

# Опыт применения ангиокса (бивалирудина) при осложнениях чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом

Коков Л.С.<sup>1,2</sup>, Лопотовский П.Ю.<sup>1,2\*</sup>, Пархоменко М.В.<sup>1</sup>, Ларин А.Г.<sup>1</sup>, Коробенин А.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

<sup>2</sup> Кафедра лучевой диагностики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В статье рассматривается опыт применения бивалирудина у 35 пациентов с острым коронарным синдромом.

**Целью исследования** было оценить возможную эффективность и безопасность применения препарата ангиокс при вмешательствах высокого риска или при чрескожных коронарных вмешательствах с уже возникшими осложнениями.

У 18 пациентов препарат вводился после возникновения синдрома *no-* или *slow-reflow*, что привело к улучшению антеградного кровотока во всех наблюдениях. У 17 пациентов с высоким риском развития синдрома *no-* или *slow-reflow* препарат вводился превентивно, что, вероятно, позволило избежать осложнений в виде дистальной микроэмболизации и добиться антеградного кровотока в симптом-связанной коронарной артерии – ТМІ-3. Значимых кровотечений на фоне применения бивалирудина отмечено не было.

В статье приведен клинический пример лечения пациента с острым коронарным синдромом, обусловленным острым тромбозом коронарной артерии.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, ангиокс, бивалирудин, *no-reflow*, *slow-reflow*, тромбоз.

При проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) эндоваскулярные хирурги нередко сталкиваются с таким осложнением, как дистальная эмболизация артерии, окклюзия боковых ветвей, а также с феноменами “*no-reflow*” и “*slow-reflow*”, т.е. с отсутствием или выраженным замедлением антеградного кровотока в артерии после восстановления ее просвета (1).

Феномен “*no-reflow*” вызывается, по мнению большинства исследователей, спазмом артерии и/или эмболизацией ее микроциркуляторного русла мельчайшими частицами тромба и/или бляшки, выдавливаемыми через ячейки стента после его имплантации. Для лечения такого рода осложнений исходно интракоронарно вводят вазодилататоры, такие как нитроглицерин или изоптин, а также антикоагулянты и в/в дезагреганты (интегрилин и монофрам).

В настоящее время в арсенале рентгенохирургов появился препарат ангиокс (бивалирудин), но вопрос о его эффективности при осложненных случаях ЧКВ до сих пор широко не исследован и не описан в отечественной литературе.

Ангиокс (бивалирудин) – синтетический полипептид, селективный прямой ингибитор тромбина. Исследования *in vitro* показали, что бивалирудин ингибирует как растворимый (свободный), так и связанный со сгустком фибрина тромбин. То есть он не только предотвращает тромбообразование, но и, возможно, влияет на формирующийся тромб и этим особенно интересен для указанных выше ситуаций (2).

Впервые препарат разрешен к использованию в Новой Зеландии в 1999 году. За время разработки и применения препарата в клинических исследованиях приняли участие более 40 000 пациентов в разных странах мира. Обобщая результаты этих исследований, можно сказать, что по сравнению с нефракционированным гепарином, а также с комбинацией гепарина с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, бивалирудин не менее эффективен, но более безопасен (3).

При этом неясно, достаточно ли этих данных для обоснования рутинного назначения

\* Адрес для переписки:

Лопотовский Павел Юрьевич  
НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы,  
отделение РХМД и Л  
Россия 129010, Москва, Бол. Сухаревская пл., д. 3  
E-mail: lopotovski@mail.ru

Статья получена 26 мая 2013 г.

Принята к публикации 24 сентября 2013 г.

Динамика антеградного внутрикоронарного кровотока у пациентов с ОКС во время ЧКВ, до и после введения ангиокса

Введение ангиокса	ОКС		Антеградный кровоток по TIMI: исходно/после ЧКВ/ после в/в ангиокса				Пораженная артерия		
	с ST	без ST	0	I	II	III	ПМЖВ	ОВ	ПКА
До стентирования (превентивно)	11	6	-/-/-	-/-/-	2/2/-	15/15/17	15	-	2
После стентирования (при no-reflow)	16	2	6/13/-	-/5/-	2/-/3	8/-/15	13	1	4

не очень часто применяемого препарата в клинической практике, притом что частота острого тромбоза стента при правильном приеме дезагрегантов не превышает по имеющимся данным 1–2% (4, 5), а частота значимых кровотечений – 2,8% (6, 7).

С учетом этого мы решили использовать ангиокс не рутинно, а только при вмешательствах высокого риска или при возникновении таких осложнений стентирования коронарных артерий, как феномен “no-reflow”.

Нами была изучена группа пациентов из 35 человек, у 18 из которых после имплантации стента в коронарную артерию наблюдалось отсутствие антеградного заполнения сосуда – симптом “no-reflow”. Еще у 17 пациентов ангиокс вводился превентивно перед вмешательством, если морфология поражения могла предполагать возникновение no-reflow или дистальную эмболизацию стентируемой артерии. Все пациенты были с ОКС: 27 – с подъемом ST (острый инфаркт миокарда) и восемь – без подъема ST в сроки от 2 до 48 ч. У восьми проводилась тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, с положительным эффектом. Всем больным перед проведением коронарографии была дана нагрузочная доза клопидогреля 600 мг, а также им вводился гепарин суммарно в дозе до 100 ед/кг либо на догоспитальном этапе, либо после поступления.

Состояние антеградного кровотока у пациентов до процедуры, во время ее проведения и по ее окончании отражены в таблице.

Следует отметить, что у 17 пациентов, которым ангиокс вводился для предупреждения возможных осложнений, no-reflow не возникло. У 15 из этих пациентов исходно имелся протяженный критический стеноз передней межжелудочковой ветви, у 4 – с признаками тромбоза. Во всех случаях был получен хороший результат стентирования и антеградный кровоток TIMI-3. В двух случаях отмечено умеренное замедление антеград-

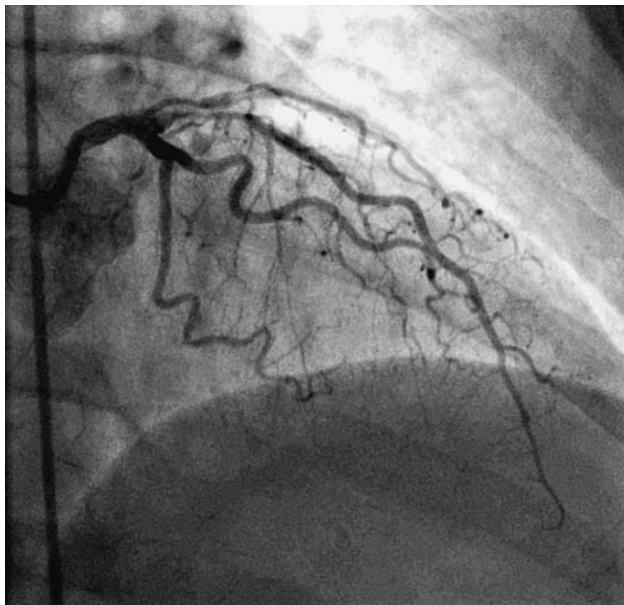
ного кровотока, не сопровождаемое клинической симптоматикой.

У двух пациентов этой группы после имплантации стента в ПМЖВ произошла окклюзия диагональной ветви, вовлеченной в зону стентирования (чего нельзя было избежать из-за морфологии поражения). Им также после введения гепарина дополнительно вводился ангиокс по стандартной схеме, как при ОКС. После этого было отмечено восстановление кровотока в артериях.

Но главная цель нашего исследования состояла в ответе на вопрос: может ли дополнительное введение ангиокса при уже возникшем феномене “no-reflow” улучшить антеградный кровоток по стентированной артерии? Такая ситуация наблюдалась у 18 пациентов (в 13 случаях – TIMI-0, в 5 случаях – TIMI-1). Всем пациентам для разрешения спазма интракоронарно вводился раствор нитроглицерина в дозе 50 мкг, но помимо этого внутривенно вводился ангиокс в дозе 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч. Во всех 18 случаях отмечена положительная динамика кровотока. Так, через 10 мин после введения ангиокса антеградный кровоток TIMI-3 был получен у 15 пациентов. У троих, исходно имевших no-reflow с кровотоком TIMI-0, отмечено улучшение до TIMI-2. Полное отсутствие положительной динамики не было отмечено ни в одном случае.

Госпитальной летальности среди наблюдаемых нами пациентов не было, все больные были выписаны из стационара в сроки до 14 дней. Острых тромбозов стента, инсультов, рецидивов ишемии миокарда также не отмечено.

После вмешательства интродьюсер из места бедренного доступа удалялся в сроки от 4 до 24 ч. У двух пациентов наблюдались значительные по размеру подкожные гематомы в месте пункции, не приводившие к значимому снижению уровня гемоглобина и, следовательно, не потребовавшие гемо-



**Рис. 1.** Исходная коронарограмма пациентки с ОИМ. Стеноз ПМЖВ и ДВ.

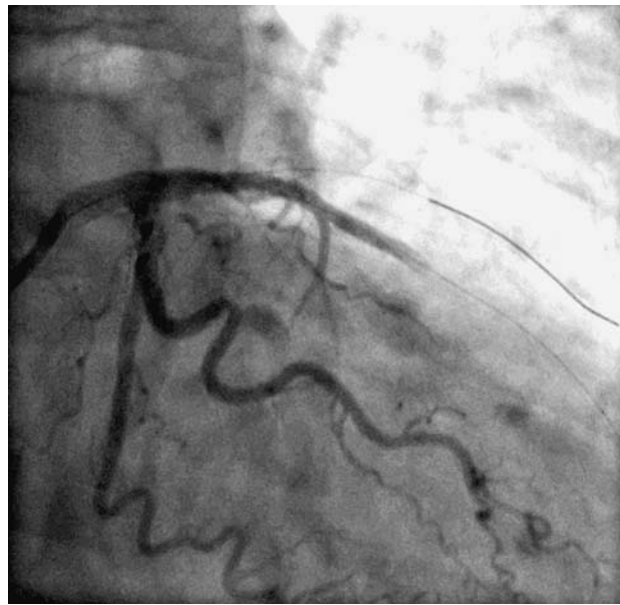
трансфузии. При этом у пациентов применялся и гепарин. Других кровотечений у пациентов после введения ангиокса нами не наблюдалось.

Таким образом, несмотря на то что у некоторых больных ангиокс вводился не заранее, а по факту возникновения феномена “no-reflow” и на фоне ранее введенного гепарина, был получен хороший ангиографический и клинический результат и не было отмечено дополнительных осложнений.

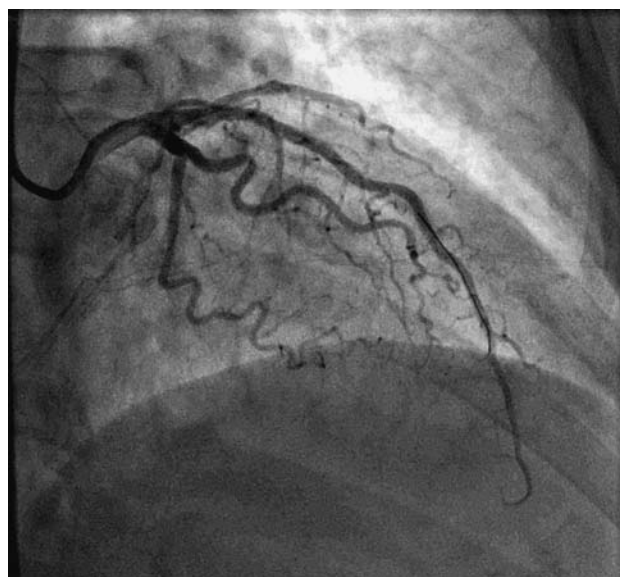
### Клинический пример

Пациентка 76 лет поступила в отделение с острым переднеперегородочным инфарктом миокарда через 6 ч от начала приступа и проведенным на догоспитальном этапе тромболизисом, полной дозой актилизе. На момент поступления эффект тромболизиса был расценен как положительный, но с учетом остаточных болей в области сердца и нестабильной гемодинамики было решено провести коронарографию в экстренном порядке. Перед проведением коронарографии было введено 5000 ед. гепарина через интродьюсер. При коронарографии был обнаружен стеноз проксимальной трети передней межжелудочковой ветви с вовлечением крупной диагональной ветви, которая была стенозирована от устья (рис. 1). Кровоток по артерии был TIMI-3 с незначительным замедлением.

Была выполнена ангиопластика устья диагональной ветви, а затем установлен стент в проксимальной трети ПМЖВ. Сразу после имплантации стента возник феномен “no-reflow” (рис. 2), сопровождавшийся возникновением болевого



**Рис. 2.** Коронарограмма сразу после стентирования. Феномен “no-reflow”. Полное отсутствие кровотока в ДВ и пропульсивный, замедленный кровоток до средней трети ПМЖВ.



**Рис. 3.** Контрольная коронарограмма через 10 мин. Восстановление антеградного кровотока.

синдрома, что потребовало введения наркотических анальгетиков. Учитывая очень высокий риск назначения ингибиторов IIb/IIIa после недавно проведенного тромболизиса, было решено использовать бивалирудин.

Ангиокс введен по схеме: в/в струйно в дозе 0,75 мг/кг с последующим немедленным продолжением инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры.

При контрольной съемке через 10 мин проходимость артерии восстановлена, антеградный кровоток TIMI-3, болевой синдром купирован (рис. 3).

Наше исследование, не имеющее группы сравнения, не претендует на далеко идущие выводы и рекомендации, но может быть интересно для специалистов, и, возможно, когда будет накоплен большой опыт применения ангиокса, в частности, при вмешательствах высокого риска и возникших в результате вмешательств интракоронарных осложнений, будет доказана его эффективность, а показания для его применения можно будет расширить.

### Список литературы

1. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur. Heart J.* 2001, 22 (9), 729–739.
2. Maraganore J.M., Bourdon P., Jablonski J. et al. Design and characterization of hirulogs: a novel class of bivalent peptide inhibitors of thrombin. *Biochemistry*, 1990, 29 (30), 7095–7101.
3. 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.
4. Werkum J.W., Heestermaans A.A., Zomer A.C. et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch stent thrombosis registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 53 (16), 1399–1409.
5. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*, 2001, 103 (15), 1967–1971.
6. Lincoff A.M., Bittl J.A., Harrington R.A. et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 2003, 289 (7), 853–863.
7. Gibson C.M., Morrow D.A., Murphy S.A. et al. A randomized trial to evaluate the relative protection against post-percutaneous coronary intervention microvascular dysfunction, ischemia, and inflammation among antiplatelet and antithrombotic agents: the PROTECT-TIMI-30 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47 (12), 2364–2373.