

# АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

## ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.13-089

### МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИВАЛИРУДИНА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Р. С. ТАРАСОВ, В. И. ГАНЮКОВ

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

**Цель.** Обзор современных международных рекомендаций для анализа доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с различными формами ИБС.

**Материалы и методы.** На основании обзора рекомендаций Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда от 2014 г., Американского кардиологического колледжа по лечению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ИМпST) от 2013 г., Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) от 2015 г. выполнен анализ доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС.

**Результаты.** Существующая доказательная база антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС подразумевает выбор безопасного и эффективного препарата в соответствии с профилями ишемического и геморрагического риска. Прямой ингибитор тромбина бивалирудин обладает коротким периодом полувыведения, предсказуемым антикоагулянтным профилем и имеет показания к применению для обеспечения ЧКВ при любой форме ИБС (стабильной, ОКСбпST и ОКСпST), основанные на большом количестве рандомизированных клинических исследований.

**Заключение.** Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов со стабильной ИБС и гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ), также целесообразно его использование в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. При ОКСбпST применение бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс рекомендаций и уровень доказательной базы 1А. Класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСпST к 2014 г. уменьшился до класса IIa, уровня А и уступает НФГ, имеющему I класс рекомендаций, тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов, не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ. Действующие Европейские рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпST и ОКСпST предписывают продление инфузии бивалирудина до четырех часов после окончания ЧКВ.

**Ключевые слова:** ИБС, стабильная стенокардия, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, бивалирудин.

### BIVALIRUDIN FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS: REVIEW OF CURRENT GUIDELINES

R. S. TARASOV, V. I. GANYUKOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

**Purpose.** The purpose of this article was a review of contemporary international guidelines for the analysis of the evidence base for bivalirudin use as a medical support of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with different forms of coronary artery disease.

**Materials and methods.** Based on a review of European and American guidelines for management and revascularization in patients with different forms of coronary artery disease of 2013, 2014 and 2015, the evidence base of bivalirudin use as a medical support for PCI in patients with different forms of coronary artery disease was analyzed.

**Results.** The current evidence base for anticoagulant PCI support in patients with different forms of coronary artery disease means choosing safe and effective anticoagulant accordance to the profiles of ischemic and hemorrhagic risk. The direct thrombin inhibitor bivalirudin has a short half-life, predictable anticoagulant profile and has indications for use it in any form of coronary artery disease (Stable coronary artery disease, Non-STEMI and STEMI), based on a large number of randomized clinical trials.

**Conclusions.** There is no doubt that bivalirudin for patients with stable coronary artery disease and heparin-induced thrombocytopenia and for a cohort of patients with a high risk of bleeding complications has benefits and efficacy. Bivalirudin as the anticoagulant support for PCI in non-STEMI patients has the highest class and level of evidence. Class and level of evidence for the use of bivalirudin as PCI support in STEMI patients in 2014 decreased to class IIa, level A however increased risk of acute stent thrombosis associated with the bivalirudin using in this group of patients does not lead to an increased risk of death compared with unfractionated heparin.

**Key words:** Coronary artery disease, stable angina, ACS, STEMI, Non-STEMI, PCI, bivalirudin.

## Введение

Самым распространенным способом реваскуляризации миокарда у пациентов с различными формами ИБС является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием [1]. Следует отметить, что если при стабильной ИБС основной задачей ЧКВ является улучшение качества жизни пациентов, то при остром коронарном синдроме (ОКС) оно становится жизненно важным компонентом лечения.

Несмотря на то что технически успешное ЧКВ достигается более чем в 90 % случаев, риск тромботических осложнений при эндоваскулярном лечении высок и складывается из тромботического риска собственно ЧКВ и патофизиологического протромботического риска, присущего ИБС, в особенности при ее острых формах. ЧКВ является тромбогенной процедурой по своему существу, в связи с чем вопросы сопутствующей антитромботической и антикоагулянтной терапии занимают важнейшее место при лечении и выполнении реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС [1].

Исход ЧКВ во многом определяется адекватным медикаментозным сопровождением, в котором ведущая роль отводится антикоагулянтной терапии. С целью профилактики осложнений эндоваскулярных вмешательств применяются парентеральные антикоагулянты [2]. Согласно действующим международным клиническим рекомендациям для антикоагулянтного сопровождения ЧКВ, могут быть использованы три препарата: прямой ингибитор тромбина (бивалирудин), нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ). Выбор антикоагулянта осуществляется с учетом соотношения риска тромботических осложнений и кровотечений [3].

Доказано, что развитие геморрагических осложнений при проведении ЧКВ является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как летальный исход и повторный инфаркт миокарда (ИМ), в особенности это касается пациентов с ОКС. Поэтому сложно найти сбалансированное решение между созданием наилучшего антикоагулянтного фона для ЧКВ и риском возникновения геморрагических осложнений у пациентов высокого риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий [4].

Возможным способом снижения количества геморрагических осложнений является применение антикоагулянтного агента с быстрой инактивацией в организме и предсказуемым антикоагулянтным профилем. В настоящее время возможной альтернативой НФГ является использование пря-

мого ингибитора тромбина – бивалирудина, который характеризуется очень коротким периодом инактивации в организме [5].

Таким образом, выбор оптимального антикоагулянта для сопровождения ЧКВ при различных формах ИБС остается крайне важным, не до конца решенным и требует обращения к современной доказательной базе, основывающейся на результатах комплекса клинических рандомизированных исследований. Целью настоящей статьи стал обзор современных международных рекомендаций для анализа доказательной базы применения бивалирудина в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС.

## Доказательная сила рекомендаций

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с их классом и уровнем доказательств. Классы рекомендаций характеризуют полезность/эффективность данного способа лечения. Существует несколько классов рекомендаций. Класс I содержит доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики/лечения – благоприятные, полезные и эффективные. При классе II доказательства противоречивы и/или имеются противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения. Класс IIa означает то, что большинство доказательств/мнений свидетельствуют в пользу полезности/эффективности. Класс IIb показывает то, что полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств или определенного мнения. Класс III – доказательства и/или общее согласие свидетельствуют о том, что данный способ лечения не является полезным/эффективным и может быть вредным (табл. 1).

Уровни доказательств демонстрируют степень обоснованности существующей базы на основании количества и качества (рандомизированные или нерандомизированные) исследований или метаанализов. Уровень доказательства А основан на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов. Уровень В – на данных одного рандомизированного клинического исследования или многих нерандомизированных исследований. Уровень С свидетельствует о согласованном мнении экспертов и/или наличии немногочисленных исследований (ретроспективных исследований и регистров) (табл. 2).

Таким образом, самым высоким уровнем рекомендаций является I A, что говорит о полезности/эффективности данного способа лечения, при этом имеющаяся доказательная база основана на данных многих рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Таблица 1

Классы рекомендаций		
Класс	Определение	Заключение
I	Наличие данных или общего согласия с тем, что данный метод лечения полезен, эффективен и имеет преимущества перед другими	Метод рекомендован
II	Противоречивые данные о пользе и эффективности данного метода лечения	
IIa	Большинство данных говорит о пользе и эффективности	Использовать целесообразно
IIb	Нет убедительных данных о пользе и эффективности данного метода	Использовать можно
III	Наличие данных или общего согласия с тем, что данный метод лечения не является полезным и эффективным и может приносить вред	Метод не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности	
Уровень доказательности	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных исследований или метаанализов
B	Данные одного рандомизированного исследования или крупных нерандомизированных
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие рандомизированные исследования, в том числе ретроспективные и регистры

### Современные рекомендации о сопровождении ЧКВ бивалирудином у пациентов со стабильной ИБС

Проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС требует воздействия на каскад коагуляции с целью ингибирования образования или инактивации ключевого фермента свертывания крови – тромбина. Назначение антикоагулянтных препаратов необходимо как для предотвращения тромбоза ангиографических катетеров, так и для уменьшения тромбообразования на поверхности, поврежденной в процессе ЧКВ, атеросклеротической бляшки [1].

Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 г. [6] при антикоагулянтном сопровождении ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС обращают внимание на важность использования монотерапии (необходимо избегать сочетанного применения антикоагулянтов за исключением НФГ и фондапаринукса), особо важно не применять одновременно НФГ и НМГ и прекращать введение антикоагулянтов непосредственно после завершения ЧКВ. Исключением могут быть особые клинические ситуации, например, такие как тромбированная аневризма левого желудочка, длительный постельный режим, отсроченное удаление интродьюсера из артерии.

Исследование REPLACE-2 показало аналогичные исходы использования бивалирудина и блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов в сравнении с НФГ при запланированном применении блокаторов GP IIb/IIIa в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС [7]. Выполненное впоследствии исследо-

вание ISAR-REACT-3 также продемонстрировало похожие исходы между бивалирудином и НФГ, но для этого потребовалось увеличение дозы НФГ до 140 ед/кг, что привело к возрастанию частоты геморрагических осложнений ЧКВ в данной группе при использовании бедренного доступа [8]. Дальнейшие исследования подтвердили роль бивалирудина при ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС в снижении риска геморрагических осложнений без влияния на смертность, что позволило рекомендовать данный препарат для пациентов с высоким риском кровотечений [9].

Особой группой пациентов, требующих медикаментозного сопровождения ЧКВ бивалирудином, являются больные с ИБС и гепарининдуцированной тромбоцитопенией (ГИТ). ГИТ является патологической иммунной, обусловленной лекарственным препаратом реакцией, ассоциированной с высоким риском венозного и артериального тромбоза. Данная патология в когорте пациентов, получающих гепарин, встречается с частотой от 0,1 до 5 % [1]. По результатам исследований пациентов с ГИТ, нуждающихся в выполнении ЧКВ, применение бивалирудина ассоциировалось с высокой частотой успешных реваскуляризаций (98 %) и низким риском больших кровотечений (2 %) [10].

Классы и уровни доказательной базы для сопровождения ЧКВ при стабильной ИБС гепарином и бивалирудином показаны в таблице 3 [6].

Таким образом, наибольшую доказательную базу для антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС имеет такой препарат, как НФГ. Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов с ГИТ, имеющих показания к выполнению ЧКВ.

Также целесообразно использовать бивалирудин в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений (табл. 3).

Таблица 3

**Антикоагулянтное сопровождение ЧКВ при стабильной ИБС**

Рекомендация	Класс	Уровень	Ссылка
НФГ (70–100 ед/кг)	I	B	[11]
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, далее 1,75 мг/кг/ч до 4 ч после ЧКВ) при ГИТ	I	C	–
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, далее 1,75 мг/кг/ч до 4 ч после ЧКВ) у пациентов с высоким риском кровотечений	IIa	A	[7–9]
Эноксапарин в/в (0,5 мг/кг)	IIa	B	[12–14]

**Современные рекомендации о сопровождении ЧКВ бивалирудином у пациентов с ОКСбпСТ**

Основной спектр антикоагулянтов, применяемый в настоящее время в качестве антитромботической терапии при ОКСбпСТ, представлен в таблице 4 [15]. Условно все эти препараты можно разделить на средства, опосредованно ингибирующие тромбин (НМГ, НФГ) и прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин). С учетом того что антикоагулянтный эффект НМГ и НФГ связан с повышением активности циркулирующего анти-тромбина, а бивалирудин непосредственно связывается с тромбином, при терапии ОКСбпСТ назначается только один из этих препаратов.

Применение НМГ в качестве альтернативы НФГ в настоящее время рассматривается как возможный вариант, но безусловные доказательства пользы

НМГ именно у больных с ОКСбпСТ при ЧКВ отсутствуют. Единственным анализом, где эноксапарин сравнивался с НФГ при высокой частоте инвазивного подхода, было исследование SYNERGY [16, 17]. Достоверной разницы по частоте смерти и ИМ через 30 дней между группами эноксапарина и НФГ не выявили (14 % против 14,5 % соответственно,  $p>0,05$ ). Отмечена повышенная частота кровотечений в группе предшествующей терапии эноксапарином, что частично было объяснено тем, что некоторым пациентам, получавшим эноксапарин, дополнительно во время ЧКВ вводился НФГ (так называемое суммирование эффекта). Пациенты, получившие несколько доз эноксапарина подкожно, подвергшиеся ЧКВ в течение 8 ч, после последней подкожной инъекции, как правило, имели адекватную степень антикоагуляции для проведения ЧКВ, которая, правда, может уменьшиться в течение 8–12 ч после последней подкожной дозы. В подобных случаях так же, как и у пациентов, получивших только одну подкожную дозу эноксапарина, дополнительное введение препарата (0,3 мг/кг в/в) во время ЧКВ обеспечивает адекватную антикоагуляцию и становится стандартной практикой [18–20].

Результаты исследования ACUITY показали, что при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ монотерапия бивалирудином показала сопоставимые клинические результаты по риску неблагоприятных ишемических исходов в сравнении с комбинацией НФГ/НМГ + GP IIb/IIIa или бивалирудин + GP IIb/IIIa, но риск геморрагических осложнений был достоверно ниже [21]. Аналогичные результаты зарегистрированы в более современном исследовании ISAR-REACT-4 [22]. Больные с ОКСбпСТ перед ЧКВ рандомизировались в группы НФГ + абциксимаб ( $n=861$ ) и бивалирудин ( $n=860$ ).

Таблица 4

**Назначение антикоагулянтов для сопровождения ЧКВ у пациентов с ОКСбпСТ**

Назначение	Класс	Уровень
Пациенты, подвергающиеся ЧКВ, нуждаются в назначении антикоагулянтов дополнительно к антиагрегантной терапии	I	A
Лечение определенными антикоагулянтами необходимо назначать на основании ишемического и геморрагического риска больного, основываясь на эффективности/безопасности выбранного агента	I	C
Бивалирудин рекомендуется при ЧКВ как альтернатива НФГ + блокатор GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов	I	A
НФГ рекомендуется при ЧКВ, если не может быть назначен бивалирудин	I	C
Больным, которые лечатся фондапаринуксом, необходимо назначить НФГ	I	B
Проведение ЧКВ на фоне эноксапарина может быть оправдано у пациентов, которые уже находятся на лечении эноксапарином	IIa	B
После успешного инвазивного вмешательства можно прекратить антикоагулянтную терапию при отсутствии других показаний	IIa	C
Переход с терапии НФГ на НМГ и наоборот не рекомендуется	III	B

Первичная конечная точка оценивалась в течение 30 дней как сумма смерти, крупноочагового рецидива ИМ, экстренной повторной реваскуляризации целевого сосуда и выраженных кровотечений. По числу случаев первичной конечной точки различий между группами выявлено не было (10,9 % в группе НФГ + абциксимаб против 11 % в группе бивалирудина,  $p=0,94$ ), но выраженные кровотечения регистрировались реже в группе бивалирудина (2,6 % против 4,6 %,  $p=0,02$ ).

Применение антикоагулянтов после успешного ЧКВ не показано. Несколько исследований продемонстрировали отсутствие пользы продленной инфузии НФГ после ЧКВ в плане уменьшения последующих неблагоприятных ишемических исходов, более того, констатируется увеличение риска кровотечений и других осложнений в месте доступа в сосудистое русло [23, 24]. В исследовании ATLAST [25] проведена оценка длительного использования НМГ у пациентов высокого риска тромбоза стента (незапланированное экстренное стентирование, имплантация эндопротеза в стеноз, содержащий тромботические массы, субоптимальный результат стентирования). После ЧКВ 1 102 пациента рандомизировались к подкожному введению эноксапарина или плацебо в течение 14 дней. В течение 30 дней после ЧКВ количество случаев смерти + ИМ + экстренной реваскуляризации и серьезных кровотечений в группах достоверно не различалось. Незначительные геморрагические осложнения в группе эноксапарина встречались чаще (25 % в сравнении с 5,1 % в группе плацебо,  $p<0,001$ ).

Таким образом, применение бивалирудина во время ЧКВ по поводу ОКСбпСТ снижает риск геморрагических осложнений по сравнению с НФГ или эноксапарином в сочетании с ингибитором

GP IIb/IIIa. Снижение частоты геморрагических осложнений, связанное с терапией бивалирудином (по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора GP IIb/IIIa), становится не столь очевидным, когда бивалирудин сочетается с ингибитором GP IIb/IIIa. Стратегия введения ингибитора GP IIb/IIIa пациентам по требованию в зависимости от ситуации в течение ЧКВ на фоне применения бивалирудина широко распространена. Внутривенное введение гепарина при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ остается стандартным антикоагулянтным сопровождением, по мнению экспертов, при невозможности использовать бивалирудин [6].

Следует отметить, что для подбора оптимальной дозы антикоагулянта у пациентов с почечной дисфункцией должны быть учтены рекомендации, представленные в таблице 6. Необходимо учитывать степень хронической болезни почек (ХБП), определяемой по скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Интерес представляют результаты исследования OASIS-5, включившего 20 078 пациентов с ОКСбпСТ, в котором фондапаринукс продемонстрировал сопоставимые результаты с эноксапарином по профилактике ишемических осложнений, при этом фондапаринукс вдвое уменьшал частоту серьезных госпитальных кровотечений (в том числе в группе пациентов, подвергающихся ЧКВ) и значительно снижал 30-дневную летальность (2,9 % против 3,5 % соответственно,  $p=0,02$ ) [26]. Однако применение фондапаринукса ассоциировалось с возрастанием тромбоза ангиографического катетера по сравнению с терапией эноксапарином (0,9 % против 0,4 % соответственно). С целью профилактики данного осложнения пациентам, получающим фондапаринукс и подвер-

Таблица 5

Режимы, начало и длительность антикоагулянтной терапии при ЧКВ у больных с ОКСбпСТ [15]

Терапия	Режим
Начальным болюсом гепарина в случаях, когда ингибиторы GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов не используются, считается доза, равная 70–100 ЕД/кг, целевой уровень АСТ = 300–350 с (если введение ингибиторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов запланировано 50–60 ЕД/кг, целевой уровень АСТ = 200–250 с), который поддерживается в течение всей процедуры первичного ЧКВ дополнительным болюсным введением гепарина	Начать перед ЧКВ, прекратить после завершения ЧКВ, если нет других показаний для продолжения терапии
Эноксапарин 1 мг/кг п/к с дополнительным болюсом 0,3 мг в/в, если последнее п/к введение было в интервале времени 8–12 ч	Начать перед ЧКВ, прекратить после завершения ЧКВ, если нет других показаний для продолжения терапии
Если бивалирудин предварительно перед ЧКВ не вводился: болюс 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч. Перед ангиографией 0,1 мг/кг (болюс), затем 0,25 мг/кг/ч, затем перед ЧКВ дополнительный болюс 0,5 мг и переход на поддерживающую дозу 1,75 мг/кг/ч. Если пациент получал НФГ, необходимо подождать 30 мин, затем начать лечение с болюса по обычной схеме	Начать перед ЧКВ, продолжить в течение 4 ч после ЧКВ

Таблица 6

## Дозы антикоагулянтов у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек

Антикоагулянт	Рекомендации		
	Нормальная функция почек или 1–3-я ст. ХБП (СКФ $\geq 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	ХБП 4-й ст. (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	ХБП 5-й ст. (СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )
НФГ	<i>Перед коронарографией:</i> 60–70 ед/кг в/в (максимально 5000 ед.) и инфузия 12–15 ед/кг/ч (максимально 1000 ед/ч), цель – увеличение АСТ в 1,5–2,5 раза по сравнению с исходным. <i>В течение ЧКВ:</i> 70–100 ед/кг в/в (50–70 ед/кг при сочетании с блокатором GР IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов)	Коррекция дозы не нужна	Коррекция дозы не нужна
Эноксапарин	1 мг/кг подкожно дважды в день	1 мг/кг подкожно один раз в день	Не рекомендован
Фондапаринукс	2,5 мг подкожно один раз в день	Не рекомендован при СКФ <20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Не рекомендован
Бивалирудин	Болус 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч	Болус без коррекции, уменьшение скорости инфузии до 1 мг/кг/ч	При диализе болус без коррекции, уменьшение скорости инфузии до 0,25 мг/кг/ч

гающимся катетеризации, впоследствии вводили болус НФГ [27]. Таким образом, фондапаринукс признан антикоагулянтом с благоприятным профилем, который при этом нецелесообразно использовать для пациентов, нуждающихся в немедленной инвазивной стратегии, подразумевающей катетеризацию и выполнение ЧКВ [15].

Из-за того что бивалирудин не связывается с белками плазмы, а период его полувыведения составляет только 25 мин после окончания инфузии, данный препарат обладает более предсказуемым антикоагулянтным эффектом в сравнении с НФГ [15]. С учетом результатов исследования ACUITY [21] использование бивалирудина обосновывается его эффективностью, определяемой как снижение

риска ишемических осложнений, сопоставимое с эффективностью сочетанного введения НФГ и GР IIb/IIIa и преимуществами по безопасности, выражающимися в снижении частоты геморрагических осложнений. Существуют и дополнительные способы снижения риска кровотечений у пациентов с ОКСбпСТ, которые подвергаются ЧКВ (табл. 7).

Таким образом, использование бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс (I) и уровень (A) доказательной базы в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпСТ от 2015 г. [15], что связано с его коротким периодом полувыведения, предсказуемостью антикоагулянтного эффекта, а также высокой

Таблица 7

## Стратегии снижения риска кровотечений, ассоциированных с ЧКВ [15]

Дозы антикоагулянтов должны соответствовать массе тела и функции почек, в особенности это важно у пациентов женского пола и пожилых

Лучевой доступ предпочтителен

Блокаторы протонной помпы у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, должны назначаться в случаях высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе, антикоагулянтная терапия, постоянное применение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов или при наличии двух и более из следующих факторов: возраста  $\geq 65$  лет, диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, инфицирования *Helicobacter pylori*, хронического алкоголизма)

**Для пациентов, получающих оральные антикоагулянты:**

- ЧКВ выполняется без перерыва в приеме оральных антикоагулянтов;
- пациентам, получающим оральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К, не следует назначать НФГ при значении МНО\*  $> 2,5$ ;
- пациентам, получающим оральные антикоагулянты НЕ из группы антагонистов витамина К, следует назначать низкие дозы парентерального антикоагулянта (например, эноксапарин 0,5 мг/кг внутривенно или НФГ 60 ед/кг);
- ацетилсалициловая кислота показана, но следует избегать ее назначения совместно с антиагрегантами из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub>;
- GР IIb/IIIa-ингибиторы назначаются только в случае интраоперационных осложнений

\* МНО – международное нормализованное отношение.

эффективностью в профилактике ишемических осложнений и безопасностью, выражающейся минимальным риском кровотечений.

### Современные рекомендации о сопровождении ЧКВ бивалирудином у пациентов с ОКСпСТ

Существует серьезная доказательная база, касающаяся применения различных антикоагулянтов в качестве медикаментозного сопровождения ЧКВ у пациентов с ОКСпСТ. Так, исследование HORIZONS-AMI, включившее 3 602 пациента с ИМпСТ, продемонстрировало преимущества бивалирудина и спасительного применения блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (у 7,2 % больных) по сравнению с рутинным использованием GP IIb/IIIa (абциксимаб) и НФГ [28]. Частота неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группах бивалирудина и GP IIb/IIIa + НФГ составила 9,2 % против 12,1 % соответственно,  $p=0,005$ , а риск больших кровотечений был отмечен в 4,9 % против 8,3 % соответственно,  $p=0,001$ . Данные результаты выражались также и в значимых преимуществах группы бивалирудина по 30-дневной и отдаленной (3 года) выживаемости пациентов. Смертельные исходы в группах бивалирудина и GP IIb/IIIa + НФГ в 30-дневный интервал времени зарегистрированы на уровне 2,1 % против 3,1 % соответственно,  $p=0,049$ , тогда как в отдаленном периоде – 5,9 % против 7,7 % соответственно,  $p=0,03$ .

Следует отметить, что в первые сутки наблюдения в группе бивалирудина отмечен более высокий риск тромбоза стента – 1,3 % против 0,3 % соответственно,  $p=0,001$ . Однако в более отдаленный период наблюдения данные различия в значительной степени нивелировались.

В дальнейшем было проведено исследование EUROMAX, включившее 2 218 пациентов [29]. В нем выполнено сравнение бивалирудина и НФГ/НМГ с применением блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов по требованию в обеих группах. В данном исследовании стратегии антикоагулянтной терапии начинали реализовывать на догоспитальном этапе, в 98 % случаев в качестве антиагрегантной терапии применяли блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов и часто использовали лучевой доступ (47 % случаев). Такая первичная конечная точка, как смерть или большое кровотечение, не связанное с операцией коронарного шунтирования, на протяжении 30 дней наблюдения в группе бивалирудина встречалась реже (5,1 % против 8,5 % соответственно,  $p=0,001$ ). Различий по смерти между группами отмечено не было (2,9 % против 3,1 % соответственно,  $p=0,86$ ). Для группы бивалируди-

на была характерной меньшая частота больших кровотечений (2,6 % против 6 % соответственно,  $p=0,001$ ). Как и в исследовании HORIZONS-AMI, в исследовании EUROMAX, несмотря на продолжительную инфузию бивалирудина, группа бивалирудина продемонстрировала более высокий уровень тромбоза стента, обусловленный в значительной степени острыми тромбозами в первые сутки наблюдения (1,6 % против 0,5 % соответственно,  $p=0,02$ ). В связи с этим в группе бивалирудина зарегистрирована тенденция к более высокой частоте реинфаркта (1,7 % против 0,9 % соответственно,  $p=0,08$ ). В исследовании HEAT-PCI, включившем 1 829 пациентов, также сравнивали бивалирудин и НФГ с применением блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в обеих группах по требованию (в ситуациях спасения), что в конечном итоге составило 15 % случаев [30]. Блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов назначались 89 % пациентов. Применение бивалирудина по сравнению с НФГ ассоциировалось с более высокой встречаемостью первичной конечной точки (сумма смерти от всех причин, инсульта, повторного ИМ и незапланированной реваскуляризации целевого сосуда) – 8,7 % против 5,7 % соответственно,  $p=0,01$ . Несмотря на более частую встречаемость тромбоза стента в группе бивалирудина (3,4 % против 0,9 % соответственно,  $p=0,001$ ), различий по смертности между группами отмечено не было (5,1 % против 4,3 % соответственно,  $p>0,05$ ). Группы не различались по встречаемости больших кровотечений (3–5-я градации по классификации BARC) – 3,5 % против 3,1 % соответственно,  $p=0,59$ .

Результаты исследований, выполненных за последние годы, демонстрируют возрастание риска острого тромбоза стента при использовании бивалирудина по сравнению с НФГ, однако это не реализуется в возрастании уровня 30-дневной и отдаленной смертности. Эти данные привели к некоторому уменьшению класса показаний для применения бивалирудина в когорте пациентов с ОКСпСТ в рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2014 г. (табл. 8) [6]. В рекомендациях Американской ассоциации сердца по лечению пациентов с ОКСпСТ от 2013 года бивалирудин имеет более высокий класс и уровень доказательств (I B), что связано с некоторыми различиями в стандартах лечения пациентов с ОКС в европейских странах и США [32].

Применение фондапаринукса при первичном ЧКВ связано с потенциальным вредом, по результатам исследования OASIS-6, и поэтому не рекомендовано (его применение требует назначения дополнительного антикоагулянта) [31].

Таблица 8

## Антикоагулянтное сопровождение первичного ЧКВ

Рекомендация	Класс	Уровень
Антикоагулянты рекомендованы для всех пациентов в дополнение к антитромбоцитарной терапии при ЧКВ	I	A
Выбор антикоагулянта осуществляется на основании профилей безопасности и эффективности ишемического и геморрагического риска препаратов	I	C
НФГ 70–100 ед/кг внутривенным болюсом, если не планируется применение блокатора GP IIb/IIIa; НФГ 50–70 ед/кг внутривенным болюсом, если применение блокатора GP IIb/IIIa планируется	I	C
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюс, затем 1,75 мг/кг/ч инфузия до 4 ч после ЧКВ)	IIa	A
Эноксапарин (0,5 мг/кг внутривенно с блокатором GP IIb/IIIa или без)	IIa	B

Таким образом, с учетом результатов комплекса рандомизированных исследований, выполненных за последние годы, класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСнСТ, по данным рекомендаций по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов 2014 г., уменьшился до класса IIa, уровня A и уступает НФГ, имеющему I класс показаний [6]. Тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ.

### Заключение

Существующая доказательная база антикоагулянтного сопровождения ЧКВ у пациентов с различными формами ИБС [6, 15, 32] подразумевает выбор безопасного и эффективного препарата в соответствии с профилями ишемического и геморрагического риска. Прямой ингибитор тромбина бивалирудин имеет показания к применению для обеспечения ЧКВ при стабильной ИБС, ОКСбпСТ и ОКСнСТ.

Не вызывает сомнений польза и эффективность бивалирудина у пациентов со стабильной ИБС и ГИТ, также целесообразно его использование в когорте пациентов с высоким риском геморрагических осложнений.

При ОКСбпСТ применение бивалирудина в качестве антикоагулянтного сопровождения ЧКВ имеет наивысший класс (I) и уровень (A) доказательной базы, что связано с его коротким периодом полувыведения, предсказуемостью антикоагулянтного эффекта, а также высокой эффективностью в профилактике ишемических осложнений и безопасностью, выражающейся минимальным риском кровотечений.

Класс и уровень доказательности для применения бивалирудина в качестве сопровождения первичного ЧКВ у пациентов с ОКСнСТ к 2014 г. уменьшился

до класса IIa, уровня A и уступает НФГ, имеющему I класс показаний, тем не менее повышение риска острого тромбоза стента, ассоциированное с назначением бивалирудина в данной группе пациентов, не приводит к возрастанию риска смерти по сравнению с НФГ. Действующие Европейские рекомендации по лечению пациентов с ОКСбпСТ и ОКСнСТ предписывают продление инфузии бивалирудина до 4 ч после окончания ЧКВ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ганюков В. И., Протопопов А. В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Новосибирск; 2014.

Ganyukov V. I., Protopopov A. V. Medikamentoznoe soprovozhdenie chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva. Novosibirsk; 2014. [In Russ].

2. Синьков М. А., Шилов А. А., Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Антикоагулянтное сопровождение чрескожных коронарных вмешательств с использованием бивалирудина или нефракционированного гепарина при различных сосудистых доступах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (1): 25–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-1-25-31.

Sinkov M. A., Shilov A. A., Tarasov R. S., Ganyukov V. I. Anticoagulant support of percutaneous coronary interventions with bivalirudin or unfractionated heparin at various vascular accesses. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; (1): 25–31. DOI: 10.17802/2306-1278-2015-1-25-31. [In Russ].

3. Совет экспертов. Текущая позиция по бивалирудину. Российский кардиологический журнал. 2015; 2 (118): 100–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-100-102.

Expert consensus. The current position on bivalirudin. Russ. J. Cardiol. 2015; 2 (118): 100–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-02-100-102. [In Russ].

4. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E., Clayton T., Dangas G. D., Kirtane A. J. et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55: 2556–2566.

5. Shahzad A., Kemp I., Mars C., Wilson K., Roome C., Cooper R. et al. On behalf of the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. Lancet. 2014; 7: 2541–2619.

6. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology

(ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart. J.* 2014; 35: 2541–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu.

7. *Lincoff A. M., Kleiman N. S., Kereiakes D. J.* et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: RE-PLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2004; 292 (6): 696–703.

8. *Kastrati A., Neumann F. J., Mehilli J.* et al. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (7): 688–696.

9. *Ndrepepa G., Schulz S., Keta D.* et al. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105 (2): 163–167.

10. *Mahaffey K. W., Lewis B. E., Wildermann N. M.* et al. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main result. *J. Invasive Cardiol.* 2003; 15 (11): 611–616.

11. *Schulz S., Mehilli J., Neumann F. J.* et al. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2482–2491.

12. *Montalescot G., White H. D., Gallo R.* et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (10): 1006–1017.

13. *Silvain J., Beygui F., Barthe 'le 'my O., Pollack C. Jr.* et al. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 344.

14. *Dumaine R., Borentain M., Bertel O.* et al. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *ArchIntern Med.* 2007; 167 (22): 2423–2430.

15. *Patrono C., Collet J.-Ph., Mueller Ch.* et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.

16. *Petersen J. L., Mahaffey K. W., Hasselblad V.* et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA.* 2004; 292: 89–96.

17. *Ferguson J. J., Califf R. M., Antman E. M.* et al. Enoxaparin vs UFH in high risk patients with NSTEMI with intended early invasive strategy: primary results of SYNERGY randomized trial. *JAMA.* 2004; 292 (1): 45–54.

18. *Cohen M., Levine G. N., Pieper K. S.* et al. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 75: 928–935.

19. *Collet J. P., Montalescot G., Golmard J. L.* et al. Subcutaneous enoxaparin with early invasive strategy in patients with acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004; 147: 655–661.

20. *Levine G. N., Ferrando T.* Degree of anticoagulation after one subcutaneous and one subsequent intravenous booster dose of enoxaparin: implications for patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2004; 17: 167–171.

21. *Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A.* et al. ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2203–2216.

22. *Kastrati A., Neumann F., Schulz S.* et al. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1980–1989.

23. *Pizzuli L., Zirbes M., Fehske W.* et al. Omission of intravenous heparin and nitroglycerin following uncomplicated coronary angioplasty. *Circulation.* 1995; 92: 174.

24. *Rabah M., Mason D., Muller D. W.* et al. Heparin after percutaneous intervention (HAPI): A prospective multicenter randomized trial of three heparin regimens after successful coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 461–467.

25. *Batchelor W. B., Mahaffey K. W., Berger P. B.* et al. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 1608–1613.

26. *Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S.* et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1464–1476.

27. *Steg P. G., Jolly S. S., Mehta S. R.* et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA.* 2010; 304: 1339–1349.

28. *Stone G. W., Witzenbichler B., Guagliumi G.* et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (21): 2218–2230.

29. *Steg P. G., van't Hof A. W., Hamm C. W.* et al. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (23): 2207–2217.

30. *Shahzad A., Kemp I., Mars C.* et al; for the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.

31. *Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S.* et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295 (13): 1519–1530.

32. *O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D.* et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61 (4): 78–140. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.019.

Статья поступила 03.02.2016

Для корреспонденции:

**Тарасов Роман Сергеевич**  
Адрес: 650002, г. Кемерово,  
Сосновый бульвар, д. 6  
Тел. 8 (3842) 64-18-06  
E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:

**Tarasov Roman**  
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,  
650002, Russian Federation  
Tel. 8 (3842) 64-18-06  
E-mail: tarars@kemcardio.ru