

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИВАЛИРУДИНА ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ ВНУТРИКОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Аверков О. В.

В аналитической статье представлена ключевая информация о механизме действия прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. Обсуждаются отличия этого антикоагулянта от нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса на уровне механизма действия, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики. Тезисно изложены основные результаты клинических исследований с бивалирудином и позиции последнего в действующих рекомендательных документах по ведению больных с острым коронарным синдромом. Детально описаны рекомендуемые дозы бивалирудина и практические меры, призванные обеспечить эффективное и безопасное использование препарата.

Российский кардиологический журнал 2012, 3 (95): 102–112

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, бивалирудин, чрескожные коронарные вмешательства.

Множество исследований лекарственных средств и немедикаментозных вмешательств выполнено с целью улучшения помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС). Следствием внедрения основных достижений этих исследований стало существенное снижение риска неблагоприятных исходов при ОКС [1]. Среди этих достижений ключевое положение занимает последовательное совершенствование антитромботического лечения в острый период заболевания. К настоящему времени подобное лечение включает одновременное использование двух антитромботических препаратов для приема внутрь (аспирин и блокатор $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов – так называемая двойная антитромботическая терапия – ДАТТ), парентеральный антикоагулянт – нефракционированный гепарин (НФГ), один из низкомолекулярных гепаринов (НМГ), фондапаринукс или бивалирудин, вводимый внутривенно или подкожно (табл. 1). Кроме этого, для усиления подобного лечения, нередко используется третий антитромботический агент – блокатор гликопротеиновых Pb/Pa рецепторов тромбоцитов, вводимый внутривенно в течение нескольких часов или дней в дополнение к аспирину или к ДАТТ. Еще одним достижением в лечении ОКС следует признать внедрение раннего выполнения коронарной ангиографии с реваскуляризацией, преимущественно в виде чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). У больных ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСПСТ) выполненное быстро и квалифицированно первичное ЧКВ имеет явные преимущества перед тромболитической терапией, включая снижение риска смерти и рецидива инфаркта миокарда [2]. Большая часть больных ОКС без стойких подъемов сегмента ST (ОКСБПСТ) для улучшения течения болезни также нуждается в выполнении ЧКВ в ближайшие к поступлению в стационар дни [3, 4].

По мере внедрения агрессивного и во многом эффективного антитромботического лечения, возможности дальнейшего снижения риска событий, обусловленных тромбозом, – таких, как смерть и инфаркт миокарда (ИМ), оказа-

лись ограниченными. Неоднократно и убедительно

показанная связь между развитием кровотечений и повышенной угрозой ишемических событий (ИМ, смерть, инсульт) у больных ОКС [5–7] привлекла внимание к недооцененной ранее стороне антитромботического лечения – его геморрагической безопасности. Поворотным моментом для пересмотра отношения к соотношению эффективности и безопасности антикоагулянтов следует признать результаты крупного исследования OASIS-5, в котором, при сходной с эноксапаринном частоте ишемических нефатальных событий, новый антикоагулянт – фондапаринукс – вызвал меньше кровотечений и снизил смертность [8]. Следующим шагом в улучшении лечения больных ОКС, сделанным в направлении обеспечения геморрагической безопасности, оказалось внедрение другого нового антикоагулянта – бивалирудина.

НФГ долгое время был единственным ингибитором

тромбина, применяемым при ОКС, несмотря на сомнительность доказательств полезности при использовании его в дополнение к аспирину [9]. Кроме слабости доказательной базы, некоторые из фармакологических характеристик НФГ, среди которых необходимость частого контроля над его действием и способностью вызывать тромбоцитопению с угрожающими жизни последствиями [10], способствовали поиску и внедрению альтернативных стратегий антикоагуляции. К настоящему времени, НМГ, синтетический пентасахарид фондапаринукс и прямой ингибитор тромбина – синтетический олигопептид бивалирудин, пришли на смену НФГ в большинстве клинических ситуаций, требующих частичного подавления системы свертывания крови. Не являются исключением и ОКС, где смена поколений антикоагулянтов прослеживается особенно отчетливо. И если нынешней вершиной эволюции антикоагулянтов в консервативном лечении ОКС следует признать фондапаринукс, то в рамках инвазивной стратегии, предпочтительной в современных условиях у большинства больных, подобную позицию занимает бивалирудин.

Рукопись получена 02.05.2012

Принята к публикации 04.05.2012

Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова; РУДН, Москва, Россия.

Аверков О. В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы № 15 имени О. М. Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

Таблица 1

Основные характеристики антикоагулянтов, используемых при ОКС

Свойства	НФГ	Эноксапарин	Фондапаринукс	Бивалирудин
Происхождение	Животное	Животное	Синтетический пентасахарид	Синтетический олигопептид
Активная составляющая	30–35%	40–60%	100%	100%
Связывание с тромбином	Да	Да	Нет	Да (бивалентно)
Зависимость от антитромбина	Да	Да	Да	Нет
Ингибирование тромбина в тромбе	Нет	Да	Да	Да
Неспецифическая связь с белками	Да	Частично	Нет	Нет
Подавление вызванной тромбином активации тромбоцитов	Нет	+/-	+/-	Да
Образование комплекса с 4-м фактором тромбоцитов и риск развития тромбоцитопении	Да	Да	Нет	Нет
Выведение	Эндотелий и почки	Почки	Почки	Протеолиз/20% почки
Выведение, $t_{1/2}$	60–90 мин	270 мин	1020 мин	25 мин
Вариабельность фармакокинетики/фармакодинамики	Да	Да, меньше чем у НФГ	Нет	Нет
Лабораторный контроль за показателями коагуляции	Обязателен	Нет	Нет	Нет
Показания	ЧКВ и ОКС	ОКС	ОКС	ЧКВ (в т.ч. при ОКС)

Использование последнего во время ЧКВ у больных ОКСБПST, позволяет уменьшить риск кровотечений и отказаться от использования блокаторов GPIIb/IIIa, без потери эффективности на уровне ишемических событий [11], а при выполнении первичных ЧКВ у больных ОКСБПST замена сочетания гепарина и блокатора GPIIb/IIIa на бивалирудин привела не только к снижению частоты кровотечений, но и к снижению смертности [12].

Многие из практических аспектов использования бивалирудина при ОКС, такие как дозы и продолжительность введения, лабораторный контроль, возможность и алгоритмы перехода с других антикоагулянтов на бивалирудин, коррекция дозы в случае нарушения функции почек, нуждаются в четком изложении.

Теоретические предпосылки для предпочтительного использования бивалирудина во время ЧКВ у больных ОКС

ОКС в большинстве случаев является клиническим проявлением внутрикoronарного тромбоза, произошедшего на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки. Разрыв бляшки ведет к активации/агрегации тромбоцитов, а также к повышению содержания тканевого фактора и активности факторов свертывания. Тромбин является ключевым ферментом в свертывании крови — он контролирует финальный шаг в этом процессе: превращение фибриногена в фибрин, основу тромба. Более того, тромбин поддерживает процесс свертывания крови еще двумя механизмами. Один из них — усиление его собственного образования через внутренний путь активации, особенно через факторы XI, IX, VIII и X. Второй механизм — активация тромбоцитов. Тромбин связывается с фибрином, продуктами его деградации, субэндотелиальным матриксом и остается активным даже в связанном состоянии. Но в связанном состоянии он не может подвергнуться инактивации комплексом антитромбин/гепарин — процессу, лежащему в основе антитромботического действия

НФГ и его производных (НМГ) [13]. Таким образом, даже при наличии терапевтических концентраций НФГ и его производных в крови, богатый тромбином тромб представляет собой мощнейший резервуар активного тромбина, продолжающего действовать.

В своей структуре тромбин имеет активный участок и два экзоучастка (exosite), один из которых — экзоучасток 1 связывается с фибриногеном, ориентируя последний по отношению к активному участку. Гепарины связываются с экзоучастком 2 на тромбине, а также с антитромбином, образуя комплекс, состоящий из трех компонентов. Этот комплекс необходим для ингибирования тромбина антитромбином. Другими словами, НФГ не обладает собственной активностью против тромбина. Он выступает, скорее, в роли кофактора, облегчающего взаимодействие тромбина и антитромбина, лежащее в основе инактивации тромбина. Сходным образом (но без образования жесткого трехкомпонентного комплекса) НФГ, как и НМГ, и как фондапаринукс, потенцирует взаимодействие антитромбина и активного фактора Ха, ослабляя активацию системы свертывания еще до образования активного тромбина. Взаимодействие НФГ и НМГ с антитромбином происходит через имеющуюся в их структуре уникальную пентасахаридную последовательность, присутствующую только в 30% пентасахаридных цепей НФГ (остальные циркулируют в кровотоке, не влияя на коагуляцию). Кроме того, НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином. Образование подобного комплекса несет в себе не антикоагулянтное, а прокоагулянтное действие: ослабляется способность комплекса гепарин-антитромбин инактивировать тромбин, а последний, в свою очередь, оставаясь активным, в составе комплекса фибрин-гепарин-тромбин, оказывается более «аффинным» по отношению к своему основному субстрату — фибрину. Антитромбиновое действие НФГ ограничено непредсказуемостью, вариабельностью эффективности и стабильности действия,

обусловленными, прежде всего, плохой биодоступностью, неспецифическим связыванием с белками плазмы, нейтрализацией 4-м тромбоцитарным фактором и отсутствием влияния на связанный с фибрином тромбин. Кроме того, использование НФГ несет в себе явное протромботическое действие, связанное с ослаблением контроля за высвобождением фактора Виллебранда и с активацией тромбоцитов и их агрегацией [14–17]. В основе последней лежит связывание НФГ с тромбоцитарными GP IIb/IIIa рецепторами, их перенастройка на более высокую активность и «рикошетное» избыточное образование тромбина после прекращения введения НФГ. НМГ, получаемые деполимеризацией цепей НФГ, содержат только около 20% цепей с пентасахаридным отрезком, необходимым для взаимодействия с антитромбином [13]. В отличие от НФГ, действие НМГ направлено преимущественно против активного фактора X. Это связано с тем, что большая часть цепей не имеет достаточной для формирования тройного комплекса, необходимого для инактивации тромбина (менее 50% цепей содержат минимальное число сахаридных остатков, равное 18), активности, необходимой для формирования комплекса гепарин-антитромбин-тромбин. В зависимости от вида НМГ соотношение активности против тромбина к активности против фактора Ха колеблется от 1,9 (у тинзапарина) до 3,8 (у эноксапарина) [13]. НМГ имеют более предсказуемый, чем у НФГ, фармакологический профиль, допускающий их использование в виде подкожных инъекций без контроля за показателями коагуляции. Подобное «улучшение» фармакологического профиля связано с тем, что меньшие по размеру цепи полисахаридов в меньшей, чем у НФГ степени, связываются с белками плазмы и нейтрализуются 4-м тромбоцитарным фактором. Другие «преимущественные» свойства НМГ включают ослабленное влияние на активацию фактора Виллебранда и активность тромбоцитов. Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий только фактор Ха. Он является аналогом обсуждавшейся выше пентасахаридной последовательности в составе гепаринов, участвующей во взаимодействии с антитромбином при ингибировании тромбина и фактора Ха. Отсутствие длинной цепи полисахаридов лишает фондапаринукс возможности взаимодействовать с тромбином, а избирательное действие на Ха фактор обеспечивает ослабление свертывания крови на начальных этапах каскада коагуляции, что, по мнению многих экспертов, считается предпочтительным в случае лечения больных ОКС.

Таким образом, всем, вышеперечисленным антикоагулянтам (НФГ, НМГ и фондапаринукс) для реализации их антикоагулянтного действия необходимо достаточное количество природного кофактора — антитромбина, без участия которого их основной эффект останется нереализованным.

Оба, изучавшиеся при ОКС представителя класса прямых ингибиторов тромбина, — гирудин и бивалирудин — связываются с тромбином напрямую (без участия антитромбина) и бивалентно: с активным участком и экзоучастком № 2. Они удаляют тромбин из связи с фибрином. Среди их важнейших фармакологических характеристик: отсутствие связывания с белками плазмы и 4-м тромбоцитарным фактором, обеспечивающее более предсказуемый, чем у НФГ, фармакодинамический ответ. Низкая иммуногенность делает маловероятной развитие тромбоцитопе-

нии. Важнейшими достоинствами следует признать непродолжительное время полужизни в плазме (для бивалирудина — 25 минут) и отсутствие необходимости в коагулологическом контроле. Кроме того, устраняя из кровотока активный тромбин, бивалирудин ослабляет его влияние на тромбоцитарные рецепторы, активированные протеазой (protease-activated receptor—PAR), ограничивая активацию тромбоцитов. В отличие от гепаринов, бивалирудин и гирудин активны в отношении тромбина, находящегося в связи с фибрином.

Основные составляющие доказательной базы бивалирудина

История клинического применения бивалирудина насчитывает более 20 лет. За это время в исследованиях по оценке эффективности и безопасности препарата фигурировали более 40 000 больных. В таблице 2 и тексте, приведенном ниже, представлена ключевая информация об основных исследованиях, результаты которых сделали возможным использование бивалирудина у больных ОКС.

Хронологически первым серьезным клиническим испытанием бивалирудина стало исследование HAS/BAT (Hirulog Angioplasty Study/Bivalirudin Angioplasty Trial) — первое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности бивалирудина и НФГ при проведении ЧКВ у 4312 больных с нестабильной постинфарктной стенокардией, выполненное в 1993–1994 гг. Одной из важнейших особенностей исследования была очень высокая, по меркам современной интервенционной кардиологии, доза НФГ: 175 ЕД/кг. Для окончательного понимания потенциала бивалирудина потребовался повторный анализ результатов исследования, представленный в 2005 году. В первоначальную объединенную конечную точку исследования входили: смерть в стационаре, острая окклюзия сосуда, подвергнутого вмешательству, необходимость в повторном ЧКВ, шунтирующей операции или в применении внутриаортальной баллонной контрапульсации. Отсутствие преимущества бивалирудина перед НФГ при первоначальном анализе (исследователи HAS) на уровне основной конечной точки (11,4% и 12,2% больных в группах бивалирудина и НФГ, соответственно) фактически приостановило дальнейшее продвижение нового для того времени препарата. Сложившаяся ситуация усугублялась тем, что в тот период геморрагическим осложнениям при ЧКВ не придавалось должного значения. Осознание зависимости исходов ОКС от кровотечений пришло гораздо позже с результатами исследования OASIS-5 [8]. Поэтому огромной разнице в частоте кровотечений (3,8% и 9,8%, в группах бивалирудина и НФГ, соответственно; $p < 0,001$) не было придано должного значения [18]. Повторный анализ данных (BAT), выполненный с участием американской Администрации по лекарствам и пищевым продуктам (FDA), подтвердил: бивалирудин не уступал НФГ в предотвращении смерти, ИМ или необходимости выполнения повторной реваскуляризации при наблюдении за больными в течение 7, 90 и 180 дней. В то же время было привлечено внимание к различию по количеству крупных кровотечений — 3,5% в группе бивалирудина и 9,3% — в группе гепарина, $p < 0,001$ [19] и преимуществу бивалирудина при совокупной оценке эффективности и геморрагической безопасности.



Таблица 2

Исследования с бивалирудином: дозы препарата, использованные при ЧКВ у больных с ОКБ

Исследование	Год	n	Доза (мг/кг) бивалирудина	Препарат сравнения	Антитромбоцитарные средства	Оценка эффективности	Оценка безопасности
Bivalirudin Angioplasty Trial-1	1995	4098	1,0 в/в болюс, 2,5/ч в/в 4 часа, 0,2/ч в/в до 20 ч, если нужно	НФГ 175 ЕД/кг в/в болюс, 15 ЕД/кг/ч инфузия 18–24 ч, 60 ЕД/кг доп. болюс если ABC <350 сек	Аспирин	Смерть/ИМ/острая окклюзия сосуда – все в стационаре: 11,4 против 12,2%, p=незначимо	Крупные кровотечения: 3,8 против 9,8%, p<0,001
CACHET	2002	60 (фаза A) 208 (фазы B/C)	1,0 в/в болюс (ф.А) 0,5 в/в болюс (ф.В) 0,75 в/в болюс (ф.С) 1,75/ч 50 мин (ф.А) 2,5/ч 4 часа (ф.В/С)	НФГ 70 ЕД/кг	Аспирин Абциксимаб: всем (фаза А), спасительный (фаза В), условно [provisional] (фаза С)	Смерть/ИМ/повт. реваскуляризация + крупные кровотечения к 7 дню: 3,3%, 5,9%, 0%, 10,6% для бивалирудина А, В, С и НФГ, соответственно p=0,018	
REPLACE-1	2004	1056	0,75 в/в болюс 1,75/ч 30 мин + как опция: бл. GPIIb/IIIa	НФГ 60–70 ЕД/кг (ABC 200 сек) + как опция: бл. GPIIb/IIIa	Аспирин + как опция: бл. GPIIb/IIIa + поощрялась подготовка клопидогрелем	Смерть/ИМ/повт. реваскуляризация до выписки: 5,6% против 6,9%, p=незначимо	Крупные кровотечения: 2,1 против 2,7%, p=незначимо
REPLACE-2	2003	6010	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ + условно [provisional] бл. GPIIb/IIIa	НФГ 65 ЕД/кг + планово бл. GPIIb/IIIa: абциксимаб или эптифибатид	Аспирин + поощрялась подготовка клопидогрелем	Смерть/ИМ/неот. реваскуляризация или крупное кровотечение к 30 дню: 9,2% против 10,0%; p=незначимо	Крупные кровотечения: 2,4 против 4,1%, p<0,001
PROTECT-TIMI 30	2006	857	0,7 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ + доп. болюс 0,3 при ABC 200–250, отмена после ЧКВ	Эноксапарин 0,5 мг/кг или НФГ 50 ЕД/кг, далее титровать до ABC 200–250 сек	Аспирин + клопидогрель или тиклопидин + эптифибатид 18–24 часа после ЧКВ	Коронарный резерв кровотока сходный, p=незначимо	Крупные TIMI кровотечения: 0 против 0,7%, p=незначимо
ACUITY	2006	13819	0,1 в/в болюс 0,25/ч до ЧКВ. Дополнительно 0,5 в/в болюс и инфузия 1,75/ч в случае ЧКВ. После ЧКВ не рекомендовалось, но допускалось 0,25/ч при отсутствии бл. GPIIb/IIIa	НФГ: 60 ЕД/кг болюс + инфузия 12 ЕД/кг/ч с изменением по ABC (200–250 сек при ЧКВ) Эноксапарин: 1 мг/кг п/к каждые 12 ч; дополнительно: 0,3 мг/кг если ЧКВ > 8 часов от последней инъекции или 0,75 мг/кг если НМГ отменен и ЧКВ > 8 часов после последней инъекции	Аспирин + клопидогрель + бл. GPIIb/IIIa (кроме группы «монотерапии» бивалирудином)	Смерть/ИМ/неот. реваскуляризация к 30 дню: 7,8% только бивалирудин против 7,7% бивалирудин + бл. GPIIb/IIIa против 7,3% НФГ или эноксапарин + блок. GPIIb/IIIa, p _{non-inferiority} < 0,05 Сумма исходов (смерть/ИМ/неотл. реваскуляризация + кровотечения к 30 дню: 10,1% – только бивалирудин против 11,7% – бивалирудин + бл. GPIIb/IIIa против 11,7% НФГ/эноксапарин + бл. GPIIb/IIIa, p _{superiority} = 0,015	Крупные кровотечения: 2,4 против 4,1%, p<0,001
HORIZONS-AMI	2008	3602	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ, допускалось продолжение инфузии с меньшей скоростью после ЧКВ	НФГ: 60 ЕД/кг болюс + повторные болюсы для ABC 200–250 сек	Аспирин + клопидогрель + бл. GPIIb/IIIa (кроме группы бивалирудина, где GPIIb/IIIa только в случае no-reflow или большого тромба после ЧКВ)	Смерть/ИМ/реваскуляризация/инсульт к 30 дню: 5,4% бивалирудин против 5,5% у НФГ + бл. GPIIb/IIIa; p=недостовверно Сумма исходов (смерть/ИМ/реваскуляризация/инсульт + крупные кровотечения к 30 дню: 9,2% – бивалирудин против 12,1% у НФГ + бл. GPIIb/IIIa; p= 0,005)	Крупные кровотечения: 6,8% против 10,8%, p<0,001
ISAR-REACT4	2011	1721	0,75 в/в болюс 1,75/ч на время ЧКВ	НФГ: 70 ЕД/кг болюс	Аспирин + клопидогрель + абциксимаб 12 часов (только в группе НФГ)	Смерть/ИМ/неотл. реваскуляризация к 30 дню: 13,4% против 12,8% у НФГ + абциксимаб; p=недостовверно. Сумма исходов (смерть/ИМ/реваскуляризация + крупные кровотечения) к 30 дню: 11% – бивалирудин против 10,9% у НФГ + абциксимаб; p= 0,005	Крупные кровотечения: 2,6 против 4,6%, p=нд

Исследование CACHET (The Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial) отличалось достаточно сложным дизайном из-за нескольких фаз в его проведении и из-за того, что в нем впервые сравнивались не только бивалирудин и НФГ. Оценивалось сочетание каждого из них с крайне перспективным, на тот период времени, антитромбоцитарным средством — абиксимабом, предопределенная необходимость в применении которого в разных фазах исследования существенно различалась. НФГ в этом исследовании использовался уже в дозе, близкой к используемому в настоящее время — 70 ЕД/кг. Больные, получавшие бивалирудин, были последовательно рандомизированы на 3 фазы: А — бивалирудин (болюс 1 мг/кг, инфузия 2,5 мг/кг/час — 4 часа) в сочетании с обязательным введением абиксимаба; В — бивалирудин (болюс 0,5 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) в сочетании с введением абиксимаба при неудачной процедуре (по принципу спасительного — *rescue*), С — бивалирудин (болюс 0,75 мг/кг, инфузия 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) в сочетании с условным (*provisional*) введением абиксимаба. По сути своей, это пилотное рандомизированное исследование, выполненное на 268 больных в 1999–2001 годах, было посвящено поиску оптимальной дозы бивалирудина для ЧКВ [20]. Оценивали суммарную частоту смертей, инфарктов миокарда, реваскуляризации и крупных кровотечений в течение 7 дней. Данная конечная точка была достигнута у 3,3% больных в группе бивалирудина в фазе А, у 5,9% — в фазе В, и ни у одного (0%) — в фазе С. При сравнении частоты этих событий в объединенной группе бивалирудина и в группе гепарина (в сочетании с абиксимабом) — 10,6%, она оказалась достоверно ниже ($p=0,018$). Наиболее привлекательным выглядел подход с дозированием бивалирудина, использованный в фазе С. Забегая вперед, следует отметить, что именно такой подход рекомендуется в настоящее время.

Следующее исследование REPLACE (The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events) состояло из двух последовательных исследований — REPLACE-1 и REPLACE-2. Оно было выполнено у больных, подвергавшихся первичному или селективному ЧКВ. Из них у 85% во время ЧКВ были установлены стенты, и большинство из них предварительно (до ЧКВ) получило клопидогрель. Исследование REPLACE-1, выполненное в 2000 г., было пилотным (табл. 2), а по его результатам, представленным в 2004 году, было выполнено исследование REPLACE-2 [21]. В нем планировалось сравнить эффективность бивалирудина в сочетании с условным (*provisional*) введением блокаторов GP IIb/IIIa с эффективностью сочетания гепарина и обязательно вводимых тех же блокаторов GP IIb/IIIa. Больные были рандомизированы к использованию бивалирудина (болюс 0,75 мг/кг, инфузия — 1,75 мг/кг/час — в течение процедуры) с предшествующим вмешательству введением абиксимаба или эптифибатида при необходимости ($n=2994$) либо к использованию НФГ (болюс 65 ЕД/кг) в обязательной комбинации с абиксимабом или эптифибатидом ($n=3008$). В обеих группах больные получали аспирин и тиаенопирин в течение 30 суток после ЧКВ. Исследование было двойным слепым. Сравнивали суммарную частоту за 30 дней: смертей, ИМ, неотложных повторных реваскуляризации и крупных кровотечений в период госпитализации. Блокаторы GP IIb/IIIa в группе

бивалирудина использовались всего в 7,2% случаев. Частота событий конечной точки в группе бивалирудина и НФГ была сходной: 9,2% и 10,0%, соответственно ($p=0,32$). В очередной раз частота крупных кровотечений в стационаре в группе бивалирудина была явно ниже (2,4%), чем в группе гепарина (4,1%), $p<0,001$.

В сравнительно небольшом исследовании PROTECT-TIMI-30, выполненном в 2004 году, сравнивалась эффективность сочетания НФГ или эноксапарина с блокатором GP IIb/IIIa рецепторов (эптифибатидом) с эффективностью изолированного (без блокатора GP IIb/IIIa) применения бивалирудина при ЧКВ у больных с ОКС без подъема сегмента ST [22]. Вполне очевидно, что в исследовании, включавшем всего 857 больных, оценивали влияние сравниваемых средств не на твердые конечные точки, а на инструментальные и лабораторные суррогатные конечные точки: резерв кровотока, ишемию и воспаление. Больных разделили на 3 группы: эптифибатид+НФГ ($n=298$), эптифибатид+эноксапарин ($n=275$) и бивалирудин ($n=284$). По данным ангиографии, после вмешательства резерв кровотока был достоверно выше в группе бивалирудина, чем в группе эптифибатид (1,43 и 1,33, соответственно, $p=0,036$). Но уровень кровотока по TIMI и уровень миокардиальной перфузии чаще был нормальным при использовании эптифибатид (57,9% больных против 50,9% в группе бивалирудина, $p=0,048$). Мониторирование ЭКГ, продолженное после ЧКВ, показало, что длительность ишемии у больных в группе бивалирудина была выше, чем в группе эптифибатид (169 и 36 минут, соответственно, $p=0,013$), а по уровню маркеров ишемии, некроза и воспаления статистически значимых различий между группами не обнаружено. Частота крупных кровотечений была низкой и формально не различалась между группами: 0,7% — в группе эптифибатид, 0% — в группе бивалирудина. Частота мелких кровотечений, как и гемотрансфузий, в группе эптифибатид была достоверно выше, чем у больных из группы бивалирудина (2,5% vs 0,4%, $p=0,027$ и 4,4% vs 0,4%, $p<0,001$ соответственно).

Исследование ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategyY) — одно из важнейших в истории клинических испытаний бивалирудина. И не только потому, что оно является крупнейшим ($n=13819$) у больных, получивших бивалирудин в связи с ЧКВ, но еще и потому, что выполнено в 2002–2005 годах, т.е. в условиях использования современных медикаментозных средств и стратегий [11]. Основной целью данного исследования стало изучение влияния бивалирудина на исходы ОКС без подъема сегмента ST в течение 1-го года у больных, планируемых к ЧКВ в рамках раннего лечения. Эффективность и безопасность бивалирудина оценивали в сравнении с режимами, в которых использовали НФГ или эноксапарин в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Больные были рандомизированы в 3 группы. В первой они получали НФГ (болюс 60 ЕД/кг, инфузия в/в 12 ЕД/кг/час) или эноксапарин (1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки до начала вмешательства и дополнительно 0,3–0,75 мг/кг в/в струйно в начале процедуры) в сочетании с блокаторами GP IIb/IIIa ($n=2561$). Во второй группе использовался бивалирудин (внутривенный болюс 0,1 мг/кг, затем внутривенно капельно со скоростью 0,25 мг/кг/час; перед началом процедуры дополнительно

в/в струйно вводили 0,5 мг/кг, а скорость введения увеличивали до 1,75 мг/кг на период ЧКВ) в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами (n=2609). В третьей группе использовался бивалирудин (схема введения как в группе 2), но без GP IIb/IIIa (n=2619). Все больные должны были получать аспирин и клопидогрель. Исследование было проспективным, рандомизированным, слепым контролируемым. В нем за 30 дней и 1 год наблюдения сравнивали суммарную частоту смертей, ИМ и необходимости в реваскуляризации из-за ишемии. Кроме того, сравнивалась частота крупных кровотечений. В исследовании ACUTY продемонстрировано отсутствие различий сравниваемых событий в группах гепаринов, бивалирудина в сочетании с GP IIb/IIIa ингибиторами и группой монотерапии бивалирудином через 1 год (17,8%, 19,4% и 19,2% соответственно). Не выявлено различий и по частоте смертей за 1 год наблюдения (3,2%, 3,3% и 3,1%, соответственно). Как и ожидалось, основная разница была зафиксирована на уровне геморрагических событий: 7% — в группе гепаринов и 4% — в группе бивалирудина ($p < 0,0001$). Результаты сравнения двух подходов к антикоагуляции при ЧКВ в ACUTY были сходными в подгруппах, выделенных по уровню риска, предшествующей антитромботической терапии и времени назначения клопидогреля.

На основании результатов вышеизложенных исследований, позиция бивалирудина при ЧКВ у больных ОКС БПСТ представлялась достаточно очевидной, что нашло отражение в рекомендательных документах по ведению таких больных в США и в Европе с 2007 года.

Возможность использования бивалирудина у наиболее угрожаемой категории больных — с ОКСПСТ, появилась несколько позже, после обнародования результатов исследования HORIZONS-AMI (the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction), выполненного в 2005–2007 годах [12]. Формально исследованию HORIZONS-AMI предшествовало пилотное исследование BIAMI, выполненное в 2004–2005 г. Отдельная от других показаний оценка любого антитромботического вмешательства в рамках неотложного лечения ОКСПСТ крайне важна по трем причинам. Во-первых, у этой категории больных, в отличие от больных с ОКСБПСТ, встречаемость внутрикоронарного тромбоза приближается к 100% и в абсолютном большинстве случаев тромбоз проявляется острой полной окклюзией артерии. Во-вторых, преимущественное положение экстренных первичных ЧКВ среди реперфузионных подходов при этом состоянии, делает крайне важным получение стабильного антикоагуляционного эффекта настолько быстро, насколько это возможно. В третьих, инвазивность, экстренность и агрессивность антитромботического лечения при ОКСПСТ сопряжены с повышенным риском крупных кровотечений, существенно влияющих на окончательный исход лечения. Именно поэтому исследование HORIZONS-AMI посвящено оценке эффективности и безопасности бивалирудина у больных острым ИМ, у которых была выбрана интервенционная стратегия реперфузии с помощью ЧКВ. Больные были рандомизированы в две группы: НФГ+блокатор GP IIb/IIIa (n=1802) и бивалирудин без блокатора GP IIb/IIIa («монотерапия» бивалирудином, n=1800). НФГ вводился болюсно в дозе 60 ЕД/кг с последующими болюсами до достижения активированного времени свертывания 200–250 секунд. Бивалирудин вводился в виде болюса

0,75 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/час. Введение обоих агентов прекращалось по завершении процедуры, за исключением отдельных случаев, в которых, на усмотрение врача, требовалось продолжение введения антикоагулянта. Блокатор GP IIb/IIIa (абциксимаб или эптифибатид) вводился до начала процедуры ЧКВ у всех пациентов группы НФГ. В группе бивалирудина блокатор GP IIb/IIIa вводили при необходимости по следующим показаниям: отсутствие полноценного кровотока после устранения окклюзии (no-reflow) или наличие крупного тромба в коронарной артерии. В качестве сопроводительной терапии использовался аспирин в сочетании с тиенопиридинами (клопидогрель или тиклопидин). Исследование было проспективным, рандомизированным, но открытым. Основными результатами исследования были итоги наблюдения за 30 дней с учетом крупных кровотечений (не связанных с АКШ) и крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (объединенная конечная точка): смерти, рецидива ИМ, инсульта и ишемии миокарда, потребовавшей реваскуляризации. При сравнении с НФГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa, бивалирудин в виде «монотерапии» снижал риск сердечно-сосудистых событий на 24% (9,2% и 12,1%, соответственно; $p = 0,005$; относительный риск = 0,76). Несмотря на то, что риск острого тромбоза стента в течение первых 24 часов был выше в группе бивалирудина, к 30-му дню достоверной разницы между группами по этому показателю не было. Важнейшая информация в итогах исследования: сердечно-сосудистая и общая смертность к 30-му дню наблюдения у больных, получавших бивалирудин, была ниже, чем в группе НФГ (1,8% против 3,1% соответственно; относительный риск = 0,62, $p = 0,03$) и (2,1% против 3,1%, соответственно; относительный риск = 0,66, $p = 0,047$). При дальнейшем наблюдении за больными расхождение кривых накопления смертельных исходов продолжалось и через 3 года — рисунок 1 [23]. Разница по общей смертности, выраженная в абсолютном значении, составила 1,8%, а по сердечно-сосудистой смертности — 2,2%. В значительной мере позитивное влияние на смертность обеспечивалось явно лучшей геморрагической безопасностью бивалирудина. Крупные кровотечения встречались у 4,9% больных, получавших бивалирудин и у 8,3% больных, получавших сочетание НФГ и блокатора GP IIb/IIIa ($p < 0,001$).

Самым свежим, фактически окончательным, аргументом в пользу применения бивалирудина при ЧКВ у больных с ОКСБПСТ стали результаты исследования ISAR-REACT4, выполненного в современных условиях под эгидой известной немецкой исследовательской структуры в 2009–2010 гг [24]. В нем 1721 больной с ОКСБПСТ и повышенным уровнем маркеров повреждения миокарда (читай — с ИМ без подъема сегмента ST), запланированный к раннему ЧКВ (в пределах 24 часов от поступления), был рандомизирован к лечению бивалирудином в виде болюса 0,75 мг/кг и последующей инфузии 1,75 мг/кг/час на весь период ЧКВ или к лечению НФГ (болюс 70 ЕД/кг) в сочетании с абциксимабом, вводимым в виде болюса 0,25 мг/кг с последующей инфузией 125 мкг/кг/час в течение 12 часов. Оба подхода использовались без контроля над показателями коагуляции крови, т.е. — без измерения активированного времени свертывания (АВС). В итоге исследования бивалирудин не уступал комбинации НФГ с абциксимабом при сравнении эффективности на основе оценки суммарной частоты смертей, инфарктов миокарда и неотложных

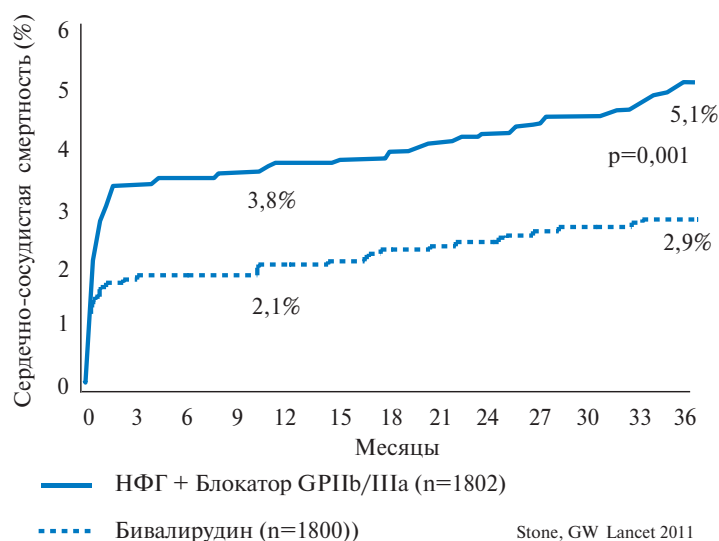


Рис. 1. Сердечно-сосудистая смертность в исследовании HORIZONS-AMI при трехлетнем наблюдении.

реваскуляризации за 30 дней наблюдения (13,4% и 12,8% в группах бивалирудина и абцикسيмаба с НФГ, соответственно, $p=0,76$). При этом препарат, в очередной раз, превосходил их по геморрагической безопасности, оцененной по частоте крупных кровотечений (2,6% и 4,6% в группах бивалирудина и абцикسيмаба с НФГ, соответственно, $p=0,02$). Примечательно, что призыв отказаться от использования абцикسيмаба в сочетании с НФГ и заменить их на бивалирудин у этой категории больных пришел от исследователей, незадолго до этого доказавших необходимость использования абцикسيмаба у больных ОКСБПСТ, подготовленных к ЧКВ с помощью двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и большой нагрузочной дозы клопидогреля (600 мг)) в исследовании ISAR-REACT2 [25].

Место бивалирудина в действующих рекомендательных документах

Вполне очевидно, что на основании изложенных выше данных бивалирудин занял серьезное положение в новейших рекомендательных документах по ОКС, ЧКВ и анти тромботическому лечению.

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации [26], появившихся в 2010 году, бивалирудин имеет наивысший — первый — класс при каждом из вариантов ОКС. При ОКСБПСТ у больных с очень высоким риском ишемии у него с учетом уровня доказательств (В) нет конкурентов: альтернатива представлена НФГ (класс — I, уровень доказательств — С (мнение экспертов, т.е. без доказательств эффективности и безопасности). У больных ОКСБПСТ с риском ишемических событий от умеренного до высокого бивалирудин с классом и уровнем IB рекомендуется наряду с НФГ (IC), эноксапарин (IIA) и фондапаринуксом (IV). Последний, в случае ЧКВ, следует дополнять НФГ. Другими словами, и у этой категории больных позиции бивалирудина выглядят наиболее убедительными.

В американских рекомендациях по ЧКВ 2011 года из трех рекомендуемых антикоагулянтов бивалирудин (IB) доминирует над НФГ (IC) с эноксапарин (IIB) [27].

Европейские рекомендации по ОКС БПСТ [4] в качестве предпочтительного, фактически универсального, антикоагулянта предлагают фондапаринукс (IA) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности-безопасности. Бивалирудин с классом I и уровнем доказательств В, согласно содержанию этого документа, в сочетании с условным (provisional) применением блокатора GP IIb/IIIa, рекомендуется как альтернатива НФГ в сочетании с блокатором GP IIb/IIIa при неотложной инвазивной или ранней инвазивной стратегиях, особенно у больных с высоким риском кровотечений. Применение эноксапарина (IB) Европейскими рекомендациями допускается только при отсутствии фондапаринукса, а инфузии НФГ — только при отсутствии фондапаринукса и эноксапарина, а также в дополнение к фондапаринуксу у больных, подвергнутых ЧКВ.

В появившемся несколькими месяцами позже обновлении американских рекомендаций по ОКСБПСТ, пожелания по антикоагулянтной терапии с 2007 года не изменились: в рамках инвазивной стратегии предлагается использовать НФГ (IA), эноксапарин (IA) или бивалирудин (IB) [3].

Ко времени написания данной статьи (начало 2012 года) ожидается появление новых Европейских и Американских рекомендаций по ведению больных с ОКСБПСТ. В последнее обновление американских рекомендаций от 2009 года [28] на основании результатов исследования HORIZONS-AMI для больных ОКСБПСТ, подвергаемых первичным ЧКВ, был введен бивалирудин (IB). Его единственным конкурентом в этой рубрике является НФГ (I) с уровнем доказательств С (мнение экспертов). В случае ЧКВ у больных с повышенным риском кровотечений, согласно этому документу, обосновано применение только бивалирудина (класс IIa, уровень доказательств В).

В европейском документе 2008 года три антикоагулянта упомянуты в связи с первичными ЧКВ: НФГ с классом I и уровнем доказательств С, бивалирудин с классом IIa и уровнем доказательств В и фондапаринукс с классом III (применять нельзя) [29].

Таким образом, к настоящему времени практически все авторитетные рекомендательные документы рассматривают бивалирудин в качестве одного из основных антикоагулянтов, предлагаемых для применения при ЧКВ у больных с ОКС.

Практические аспекты использования бивалирудина при ОКС

Исходя из вышеизложенного, очевидно, что основным местом приложения бивалирудина является использование его при ЧКВ у больных с ОКС.

Стандартная схема введения бивалирудина в связи с ЧКВ

С этой целью рекомендуется применять бивалирудин внутривенно струйно в дозе 0,75 мг/кг массы тела с последующим немедленным продолжением его введения в виде инфузии со скоростью 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. При необходимости, введение препарата в этой же дозе может продолжаться ещё в течение 4 ч после окончания ЧКВ, а затем, в последующие 4–12 ч — в дозе 0,25 мг/кг/ч. Следует подчеркнуть, что прекращение введения антикоагулянта сразу после завершения ЧКВ, является приоритетным положением действующих рекомендаций по ЧКВ, а продолжение использования антикоагулянта предполагает осложненную процедуру.

Тактика в период ожидания ЧКВ

Приведенная выше схема использования бивалирудина подразумевает начало его применения в ангиографической лаборатории, когда по итогам коронарной ангиографии, фактически на манипуляционном столе, принимается решение о выполнении ЧКВ. Подобный сценарий наиболее вероятен для больных с ОКС/ПСТ и при неотложных ЧКВ у больных с ОКС/БПСТ. Ведение большинства больных с ОКС/БПСТ даже в рамках ранней инвазивной стратегии предусматривает некий период времени (от нескольких часов до 2–3 суток) до процедуры ЧКВ, в течение которого больной получает активное антитромботическое лечение, в том числе и антикоагулянт. Подобный ход развития событий не исключает использования бивалирудина во время ЧКВ у большинства таких больных. Исключение составляет применение фондапаринукса: возможность использования бивалирудина у больных, получающих этот антикоагулянт, находится на стадии изучения. В случае инфузии НФГ в качестве базового антикоагулянта, введение бивалирудина может быть начато через 30 минут после прекращения инфузии НФГ. Если речь идет об эноксапарине, то введение бивалирудина может быть начато примерно через 8 часов после последней подкожной инъекции. Эти временные интервалы следует учитывать при планировании ЧКВ у больных с ОКС и потенциальным переходом на бивалирудин на время процедуры.

Альтернативная схема дозирования бивалирудина на период ожидания ЧКВ

Для больных с ОКС/БПСТ существует возможность использования бивалирудина и в качестве «фоновой» антикоагуляции в период ожидания коронарографии (и возможного ЧКВ). Возможности для этого открывают результаты исследования ACUITY. С этой целью начальная доза бивалирудина, которая вводится внутривенно струйно,

составляет 0,1 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 0,25 мг/кг/ч в течение не более 72 ч. Если больному на фоне подобной инфузии бивалирудина выполняется ЧКВ, то непосредственно перед процедурой дополнительно струйно вводится бивалирудин в дозе 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры. Как и в случае с первой схемой использования бивалирудина (см. выше), после окончания ЧКВ введение препарата, при необходимости, может продолжаться в течение последующих 4–12 ч в дозе 0,25 мг/кг/ч.

Возможно ли изолированное болюсное введение бивалирудина (без последующей инфузии)?

Учитывая, что НФГ при ЧКВ у больных с ОКС нередко вводится в виде однократного болюса (подобная схема предлагается и для эноксапарина), существует соблазн ограничиться подобным упрощенным дозированием и для бивалирудина. К сожалению, эффективность и безопасность исключительно струйного введения (болюса) бивалирудина не изучалась и поэтому не может быть использована даже при непродолжительных процедурах ЧКВ.

Введение бивалирудина при принятии решения о шунтирующей операции

У определенной доли больных ОКС по итогам коронарографии может потребоваться не внутрисосудистое, а шунтирующее вмешательство на открытом сердце. У больных, которым предстоит аорто-коронарное шунтирование (АКШ) на работающем сердце, введение бивалирудина проводят до начала хирургической процедуры. Непосредственно перед АКШ бивалирудин вводят внутривенно струйно в дозе 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата в дозе 1,75 мг/кг/ч до окончания операции. Если АКШ проводится в условиях искусственного кровообращения, внутривенное введение бивалирудина следует прекратить за час до операции, после чего рекомендуется начать внутривенное введение НФГ по принятой в этой клинической ситуации схеме.

Лабораторный контроль использования бивалирудина

Стабильность и воспроизводимость подавления свертывающей системы крови при правильном введении бивалирудина позволяет отказаться от лабораторного контроля над его эффективностью и безопасностью. В ангиографических лабораториях, внедривших в алгоритм своих действий при использовании НФГ определение АВС и не желающих отказываться от подобного контроля при применении бивалирудина, могут использоваться привычные показатели АВС. Величина АВС через 5 минут после струйного введения бивалирудина должна составлять 365 ± 100 секунд.

Если этот показатель через 5 минут после введения препарата не превышает 225 секунд, необходимо повторно струйно ввести бивалирудин в дозе 0,3 мг/кг. При значениях АВС более 225 секунд и при организации и поддержании постоянного внутривенного введения препарата со скоростью 1,75 мг/кг/ч., дальнейшего контроля этого показателя не требуется. Для того чтобы избежать низких значений АВС, приготовленный концентрат и разведенный раствор препарата необходимо тщательно перемешивать.

вать перед введением, а начальную болюсную дозу бивалирудина вводить максимально быстро. В случае успешной процедуры ЧКВ, выполненной на фоне введения бивалирудина, для принятия решения об удалении артериального катетера не требуется информация об АВС: катетер может быть удален через 2 ч после прекращения инфузии бивалирудина (без информации о значениях АВС!)

В случае использования бивалирудина в течение нескольких дней не следует забывать о рутинном контроле уровней гемоглобина и гематокрита, позволяющем своевременно заподозрить скрытое кровотечение. Контроль числа тромбоцитов желателен, но не обязателен, т.к. бивалирудин, в отличие от НФГ, несвойственно вызывать тромбоцитопению. Более того, бивалирудин является единственным антикоагулянтом, возможным для применения при гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Особенности дозирования бивалирудина у больных с нарушенной функцией почек

Особым положением, фактически диктующим необходимость контроля АВС при использовании бивалирудина, может оказаться анамнестическое указание на нарушение функции почек, особенно при невозможности быстро определить уровень креатинина, как это случается при организации неотложных ЧКВ у больных с ОКСБПСТ и первичных ЧКВ у больных с ОКСПСТ. Вообще, почечная недостаточность, т.е. клиренс креатинина менее 30 мл/мин или необходимость в гемодиализе, согласно инструкции к препарату, действующей на территории РФ, является противопоказанием для использования бивалирудина. В небольшом списке противопоказаний к препарату именно почечная недостаточность способна оказаться самым частым основанием для воздержания от использования бивалирудина у больных ОКС. Другие состояния, рассматриваемые в качестве противопоказаний, у больных ОКС встречаются редко (возраст менее 18 лет, повышенная чувствительность к бивалирудину, гирудину (и пиявкам!), инфекционный эндокардит, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, активное кровотечение или повышенный риск кровотечения из-за нарушений гемостаза). На территории США, усилиями FDA, нередко идущей «своим путем», почечная недостаточность не является противопоказанием для применения бивалирудина. В случае с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин требуется снижение скорости инфузии бивалирудина до 1 мг/кг/час, а у больных, находящихся на диализе, — до 0,25 мг/кг/час. Коррекция дозы бивалирудина при клиренсе креатинина от 30 до 59 мл/мин в учреждениях на территории США не требуется. Европейская инструкция к препарату, используемая и в России, требует снижения скорости инфузии бивалирудина у подобных больных до 1,4 мг/кг/ч, а при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин бивалирудин использовать запрещено. Вполне очевидно, что, используя бивалирудин в России, придется следовать европейской инструкции.

С практической точки зрения информация о почечном выведении бивалирудина дает основания для стремления получить информацию об уровне креатинина и рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации до начала выполнения ЧКВ. Это

вполне осуществимо у большинства больных с ОКСБПСТ, как правило, ожидающих коронарографию в течение нескольких часов, а иногда и дней после поступления. У больных, подвергаемых неотложным ЧКВ, к которым, без сомнений, можно отнести первичные ЧКВ при ОКСБПСТ, время, потраченное на ожидание результатов определения креатинина, может привести к неоправданной задержке с выполнением жизнеспасующего реперфузионного вмешательства. Тем не менее, взятие пробы крови для определения уровня креатинина должно быть предусмотрено в алгоритме первоначальной оценки больного ОКСПСТ при поступлении. Непосредственно перед ЧКВ следует поинтересоваться результатом, а при его недоступности начать введение бивалирудина по стандартной для ЧКВ схеме. В случае появления информации о значительном снижении функции почек уже в ходе ЧКВ и до окончания введения бивалирудина, следует скорректировать скорость инфузии бивалирудина (см. выше) и, возможно, определить АВС. Очевидно, что в этой ситуации будет более уместен алгоритм коррекции дозы бивалирудина, рекомендуемый в США.

Возможности и ограничения использования бивалирудина в сочетании с другими лекарствами

В абсолютном большинстве случаев ЧКВ у больных ОКС, бивалирудин, как и любой другой антикоагулянт, используется в условиях серьезного лекарственного окружения. Из представленных ранее данных клинических исследований, очевидно, что неотъемлемой частью этого окружения должны быть принимаемые внутрь ацетилсалициловая кислота и антиагрегант, блокирующий P2Y₁₂ рецепторы тромбоцитов (клопидогрель, празугрел или тикагрелор). Применение двойной пероральной антитромбоцитарной терапии в сочетании с бивалирудином при необходимости может дополняться внутривенным введением одного из блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Помимо агрессивного антитромботического лечения больные ОКС, как правило, получают симптоматическое лечение, нередко парентерально. Среди используемых внутривенно средств могут быть β-блокаторы, препараты нитроглицерина и изосорбида динитрата, антиаритмики, инотропные и седативные средства. Учитывая, что число одновременно используемых для вливаний вен у больного не безгранично, существует вероятность введения нескольких препаратов в одну вену (через Y-образное соединение). С практической точки зрения крайне важна информация о совместимости бивалирудина с медикаментами, вводимыми внутривенно. Не допускается использование общей системы для внутривенного введения бивалирудина и следующих, популярных в неотложной кардиологии, лекарственных препаратов: альтеплаза, ретеплаза, стрептокиназа, амиодарон и диазепам. Результатом подобного смешения будет помутнение раствора, образование микрочастиц или выпадение осадка. Среди подобных средств, применение которых в неотложном лечении ОКС маловероятно, ванкомицин, амфотерицин В, хлорпромазина гидрохлорид, прохлорперазина эдизилат. Еще несколько препаратов способны взаимодействовать с бивалирудином на уровне системы для инфузии, достигнув определенной концентрации в растворе. Среди

используемых в кардиологии средств это особенно актуально для добутина (взаимодействует с бивалирудином при концентрации выше 4 мг/мл). В идеальной ситуации лучше избегать введения бивалирудина в общую линию с добутином, как и другими средствами из списка препаратов, совместимость которых с бивалирудином зависит от их концентрации (галоуперидол, фамотидин, лабеталол, лоразепам).

Альтернативные внутривенному пути введения бивалирудина

Для некоторых из альтернативных бивалирудину антикоагулянтов (НФГ, эноксапарин) существует возможность использования их не только внутривенно, но и подкожно. Подобное использование бивалирудина *недопустимо*, т. к. информации о фармакокинетике, фармакодинамике, клинической эффективности и геморрагической безопасности бивалирудина при его подкожном введении в связи с ЧКВ нет. Еще несколько подходов с применением НФГ, существующих на практике, неуместны в случае с бивалирудином. Прежде всего, нецелесообразно «промывание» сосудистых катетеров раствором бивалирудина. Появившиеся обнадеживающие данные об эффективности блокаторов GP IIb/IIIa, вводимыми не внутривенно, а внутрикороноарно, не могут быть перенесены на бивалирудин. Следовательно, *внутрикороноарное введение последнего недопустимо*.

Передозировка бивалирудина

В случаях передозировки бивалирудина введение последнего следует немедленно прекратить, а больного тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков кровотечения. Других дополнительных действий не требуется.

Тактика в случае кровотечения

Литература

- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13–20.
- Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 1920–59.
- Hamm C.W., Bassand J-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32:2999–3054.
- Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
- Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30:655–661.
- Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, 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.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
- Oler A, Whooley MA, Oler J, et al. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA* 1996; 276:811–815.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332:1330–1335.
- Gregg W. Stone, M.D., Brent T., et al. ACUTY Study Group. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–16.
- Stone GW, Witzenschnitzer B, Guagliumi G, et al. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22; 358 (21):2218–30.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688–698.
- 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.
- Montalescot G, Collet JP, Lison L, et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 110–114.
- Montalescot G, Philippe P, Ankri A, et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *Circulation* 1998; 98:294–299.
- Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with low molecular weight heparin and with direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251–256.
- Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med*. 1995 Sep 21; 333 (12):764–9.
- Bittl JA, Chaitman BR, 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):952–9.
- Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J*. 2002 May; 143 (5):847–53.
- Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned

Большая часть кровотечений, вызванных бивалирудином, возникает у больных в связи с ЧКВ и локализуется в месте пункции артерии. Они могут быть прерваны локальными мероприятиями в виде дополнительной компрессии и размещения холода в месте пункции. Но кровотечения во время введения бивалирудина могут быть локализованы в самых различных местах. Необъяснимое снижение гематокрита, гемоглобина или артериального давления могут быть признаками скрытого кровотечения. При появлении симптомов кровотечения введение бивалирудина необходимо прекратить. Желательно определить и в дальнейшем контролировать АВС. При этом следует помнить, что антидота для бивалирудина нет, но его гипокоагуляционный эффект прекращается достаточно быстро ($t_{1/2}$ около 35–40 минут). Для случаев более медленного выведения препарата — например, при развившейся или нераспознанной тяжелой почечной недостаточности, важной информацией являются данные о возможности выведения бивалирудина с помощью диализа. В случае крупных или угрожающих жизни кровотечений, помимо прекращения введения бивалирудина, оправдано применение всех принятых и доступных методов и средств, способных прекратить кровотечение на местном или системном уровне.

Заключение

Бивалирудин — хорошо изученный антикоагулянт, краткосрочное применение которого при чрескожных коронарных вмешательствах у больных с ОКС способно существенно улучшить исходы лечения в период госпитализации — в основном, за счет лучшей, чем у альтернативных средств, геморрагической безопасности. Важными условиями для получения подобного эффекта является правильный отбор больных и соблюдение требований к дозированию бивалирудина.

- glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003 19; 289 (7):853–63.
21. Gibson CM, Morrow DA, Murphy SA, et al., TIMI Study Group. 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 Jun 20; 47 (12):2364–73.
 22. Stone G.W., Witzencbichler 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. *The Lancet* 2011; 377:9784, 2193–2204.
 23. Kastrati A., Neumann F-J., Schulz S. et al. for ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and Heparin versus Bivalirudin for Non-ST- Elevation Myocardial Infarction. *N engl J Med*. 2011; 365:1980–9.
 24. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531– 8.
 25. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555.
 26. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. P. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58:24, 2550–2583.
 27. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2205–2241.
 28. Van De Werf F, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909–2945.

Bivalirudin and percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome: theory and practice

Averkov O. V.

This analytical paper presents the key information on the mechanism of action of a direct thrombin inhibitor – bivalirudin. The difference between bivalirudin and unfractionated or low molecular weight heparins, as well as fondaparinux, in terms of the mechanism of action, pharmacokinetics, and pharmacodynamics, is discussed. The results of clinical trials of bivalirudin and the position of this medication in the current clinical guidelines on acute coronary syndrome treatment are summarized. A detailed description of bivalirudin dosage is presented, together with the recommendations on its effective and safe use in clinical practice.

Russ J Cardiol 2012, 3 (95): 102-112

Key words: acute coronary syndrome, anticoagulants, bivalirudin, percutaneous coronary interventions.

City Clinical Hospital № 15, named after O. M. Filatov, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.