

Острый коронарный синдром: прошлое и настоящее

З.Х. Шугушев^{1,2}, Д.А. Максимкин^{1,2}, А.С. Петров³, В.Ю. Баранович^{1,2}, Г.И. Веретник¹, А.Г. Файбушевич¹

¹Российский университет дружбы народов
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД»
107150, Москва, ул. Лосиноостровская, влад. 43

³ГУ РК «Кардиологический диспансер»
167981, Сыктывкар, ул. Маркова, д. 1

В статье представлены современные аспекты лечения острого коронарного синдрома (ОКС). Изучена эффективность современных антикоагулянтных препаратов, используемых во время чрескожного коронарного вмешательства у больных ОКС.

Ключевые слова: бивалирудин, острый коронарный синдром, монофрам, нефракционированный гепарин, кровотечения.

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС), являясь тяжелым состоянием, представляющим угрозу для жизни, часто становится клиническим дебютом ишемической болезни сердца (ИБС). Лишь у 20–25 % больных стабильная стенокардия предшествует первому инфаркту миокарда (ИМ), тогда как после перенесенного ИМ стенокардия напряжения наблюдается у половины больных [1].

С позиции современных знаний золотым стандартом лечения пациентов с ОКС стало сочетанное использование возможностей рентгенэндоваскулярной хирургии и современной фармакологической поддержки как в предоперационном периоде, так и во время ЧКВ.

В настоящее время реперфузия миокарда достигается преимущественно с помощью фибринолитических препаратов, а также посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [2].

Основными недостатками системного тромболитического лечения являются высокий риск серьезных геморрагических осложнений и высокая частота неполноценного восстановления кровотока в бассейне пораженной артерии. В случае выполнения ЧКВ достичь полного восстановления кровотока удается у 95 % пациентов. При этом о максимальной пользе эндоваскулярных вмешательств следует говорить лишь при условии наличия хорошо подготовленного медицинского персонала, а также оснащенной рентгеноперационной, работающей круглосуточно [3].

Медикаментозное обеспечение эндоваскулярных вмешательств у больных ОКС на сегодняшний день включает использование антитромбоцитарных препа-

ратов (блокаторы P2Y₁₂, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) а также средств, блокирующих процесс коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X фактора) [4–10].

Агрессивные режимы антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показанные при ЧКВ у больных ОКС, сопряжены со значительным риском развития геморрагических осложнений, которые, по данным различных авторов, встречаются у 3–20 % пациентов. Эти осложнения могут возникать как в первые часы, так и через несколько дней после операции [11, 12].

В реальной практике кровотечения у больных ОКС возникают довольно часто и являются независимым прогностическим фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, смерть, инсульт) [13–15].

Необходимость поддержания баланса между профилактикой рецидивов тромботических осложнений и риском развития возможных кровотечений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки во время ЧКВ у больных ОКС и заставляет прибегать к поиску новых фармакологических комбинаций антикоагулянтов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз больных ОКС.

Одним из таких препаратов, применяемых у больных ОКС во время ЧКВ, является прямой ингибитор тромбина — бивалирудин.

Бивалирудин является полусинтетическим полипептидом, состоящим из 20 аминокислот, и представляет собой производное гирудина. Являясь прямым инги-

битором тромбина, бивалирудин ингибирует все индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию V, VIII и XIII факторов свертывания, активацию протеина C и агрегацию тромбоцитов, специфически инактивирует как свободный тромбин, так и тромбин, связанный с тромбом в соотношении 1:1, не инактивируется тромбоцитарным фактором IV и не нуждается в кофакторах для активации [16, 17].

Результаты исследований показали, что бивалирудин обладает линейной фармакокинетикой. Период полувыведения препарата составляет 25 минут, что обеспечивает управляемость и предсказуемость эффекта у разных пациентов [18, 19]. Антикоагуляционные свойства проявляются через несколько минут после струйного введения и возвращаются к исходному уровню через 60 минут после прекращения инфузии [20]. Бивалирудин не ослабляет фармакологическое действие антиагрегантных препаратов, в частности аспирина, который применяют больные ИБС [20].

При использовании бивалирудина не развивается тромбоцитопения, которая встречается у 5–15 % больных с ОКС на фоне лечения нефракционированным гепарином (НФГ) [21, 22]. Важным является и тот факт, что в отличие от НФГ и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) терапевтические концентрации бивалирудина не активируют тромбоциты [19–22].

Учитывая изложенное, целью данной работы явилось проведение сравнительной оценки эффективности различных антикоагулянтов у больных ОКС во время ЧКВ в реальной клинической практике.

Материал и методы

В исследование отобрано 212 больных. В ходе рандомизации включено 192 больных ОКС с подъемом сегмента ST, имеющих окклюзирующие поражения коронарных сосудов, которые были разделены на три группы.

В группу I вошли 72 пациента, оперированных в НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» с использованием бивалирудина во время ЧКВ.

В группу II вошли 60 пациентов, оперированные в ГУ РК «Кардиодиспансер» Сыктывкара, которым во время операции применяли препарат Монафрам.

Группу контроля (III) составили 60 пациентов, у которых ЧКВ проводилось с использованием нефракционированного гепарина (НФГ). Все три группы были сопоставимы ко клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Всем больным при поступлении выполнялась электрокардиография (ЭКГ) по общепринятой методике регистрации в 12 отведениях (три стандартных, три усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1–V6); трансторакальная эхокардиография (ЭХО-КГ) на аппарате Accuson Sequoia — 512 (США) с кардиальным датчиком 3,5 МГц, определялся уровень сердечного тропонина Т (если от начала ангинозного приступа прошло 4 и более часов).

После эндоваскулярного вмешательства на 1–2-е сутки проводили измерение агрегации тромбоцитов на автоматизированном анализаторе Verify Now (фирмы Accometrics, США) с целью подбора антиагрегантного препарата.

При выписке больного из стационара выполнялась регистрация ЭКГ, трансторакальная ЭХО-КГ по описанным выше методикам.

Учитывая, что больные ОКС с подъемом сегмента ST имеют высокий риск развития смертельных осложнений, все пациенты были направлены на коронарографию с последующим выполнением ЧКВ. В ходе исследования особое внимание уделялось времени «дверь — баллон», которое в среднем составило у всех пациентов $88 \pm 3,41$ мин.

Диагноз инфаркта миокарда выставляли соответственно Европейским рекомендациям (2012) и основывались на клинической картине, изменениях на ЭКГ и трехкратном повышении сердечного тропонина (Т).

У 32 больных на догоспитальном этапе выполнялся тромболизис тканевым активатором плазминогена (ТАП), среди них 10 (13,9 %) пациентов были из группы I, а 22 (36,7 %) пациента из группы II.

Характеристика	Группа I (n = 72)	Группа II (n = 60)	Группа III (n = 60)	p
Артериальная гипертензия	50 (69,4)	44 (73,3)	52 (86,7)	> 0,05
Сахарный диабет	12 (16,7)	9 (15)	11 (18,3)	
Инфаркт миокарда в анамнезе	8 (11,1)	11 (18,3)	10 (16,7)	
Инсульт	5 (6,9)	8 (13,3)	5 (8,3)	
ХСН II–III ФК	27 (37,5)	25 (41,6)	24 (40)	
Кардиогенный шок	1 (1,4)	3 (5)	1 (1,7)	
Курение	34 (47,2)	27 (45)	47 (78,3)	
Операции на сердце в анамнезе (АКШ, ЧКВ)	4 (5,6)	3 (5)	4 (6,7)	
Анемия	4 (5,6)	7 (11,7)	3 (5)	
Бронхиальная астма	1 (1,4)	1 (1,7)	2 (3,3)	
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	8 (11,1)	7 (11,7)	8 (13,3)	
Онкологические заболевания	3 (4,2)	1 (1,7)	2 (3,3)	

Таблица 2. Оценка степени риска развития кровотечения у больных ОКС, n (%)

Степень риска	Группа I (n = 72)	Группа II (n = 60)	Группа III (n = 60)	p
Очень высокая	5 (7)	5 (8,3)	7 (11,7)	> 0,05
Высокая	62 (86)	50 (83,4)	47 (78,3)	
Средняя	5 (7)	5 (8,3)	6 (10)	
Низкая	0	0	0	

Перед ЧКВ все больные принимали нагрузочную дозу клопидогреля 300–600 мг в комбинации с аспирином (325–500 мг).

После эндоваскулярного вмешательства больных переводили на стандартные дозы клопидогреля (75 мг) и аспирина (75 мг), назначали гиполипидемические препараты. Больным (n = 34), у которых по данным измерения агрегации тромбоцитов отмечалась резистентность к клопидогрелю, назначался тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг).

Всем больным до операции оценивался риск развития кровотечения по шкале CRUSADE (табл. 2).

В группе I всем больным во время операции вводили прямой ингибитор тромбина — бивалирудин в дозе 0,75 мг/кг массы тела внутривенно болюсно, с дальнейшей внутривенной инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч на протяжении всего периода проведения эндоваскулярного вмешательства. После операции в отделении интенсивной терапии в течение 4 часов инфузию бивалирудина продолжали в дозе 0,25 мг/кг/ч.

Больные из группы II получали монафрам, внутривенно болюсно в дозе 0,25 мг/кг в течение 3–5 минут за 10–20 минут до проведения ангиопластики на фоне введения непосредственно перед ЧКВ стандартной дозы гепарина. Интродьюсер из бедренной артерии удаляли через 2–3 часа после операции.

В группе III больным стандартно вводили нефракционированный гепарин (НФГ) в дозе 80 МЕ/кг.

У 155 пациентов (80,7 %) для проведения ЧКВ использовали бедренный доступ, а у 37 пациентов (19,3 %) — радиальный.

Ангиографическая характеристика поражения коронарного русла представлена на рис. 1.

Всего больным было имплантировано 288 коронарных стентов, из них 202 стента (70,1 %) были с

лекарственным покрытием и 86 стентов (29,9 %) — голометаллические. В среднем одному больному было имплантировано $1,5 \pm 0,12$ стента.

Непосредственные результаты лечения оценивали по следующим критериям: частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства), частота развития кровотечений (больших и малых), частота острого тромбоза стента.

Отдаленные результаты оценивали по следующим критериям: выживаемость, частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, повторные вмешательства), частота рестеноза и тромбоза стента.

Результаты

Непосредственные технический успех эндоваскулярного вмешательства в группе I составил 100 %, в группе II — 83,3 %, в группе III — 93,3 %.

Полную реваскуляризацию миокарда удалось выполнить у 182 больных (94,8 %), из них у 123 больных — одномоментно, а у 59 — поэтапно.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения (смерть, ИМ, повторные вмешательства) отмечены у больных из групп II и III, общая частоты которых к моменту выписки из стационара (в среднем на 7–10-е сутки) составила 16,7 и 6,7 % соответственно ($p < 0,05$). В группе I среди больных, у которых использовали бивалирудин, указанных осложнений не наблюдали (рис. 2).

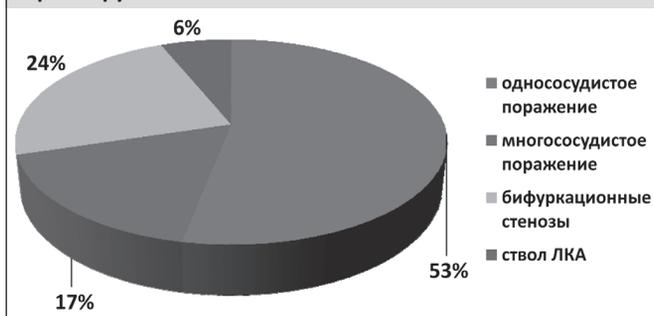
Как видно из рис. 2, частота возникших сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалась на момент выписки больных из стационара. Тем не менее прослеживается отчетливая тенденция к увеличению частоты осложнений у больных в группе монафрама и гепарина.

Инфаркт миокарда, потребовавший повторных вмешательств, возник у 3 (5 %) больных из группы II и у 2 (3,3 %) больных из группы III ($p > 0,05$). Частота летальных исходов была выше в группе II по сравнению с группой III и составила 5 и 1,7 % соответственно ($p > 0,05$).

Два пациента из группы II были доставлены в операционную в состоянии кардиогенного шока, в связи с чем ЧКВ у данных больных выполняли с использованием внутриаортального баллонного контрпульсатора.

Микроваскулярная обструкция (феномен no-reflow) после стентирования инфаркт-связанной артерии наблюдался у 8 больных (4,2 %) среди всех вошедших в исследование, преимущественно в III группе, когда

Рис. 1. Ангиографическая характеристика поражений коронарного русла





использовали НФГ. Осложнение устранялось путем инфузии ингибиторов Пв/Ша рецепторов на тромбоцитах.

Частота кровотечений, возникших на этапе госпитализации, представлена на рис. 3.

Как видно из рис. 3, наибольшая частота кровотечений отмечается у больных в группе II, на фоне использования монофрама во время ЧКВ, тогда как в группе бивалирудина кровотечений у больных после проведенного ЧКВ не зарегистрировано.

В общей сложности кровотечения (большие и малые) в послеоперационном периоде развились у 20 больных из групп II и III (10,4 % от всех больных, включенных в исследование), при этом у 14 больных кровотечение было из места пункции, которое возникло на 2–3-и сутки после операции, а у 6 пациентов — внутреннее кровотечение. Гемотрансфузия проводилась 4 больным из 20 (20 %).

Острый тромбоз стента, подтвержденный на коронарографии и проявившийся клинической картиной ИМ встречался у 2 пациентов (1 %) из 192, которые входили в группу II. После проведения тромболитика ТАП на контрольной коронарографии признаков тромбоза стентов не отмечено, на ЭКГ зарегистрирована положительная динамика в виде возвращения на изолинию сегмента ST.



Отдаленные результаты прослежены у 110 больных — 37, 38 и 35 больных соответственно каждой группе. Средний период наблюдения составил в среднем $9,2 \pm 1,4$ месяцев. У всех больных ранее была выполнена полная реваскуляризация миокарда.

Общая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений составила в группе II 26,3 % и в группе III 14,3 %, тогда как в группе I осложнений не наблюдалось (рис. 4).

Как видно из рис. 4, выживаемость во всех группах составила 100 %. В группе II отмечается достоверное увеличение частоты развития ИМ в отдаленном периоде по сравнению с группами I и III.

Рецидив стенокардии в общей сложности отмечался у 12 больных (10,9 %) из 110, при этом стенокардия I–II функционального класса наблюдалась у 3 больных (2,7 %), а стенокардия III функционального класса — у 9 больных (8,2 %). Следует отметить, что из группы бивалирудина в это число не вошло ни одного больного.

При детальном изучении причин рецидива стенокардии выявлено, что 6 больных из 12 перенесли нефатальный ИМ, среди них 5 больных (13,1 %) были из группы II и 1 больной (2,8 %) из группы III. У 4 больных из 6 ИМ развился вследствие тромбоза стента, что составляет 3,6 % от всех наблюдаемых в отдаленном периоде больных, а у других 2 больных — вследствие прогрессирования атеросклеротического процесса в других коронарных артериях. Клиника стенокардии у остальных 6 пациентов была обусловлена прогрессированием атеросклеротического процесса в других, ранее не стентированных коронарных артериях. В группе бивалирудина в отдаленном периоде ИМ не возникал.

Повторное эндоваскулярное вмешательство потребовалось суммарно 9 больным из 110 (8,2 %), среди них 5 больных были из группы II и 4 — из группы III, что составило 13,1 и 11,4 % соответственно ($p > 0,05$). При этом вмешательство на целевом поражении было выполнено у 6 больных из 110 (5,4 %), у остальных 3 больных (2,7 %) вмешательство выполнялось на целевых сосудах.



Обсуждение

Нефракционированный гепарин остается самым распространенным антикоагулянтом, применяемым при ОКС в большинстве клиник России, являясь экономически выгодным препаратом, несмотря на сомнительность доказательной базы о пользе при его использовании в дополнение к аспирину [21]. Кроме того, для осуществления антикоагулянтного действия НФГ необходим кофактор — антитромбин III. НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином, что в конечном результате 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 [14].

Антитромбиновое действие НФГ ограничено непредсказуемостью, вариабельностью эффективности и стабильности действия, обусловленными, прежде всего, плохой биодоступностью, неспецифическим связыванием с белками плазмы, нейтрализацией IV тромбоцитарным фактором и отсутствием влияния на связанный с фибрином тромбин [14].

Известны также и побочные эффекты НФГ, такие как развитие тромбоцитопении; необходимость постоянного контроля уровня АЧТВ, а также феномен отмены, в основе которого лежит связывание НФГ с тромбоцитарными GP IIb/IIIa рецепторами, что приводит к изменению их структуры и способствует рикошетному избыточному образованию тромбина после введения НФГ.

Использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ) во многом нивелировало указанные побочные эффекты, тем не менее исследования показали, что по частоте серьезных геморрагических осложнений препараты НМГ и НФГ также оказались схожими [15].

Внедрение в клиническую практику блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa помогло существенно улучшить результаты ЧКВ у больных ОКС [6]. 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 решение о введении блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa должно приниматься в индивидуальном порядке. Основанием для их применения являются ЧКВ при тяжелых окклюзионных поражениях коронарных артерий. Рутинное их использование у всех больных ОКС не всегда целесообразно [4, 6, 10].

Прямой ингибитор тромбина — бивалирудин зарегистрирован в России с 2010 г. Однако в зарубежных странах он широко изучается с 1993 г. Одним из первых серьезных клинических испытаний было исследование HAS/BAT (Hirulog Angioplasty Study — Bivalirudin Angioplasty Trial), в которое вошли 4312 больных нестабильной постинфарктной стенокардией. Начальные этапы данного исследования показали отсутствие преимущества бивалирудина перед гепарином по неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям, что фактически способствовало приостановлению дальнейшего продвижения нового для того времени препарата. Однако в 2005 г. был проведен повторный анализ результатов исследования. Прицельное внимание было уделено развитию геморрагических осложнений после ЧКВ, которые долгое время оставались в стороне от внимания исследователей. Тем не менее уже тогда было показано, что группа больных, у которых использовали гепарин, достоверно превосходит группу бивалирудина по количеству послеоперационных кровотечений. В связи с этим было также доказано, что бивалирудин не уступал НФГ в предотвращении смерти, ИМ и повторных вмешательств [13, 22].

Причины влияния бивалирудина на увеличение частоты выживаемости в отдаленном периоде после операции у больных ОКС в настоящее время до конца не изучены. Есть предположения, что причина заложена на клеточном уровне и связана со сложными механизмами взаимодействия препарата с кардиомиоцитами. Однако эти предположения нуждаются в детальном изучении.

В нашем исследовании, проводимом в реальной клинической практике, также удалось показать геморрагическую безопасность бивалирудина, по сравнению с монофрамом и НФГ, что отразилось на частоте развития послеоперационных кровотечений, которые в основном наблюдались у больных из группы монофрама и НФГ (26,7 и 6,7 % соответственно, $p < 0,05$), тогда как в группе бивалирудина не наблюдалось ни одного геморрагического осложнения.

На этапе госпитализации мы также не выявили различий по частоте сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства) в группах, однако в отдаленном периоде отмечено достоверное увеличение частоты развития ИМ до 13,1 % у больных группы монофрама, при этом каких-либо осложнений в группе бивалирудина не отмечено.

Таким образом, учитывая представленный анализ крупных рандомизированных исследований, а также собственный опыт использования прямого ингибитора тромбина — бивалирудина, можно сделать вывод о том, что препарат отличается высокой эффективностью и безопасностью, особенно в отношении геморрагических осложнений, и позволяет значительно улучшить прогноз больных ОКС, а также рациональность экономических затрат на лечение больных.



Литература

1. Болезни сердца: руководство для врачей / под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. — М.: Литтерра, 2006. — С. 1328.
2. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2008. — С. 1424.
3. Aasa M., Dellborg M., Herlitz J. et al. Risk reduction for cardiac events after primary coronary intervention compared with thrombolysis for acute ST elevation myocardial infarction (five year results of the Swedish early decision reperfusion strategy [SWEDES] trial) // *Am J Cardiol.* 2010; 106 (12): 1685–1691.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Linkins L.A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: real-world issues // *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37 (6): 653–663.
10. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // *Eur Heart J.* 2008; 29: 2909–2945.
11. 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.
12. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W. et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial // *Eur Heart J.* 2009; 30: 1457–1466.
13. Bittle J.A., Chaitman B.R., Feit F. et al. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study // *Am Heart J.* 2001; 142 (6): 952–959.
14. Montalescot G., Bal-dit-Solier C., Chibedit D. et al. for the ARMADA investigators. ARMADA study: a randomized comparison of enoxaparin, dalteparin and unfractionated heparin on markers of cell activation in patients with unstable angina // *Am J Cardiol.* 2003; 91: 925–930.
15. Montalescot G., Collet G.P., Lison L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina // *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 100–114.
16. 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 ACUTY Trial // *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49 (12): 1362–1368.
17. 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 multicenter, randomized controlled trial // *Lancet.* 2011; 377 (9784): 2193–2204.
18. Steg G., Stefan K. James, Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur Heart J.* 2012; 33: 2569–2619.
19. Waksman R., Wolfram R.M., Torguson R.L. et al. Switching from Enoxaparin to Bivalirudin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment Elevation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention. Results from SWITCH — a multicenter clinical trial // *J Invasive Cardiol.* 2006; 18 (8): 370–375.
20. Gibson C.M., Ten Y., Murphy S.A. et al. Association of prerandomization anticoagulant switching with bleeding in the setting of percutaneous coronary intervention A REPLACE-2 analysis // *Am J Cardiol.* 2007; 99 (12): 1687–1690.
21. Chamberlin J.R., Lewis B., Leya F. et al. Successful treatment of heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis using Hirulog // *Can J Cardiol.* 1995; 11 (6): 511–514.
22. Mahaffey K.W., Lewis B.E., Wildermann N.M. et al. ATBAT Investigators. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results // *J Invasive Cardiol* 2003; 15 (11): 611–616.

Acute coronary syndrom: last and future

Z.Kh. Shugushev^{1,2}, D.A. Maximkin^{1,2}, A.S. Petrov³, V.Yu Baranovich^{1,2}, G.I. Veretnik¹, A.G. Faibushevich¹

The article presents the modern aspects of the treatment of acute coronary syndrome (ACS). Studied the efficacy of modern anticoagulants used during percutaneous coronary intervention in patients with ACS. The high efficiency of a direct thrombin inhibitor (Bivalirudin), compared with Unfractionated Heparin and Monofram on the amount of bleeding and adverse cardio - vascular complications arising in the postoperative period.

Key words: Bivalirudin, acute coronary syndrome, Monofram, Unfractionated Heparin, bleedings.

