# Опыт использования ингибитора тромбина прямого действия при лечении больных с острым коронарным синдромом

З.Х. ШУГУШЕВ, А.М. ЗУДИН, С.Б. ЖАРИКОВ

## The use of direct thrombin inhibitor in the treatment of the acute coronary syndrome

Z.KH. SHUGUSHEV, A.M. ZUDIN, S.B. ZHARIKOV

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

*Ключевые слова: острый коронарный синдром, лечение.*

*Key words: acute coronary syndrome, treatment.*

За последние 30 лет активное внедрение в клиническую практику реперфузионных методик, в том числе чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и новых лекарственных препаратов, кардинальным образом изменило судьбу пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В настоящее время ранний инвазивный подход рассматривается в качестве основного способа восстановления адекватной перфузии миокарда. Во многом эти изменения стали возможны в связи с широким распространением современных антитромбоцитарных препаратов (блокаторы $P2Y_{12}$, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и средств, блокирующих процесс коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X фактора). С позиции современных знаний [1, 7], сочетанное применение возможностей интервенционной кардиологии и современного фармакологического пособия является «золотым стандартом» лечения пациентов с ОКС.

Однако агрессивные режимы антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным зарубежных авторов [3, 10], встречаются у 3—20% пациентов с ОКС. В то же время известно, что клинически значимые кровотечения являются независимым прогностическим фактором смерти больных с ОКС [9]. Таким образом, необходимость поддержания хрупкого баланса между профилактикой рецидивов тромботических событий и риском развития возможных геморрагических осложнений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки ЧКВ. Современные исследования направлены на поиск методик, снижающих риск развития тромботических и ишемических осложнений, но при этом имеющих высокую безопасность в отношении возможных осложнений, в том числе кровотечений. Одним из препаратов, эффективность и безопасность которого при лечении пациентов с ОКС продемонстрированы во многих исследованиях, является прямой ингибитор тромбина бивалирудин.

Бивалирудин имеет ряд существенных фармакологических преимуществ перед непрямыми ингибиторами тромбина: отсутствие связывания с белками плазмы крови, более предсказуемая антикоагулянтная активность, отсутствие активирующего влияния на тромбоциты, способность воздействовать не только на растворимый тромбин, но и на тромбин, находящийся в составе тромба [13]. В то время как тромбин, находящийся в составе тромба, продолжает активировать тромбоциты на фоне применения непрямых ингибиторов тромбина, бивалирудин прерывает активирующее влияние тромбина на всех уровнях. В отличие от непрямых ингибиторов тромбина, на фоне терапии бивалирудином не развивается индуцированная гепарином тромбоцитопения, которая встречается у 5—15% больных с ОКС на фоне лечения нефракционированным гепарином (НФГ) [6].

Несмотря на очевидные фармакологические преимущества прямых ингибиторов тромбина перед непрямыми, в ранних исследованиях у пациентов с ОКС не всегда удавалось демонстрировать их переход в клинические выгоды снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Но авторы метаанализа 11 сравнительных исследований НФГ и прямых ингибиторов тромбина у пациентов с ОКС, которым не проводилось ЧКВ, констатировали достоверное снижение конечной точки «смерть или инфаркт миокарда» к концу и к 30-му дню исследования. Они заключили, что прямые ингибиторы тромбина превосходят гепарин в клинике: в группе прямых ингибиторов тромбина была зафиксирована меньшая частота развития повторных инфарктов миокарда и значительное снижение частоты развития геморрагических осложнений, преимущественно за счет уменьшения числа тяжелых кровотечений в подгруппе бивалирудина [2].

Широкое применение бивалирудина началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUITY (The Acute Catheterization

© Коллектив авторов, 2012

*Kardiol serdečno-sosud hir 2012; 1: 36*

129128 Москва, ул. Будайская, 2

and Urgent Intervention Triage Strategy), в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности 3 антитромботических режимов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST): гепарин плюс ингибитор гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (ИГ IIb/IIIa), бивалирудин плюс ИГ IIb/IIIa и монотерапия бивалирудином. По сравнению с комбинацией гепарина и ИГП IIb/IIIa применение монотерапии бивалирудином сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% (при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений). Было выявлено, что бивалирудин, по крайней мере, не хуже комбинации гепарина и ИГП IIb/IIIa у пациентов низкого, среднего и высокого риска смерти, которые подвергаются ЧКВ. Авторы сделали вывод, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений. Необходимо упомянуть, что около 64% пациентов в каждой группе уже получали клопидогрел перед ангиографией или ЧКВ, остальным пациентам было рекомендовано давать нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг перед коронаропластикой [8, 11].

Для определения места бивалирудина и ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов у пациентов с ОКСбпST на фоне применения клопидогрела было инициировано многоцентровое рандомизированное двойное слепое испытание ISAR-REACT 4. 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 исследование были включены 1721 пациент, получивших нагрузочную дозу клопидогрела — 600 мг, которых рандомизировали в основную (861 пациент получали НФГ + абциксимаб) и контрольную (860 пациентов получали монотерапию бивалирудином) группы. Результаты, полученные на 30-й день наблюдения, не подтвердили достоверных различий по частоте развития ишемических осложнений. Данные 30-дневного наблюдения также свидетельствовали о снижении частоты развития серьезных геморрагических осложнений при применении бивалирудина на 56% [4].

При оценке отдаленных результатов в рамках госпитальных регистров у пациентов с ОКСбпST достоверные различия по частоте развития ишемических осложнений и общей смертности также не выявлены. Частота развития геморрагических осложнений на 30-й день и через 1 год была ниже в группе монотерапии бивалирудином на 47 и 32% соответственно. На основании анализа авторами [14] сделан вывод о значительных возможностях бивалирудина в профилактике ишемических осложнений у пациентов с ОКСбпST, особенно при умеренном и высоком риске кровотечений.

Данные о возможности применения бивалирудина у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) после ЧКВ были получены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом испытании HORIZONS-AMI. Для сравнения монотерапии бивалирудином (основная группа) и комбинации НФГ с ингибитором гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (контрольная группа) были включены 3006 пациентов с ОКСпST, подвергшихся первичной ЧКВ в первые 12 ч от начала ангинозных болей. Данные 3-летних наблюдений свидетельствуют о превосходстве бивалирудина в лечении больных данной категории перед комбинацией НФГ с ингибитором гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При сравнении с контрольной группой в группе бивалирудина отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на 25 и 44% соответственно, риска повторного развития инфаркта миокарда на 24% и частоты тяжелых кровотечений на 36%. Тенденция к увеличению в группе бивалирудина частоты подострых тромбозов стентов, повторной реваскуляризации целевого сосуда не подтвердилась [12].

По данным D. Kessler и соавт. [5], применение бивалирудина в данной категории пациентов сопровождается не только улучшением прогноза, но и уменьшением на 14% прямых затрат на лечение пациентов с ОКСпST по сравнению с рутинным использованием ИГ IIb/IIIa за счет меньшего количества осложнений и, как следствие, сокращения продолжительности стационарного лечения.

## Клинические примеры

Больной *А.*, 39 лет, злостный курильщик (индекс курящего человека 240) был госпитализирован из поликлиники в ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко с клиникой загрудинной боли, продолжительностью 2 ч, развившейся в покое и купированной наркотическими анальгетиками. При поступлении: острая сердечная недостаточность (ОСН) I по Killip, АД 110/70 мм рт.ст., повышение в крови титра белка, связывающего жирные кислоты, тропонина Т. На ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин, депрессия сегмента ST до 3 мм в отведениях I, aVL, $V_{2-5}$. Эхокардиография (ЭхоКГ): гипокинезия передней, переднеперегородочной стенок, фракция выброса (ФВ) 55%. В поликлинике пациент получил 500 мг аспирина и 300 мг клопидогрела.

По данным коронарографии (КГ) выявлен субтотальный стеноз в проксимальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА) без гемодинамически значимых стенозов.

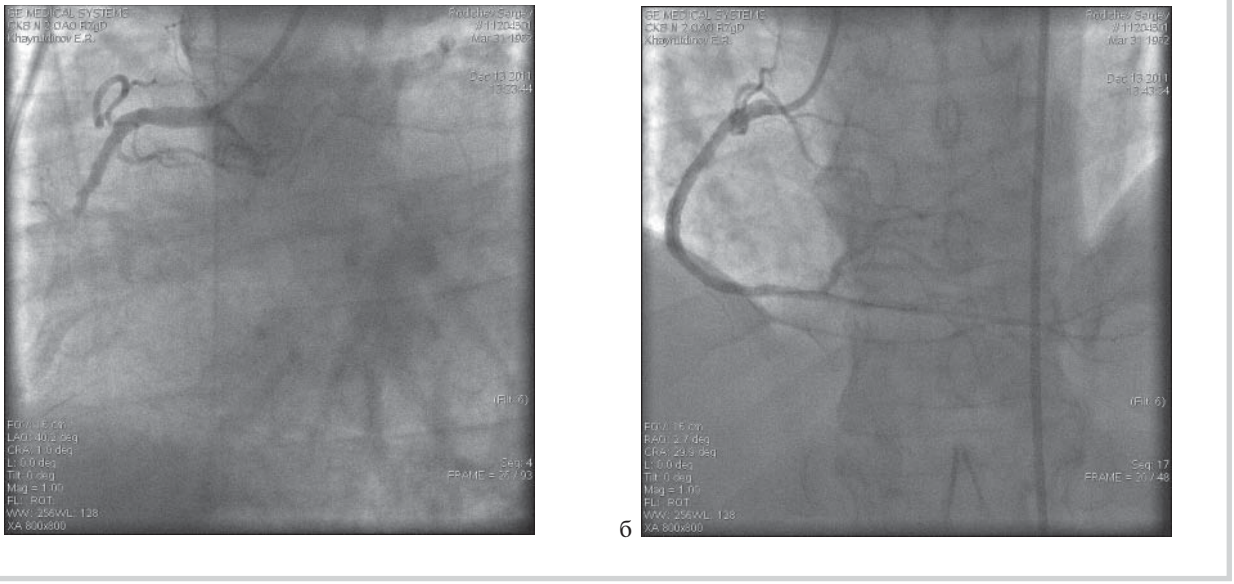
В связи с высоким риском развития ишемических осложнений (риск смерти в стационаре по GRACE 4%) во время ЧКВ применялся бивалирудин в рекомендованной дозировке: внутривенно болюсно нагрузочная доза 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч на протяжении всего ЧКВ.

Проводник Whisper extra support установлен в дистальный сегмент ПНА, после предилатации баллонным катетером APEX 2,0×20 в место стеноза имплантирован стент Cypher 3,5×28 мм. На контрольной КГ кровоток по артериям TIMI III, отсутствие остаточных стенозов.

Суммарно за время ЧКВ введено 130 мг бивалирудина. Во время ЧКВ пациент не предъявлял жалоб. Возвращение сегмента ST на изолинию произошло через 25 мин после проведения реканализации, в послеоперационном периоде динамики на ЭКГ не выявлено.

Пациент выписан на 4-е сутки. По данным ЭхоКГ перед выпиской зон гипокинезии не выявлено, ФВ 68%.

Больной *Р.*, 55 лет, злостный курильщик (индекс курящего человека 360) был госпитализирован с клиниче-



**Данные коронарографии больного *Р.*, 55 лет, до чрескожного коронарного вмешательства (а) и после него (б).**

скими признаками продолжающейся загрудинной боли, продолжительностью 4 ч, развившейся в покое, не полностью купированной наркотическими анальгетиками. При поступлении: ОСН I по Killip, АД 95/60 мм рт.ст., повышение в крови уровня тропонина Т. ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 105 уд/мин, подъем сегмента ST до 4 мм в отведениях II, III, aVF, $V_{4–6}$. ЭхоКГ: акинезия заднебазальной области, ФВ 48%. В поликлинике пациент получил 500 мг аспирина и 300 мг клопидогрела.

По данным КГ выявлены окклюзия ПКА в проксимальном сегменте, стеноз 75% в среднем сегменте ПНА, ОА без гемодинамически значимых стенозов (см. рисунок, а).

В связи с высоким риском развития ишемических (риск смерти в стационаре по GRACE 5%) и умеренным риском геморрагических осложнений (риск кровотечений по CRUSADE 7,4%) во время ЧКВ применялся бивалирудин в рекомендованной дозе.

Выполнена проводниковая реканализация ПКА проводником Progress 120, затем после предилатации баллонным катетером APEX 2,0×20 в место окклюзии имплантирован стент Cypher 3,5×28 мм. На контрольной КГ кровоток по артериям TIMI III, отсутствие остаточных стенозов (см. рисунок, б).

Суммарно за время ЧКВ введено 150 мг бивалирудина. Во время ЧКВ пациент не предъявлял каких-либо жалоб. Возвращение сегмента ST на изолинию отмечено через 20 мин после реканализации, в послеоперационном периоде динамики на ЭКГ и осложнений не выявлено.

Пациент выписан на 10-е сутки (после второго этапа стентирования гемодинамически значимого стеноза ПНА). По данным ЭхоКГ, выполненной перед выпиской, выявлена гипокинезия заднебазальной области, ФВ 54%.

## Выводы

Повторные ишемические и сопутствующие геморрагические осложнения значительно ухудшают прогноз у больных ОКС. Взвешенная оценка пользы и риска, индивидуальный подход должны определять тактику врача при ишемических состояниях. Активное внедрение современных препаратов, таких как бивалирудин, эффективность и безопасность которых доказаны в ходе крупных клинических исследований, позволяет значительно улучшить как отдаленный прогноз пациентов с ОКС, так и рациональность расходов на здравоохранение.

## ЛИТЕРАТУРА


1. 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.
2. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. Lancet 2002; 359: 294—302.
3. *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.
4. *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.
5. *Kessler D.P., Kroch E., Hlatky M.A. et al.* The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. Am Heart J 2011; 162: 494—500.

6. *Linkins L.A., Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues. Semin Thromb Hemost 2011; 37: 6: 653—663.
7. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909—2945.
8. *Manoukian S.V., Feit F., Mehran R. et al.* Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol 2007;49: 12: 1362—1368.
9. *Mehran R., Pocock S., Nikolsky E. et al.* Impact of Bleeding on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trials. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 6: 654—664.
10. *Rao S.V., Eikelboom J., Steg P.G. et al.* Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. Am Heart J 2009; 158: 881—886.
11. *Stone G.W., Ware J.H., Bertrand M.E. et al.* Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: One-year results from the ACUITY trial. JAMA 2007; 298: 21: 2497—2506.
12. *Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al.* Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377: 9784: 2193—2204.
13. *Toschi V., Lettino M., Gallo R. et al.* Biochemistry and biology of hirudin. Coron Artery Dis 1996; 7: 420—428.
14. *Vidi V.D., Matheny M.E., Agarwal V. et al.* Validation of Long-term Benefits of Bivalirudin vs. Unfractionated Heparin in Routine Clinical Practice after Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol 2010; 106: 9: 1234—1240.

Поступила 26.12.11