. Risk reduction for cardiac events after primary coronary intervention compared with thrombolysis for acute ST elevation myocardial infarction (five year results of the Swedish early decision reperfusion strategy [SWEDES] trial). *Am. J. Cardiol*. 2010; 106 (12): 1685–1691.
7. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 – Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: e426–e579.
8. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet*. 2002; 359: 294–302.
9. Doyle B.J., Rihal C.S., Gasteineau D.A., Holmes D.R. Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53: 2019–2027.
10. 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.
11. Kessler D.P., Kroch E., Hlatky M.A. et al. The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. Heart. J*. 2011; 162: 494–500.
12. Linkins L.A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(6): 653–663.
13. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart. J*. 2008; 29: 2909–2945.
14. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J*. 2009; 30:655–661.
15. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009; 30:1457–1466.
16. Bittle J.A., Chaitman B.R., Feit F. et al. 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):952–959.
17. Montalescot G., Bal-dit-Solier C., Chibedit D. et al. for the ARMADA investigators. ARMADA study: a randomized comparison of enoxaparin, dalteparin and unfractional heparin on markers off cell activation in patients with unstable angina. *Am. J. Cardiol*. 2003; 91: 925–930.
18. Montalescot G., Collet G.P., Lison L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 36:100–114.
19. Kokov L.S., Lopotovsky P.Yu., Parkhomenko M.V., Larin A.G., Korobenin A.Yu. Experience with the Use of Angiox (Bivalirudin) in Acute Coronary Syndrome (ACS) Patients with Complications Caused by Percutaneous Coronary Intervention (PCI). *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2013; 34: 39–42.
20. Manoukian S.V., Feit F., Mehran R. et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007; 49(12): 1362–1368.
21. Stone G.W., Witzentichler B., Guagliumi G. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9784): 2193–2204.
22. Steg G., Stefan K. James, Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2012; 33:2569–2619.