

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 615.273.53.03:616.12-089].036.8

Чернигина Т.П.^{1,2}, Голощапов-Аксенов Р.С.^{1,2}, Максимкин Д.А.^{1,3}, Стуров Н.В.¹, Шугушев З.Х.^{1,3}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

¹ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", 117198, г. Москва;²ГАУЗ МО "Центральная городская клиническая больница г. Реутов", 143964, г. Реутов;³НУЗ "Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко" ОАО "РЖД", 107150, г. Москва

♦ Цель — оценить эффективность различных антикоагулянтов, используемых при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

Методы. 346 пациентов были рандомизированы в две группы. В 1-й группе ($n = 155$) — ЧКВ выполнялось с использованием бивалирудина, а во 2-й ($n = 191$) — с использованием нефракционированного гепарина. Дополнительная рандомизация больных 1-й группы: в подгруппе А ($n = 77$) инфузия бивалирудина продолжалась в течение 4 ч после вмешательства, а в подгруппе В ($n = 78$) прекращалась в рентгеноперационной. Критерии включения: больные с ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла (риск по SYNTAX score = 23—32); высокая и средняя степень риска по шкале GRACE; отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда. Критерии исключения: больные с очень высоким риском по шкале GRACE; поражение ствола левой коронарной артерии.

Результаты. В период госпитализации суммарная частота интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений достоверно не различалась в двух группах и составила 7,1 и 8,4% соответственно ($p = 0,6423$). Серьезные кровотечения (BARC 3 и 5) достоверно чаще возникали у больных 2-й группы. Группы также не различались по частоте развития острого тромбоза стентов. В подгруппе А достоверно реже возникали серьезные сердечно-сосудистые осложнения по сравнению с больными из подгруппы В (1,3 и 13% соответственно; $p = 0,001$), при этом частота кровотечений достоверно не увеличивалась. При трансрадиальном доступе у пациентов 1-й группы частота кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений составила соответственно 0 и 2,9%, а при трансфеморальном доступе эти показатели были достоверно выше — соответственно 3,3 и 10% ($p < 0,001$). Во 2-й группе отмечается аналогичная тенденция — при трансрадиальном доступе эти показатели составили 6 и 4,6%, а при трансфеморальном — соответственно 33,7 и 11,9% ($p < 0,001$). При сравнении этих показателей выявлено, что независимо от выбранного артериального доступа кардиальные события достоверно не различаются в группе бивалирудина и гепарина, при этом кровотечения достоверно чаще наблюдались в группе гепарина ($p < 0,001$). Отдаленные результаты лечения (средний срок $12 \pm 0,14$ мес) прослежены у 192 пациентов, из которых 91 пациент из 1-й группы и 101 пациент из 2-й. Суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений была достоверно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й и составила 2,2 и 6% соответственно ($p = 0,0312$).

Выводы. Использование прямого ингибитора тромбина — бивалирудина во время ЧКВ у больных с ОКСбпST способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и отличается положительным влиянием на отдаленный прогноз у таких пациентов. Выполнение ЧКВ радиальным доступом, а также продление инфузии бивалирудина в течение 4 ч после ЧКВ являются дополнительными факторами благоприятного прогноза при эндоваскулярном лечении больных с ОКСбпST.

Ключевые слова: бивалирудин; нефракционированный гепарин; трансрадиальный доступ; трансфеморальный доступ; острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, кровотечение.

Для цитирования: Чернигина Т.П., Голощапов-Аксенов Р.С., Максимкин Д.А., Стуров Н.В., Шугушев З.Х. Эффективность антикоагулянтов, используемых при чрескожных коронарных вмешательствах у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (2): 64—71

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-64-71>

Для корреспонденции: Максимкин Даниил Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", 117198, г. Москва, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению "Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко" ОАО "РЖД", 107150, г. Москва, E-mail: danmed@bk.ru

Chernigina T.P.^{1,2}, Goloshchapov-Aksenov R.S.^{1,2}, Maksimkin D.A.^{1,3}, Sturov N.V.¹, Shugushev Z.Kh.^{1,3}

THE EFFICIENCY OF ANTI-COAGULANTS APPLIED DURING TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ELEVATION OF ST SEGMENT

¹The peoples' friendship university of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation;²The central municipal clinical hospital, 143964, Reutov, Russian Federation;³The N.A. Semashko central clinical hospital №2 of the Russian Railways, 107150, Moscow, Russian Federation

♦ The purpose of study. To evaluate efficiency of different coagulants used under transcutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome without elevation of ST segment.

The methods. The sampling of 346 patients was randomized in two groups. In the group I ($n=155$) transcutaneous coronary intervention was implemented using bivalirudin and in group II ($n = 191$) — using unfractionated heparin. The additional randomization of patients of group I: in subgroup A ($n = 77$) infusion of bivalirudin continued during four hours after intervention and in subgroup B ($n = 78$) infusion was discontinued in X-ray operating room. The criteria of inclusion: patients with acute coronary syndrome without elevation of ST segment with multi-vascular affection of coronary channel (risk on SYNTAX score = 23—32); high and medium degree of risk according GRACE scale; absence of re-vascularization of

myocardium in anamnesis. The criteria of exclusion: patients with very high risk according GRACE scale; affection of left coronary artery trunk.

The results. During period of hospitalization, total rate of intra- and post-operative cardiovascular complications had no reliable differences in two groups and amounted to 7.1% and 8.4% correspondingly ($p = 0.6423$). The serious bleedings (BARC 3 and 5) occurred reliably more frequently in patients of group II. Also, the groups had no differences in rate of development of acute thrombosis of stents. In subgroup A reliably less frequently occurred serious cardiovascular complications as compared with patients of subgroup B (1.3% и 13% correspondingly; $p = 0.001$). At that, rate of bleeding reliably had no differences. At trans-radial access, in patients of group I rate of bleeding and cardiovascular complications amounted to 0% and 2.9% and at trans-femoral access these indices were reliably higher — 3.3% и 10% correspondingly ($p < 0.001$). In group II a similar tendency is noted: at trans-radial access these indices amounted to 6% and 4.6% and at trans-femoral — 33.7% and 11.9% correspondingly ($p < 0.001$). When compared with these indices it was established that independently of selected arterial access, cordial occurrences reliably had no differences in group of bivalirudin and heparin. At that, bleeding were reliably more often detected in group of heparin ($p < 0.001$). The remote results of treatment (average term was 12 ± 0.14 months) were observed in 192 patients and out of them 91 patients were of group I and 101 patients of group II. The total rate of cardiovascular complications was reliably lower in group I in comparison with group II and amounted to 2.2% and 6% correspondingly ($p = 0.0312$).

The conclusion. The application of such direct inhibitor of thrombin as bivalirudin during transcatheter coronary intervention in patients with acute coronary syndrome without elevation of ST segment contributes to decreasing of risk of hemorrhagic complications during the nearest post-operative period and differs by its positive effect on remote prognosis in such patients. The application of transcatheter coronary intervention by radial access and also prolongation of infusion of bivalirudin during 4 hours after transcatheter coronary intervention are additional factors of benevolent prognosis under endovascular treatment of acute coronary syndrome without elevation of ST segment.

Keywords: bivalirudin; unfractionated heparin; trans-radial access; trans-femoral access; acute coronary syndrome without elevation of ST segment; bleeding.

For citation: Chernigina T.P., Goloshchapov-Aksenov R.S., Maksimkin D.A., Sturov N.V., Shuguchev Z.Kh. The efficiency of anti-coagulants applied during transcatheter coronary interventions in patients with acute coronary syndrome without elevation of ST segment. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(2): 64—71 (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-64-71>

For correspondence: Daniil A. Maksimkin, candidate of medical sciences, associate professor of the chair of hospital surgery with the course of children surgery of the medical institute the peoples' friendship university of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation, E-mail: danmed@bk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.07.16

Accepted 27.09.16

Введение

В последние годы отмечается увеличение частоты развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST — ОКСбпST (заболеваемость до 2 тыс. случаев на 1 млн населения в год), который принципиально отличается стратегией лечения и неблагоприятным отдаленным прогнозом от острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST [1—4].

Согласно современным Европейским рекомендациям, основанным на результатах крупных рандомизированных исследований, ранний инвазивный подход к лечению больных с ОКС рассматривается в качестве основного способа восстановления адекватной перфузии миокарда [5—8]. При этом самым распространенным способом реваскуляризации миокарда у таких пациентов является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Оснащение клиник современной ангиографической аппаратурой, создание первичных сосудистых центров позволяет в настоящее время существенно расширить возможности оказания высокотехнологичной помощи больным с ОКС и снизить число смертельных исходов у данной группы больных. Так, в 2015 г. выполнено 97 876 стентирований больным с ОКС, что на 44,9% больше, чем в 2014 г. [1]. При этом следует отметить, что в 2013 г. от инфаркта миокарда (ИМ) умерло более 66 тыс. больных, а в 2015 г. существенно меньше — 63 тыс. [9].

Увеличение числа ЧКВ у больных с ОКС не могло не повлиять на показатели осложнений во время вмешательства. Несмотря на то что успех ЧКВ достигается более чем у 90% больных с ОКС, риск тромботических осложнений остается высоким по сравнению с таковым при плановых ЧКВ [10]. Примером тому являются по-

казатели летальности, связанной с тромботическими осложнениями процедуры ЧКВ, которые увеличились со 126 080 в 2014 г. до 153 953 случаев в 2015 г. [1].

В настоящее время известно, что широкое внедрение эндоваскулярных вмешательств у больных с ОКС становится возможным благодаря применению в клинической практике эффективных антитромбоцитарных препаратов (блокаторы P2Y₁₂, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) и средств, блокирующих процесс коагуляции на начальном этапе формирования тромба (прямых ингибиторов тромбина, селективных ингибиторов X фактора) [11]. Однако влияние их на прогноз у больных с ОКС до сих пор остается предметом многочисленных дискуссий. Это обусловлено тем, что в большинстве крупных рандомизированных исследований препараты изучались не в монотерапии, а в комбинациях друг с другом, что на фоне агрессивных режимов антитромбоцитарной терапии дополнительно повышало риск развития кровотечений [12—14]. Известно, что кровотечения являются частым некардиальным осложнением ЧКВ и ассоциируются с увеличением частоты ИМ, смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, а также длительности госпитализации и стоимости лечения [15, 16].

Структура летальности таких пациентов связана не только с гиповолемией, анемией или развитием геморрагического шока, но и с высокой частотой сердечно-сосудистых событий на фоне вынужденной отмены антитромботических препаратов и проведением гемотрансфузии [17].

К независимым предикторам развития геморрагических осложнений у больных с ОКС относят: пожилой возраст, женский пол, почечную дисфункцию, кардио-

генный шок, собственно проведение первичного или спасительного ЧКВ, а также использование внутриаортальной баллонной контрпульсации [18]. Однако знание отдельных факторов риска недостаточно для обеспечения безопасности проводимого ЧКВ.

Учитывая индивидуальные особенности больных с ОКС в плане развития геморрагических осложнений и экстренный характер проводимого вмешательства, задачей эндоваскулярного хирурга является обеспечение максимальной безопасности проводимого вмешательства в каждом конкретном случае, которая непосредственно зависит от артериального доступа и антикоагулянтного препарата для сопровождения ЧКВ.

В литературе описаны результаты исследований и регистров, которые свидетельствуют о том, что у больных с ОКС трансрадиальный доступ по сравнению с трансфеморальным отличается достоверно низкой частотой послеоперационных кровотечений и лучшей выживаемостью в отдаленном периоде [19, 20]. Однако эти преимущества касаются в основном больных с ОКС с подъемом сегмента *ST*, тогда как у больных с ОКСбп*ST*, даже в крупных рандомизированных исследованиях, таких как RIVAL и SAFE-PCI, достоверных различий в частоте осложнений не выявлено [14, 21].

Единственным рандомизированным исследованием, в котором продемонстрировано положительное влияние трансрадиального доступа наряду с использованием современных антикоагулянтных препаратов на результаты первичного ЧКВ, является MATRIX [22]. Тем не менее результаты этого исследования следует также интерпретировать с осторожностью из-за ряда ограничений, главными из которых являются влияние опыта хирурга на результаты исследования, а также включение в исследование двух разных групп пациентов — с подъемом и без подъема сегмента *ST*.

В связи с изложенным изучение эффективности различных антикоагулянтных препаратов, используемых для фармакологической поддержки ЧКВ у больных с ОКСбп*ST*, в том числе в зависимости от артериального доступа, сохраняют свою актуальность в аспекте проведения новых клинических исследований, направленных на повышение безопасности эндоваскулярных вмешательств.

Материал и методы

С 2013 г. на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой хирургии Факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института Российского университета дружбы народов, в НУЗ "Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко" ОАО РЖД и ГАУЗ МО "Центральная городская клиническая больница г. Реутов" проводится клиническое рандомизированное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности различных антикоагулянтных препаратов, используемых во время ЧКВ у больных с ОКС.

Критерии включения: больные с ОКСбп*ST* с много-сосудистым поражением коронарного русла (риск по SYNTAX score = 23—32); высокая и средняя степень риска по шкале GRACE; отсутствие в анамнезе реваскуляризации миокарда.

Критерии исключения: больные с очень высоким риском по шкале GRACE (кардиогенный шок, жизнеугрожающие аритмии, острая сердечная недостаточность и т. п.); поражение ствола левой коронарной артерии.

Все больные, включенные в исследование, методом конвертов были рандомизированы в две группы.

В 1-ю группу вошли больные, которым ЧКВ выполнялось с использованием прямого ингибитора тромбина — бивалирудина (0,75 мг/кг болюсно, с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч во время ЧКВ), а во 2-ю группу — больные, которым ЧКВ выполнялось с использованием нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе 70 ЕД/кг.

Дизайн исследования также предусматривал дополнительную рандомизацию больных 1-й группы в две подгруппы. В подгруппу А вошли пациенты, которым инфузия бивалирудина проводилась в течение 4 ч после ЧКВ, а в подгруппу В — пациенты, у которых инфузия бивалирудина была прекращена в рентгенооперационной, по окончании ЧКВ.

Применение ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов в исследовании не предусматривалось.

Критерии оценки непосредственных результатов: суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, экстренные повторные вмешательства); большие кровотечения (BARC 3 или 5); частота острого тромбоза стента.

Вторичные критерии оценки непосредственных результатов: кровотечение из места доступа (BARC 1 или 2).

Отдаленные результаты планировалось проследить через 12 мес после эндоваскулярного вмешательства.

Критерии оценки отдаленных результатов: суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства).

Для оценки отдаленных результатов пациенты приглашались на повторную амбулаторную консультацию, во время которой проводился сбор анамнеза, выполнялась нагрузочная проба и трансторакальная эхокардиография. Пациенты с положительной нагрузочной пробой были госпитализированы для выполнения коронарографии с последующим решением вопроса о повторном вмешательстве.

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений проводилась по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Шкала позволяет оценить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного [23].

Сроки выполнения катетеризации сердца у каждого пациента определяли согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных с ОКСбп*ST* 2015 г. [5].

Оценка риска возможного послеоперационного кровотечения проводилась до эндоваскулярного вмешательства с помощью калькулятора CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation) [24].

Степень тяжести послеоперационных кровотечений квалифицировалась по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [12].

Антиагрегантную терапию на дооперационном этапе проводили, используя препараты ацетилсалициловой кислоты и ингибиторы P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, либо клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг, при отсутствии тикагрелора). После ЧКВ антиагрегантная терапия была рекомендована в течение 12 мес: препараты ацетилсалициловой кислоты 75—100 мг/сут и тикагрелор 180 мг/сут.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n = 155)		2-я группа (n = 191)	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	101	65,2	112	58,6
Женщины	54	34,8	79	41,4
Средний возраст, годы	68,4±1,8		69,3±1,1	
Данные анамнеза				
Среднее количество ИМ в анамнезе	1,07±0,8		1,16±0,2	
ОНМК	36	23,2	42	22
Артериальная гипертензия	98	63,2	104	54,4
Сахарный диабет 2-го типа	48	31	64	33,5
Курение	87	56,1	122	63,9
Лабораторные показатели				
Средний уровень креатинина сыворотки, ммоль/л	116±0,02		118±0,12	
Средний уровень холестерина, ммоль/л	6,3±0,14		6,7±0,2	
Положительный тропониновый тест	98	63,2	108	56,5
Данные объективного статуса пациента				
Недостаточность кровообращения (Killip), стадия:				
I	122	78,7	158	82,7
II	28	18,1	25	13,1
III	5	3,2	8	4,2
Средние показатели ЧСС	98±0,54		101±0,12	
Средние показатели систолического АД, мм рт. ст.	111±2,4		109±1,8	
Средние показатели ФВ ЛЖ, %	48±1,48		47±1,23	
Стратификация риска				
По шкале GRACE:				
высокий (> 140)	53	34,2	64	33,5
средний (110—140)	102	65,8	127	66,5
По шкале CRUSADE:				
очень высокий (> 50)	17	11	24	12,6
высокий (41—50)	69	44,5	76	39,7
умеренный (31—40)	48	31	67	35,1
низкий (21—30)	21	13,5	24	12,6

Примечание. ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Независимо от сроков выполнения катетеризации сердца всем больным до эндоваскулярного вмешательства выполнялось обследование в рамках стандартных протоколов оказания помощи больным с ОКСбпST, а также стратификация риска осложнений эндоваскулярного вмешательства по шкале SYNTAX, контроль основных гемодинамических показателей.

Стентирование коронарных артерий выполнялось по стандартной методике и включало преддилатацию, имплантацию стента и в случае необходимости постдилатацию баллонными катетерами высокого давления. При

наличии у пациента бифуркационного стеноза использовали два коронарных проводника, один из которых был гидрофильным. Боковая ветвь защищалась во всех ситуациях. Предпочтительной была одностентовая стратегия стентирования. В случае развития выраженного болевого синдрома вследствие субтотального стеноза в устье боковой ветви, замедления коронарного кровотока ниже TIMI III выполнялась катетеризация "целующимися баллонами". Если после катетеризации указанные осложнения сохранялись, выполняли имплантацию второго стента в боковую ветвь.

Всем включенным в исследование больным были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Применение внутрисосудистых методов визуализации не предусматривалось. Ангиографические результаты оценивались по данным количественной цифровой ангиографии и по шкале TIMI. Механическая тромбоэкстракция не применялась.

Результаты

Всего в исследование включено 346 больных с ОКСбпST. В ходе рандомизации в 1-ю группу вошли 155 больных, а во 2-ю — 191 больной.

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим показателям (табл. 1). Согласно шкале GRACE, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений выявлен у 34,2% пациентов 1-й группы и у 33,5% пациентов 2-й ($p > 0,05$), средний риск — соответственно у 65,8 и 66,5% пациентов ($p > 0,05$).

По шкале CRUSADE у 44,5% пациентов 1-й группы и у 39,7% пациентов 2-й риск развития послеоперационного кровотечения был высоким ($p > 0,05$), при этом у 11 и 12,6% пациентов соответственно риск кровотечения был очень высоким ($p > 0,05$).

Медикаментозная терапия перед ЧКВ включала: препараты ацетилсалициловой кислоты (300—500 мг), ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагредор 180 мг — 202 (58,4%) пациента либо клопидогрел 600 мг — 144 (41,6%) пациента), ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, статины, морфин.

Ангиографические характеристики изучаемых подгрупп пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Характеристика	1-я группа (n = 155)		2-я группа (n = 191)		p
	абс.	%	абс.	%	
Двухсосудистое поражение	94	60,6	115	60,2	0,1245
Трехсосудистое поражение	26	16,8	32	16,7	0,0821
Бифуркационные стенозы	28	18,1	33	17,3	0,0601
Устьевые стенозы	7	4,5	11	5,8	0,0843
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,2±0,002		3,18±0,012		0,0764
Среднее количество стентов на одного пациента	2,65±0,012		2,43±0,028		0,1318
Средний показатель риска по шкале SYNTAX	27±0,1		25±1,18		0,0064

Примечание. $p > 0,05$.

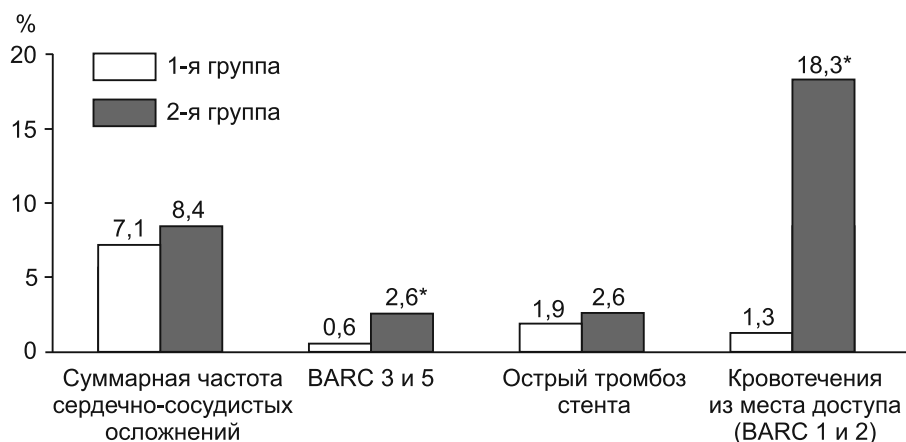


Рис. 1. Непосредственные результаты лечения.

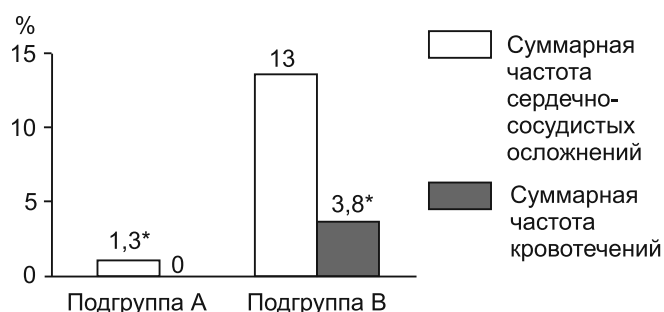
* — $p < 0,05$.

Рис. 2. Сравнительная оценка эффективности длительной инфузии бивалирудина.

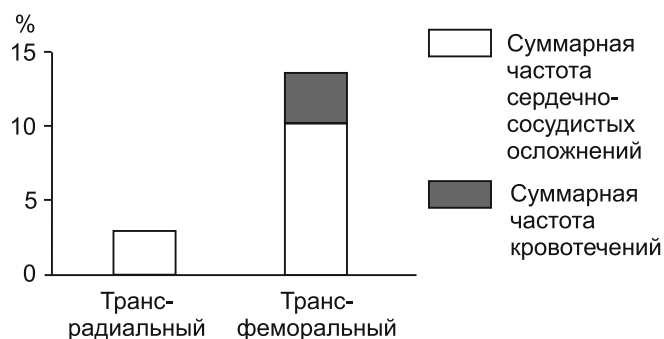
* — $p < 0,05$.

Рис. 3. Оценка частоты осложнений в зависимости от артериального доступа у пациентов 1-й группы.

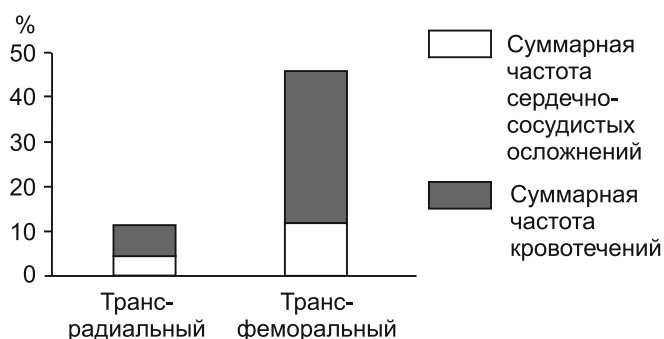


Рис. 4. Оценка частоты осложнений в зависимости от артериального доступа у пациентов 2-й группы.

Из табл. 2 видно, что группы были полностью сопоставимы между собой.

Непосредственные результаты лечения представлены на рис. 1. Суммарная частота интра- и послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, экстренные повторные вмешательства) достоверно не различалась в двух группах и составила 7,1 и 8,4% соответственно ($p = 0,6423$). Серьезные кровотечения (BARC 3 и 5) достоверно чаще возникали у больных 1-й группы по сравнению со 2-й. Следует отметить, что группы достоверно не различались по частоте развития острого тромбоза стентов. При этом кровотечения из

места доступа, как требующие дополнительного лечения, так и не требующие, встречались чаще у пациентов 2-й группы ($p = 0,0314$).

В ходе дополнительной рандомизации пациентов 1-й группы были сформированы 2 подгруппы. В подгруппу А вошли 77 пациентов, в подгруппу В — 78.

Анализ результатов лечения пациентов 1-й группы в зависимости от продолжительности инфузии бивалирудина показал, что у больных, которым проводилась инфузия препарата в течение 4 ч после ЧКВ, достоверно реже возникали серьезные сердечно-сосудистые осложнения по сравнению с больными, у которых инфузия прекращалась в рентгенооперационной ($p = 0,001$), при этом по показателям суммарной частоты кровотечений подгруппы не различались (рис. 2).

В 1-й группе у 68 пациентов ЧКВ выполнено трансрадиальным доступом, а у 90 — трансфеморальным. Во 2-й группе у 87 пациентов — трансрадиальным, а у 101 — трансфеморальным доступом.

Развитие сердечно-сосудистых осложнений в группах дополнительно изучалось в зависимости от сосудистого доступа. Так, если при трансрадиальном доступе у пациентов 1-й группы частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений составляла 0 и 2,9% соответственно, то при трансфеморальном эти показатели были достоверно выше и составили 3,3 и 10% соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Во 2-й группе отмечается аналогичная тенденция. Частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений при трансрадиальном доступе составила 4,6 и 6,0% соответственно, при трансфеморальном — соответственно 33,7 и 11,9% ($p < 0,001$) (рис. 4).

Однако сравнительный анализ указанных осложнений в обеих группах при одинаковом сосудистом доступе показал, что по частоте серьезных сердечно-сосудистых событий группы бивалирудина и гепарина достоверно не различались, при этом кровотечения достоверно чаще наблюдались у больных, которым во время ЧКВ использовался НФГ независимо от выбранного артериального доступа ($p < 0,001$).

Отдаленные результаты лечения в сроки от 11 до 18 мес (средний срок $12 \pm 0,14$ мес) прослежены у 192 пациентов, из которых 91 пациент из 1-й группы и 101 пациент из 2-й. Суммарная частота сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, повторные вмешательства)

была достоверно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й и составила 2,2 и 6,0% соответственно ($p = 0,0312$).

Обсуждение

Антитромботическая поддержка больных с ОКС включает в себя назначение блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов нового поколения перед ЧКВ и использование эффективных антикоагулянтов во время эндоваскулярного вмешательства [10].

Необходимость поддержания баланса между профилактикой тромботических осложнений и риском развития возможных кровотечений выходит на первый план при выборе фармакологической поддержки во время ЧКВ у больных с ОКС и заставляет прибегать к поиску новых фармакологических комбинаций антикоагулянтов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз больных с ОКС [25].

Проблеме кровотечений, возникающих после ЧКВ, в отечественной и зарубежной литературе уделяется большое внимание, однако в реальной клинической практике часто наблюдается низкая настороженность врачей в подобных ситуациях.

В настоящее время общим подходом при эндоваскулярном лечении больных с ОКС является проведение ЧКВ на фоне болюсного введения НФГ.

К сожалению, за все годы применения НФГ не было найдено доказательств того, что этот препарат способствует снижению смертности больных с ОКС, при этом риск развития геморрагических осложнений на фоне его приема остается довольно высоким [26].

Для осуществления антикоагулянтного действия НФГ необходим ко-фактор — антитромбин III. При этом следует отметить, что НФГ одновременно связывается с фибрином и с тромбином, что в конечном итоге 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 [13]. Кроме того, известны такие побочные эффекты, как "феномен отмены", развитие тромбоцитопении, необходимость постоянного контроля уровня АЧТВ, которые возникают из-за непредсказуемого связывания с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и другими субстратами.

Использование низкомолекулярных гепаринов во многом нивелировало указанные побочные эффекты, тем не менее убедительных данных о снижении смертности на фоне применения этих препаратов, особенно у больных с ОКСбпST, не получено [15, 27].

Единственным анализом, где эноксипарин сравнивался с НФГ при высокой частоте инвазивного подхода, было исследование SYNERGY. Достоверных различий по частоте смерти и инфаркта миокарда через 30 дней между группами эноксипарина и НФГ не выявлено (14 и 14,5% соответственно; $p > 0,05$). Отмечена повышенная частота кровотечений в группе эноксипарина, что частично было объяснено дополнительным введением НФГ во время ЧКВ [28].

Преимущества рутинного применения ингибиторов гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa тромбоцитов при ЧКВ были показаны до широкого внедрения в клиническую практику блокаторов P2Y₁₂ рецепторов [29].

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 гемотрансфузий, что приводит к удлинению сроков госпитализации и удорожанию стоимости лечения больных с ОКС. В связи с этим, согласно современным рекомендациям, ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов не должны рутинно применяться во время ЧКВ у больных с ОКС, а использоваться как спасительная терапия в случае тромботических осложнений или феноменов "no/slow-reflow", возникающих во время ЧКВ [5, 30].

Широкое применение прямого ингибитора тромбина — бивалирудина, зарегистрированного в России с 2010 г., началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUTITY, в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности трех антитромботических режимов у больных с ОКС без подъема сегмента ST. По сравнению с комбинацией гепарина и ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa применение бивалирудина в монотерапии сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% при сопоставимой частоте развития ишемических осложнений. Авторы сделали вывод о том, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечений [15].

Исследование ISAR-REACT4 — современный аргумент в пользу применения бивалирудина при ЧКВ у больных с ОКС без подъема сегмента ST. Целью этого исследования стала проверка предположения, что абциксимаб и гепарин могут к 30-му дню превзойти бивалирудин в отношении достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть, большой повторный ИМ, срочная повторная реваскуляризация целевого сосуда, большое кровотечение). В исследование были включены больные ($n = 1721$), получившие нагрузочную дозу клопидогрела — 600 мг. Все больные были рандомизированы в основную группу ($n = 861$), в которой во время ЧКВ использовали комбинацию НФГ + абциксимаб, и контрольную ($n = 860$), в которой проводилась монотерапия бивалирудином. В итоге исследования бивалирудин не уступал по конечным точкам комбинации НФГ + абциксимаб (суммарная частота смерти, ИМ, повторных вмешательств составили к 30-му дню наблюдения 12,8 и 13,4% соответственно, $p = 0,76$). При этом бивалирудин во много раз превосходил по геморрагической безопасности, оцененной по частоте крупных кровотечений (2,6 и 4,6% соответственно в группах бивалирудина и абциксимаба + НФГ, $p = 0,02$). Через 12 мес аналогичная тенденция сохранилась (HR 0,99; 95% CI 0,8—1,21; $p = 0,94$) [31].

Причины влияния бивалирудина на увеличение частоты выживаемости в отдаленном периоде после операции у больных с ОКС в настоящее время до конца не изучены. Тем не менее большинство исследователей связывают данный факт с кровотечениями и следующими за ними осложнениями, частота которых при использовании бивалирудина достоверно ниже по сравнению с таковой при использовании других антикоагулянтов [32—34].

В крупном исследовании MATRIX по сравнению бивалирудина и НФГ, в которое вошли 7213 пациентов с

ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST также показано снижение кардиальной летальности на 32% в группе бивалирудина по сравнению с таковой в группе НФГ. При этом показана четкая взаимосвязь между частотой кровотечений и летальными исходами [35].

Современной стратегией по снижению частоты острого тромбоза стентов у больных с ОКС является пролонгирование инфузии бивалирудина. Уже известно, что продленная инфузия бивалирудина в дозе 1,75 мг/кг/ч снижает риск острого тромбоза стента без увеличения риска кровотечения, однако оптимальная длительность инфузии все еще не определена [36, 37].

В Европейских рекомендациях по лечению ОКСбпST в 2015 г. препарату бивалирудин присвоен самый высший класс (I) и уровень (A), что делает возможным его применение в качестве альтернативы НФГ и ингибиторами GR IIb/IIIa рецепторов, при этом указывается на целесообразность инфузии бивалирудина после ЧКВ в течение 4 ч [5].

В нашем исследовании, проводимом в условиях реальной клинической практики, также удалось показать геморрагическую безопасность бивалирудина по сравнению с НФГ не только при кровотечениях из места доступа, но и при серьезных кровотечениях (BARC 3 и 5). Также доказано, что при пролонгированной инфузии препарата в течение 4 ч после ЧКВ достоверно реже возникают серьезные сердечно-сосудистые осложнения, чем в тех случаях, когда инфузия прекратилась в рентгеноперационной ($p = 0,001$), при этом показатели суммарной частоты кровотечений в подгруппах не различались.

Оценка результатов лечения отдельно в каждой группе в зависимости от выбранного антикоагулянта и артериального доступа показала, что при трансрадиальном доступе как в группе бивалирудина, так и в группе НФГ частота кровотечений и серьезных сердечно-сосудистых осложнений была достоверно ниже, чем при трансфemorальном доступе. Тем не менее при сравнении этих показателей в группах выявлено, что независимо от выбранного артериального доступа серьезные сердечно-сосудистые события достоверно не различаются в группе бивалирудина и гепарина, при этом кровотечения достоверно чаще наблюдались у больных, которым во время ЧКВ использовали НФГ ($p < 0,001$).

Выявлено положительное влияние препарата бивалирудина на отдаленный прогноз у больных с ОКСбпST, что выражалось в меньшей частоте серьезных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторные вмешательства) по сравнению с группой НФГ (2,2 и 6% соответственно; $p = 0,0312$).

Таким образом, анализ непосредственных и отдаленных результатов исследования показал, что использование прямого ингибитора тромбина — бивалирудина у больных с ОКСбпST во время ЧКВ способствует снижению риска геморрагических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде и положительно влияет на отдаленный прогноз таких пациентов. Выполнение ЧКВ радиальным доступом, а также продолжение инфузии бивалирудина в течение 4 ч после ЧКВ являются дополнительными факторами благоприятного прогноза при эндоваскулярном лечении больных с ОКСбпST.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4—8, 11—16, 18—24, 26—37 с.м. REFERENCES)

1. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. *Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2015 год*. М.: НЦССХ им. Н.А. Бакулева; 2016.
2. Алесян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; (1): 5—9.
3. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (2): 158—66.
9. *Заболеваемость взрослого населения России. Статистический сборник*. М.; 2015.
10. Ганюков В.И., Протопопов А.В. *Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства*. Новосибирск: Арел; 2014.
17. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л. Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. *Эндоваскулярная хирургия*. 2016; 3 (1): 19—5.
25. Шугушев З.Х., Максимкин Д.А., Петров А.С., Кольжецова Ю.С. Бивалирудин у больных острым коронарным синдромом: реальная клиническая практика, основанная на доказательной медицине. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014; 8 (1-1): 55—61.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Alekseyan B.G. *Endovascular Diagnosis and Treatment of the Heart and Blood Vessels Diseases in Russian Federation — 2015 [Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii — 2015 god]*. Moscow: NTSSKh im. N.A. Bakuleva; 2016. (in Russian)
2. Alekseyan B.G., Abrosimov A.V. The present state of endovascular treatment of acute coronary syndrome and its development prospects in the Russian Federation. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2013; (1): 5—9. (in Russian)
3. Kontseva A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. The social and economic damage from acute coronary syndrome in Russia. *Rational'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2011; 7 (2): 158—66. (in Russian)
4. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127 (1): e6—e245.
5. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (3): 267—315.
6. Fox K.A., Clayton T.C., Damman P., Pocock S.J., de Winter R.J., Tijssen J.G. et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (22): 2435—45.
7. Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stähle E., Swahn E., Wallentin L. et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet*. 2006; 368 (9540): 998—1004.
8. Damman P., Hirsch A., Windhausen F., Tijssen J.G., de Winter R.J.; ICTUS Investigators. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (9): 858—64.
9. *The Incidence of the Adult Population of Russia. Statistical Compendium [Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii. Statisticheskii sbornik]*. Moscow; 2015. (in Russian)

10. Ganyukov V.I., Protopopov A.V. *Pharmacological Support Percutaneous Coronary Intervention [Medikamentoznoe soprovozhdenie chreskozhnogo koronarnogo vmeshatel'stva]*. Novosibirsk: Areal; 2014. (in Russian)
11. 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 (22): 2019—27.
12. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., Gibson C.M., Caixeta A., Eikelboom J. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011; 123 (23): 2736—47.
13. Budaj A., Eikelboom J.W., Mehta S.R., Afzal R., Chrolavicius S., Bassand J.P. et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (6): 655—61.
14. Rao S.V., Hess C.N., Barham B., Aberle L.H., Anstrom K.J., Patel T.B. et al. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014; 7 (8): 857—67.
15. Mehran R., Pocock S.J., Stone G.W., Clayton T.C., Dangas G.D., Feit F. 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 ACUTITY trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (12): 1457—66.
16. Chhatrivala A.K., Amin A.P., Kennedy K.F., House J.A., Cohen D.J., Rao S.V. et al. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2013; 309 (10): 1022—9.
17. Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Kochergin N.A., Barbarash O.L. Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Endovaskulyarnaya khirurgiya.* 2016; 3 (1): 19—5. (in Russian)
18. Mehran R., Pocock S.J., Nikolsky E., Clayton T., Dangas G.D., Kirtane A.J. et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (23): 2556—66.
19. Khan R., Ly H.Q. Transradial percutaneous coronary interventions in acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (1): 160—8.
20. Johnman C., Oldroyd K.G., Pell J.P. Elective percutaneous coronary intervention in the elderly patient. *Aging Health.* 2011; 7 (2): 271—81.
21. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J., Niemelä K., Xavier D., Widimsky P. et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377 (9775): 1409—20.
22. Valgimigli M., Calabrò P., Cortese B., Frigoli E., Garducci S., Rubartelli P. et al. Scientific foundation and possible implications for practice of the Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of AngioX (MATRIX) trial. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2014; 7 (1): 101—11.
23. Tang E.W., Wong C.K., Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am. Heart J.* 2007; 153 (1): 29—35.
24. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby L.K. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009; 119 (14): 1873—82.
25. Shugushev Z.Kh., Maksimkin D.A., Petrov A.S., Kol'zhetsova Yu.S. Bivalirudin in patients with acute coronary syndrome: real clinical practice based on evidence-based medicine. *Diagnosticheskaya i interventsiyonnaya radiologiya.* 2014; 8 (1—1): 55—61. (in Russian)
26. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114 (8): 774—82.
27. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R., Gurfinkel E.P., Juarez U., Lopez-Sendon J. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (13): 1566—73.
28. Cohen M., Levine G.N., Pieper K.S., Lan L., Antman E.M., Aylward P.E. et al. Enoxaparin 0.3 mg/kg IV supplement for patients transitioning to PCI after subcutaneous enoxaparin therapy for NSTEMI ACS: a subgroup analysis from the SYNERGY trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 75 (6): 928—35.
29. Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., Bridges C.R., Califf R.M., Casey D.E. Jr. et al. 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 (18): e426—579.
30. Zeymer U., Margenet A., Haude M., Bode C., Lablanche J.M., Heuer H. et al. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (6): 463—9.
31. Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S., Massberg S., Byrne R.A., Ferenc M. et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (21): 1980—9.
32. Bangalore S., Toklu B., Kotwal A., Volodarskiy A., Sharma S., Kirtane A.J. et al. Anticoagulant therapy during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials in the era of stents and P2Y12 inhibitors. *BMJ.* 2014; 349: g6419.
33. Han Y., Guo J., Zheng Y., Zang H., Su X., Wang Y. et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313 (13): 1336—46.
34. Ndrepepa G., Guerra E., Schulz S., Fusaro M., Cassese S., Kastrati A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2015; 39 (1): 35—42.
35. Valgimigli M., Frigoli E., Leonardi S., Rothenbühler M., Gagnor A., Calabrò P. et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (11): 997—1009.
36. Shah R., Rogers K.C., Matin K., Askari R., Rao S.V. An updated comprehensive meta-analysis of bivalirudin vs heparin use in primary percutaneous coronary intervention. *Am. Heart J.* 2016; 171 (1): 14—24.
37. Kinnaird T., Yazji K., Thornhill L., Butt M., Ossei-Gerning N., Choudhury A. et al. Post-Procedural Bivalirudin Infusion Following Primary PCI to Reduce Stent Thrombosis. *J. Interv. Cardiol.* 2016; 29 (2): 129—36.