

Антикоагулянт как обязательный компонент лечения острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST: выбираем и применяем правильно

По материалам заседания кардиологического клуба (25 января, г. Киев)

Долгое время отношение врачей и пациентов к острому коронарному синдрому (ОКС) без элевации сегмента ST было недостаточно серьезным. Высокой частоте отказов от госпитализации либо поступления больных в терапевтические отделения способствовали транзиторный характер боли, отсутствие специфических диагностических маркеров, которые можно было бы применить на догоспитальном этапе, частое отсутствие патологических отклонений на повторных электрокардиограммах вне приступа. Сегодня во всем мире происходит переоценка проблемы ОКС без элевации сегмента ST, и связано это прежде всего с появлением результатов крупных регистров ОКС, свидетельствующих о том, что риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с элевацией и без элевации сегмента ST почти одинаков после выписки из стационара и составляет 12-13%.

При ОКС без элевации сегмента ST важен каждый аспект терапии, и каждому из них в настоящее время уделяется большое внимание. Одним из таких аспектов является антикоагулянтная терапия (АКТ), которую необходимо проводить начиная с момента установления диагноза. Вопросы, связанные с выбором и применением антикоагулянтов при ОКС без элевации сегмента ST, прокомментировал



член-корреспондент НАМН Украины, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко.

Для чего нужна АКТ?

Каждый пациент идет к инфаркту своим путем, но патологический субстрат коронарных катастроф один — это тромбоз сосуда. АКТ применяется для подавления образования и/или активности тромбина, в результате чего ожидается уменьшение риска повторных тромботических событий в период госпитализации и после выписки. Различные антикоагулянты, действующие на разных уровнях каскада образования тромба, применяются в лечении пациентов с ОКС.

Какие антикоагулянты рекомендованы при ОКС без подъема ST?

Нефракционированный гепарин (НФГ)

Несмотря на воспроизводимые данные о высоком риске кровотечений, НФГ остается широко применяемым антикоагулянтом при ОКС без элевации ST по причине ценовой доступности. В то же время его применение не выдерживает никакой критики — в плане как пути введения, используемых доз, так и методов контроля его эффективности.

В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с ОКС без элевации сегмента ST (2015) упоминается только внутривенное введение НФГ при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Порочной практикой, от которой пора уже отказаться, является подкожное и внутримышечное введение гепарина, что вследствие недостаточной управляемости антикоагуляции чревато как развитием тромбозов, так и геморрагическими осложнениями. Фармакологический профиль НФГ характеризуется широкой межиндивидуальной вариативностью и узким терапевтическим диапазоном доз. Индикатором антикоагуляции служит активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ): терапевтический диапазон — 50-75 с, что в 1,5-2,5 раза выше физиологического показателя.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

У НМГ более предсказуемая связь доза — эффект, чем у НФГ, в результате чего НМГ реже вызывают развитие кровотечений. Из этой группы препаратов эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют применять при ОКС без элевации сегмента ST

только эноксапарин. Метаанализ сравнительных исследований НМГ и НФГ показал погранично достоверное уменьшение частоты комбинированной конечной точки «смерть или инфаркт миокарда (ИМ)» в течение 30 дней в пользу эноксапарина (10 vs 11%; относительный риск 0,9; $p=0,043$), но достоверных различий по частоте кровотечений не было (S.A. Murphy et al. Eur. Heart J. 2007; 28: 2077-2086).

Бивалирудин

Производное гирудина — антикоагулянтного фермента пиявки медицинской. Селективный прямой ингибитор тромбина, подавляет тромбин-индуцированную конверсию фибриногена в фибрин. Поскольку препарат не связывается с белками плазмы, его антикоагулянтный эффект более предсказуем, чем у НФГ. Выводится почками, период полувыведения — 25 мин после прекращения инфузии. Антикоагулянтный эффект бивалирудина хорошо коррелирует с АЧТВ. Однако этого препарата нет в Украине.

Фондапаринукс

Синтетический пентасахарид с отличным от гепаринов механизмом действия — избирательный ингибитор Ха фактора свертывания крови.

Научный факт. Одна молекула Ха фактора активирует 1 тыс. молекул тромбина, запуская взрывную реакцию тромбообразования.

100% биодоступность при подкожном введении и период полувыведения 17 ч позволяют применять фондапаринукс 1 раз в сутки (табл. 1). Не требуется контролировать анти-Ха-активность и подбирать дозу с учетом массы тела, возраста, функции почек (вплоть до снижения клиренса креатинина до 20 мл/мин) или других показателей пациента.

Рекомендации. ESC рекомендует фондапаринукс как «парентеральный антикоагулянт с наиболее благоприятным соотношением эффективности и безопасности независимо от стратегии ведения пациента с ОКС без элевации ST, кроме случаев, когда показана urgentная коронарная ангиография» (имеется в виду его самостоятельное использование) (табл. 2).

Почему в лечении ОКС без подъема ST фондапаринукс стал антикоагулянтом № 1?

В исследовании OASIS 5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischaemic Syndromes) фондапаринукс не уступал эноксапарину в профилактике ишемических событий (смерть, ИМ или рефрактерная ишемия в первые 9 дней), но вдвое уменьшал частоту серьезных кровотечений и приводил к достоверному снижению смертности на 17% на 30-й день и на 11% — через 6 мес наблюдения.

Дополнительные субанализы исследования OASIS 5 показали, что фондапаринукс, по сравнению с эноксапарином, снижает риск кровотечений независимо от функции почек и удерживает пациента в зоне

Таблица 1. Дозирование антикоагулянтов при ОКС без элевации сегмента ST в рекомендациях ESC (2015)

Препарат	Рекомендации по применению		
	У пациентов с нормальной функцией почек или стадиями I-III ХБП (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ²)	У пациентов с ХБП IV стадии (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²)	У пациентов с ХБП V стадии (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ²)
НФГ	• Перед коронарографией: 60-70 МЕ/кг внутривенно болюсно (максимум 5000 МЕ) и капельно 12-15 МЕ/кг/ч (максимум 1000 МЕ) для поддержания целевого АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше нормы • Во время ЧКВ: 70-100 МЕ/кг внутривенно (или 50-70 МЕ/кг, если одновременно применяется ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов)	Не требуется коррекция дозы	Не требуется коррекция дозы
Эноксапарин	1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки	1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки	Не рекомендован
Бивалирудин	Внутривенно болюсно 0,75 мг/кг, капельно 1,75 мг/кг/ч	Не требуется коррекция болюсной дозы; капельную инфузию замедлить до 1 мг/кг/ч	У пациентов на диализе не требуется коррекция болюсной дозы; капельную инфузию замедлить до 0,25 мг/кг/ч
Фондапаринукс	2,5 мг подкожно 1 раз в сутки	Не рекомендован при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ²	Не рекомендован

Примечания. ХБП — хроническая болезнь почек; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2. АКТ в рекомендациях ESC по ведению пациентов с ОКС без элевации сегмента ST (2015)

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательств
Парентеральную АКТ рекомендуется начинать сразу после установления диагноза с учетом соотношения ишемических и геморрагических рисков	I	B
Фондапаринукс (2,5 мг подкожно ежедневно) рекомендован как препарат, обладающий наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности независимо от стратегии ведения пациента	I	B
НФГ 70-100 МЕ/кг внутривенно (или 50-70 МЕ/кг, если одновременно применяется ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов) рекомендован при выполнении ЧКВ пациентам, не получавшим никакого антикоагулянта	I	B
Если фондапаринукс применялся как начальный антикоагулянт, то во время ЧКВ следует дополнительно ввести внутривенно болюс НФГ 85 МЕ/кг под контролем АЧТВ или 60 МЕ/кг при одновременном применении ингибитора GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	I	B
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в сутки) рекомендован в случае, если фондапаринукс недоступен	I	B
Если фондапаринукс или эноксапарин недоступны, показано введение НФГ с целевым АЧТВ 50-70 с или другие НМГ в определенных рекомендованных дозах	I	C

минимального риска кровотечений даже при исходно высоких оценках (>140) по шкале тромботических рисков GRACE.

S. Yusuf et al. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 1464-1476.

Фондапаринукс и ЧКВ

В исследовании OASIS 5 участвовали 20 тыс. пациентов с ОКС без элевации сегмента ST. В подгруппе больных, которым проводилось ЧКВ (n=6239), плановое применение фондапаринукса по сравнению с эноксапарином достоверно уменьшило частоту больших кровотечений (в том числе связанных с пункцией артерии во время процедуры) на 55%.

S.S. Jolly. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54: 468-476.

На частоту больших кровотечений в исследовании OASIS 5 не влияло время начала ангиографии после инъекции последней дозы фондапаринукса. Во время проведения ЧКВ в группе фондапаринукса тромбоз катетера наблюдали чаще, чем в группе эноксапарина (0,9 vs 0,4% соответственно), но это осложнение удавалось устранять инъекцией эмпирически подобранной дозы НФГ. Последующие исследования подтвердили рекомендацию вводить стандартный болюс НФГ при проведении ЧКВ у пациентов, которые до процедуры получали фондапаринукс.

P.G. Steg et al. JAMA, 2010; 304: 1339-1349.



Что эти результаты означают для практики?

Нельзя начинать коронарное вмешательство на фоне только фондапаринукса, без дополнительной гепаринизации, так как при этом повышается риск тромбоза стента. С другой стороны, применение фондапаринукса при ОКС показано с момента установления диагноза и не считается препятствием, если планируется в ближайшие 24 ч провести коронарографию и ЧКВ. Применение НФГ в редуцированной дозе на фоне фондапаринукса является безопасным.

Выводы из исследования OASIS 5:

1. Фондапаринукс снижает риск возникновения кровотечений по сравнению с эноксапарином.

2. Фондапаринукс достоверно снижает риск смерти / острого ИМ /инсульта в течение 30 дней и 6 мес наблюдения:

- у пациентов пожилого возраста;
- у пациентов, которым выполняется ЧКВ;
- у пациентов с почечной недостаточностью.

3. ЧКВ не следует проводить только на фоне действия фондапаринукса, без введения гепарина, поскольку это увеличивает риск развития тромбоза стента.

Изменение парадигмы. Фондапаринукс изменил парадигму «Чем сильнее антитромботический препарат — тем выше риск кровотечений». Фондапаринукс превосходит эноксапарин в профилактике тромботических событий у больных ОКС без подъема сегмента ST и при этом уменьшает, а не увеличивает частоту кровотечений.

Геморрагический риск, как правило, повышается параллельно ишемическому. Другими словами, если у пациента есть несколько факторов риска тромбоза, то у него можно найти и факторы риска кровотечений. Фондапаринукс помогает снизить как ишемический риск (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, инсульт), так и риск кровотечений. Это единственный из антикоагулянтов, обеспечивающий улучшение прогноза у пациентов с ОКС без элевации сегмента ST. На основании убедительных доказательств фондапаринукс занял приоритетную позицию в экспертных рекомендациях по ведению этой категории пациентов.



Можно ли отменять антикоагулянт и оставлять пациента на антитромбоцитарной терапии, если стентирован один сосуд, а другие по данным ангиографии не поражены?

Однозначной доказательной базы по этому вопросу нет. В соответствии с рекомендациями ESC, АКТ можно прекратить после ЧКВ, если нет других показаний (класс рекомендации IIa, уровень доказательств C). Теоретически отменить антикоагулянт можно, если врач уверен, что инфаркт-зависимая артерия хорошо стентирована. Однако тромбоз часто возникает в артериях

с большой протяженностью поражения в том месте, где заканчивается стент и остается непокрытым некротизированное ядро атеросклеротической бляшки.

Есть два повода продолжить АКТ до выписки пациента:

- защита от тромбоза стента;
- защита от венозных тромбозов.

2,5 мг фондапаринукса в сутки до 8 дней — это еще и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза эмболии легочной артерии — частых и сегодня зачастую недооцениваемых причин госпитальной и постгоспитальной летальности пациентов терапевтического профиля.

Выводы

• Фондапаринукс — приоритетный антикоагулянт для лечения пациентов с ОКС без элевации сегмента ST, обеспечивающий улучшение прогноза за счет снижения риска повторных тромбозов.

• Рекомендованная доза — 2,5 мг в сутки, вводится путем подкожной инъекции.

• Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать максимум 8 дней или до выписки из стационара, если она произойдет раньше.

• Фондапаринукс можно применять до и после ЧКВ.

• У пациентов, которым проводится ЧКВ на фоне действия фондапаринукса, во время процедуры следует применять НФГ в стандартных дозах.

• Время возобновления инъекций фондапаринукса после удаления катетера должно основываться на рекомендуемой практике — каждые 24 ч.

• Фондапаринукс не рекомендован у пациентов с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

• У пациентов с ОКС без элевации сегмента ST с запланированным аортокоронарным шунтированием фондапаринукс по возможности не следует применять в течение 24 ч до операции. Его применение можно возобновлять через 48 ч после оперативного вмешательства.

Подготовил Дмитрий Молчанов

UA-FON-0318-0042



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові*



* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

Найбільш сприятливий профіль ефективності та безпеки, незалежно від стратегії лікування ГКС¹

Коротка інформація по препарату Арикстра (фондапаринукс)* Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

Показання до застосування. Лікування нестабільної стенокардії або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST та лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у пацієнтів, які лікуються тромболітиками або у тих, хто первинно не отримував інших форм реперфузійної терапії. Профілактика венозних тромбоемболій після великих ортопедичних операцій, у тому числі при переломі стегна (включаючи продовжену профілактику), та операціях ендопротезування колінного або тазостегнового суглобів. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини з ризиком тромбоемболічних ускладнень. Профілактика венозних тромбоемболій у пацієнтів із ризиком виникнення таких ускладнень у зв'язку із тривалим обмеженням рухливості у період гострої фази захворювання.

Спосіб застосування та дози. *Нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без підйому сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу у вигляді підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якомога раніше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб. Хворим, яким треба проводити черв'ячирне коронарне втручання (ЧКВ) під час лікування Арикстрою, слід застосовувати нефракціонований гепарин (НФГ) під час такого втручання, беручи до уваги потенційний ризик виникнення кровотечі. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда без підйому сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 2 години після видалення катетера. *Інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.* Рекомендована доза Арикстри становить 2,5 мг на добу. Першу дозу Арикстри вводять внутрішньовенно, наступні дози — шляхом підшкірної ін'єкції. Лікування слід починати якнайшвидше після встановлення діагнозу і продовжувати щонайбільше 8 діб або до виписки із стаціонару. Хворим, яким слід проводити непервинне ЧКВ під час лікування Арикстрою, слід дотримуватися тих же рекомендацій, що і при

нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда без підйому сегмента ST. У клінічному дослідженні щодо нестабільної стенокардії/інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST відновлення лікування Арикстрою було розпочате не раніше, ніж через 3 години після видалення катетера. У пацієнтів, яким призначена операція АКШ, Арикстру, по можливості, не слід призначати протягом 24 годин до початку хірургічного втручання а поновити можна через 48 годин після операції. *Внутрішньовенна ін'єкція (лише перша доза при лікуванні хворих із інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST).* Вводиться в/в через в/в систему безпосередньо без розведення або з розведенням у невеликому об'ємі (25 або 50 мл) 0,9% натрію хлориду. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо заповненого шприца перед ін'єкцією. Систему або катетер після ін'єкції слід добре промити 0,9% розчином натрію хлориду для того, щоб упевнитись, що ліки було введено повністю. При розведенні Арикстри 0,9% розчином натрію хлориду введення слід проводити протягом 1–2 хвилин.

Побічні реакції. Інфекції та інвазії: поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров і лімфатична система: часті: післяопераційна кровотеча, анемія; нечасті: кровотеча (носова кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, кровохаркання, гематурія, гематома), тромбоцитопенія, тромбоцитемія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції. Імунна система: поодинокі алергічні реакції. Метаболізм і розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія. Нервова система: поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання; поодинокі: абдомінальний біль, диспепсія, гастрит, запор, діарея. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задишка, кашель. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Гепатобіліарна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів; поодинокі: збільшення рівня білірубіну у сироватці крові. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: висипання, свербіж. Загальні порушення у місці введення: нечасті: набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, підвищена втомлюваність, гіперемія, біль у ногах, набряк геніталій, відчуття припливів, втрата свідомості.

Протипоказання. Встановлена алергія до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату. Активна клінічно значуща кровотеча. Гострий бактеріальний ендокардит. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 20 мл/хв).

Особливі вказівки. Арикстру не слід призначати вагітним жінкам, за винятком випадків, коли очікувана користь від застосування буде переважатиме потенційний ризик для плода. Протягом лікування препаратом годування груддю не рекомендується. Використання Арикстри для лікування дітей та підлітків заборонено.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Препарати, що можуть збільшувати ризик кровотечі, не слід застосовувати одночасно з Арикстрою, за винятком антагоністів вітаміну К, що застосовуються для лікування венозних тромбоемболій. Якщо таке сумісне застосування є необхідним, його слід проводити під ретельним контролем. У результаті клінічних досліджень було доведено, що сумісне застосування з пероральними антикоагулянтами (варфарином), антиагрегантами (ацетилсаліцилова кислота), нестероїдними протизапальними препаратами (піроксикамом) і серцевими глікозидами (дигоксидом) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу. Якщо необхідне подальше лікування антагоністом вітаміну К, терапію фондапаринуксом слід продовжувати до досягнення цільового значення МНС.

Форми випуску. Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,5 мл (2,5 мг).

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище +25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності. 3 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Перед призначенням лікарського засобу Арикстра обов'язково ознайомтесь з інструкцією, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Інформація призначена виключно для лікарів, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику.

1. 2015 Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) для лікування гострих коронарних синдромів без постійного підйому сегмента ST European Heart Journal (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320 Термін дії матеріалу до 06.02.2020.

Всі торгові марки належать або використовуються на основі ліцензії групою компаній Aspen. © 2018 Група компаній Aspen або його ліцензят. Всі права захищені.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Юроп ГМБХ» 01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5. www.aspenpharma.com

Р.П. №UA/6804/01/01, видане МОЗ України 08.11.2017.

Запити медичної інформації: Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату та запити медичної інформації за тел. +380893202418

