

Оценка эффективности антикоагулянтов, используемых при чрескожных коронарных вмешательствах у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Т.П.Чернигина^{1,2}, Р.С.Голощапов-Аксенов^{1,2},
Д.А.Максимкин^{1,3}, Н.В.Стуров¹, З.Х.Шугушев^{1,3}

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Центральная городская клиническая
больница г. Реутов

³Центральная клиническая больница №2
им. Н.А.Семашко ОАО «РЖД», Москва

В статье представлены непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в зависимости от используемых антикоагулянтов для фармакологической поддержки чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и вида артериального доступа. Показано, что использование прямого ингибитора тромбина бивалирудина у больных ОКСбпST во время ЧКВ способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и отличается положительным влиянием на отдаленный прогноз таких пациентов. Выполнение ЧКВ радиальным доступом, а также продление инфузии бивалирудина в течение 4 ч после ЧКВ, являются дополнительными факторами благоприятного прогноза при эндоваскулярном лечении больных ОКСбпST.

Ключевые слова: бивалирудин, нефракционированный гепарин, трансрадиальный доступ, трансфеморальный доступ, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, кровотечение.

The Evaluation of the Effectiveness of Anticoagulants Used During Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome without ST-segment Elevation

T.P.Chernigina^{1,2}, R.S.Goloshchapov-Aksenov^{1,2},
D.A.Maximkin^{1,3}, N.V.Sturov¹, Z.Kh.Shugushev^{1,3}

¹PFUR (RUDN-University), Moscow

²Reutov Central Clinical Hospital

³N.A.Semashko Central Clinical Hospital
of Russian Railways, Moscow

The paper presents immediate and long-term results of endovascular treatment in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (NSTEMI-ACS), depending on the anticoagulant for PCI protocol and type of arterial approach. It has been shown that providing PCI in NSTEMI-ACS patients with direct thrombin inhibitor bivalirudin decreases the risk of hemorrhagic complications in the immediate postoperative period, as well as improves long-term prognosis. Transradial approach for PCI and prolonged bivalirudin infusion (for 4 hours) after PCI are considered to be additional favorable prognostic factors.

Keywords: bivalirudin, NSTEMI-ACS, UFH, transradial approach, transfemoral approach, bleeding.

Введение

В последние годы отмечается увеличение частоты развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (заболеваемость – до 2 тыс случаев на 1 млн населения в год), который принципиально отличается стратегией лечения и неблагоприятным отдаленным прогнозом, по сравнению с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [1–4].

Согласно современным Европейским рекомендациям, основанным на результатах крупных рандомизированных исследований, ранний инвазивный подход в лечении больных острым коронарным синдромом (ОКС) рассматривается в качестве основного способа восстановления адекватной перфузии миокарда [5–8]. При этом самым распространенным способом реваскуляризации миокарда у таких пациентов является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Предпринимаемые мероприятия по оснащению клиник современной ангиографической аппаратурой, созданию первичных сосудистых центров позволили в настоящее время существенно расширить возможности оказания высокотехнологичной помощи больным ОКС и снизить количество смертельных исходов у данной группы больных. Так, в 2015 г. выполнено 97 876 стентирований по поводу ОКС, что на 44,9% больше, чем в 2014 г. [1]. При этом следует отметить, что если в течение 2013 г. от инфаркта миокарда умерло более 66 тыс больных, то уже в 2015 г. этот показатель составил 63 тыс больных [9].

Увеличение количества ЧКВ у больных ОКС не могли не повлиять на показатели осложнений во время вмешательства. Несмотря на то что успех ЧКВ достигается более чем у 90% больных ОКС, риск тромботических осложнений остается высоким, по сравнению с плановыми ЧКВ [10]. Примером тому являются показатели летальности, связанной с тромботическими осложнениями процедуры ЧКВ, которые увеличились с 126 080 в 2014 г. до 153 953 случаев в 2015 г. [1].

В настоящее время известно, что широкое внедрение эндоваскулярных вмешательств у больных ОКС становится возможным благодаря внедрению в клиническую практику эффективных антитромбоцитарных препаратов (блокаторы P2Y₁₂, ингибиторы гликопротеиновых P_{1b}/P_{3a} рецепторов тромбоцитов) и средств, блокирующих процесс коагуляции на

начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X-фактора) [11]. Однако, несмотря на широкий спектр антитромботических препаратов для сопровождения ЧКВ, влияние их на прогноз у больных ОКС, до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий. Это связано с тем, что в большинстве крупных рандомизированных исследований, препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом, что на фоне агрессивных режимов антитромбоцитарной терапии, дополнительно повышало риск развития кровотечений [12–14]. При этом известно, что кровотечения являются частым некардиальным осложнением ЧКВ и ассоциируются с увеличением частоты инфаркта миокарда, смерти, остро нарушения мозгового кровообращения, а также длительности госпитализации и стоимости лечения [15, 16].

Структура летальности таких пациентов связана не только с гиповолемией, анемией или развитием геморрагического шока, но и высокой частотой кардиоваскулярных событий на фоне вынужденной отмены антитромботических препаратов и проведении гемотрансфузии [17].

К независимым предикторам развития геморрагических осложнений у больных ОКС относят: пожилой возраст, женский пол, почечную дисфункцию, кардиогенный шок, собственно проведение первичного или спасительного ЧКВ, а также использование внутриаортальной баллонной контрпульсации [18]. Однако знание отдельных факторов риска недостаточно для обеспечения безопасности проводимого ЧКВ.

Учитывая индивидуальные особенности больных ОКС в плане развития геморрагических осложнений и экстренный характер проводимого вмешательства, задачей эндоваскулярного хирурга является обеспечение максимальной безопасности проводимого вмешательства в каждом конкретном случае, что во многом становится возможным благодаря правильному выбору артериального доступа и антикоагулянтного препарата для сопровождения ЧКВ.

В литературе описаны результаты исследований и регистров, которые свидетельствуют о том, что у больных ОКС трансрадиальный доступ, по сравнению с трансфеморальным, отличается достоверно низкой частотой послеоперационных кровотечений и лучшей выживаемостью в отдаленном периоде [19, 20]. Однако эти преимущества касаются в основном больных ОКС с подъемом сегмента ST, тогда как у больных ОКСбпST даже в крупных рандомизированных исследованиях, таких как RIVAL и SAFE-PCI, достоверных различий по частоте осложнений не выявлено [14, 21].

Единственным рандомизированным исследованием, в котором продемонстрировано положительное влияние трансрадиального доступа наряду с использованием современных антикоагулянтных препаратов на результаты первичного ЧКВ, является MATRIX [22]. Тем не менее, результаты этого исследования следует также интерпретировать с осторожностью из-за ряда ограничений, главным из которых являются влияние опыта хирурга на результаты исследования, а также включение в исследование двух разных групп пациентов – с подъемом и без подъема сегмента ST.

В связи с изложенным, изучение эффективности различных антикоагулянтных препаратов, используемых для фармакологической поддержки ЧКВ у больных ОКСбпST, в том числе в зависимости от ар-

териального доступа, сохраняет свою актуальность в аспекте проведения новых клинических исследований, направленных на повышение безопасности эндоваскулярных вмешательств.

Материал и методы

С 2013 г. на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института Российского университета дружбы народов, в НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А.Семашко» ОАО РЖД и ГАУЗ МО «Центральная городская клиническая больница г. Реутов» проводится клиническое рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности различных антикоагулянтных препаратов, используемых во время ЧКВ у больных ОКС.

Критерии включения: больные ОКСбпST с многосудистым поражением коронарного русла (риск по SYNTAX score=23–32); высокая и средняя степень риска по шкале GRACE; отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения: больные с очень высоким риском по шкале GRACE (кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии, острая сердечная недостаточность и т.п.); поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА).

Все больные, включенные в исследование, методом конвертов были рандомизированы в две группы.

В 1-ю группу вошли больные, которым ЧКВ выполнялось с использованием прямого ингибитора тромбина – бивалирудина (0,75 мг/кг болюсно, с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч во время ЧКВ), а во 2-ю группу – больные, которым ЧКВ выполнялось с использованием нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе 70 ЕД/кг.

Дизайн исследования также предусматривал дополнительную рандомизацию больных 1-й группы в 2 подгруппы. В подгруппу А вошли пациенты, которым инфузия бивалирудина продолжалась в течение 4 ч после ЧКВ, а в подгруппу В – пациенты, у которых инфузия бивалирудина была прекращена в рентгеноперационной, по окончании ЧКВ. Применение ингибиторов GP IIb/IIIa-рецепторов в исследовании не предусматривалось.

Критерии оценки непосредственных результатов: суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, экстренные повторные вмешательства); большие кровотечения (BARC 3 или 5); частота острого тромбоза стента.

Вторичные критерии оценки непосредственных результатов: кровотечение из места доступа (BARC 1 или 2).

Отдаленные результаты планировалось проследить через 12 мес после эндоваскулярного вмешательства.

Критерии оценки отдаленных результатов: суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства).

Для оценки отдаленных результатов пациенты приглашались на повторную амбулаторную консультацию, во время которой проводился сбор анамнеза, выполнялась нагрузочная проба и трансторакальная эхокардиография. Пациенты с положительной нагрузочной пробой были госпитализированы для выполнения коронарографии с последующим решением вопроса о повторном вмешательстве.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений проводилась по шкале GRACE (Global

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов				
Показатель	Группа I (n=155)		Группа II (n=191)	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	101	65,2	112	58,6
Женщины	54	34,8	79	41,4
Средний возраст	68,4±1,8		69,3±1,1	
Данные анамнеза				
Среднее количество ИМ в анамнезе	1,07±0,8		1,16±0,2	
ОНМК	36	23,2	42	22
Артериальная гипертензия	98	63,2	104	54,4
Сахарный диабет 2 типа	48	31	64	33,5
Курение	87	56,1	122	63,9
Лабораторные показатели				
Средний уровень креатинина сыворотки	116±0,02		118±0,12	
Средний уровень холестерина	6,3±0,14		6,7±0,2	
Положительный тропониновый тест	98	63,2	108	56,5
Данные объективного статуса пациента				
Недостаточность кровообращения (Killip)				
I	122	78,7	158	82,7
II	28	18,1	25	13,1
III	5	3,2	8	4,2
Средние показатели ЧСС	98±0,54		101±0,12	
Средние показатели уровня систолического АД	111±2,4		109±1,8	
Средние показатели ФВ ЛЖ, %	48±1,48		47±1,23	
Стратификация риска				
По шкале GRACE:				
Высокий (>140)	53	34,2	64	33,5
Средний (110–140)	102	65,8	127	66,5
По шкале CRUSADE:				
Очень высокий (>50)	17	11	24	12,6
Высокий (41–50)	69	44,5	76	39,7
Умеренный (31–40)	48	31	67	35,1
Низкий (21–30)	21	13,5	24	12,6
Примечание. *p>0,05.				

Registry of Acute Coronary Events). Шкала позволяет оценить риск летальности и развития инфаркта миокарда как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного [23].

Сроки выполнения катетеризации сердца у каждого пациента определяли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных ОКСбпСТ 2015 г. [5].

Оценка риска возможного послеоперационного кровотечения проводилась до эндоваскулярного вмешательства с помощью калькулятора CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation) [24].

Степень тяжести послеоперационных кровотечений квалифицировалась по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [12].

Антиагрегантная терапия на дооперационном этапе включала в себя препараты ацетилсалициловой кислоты и ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, либо клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, при отсутствии тикагрелора). После ЧКВ антиагрегантная терапия была рекомендована в течение 12 мес: препараты ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг/сут и тикагрелор 180 мг/сут.

Независимо от сроков выполнения катетеризации сердца, всем больным до эндоваскулярного вмешательства выполнялось обследование в рамках стан-

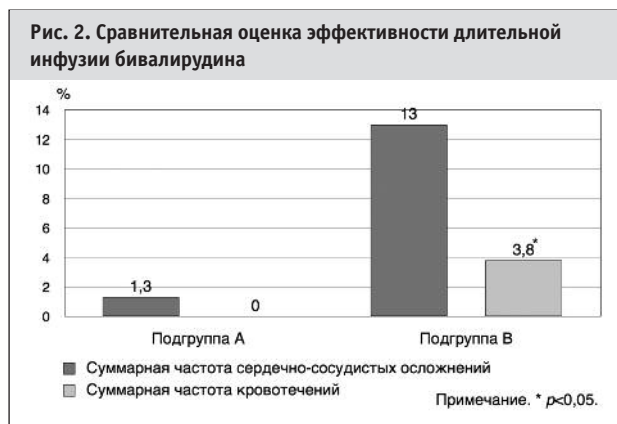
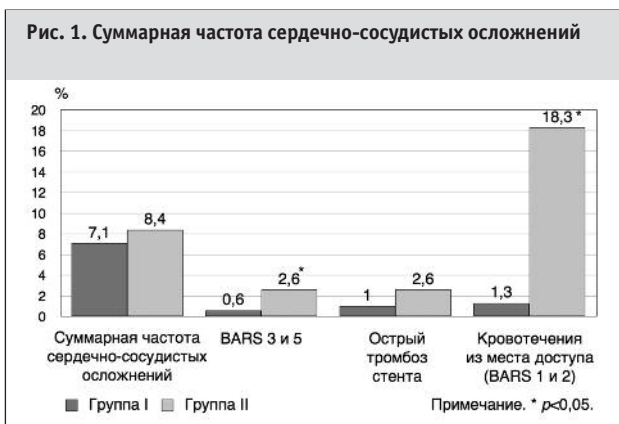
дартных протоколов оказания помощи больным ОКСбпСТ, а также стратификация риска осложнений эндоваскулярного вмешательства по шкале SYNTAX, контроль основных гемодинамических показателей.

Стентирование коронарных артерий выполнялось по стандартной методике и включало преддилатацию, имплантацию стента, и, в случае необходимости, постдилатацию баллонными катетерами высокого давления. При наличии у пациента бифуркационного стеноза, использовали два коронарных проводника, один из которых был гидрофильным. Боковая ветвь защищалась во всех ситуациях. Предпочтительной была одностентовая стратегия стентирования. В случае развития выраженного болевого синдрома, вследствие субтотального стеноза в устье боковой ветви, замедлении коронарного кровотока ниже TIMI III, выполнялась киссинг-дилатация «целующимися баллонами». Если после киссинг-дилатации указанные осложнения сохранялись, выполняли имплантацию второго стента в боковую ветвь.

Всем включенным в исследование больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Проведение внутрисосудистых методов визуализации не предусматривалось. Ангиографические результаты оценивались по данным количественной цифровой ангиографии и по шкале TIMI. Механическая тромбэкстракция не применялась.

Характеристика	Группа I (n=155)		Группа II (n=191)		p
	абс.	%	абс.	%	
Двухсосудистое поражение	94	60,6	115	60,2	0,1245
Трехсосудистое поражение	26	16,8	32	16,7	0,0821
Бифуркационные стенозы	28	18,1	33	17,3	0,0601
Устьевые стенозы	7	4,5	11	5,8	0,0843
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,2±0,002		3,18±0,12		0,0764
Среднее количество стентов на одного пациента	2,65±0,012		2,43±0,028		0,1318
Средний показатель риска по шкале SYNTAX	27±0,1		25±1,18		0,0064

Примечание. $p>0,05$.



Результаты исследования

Всего в исследование включено 346 больных ОКСбпСТ. В ходе рандомизации, в I группу вошли 155 больных, а во группу II – 191 больной.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл. 1). Согласно шкалы GRACE, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений выявлен у 34,2% пациентов из группы I и у 33,5% пациентов из II группы ($p>0,05$), средний риск – у 65,8 и 66,5% пациентов, соответственно ($p>0,05$).

По шкале CRUSADE у 44,5% пациентов из группы I и у 39,7% пациентов из II группы риск развития послеоперационного кровотечения был высоким ($p>0,05$), при этом у 11 и 12,6% пациентов, соответственно, риск кровотечения был очень высоким ($p>0,05$).

Медикаментозная терапия перед ЧКВ включала: препараты ацетилсалициловой кислоты (300–500 мг), ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелор 180 мг – 202 пациента (58,4%), либо клопидогрел 600 мг – 144 пациента (41,6%); ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, статины, морфин.

Ангиографические характеристики изучаемых подгрупп пациентов представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что группы были полностью сопоставимы между собой.

Непосредственные результаты лечения представлены на рис. 1. Суммарная частота интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, экстренные повторные вмешательства) достоверно не различалась в двух группах и составила 7,1 и 8,4%, соответственно ($p=0,6423$). Серьезные кровотечения (BARC 3 и 5) достоверно чаще возникали у больных из группы I по сравнению со II группой. Следует отметить, что исследуемые группы достоверно не различались по частоте развития острого тромбоза стентов. При этом кровотечения из места доступа как требующие

дополнительного лечения, так и не требующие его, встречались чаще у пациентов из группы II ($p=0,0314$).

В ходе дополнительной рандомизации пациентов группы I были сформированы 2 подгруппы. В подгруппу А – вошли 77 пациентов, а в подгруппу В – 78 пациентов.

Проведенный анализ результатов лечения в группе I, в зависимости от продолжительности инфузии бивалирудина, показал, что у больных, которым проводилась инфузия препарата в течение 4 ч после ЧКВ, достоверно реже возникали серьезные сердечно-сосудистые осложнения, по сравнению с больными, у которых инфузия прекращалась в рентгенооперационной ($p=0,001$), при этом по показателям суммарной частоты кровотечений подгруппы не различались (рис. 2).

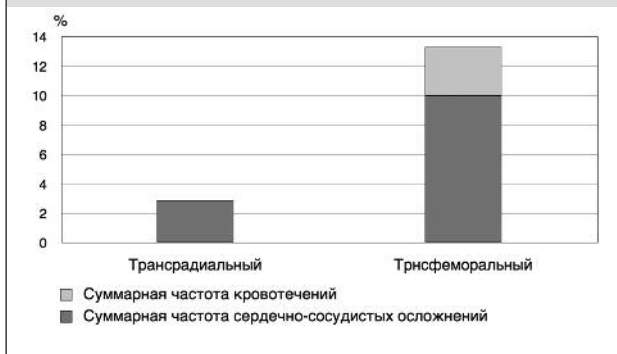
В группе I у 68 пациентов ЧКВ выполнено трансрадиальным доступом, а у 90 – трансфеморальным; в группе II у 87 пациентов – трансрадиальным, а у 101 – трансфеморальным доступом.

Развитие сердечно-сосудистых осложнений в группах дополнительно изучалось в зависимости от сосудистого доступа. Так, если при трансрадиальном доступе у пациентов группы I частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений составляла 0 и 2,9%, соответственно, то при трансфеморальном, эти показатели были достоверно выше и составили 3,3 и 10%, соответственно ($p<0,001$) (рис. 3).

Во II группе отмечается аналогичная тенденция. Частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений при трансрадиальном доступе составили 6 и 4,6%, соответственно, при трансфеморальном – 33,7 и 11,9%, соответственно ($p<0,001$) (рис. 4).

Однако сравнительный анализ указанных осложнений в обеих группах при одинаковом сосудистом доступе показал, что серьезные сердечно-сосуди-

Рис. 3. Оценка частоты осложнений в зависимости от артериального доступа у пациентов I группы



стые события достоверно не различаются в группе бивалирудина и гепарина, при этом кровотечения достоверно чаще наблюдались у больных, которым во время ЧКВ использовали НФГ, независимо от выбранного артериального доступа ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты лечения в сроки от 11 до 18 мес (средний срок $12 \pm 0,14$ мес) прослежены у 192 пациентов, из которых 91 пациент из I группы и 101 пациент из II группы. Суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства) была достоверно ниже в I группе по сравнению со II группой и составила 2,2 и 6,0%, соответственно ($p = 0,0312$).

Обсуждение

Антитромботическая поддержка больных ОКС характеризуется как можно более ранним назначением новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов перед ЧКВ и использованием эффективных антикоагулянтов во время эндоваскулярного вмешательства [10].

Необходимость поддержания баланса между профилактикой 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 [25].

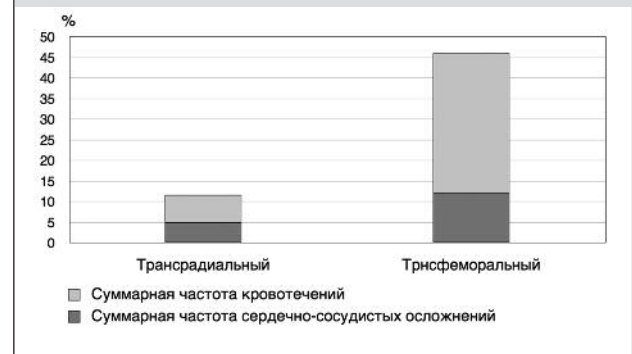
Несмотря на активное внимание кардиологического сообщества к кровотечениям, возникающим после ЧКВ, в реальной клинической практике часто наблюдается низкая настороженность врачей к этой проблеме.

В настоящее время общим подходом при эндоваскулярном лечении больных ОКС является проведение ЧКВ на фоне болюсного введения НФГ.

К сожалению, за все годы применения НФГ не было обнаружено доказательств того, что этот препарат способствует снижению смертности больных ОКС, при этом риск развития геморрагических осложнений на фоне его приема остается довольно высоким [26].

Для осуществления антикоагулянтного действия, НФГ необходим ко-фактор – антитромбин III. При этом следует отметить, что НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином, что, в конечном итоге, 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 [13]. Кроме того, известны такие побочные эффекты, как «феномен отме-

Рис. 4. Оценка частоты осложнений в зависимости от артериального доступа у пациентов II группы



ны», развитие тромбоцитопении, необходимость постоянного контроля уровня АЧТВ, которые возникают из-за непредсказуемого связывания с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и другими субстратами.

Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во многом нивелировало указанные побочные эффекты, тем не менее, убедительных данных о снижении смертности на фоне применения этих препаратов, особенно у больных ОКСбпST, не получено [15, 27].

Единственным анализом, где эноксипарин сравнивался с НФГ при высокой частоте инвазивного подхода, было исследование SYNERGY. Достоверной разницы по частоте смерти и инфаркта миокарда через 30 дней, между группами эноксипарина и НФГ не выявлено (14 и 14,5% соответственно; $p > 0,05$). Отмечена повышенная частота кровотечений в группе эноксипарина, что частично было объяснено дополнительным введением НФГ во время ЧКВ [28].

Преимущества рутинного применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов при ЧКВ были показаны до широкого внедрения в клиническую практику блокаторов P2Y₁₂ рецепторов [29].

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, согласно современным рекомендациям, ингибиторы GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов не должны рутинно применяться во время ЧКВ у больных ОКС, а использоваться, как спасительная терапия в случае тромботических осложнений или феноменов «no/slow-reflow», возникающих во время ЧКВ [5, 30].

Широкое применение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, зарегистрированного в России с 2010 г., началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUITY, в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных ОКС без подъема сегмента ST. По сравнению с комбинацией гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa, применение бива-

лирудин в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. В связи с чем, авторы сделали вывод о том, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [15].

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-му дню превзойти бивалирудин в отношении достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, большой повторный ИМ, срочная повторная реваскуляризация целевого сосуда, большое кровотечение). В исследовании 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-му 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 в группе бивалирудина и абциксимаба + НФГ ($p=0,02$). Через 12 мес аналогичная тенденция сохранилась (HR – 0,99; 95% CI – 0,8–1,21; $p=0,94$) [31].

Причины влияния бивалирудина на увеличение частоты выживаемости в отдаленном периоде после операции у больных ОКС в настоящее время до конца не изучены. Тем не менее, большинство исследователей связывают данный факт с кровотечениями и следующими за ними осложнениями, частота которых при использовании бивалирудина достоверно ниже, по сравнению с другими антикоагулянтами [32–34].

В крупном исследовании MATRIX, по сравнению бивалирудина и НФГ, в которое вошли 7213 пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, также показано снижение кардиальной летальности на 32% в группе бивалирудина по сравнению с НФГ. При этом показана четкая взаимосвязь между частотой кровотечений и летальными исходами [35].

Современной стратегией по снижению частоты острого тромбоза стентов у больных ОКС является пролонгирование инфузии бивалирудина. Уже известно, что продленная инфузия бивалирудина в дозе 1,75 мг/кг/ч снижает риск острого тромбоза стента без увеличения риска кровотечения, однако оптимальная длительность инфузии все еще не определена [36, 37].

В Европейских рекомендациях по лечению ОКСбпST 2015 г. препарату бивалирудин присвоен самый высший класс (I) и уровень (A), что делает возможным его применение в качестве альтернативы НФГ и ингибиторами GP IIb/IIIa-рецепторов, при этом указывается на целесообразность инфузии бивалирудина после ЧКВ в течение 4 ч [5].

В нашем исследовании, проводимом в условиях реальной клинической практики, также удалось показать геморрагическую безопасность бивалирудина, по сравнению с НФГ, не только по кровотечениям из места доступа, но и по серьезным кровотечениям (BARC 3 и 5). Также доказано, что при

продолженной инфузии препарата в течение 4 ч после ЧКВ, достоверно реже возникают серьезные сердечно-сосудистые осложнения, по сравнению с больными, у которых инфузия прекращалась в рентгеноперационной ($p=0,001$), при этом показатели суммарной частоты кровотечений в подгруппах не различались.

Оценка результатов лечения отдельно в каждой группе в зависимости от выбранного антикоагулянта и артериального доступа показала, что при трансрадиальном доступе как в группе бивалирудина, так и в группе НФГ, частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений была достоверно ниже, чем при трансфеморальном доступе. Тем не менее, при сравнении этих показателей между группами при одинаковом артериальном доступе выявлено, что независимо от выбранного артериального доступа, серьезные сердечно-сосудистые события достоверно не различаются в группе бивалирудина и гепарина, при этом кровотечения достоверно чаще наблюдались у больных, которым во время ЧКВ использовали НФГ ($p<0,001$).

Выявлено положительное влияние препарата бивалирудина на отдаленный прогноз у больных ОКСбпST, что выражалось в меньшей частоте серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства), по сравнению с группой НФГ – 2,2 и 6%, соответственно ($p=0,0312$).

Таким образом, анализ непосредственных и отдаленных результатов исследования показал, что использование прямого ингибитора тромбина бивалирудина у больных ОКСбпST во время ЧКВ способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и отличается положительным влиянием на отдаленный прогноз таких пациентов. Выполнение ЧКВ радиальным доступом, а также продление инфузии бивалирудина в течение 4 ч после ЧКВ, являются дополнительными факторами благоприятного прогноза при эндоваскулярном лечении больных ОКСбпST.

Литература

1. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2015 год. М.: НЦССХ им. Н.А. Бакулева; 2016. / Bockeria L.A., Alekyan B.G. (eds) Endovascular diagnosis and treatment of the heart and blood vessels diseases in Russian Federation – 2015. Moscow: Nauchnyy tsentr serdechno-sosudistoi khirurgii imeni A.N. Bakuleva; 2016 [in Russian]
2. Алесян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 1: 5–9. / Alekyan B.G., Abrosimov A.V. The present state of endovascular treatment of acute coronary syndrome and its development prospects in the Russian Federation. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zaboolevanij. 2013; 1: 5–9 [in Russian].
3. Концева А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. Новости кардиологии. 2013; 4: 2–10. / Konceva A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. The social and economic damage from acute coronary syndrome in Russia. Novosti kardiologii. 2013; 4: 2–10. [in Russian]
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart diseases and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013; 127: e6–245.

5. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al, 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Fox K.A., Clayton T.C., Damman P. et al. Long-term outcomes of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data (RITA 3) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2435–45.
7. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F. et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet.* 2006; 368 (9540): 998–1004.
8. Damman P., Hirsch A., Windhausen F. 5-Year Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* / 2010; 55 (9): 858–64. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.026.
9. Заболеваемость взрослого населения России. Статистический сборник. М.: МЗ РФ, 2015. [The incidence of the adult population of Russia. *Statisticheskij sbornik.* Moscow: Russian Federation Ministry of Health, 2015 [in Russian].
10. Ганюков В.И., Протопопов А.В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Новосибирск: «Ареал»; 2014. / Ganjukov V.I., Protopopov A.V. Pharmacological support percutaneous coronary intervention. Novosibirsk: «Areal»; 2014. [in Russian].
11. Doyle B.J., Rihal C.S., Gastineau 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.
12. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123: 2736–2747.
13. 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.
14. Rao S.V., Hess C.N., Barham B. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 857–867.
15. Mehran R., Pocock S., Stone G. 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 (12): 1457–1466.
16. Chhatriwalla A.K., Amin A.P., Kennedy K.F. et al. Association Between Bleeding Events and In-hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: for the National Cardiovascular Data Registry. *JAMA.* 2013; 309 (10): 1022–29.
17. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л. Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Эндоваскулярная хирургия. 2016; 3 (1): 19–5. / Ganjukov V.I., Tarasov R.S., Kochergin N.A., Barbarash O.L. Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Jendovaskuljarnaja hirurgija.* 2016; 3 (1): 19–5. (in Russian)].
18. Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E. et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC.* 2010; 55 (23): 2556–66. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.076.
19. Khan R., Ly H.Q. Transradial percutaneous coronary interventions in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2014; 114 (1): 160–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.017.
20. Johnman C., Oldroyd K.G., Pell J.P. Elective percutaneous coronary intervention in the elderly patient. *Aging Health.* 2011; 7 (2): 271–81.
21. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomized, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377: 1409–1420.
22. Valgimigli M., Calabrash P., Cortese B. et al. Scientific foundation and possible implications for practice of the Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX (MATRIX) trial. *J Cardiovasc Transl Res.* 2014;7(1):101-11. doi: 10.1007/s12265-013-9537-1.
23. Tang E.W., Wong C.K., Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007; 153 (1): 29–35.
24. Sumeet S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009; 119: 1873–1882.
25. Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Петров А.С., Кольжецова Ю.С. Бивалирудин у больных острым коронарным синдромом: реальная клиническая практика, основанная на доказательной медицине. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8 (1): 55–61. / Shugushev Z.Kh., Maximkin D.A., Petrov A.S., Kolzhetsova Yu.S. Bivalirudin in patients with acute coronary syndrome: real clinical practice based on evidence-based medicine. *Diagnosticheskaya interventsionnaya radiologiya.* 2014; 8 (1): 55–61]. [in Russian]
26. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114: 774–782.
27. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R. et al. Enoxiparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1066–71.
28. Cohen M., Levine G.N., Pieper K.S. et al. Enoxiparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxiparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from SYNERGY trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010; 75: 928–35.
29. 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.
30. Zeymer U., Margenet A., Haude M. et al. Randomized comparison of tefifibatid versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 463–69.
31. 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.
32. Bangalore S., Toklu B., Kotwal A. et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in era of stents and P2Y12 inhibitors. *BMJ.* 2014;349:n6419. doi: 10.1136/bmj.g6419.
33. Han Y., Guo J., Zheng Y. et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary in-

- tervention for acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. JAMA. 2015; 313: 1336–1346.
34. Ndrepepa G., Guerra E., Schulz S. et al. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. J. Thromb. Thrombolysis. 2015; 39: 35–42.
35. Valgimigli M., Frogoli E., Leonardi S. et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2015; 373 (11): 997–1009.
36. Shah R., Rogers K.C., Matin K. et al. An update comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. Am. Heart J. 2015; 171: 14–24.
37. Kinnaird T., Yazji K., Thornhill L. et al. Post-procedural bivalirudin infusion following primary PCI to reduce stent thrombosis. J. Interv. Cardiol. 2016; 29 (2): 129–136.

Сведения об авторах:

Чернигина Татьяна Петровна – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН

Голощапов-Аксенов Роман Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Центральной городской клинической больницы г. Реутов

Максимкин Даниил Александрович – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института РУДН, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»

Стуров Николай Владимирович – к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики Медицинского института РУДН

Шугушев Заурбек Хасанович – д.м.н., заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФПКМР Медицинского института РУДН, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»