

---

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИВАЛИРУДИНА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ВО ВРЕМЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

**З.Х. Шугушев, А.С. Петров**

Кафедра сердечнососудистой хирургии  
Факультет повышения квалификации медицинских работников  
Российский университет дружбы народов  
*ул. Миклухо-Маклая, 21-3, Москва, Россия, 117198*

**Ю.С. Кольжецова, Д.А. Максимкин,  
В.Ю. Баранович, Г.И. Веретник**

Кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии  
Российский университет дружбы народов  
НУЗ Центральная клиническая больница № 2  
им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»  
*ул. Лосиноостровская, 43, Москва, Россия, 107150*

Представлены результаты использования бивалирудина в реальной практике у больных острым коронарным синдромом во время чрескожного коронарного вмешательства. Показана высокая эффективность препарата бивалирудина в отношении количества кровотечений, возникающих в послеоперационном периоде, и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** бивалирудин, острый коронарный синдром, кровотечение, сердечно-сосудистые осложнения.

Острый коронарный синдром (ОКС), являясь тяжелым состоянием, представляющим угрозу для жизни, часто становится клиническим дебютом ишемической болезни сердца (ИБС).

С позиции современных знаний «золотым стандартом» лечения больных ОКС стало сочетанное использование возможностей рентгенэндоваскулярной хирургии и современной фармакологической поддержки, как в предоперационном периоде, так и во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1—3].

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 [4; 5].

В реальной практике кровотечения у больных ОКС возникает довольно часто и являются независимым прогностическим фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, смерть, инсульт) [6—8].

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 [9].

**Материал и методы.** В исследование включено 72 больных ОКС с подъемом сегмента ST, оперированных в НУЗ Центральной клинической больницы № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с использованием бивалирудина во время ЧКВ.

Целью исследования являлось оценить эффективность прямого ингибитора тромбина — бивалирудина у больных ОКС с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике.

Непосредственные и отдаленные результаты оценивали по следующим критериям: выживаемость, частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства) и кровотечений («больших» и «малых»).

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  $\geq 4$  часов).

После эндоваскулярного вмешательства на 1—2 сутки проводили измерение агрегации тромбоцитов на автоматизированном анализаторе «Verity 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. 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 течении 4 часов инфузию бивалирудином продолжали в дозе 0,25 мг/кг/ч.

До проведения ЧКВ антиагрегантная терапия включала в себя клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг + кардиомагнил 75 мг. В случае если у больного выявляли резистентность к клопидогрелу, назначался препарат тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг. После эндоваскулярного вмешательства больных переводили на стандартные дозы клопидогрела (75 мг) и кардиомагнила (75 мг), подбирали оптимальную медикаментозную терапию ИБС.

**Результаты.** Время «дверь—баллон» в среднем составило у всех пациентов  $48 \pm 3,41$  мин.

Для проведения ЧКВ использовали бедренный доступ у 48 больных (66,7%), а у 24 больных (33,3%) — радиальный.

До операции всем больным оценивали риск развития кровотечения по шкале CRUSADE (табл. 1).

Таблица 1

**Оценка риска развития кровотечения по шкале CRUSADE**

Степень риска	Группа (n = 72)
Очень высокая	5 (7%)
Высокая	62 (86%)
Средняя	5 (7%)
Низкая	0

Технический успех вмешательства (кровоток ТИМІ ІІІ, отсутствие тяжелых диссекций, новых ишемических изменений на ЭКГ) был достигнут у всех больных. Интраоперационных осложнений не было. На момент выписки больных из стационара сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства) «больших» и «малых» кровотечений не возникло.

Отдаленные результаты прослежены у 52 больных. Средний период наблюдения составил в среднем  $9,2 \pm 1,4$  месяцев. У всех больных была выполнена полная реваскуляризация миокарда. Выживаемость составила 100%. Неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, рецидива стенокардии у пациентов не наблюдалось. Повторных вмешательств не потребовалось.

**Обсуждение.** 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 и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов Пб/Ша (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; ОР = 0,62;  $p = 0,03$  и 2,1% против 3,1% соответственно; ОР = 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 Пб/Ша ( $p < 0,001$ ).

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 Пб/Ша. Отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на 25 и 44% соответственно, риска повторного ИМ на 24% и частоты тяжелых кровотечений на 36% [10].

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 кардиомио-

цитами. Но основной версией все-таки остается отсутствие кровотечений в раннем послеоперационном периоде и связанных с ними сердечно-сосудистых осложнений, что в целом благоприятно сказывается на прогнозе заболевания.

Таким образом, учитывая результаты проведенных рандомизированных исследований, а также собственный опыт использования прямого ингибитора тромбина — бивалирудина, можно сделать вывод, что препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью, особенно в отношении геморрагических осложнений, и позволяет улучшить прогноз больных ОКС с подъемом сегмента ST, а также снизить частоту послеоперационных осложнений и соответственно экономические затраты на лечение больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. К. МОРИОН, 2008.
- [2] *Оганов Р.Г.* Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина, 1990.
- [3] *Paolo G. Camici, Sanjay Kumak Prosad, Omela E. Rimoldi.* Stunning, Hybernating and Assessment of Myocardial Viability // *Circulation*. 2008. 117. P. 103—114.
- [4] *Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al.* Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation aute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2009; 30:655—661.
- [5] *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 Hert J.* 2009;30:1457—1466.
- [6] *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.
- [7] *Montalescot G., Bal-dit-Solier C., Chibedit D. et al.* for the ARMADA investigators. ARMADA study: a randomized comparison of enoxaparin, dalteparin andunfractional heparin on markers off cell activation in patients with unstable angina. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91:925—930.
- [8] *Montalescot G., Collet G.P., Lison L. et al.* Effects of various anticoagulant treatments on vor Willebrand factor release n unstable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36:100—114.
- [9] *Коков Л.С., Лопотовский П.Ю., Пархоменко М.В., Ларин А.Г., Коробенин А.Ю.* Опыт применения ангиокса (бивалирудина) при осложнениях чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013; 34: 39—42.
- [10] *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] Guidelines for cardiology. Ed. Kovalenko V.N., K. MORION. 2008
- [2] *Oganov R.G.* Primary prevention of coronary heart disease. M.: Medicine. 1990; 160
- [3] *Paolo G. Camici, Sanjay Kumak Prosad, Omela E. Rimoldi.* Stunning, Hybernating and Assessment of Myocardial Viability. *Circulation*. 2008; 117; 103—114.
- [4] *Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R. et al.* Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation aute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009; 30:655—661.
- [5] *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 Hert J.* 2009;30:1457—1466.

- [6] *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.
- [7] *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.
- [8] *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.
- [9] *Kokov L.S., Lopotovsky P. Yu., Parkhomenko M.V., Larin A.G., Korobenin A. Yu.* Experience of using angiox (bivalirudin) for complications of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of interventional cardiology.* 2013; 34: 39—42.
- [10] *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.

## **USE OF BIVALIRUDIN IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME DURING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION**

**Z.H. Shugushev, A.S. Petrov**

Department of Cardiovascular Surgery  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklukho- Maklaya str., 21-3, Moscow, Russia, 117198*

**Yu.S. Kol'zhetsova, D.A. Maksimkin,**

**V.Yu. Baranovych, G.I. Veretnik**

Department of Hospital Surgery with the course of pediatric surgery  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklukho- Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

Central Clinical Hospital № 2 of Joint Stock  
Company "Russian Railways" n.a. Semashko N.A.  
*Losinoostrovskaya str., 43, Moscow, Russia, 107150*

Presents the results of the use of Bivalirudin in actual practice in patients with acute coronary syndrome during percutaneous coronary intervention (PCI). Demonstrated high efficiency of Bivalirudin in the amount of bleeding occurring in the postoperative period and adverse cardiovascular complications.

**Key words:** Bivalirudin, acute coronary syndrome, bleeding, cardiovascular complications.