

# Сложности и возможности антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом

**В рамках X Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев) ведущие отечественные специалисты активно обсуждали клинические аспекты проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).**



**Член правления Европейского общества кардиологов (ESC), глава рабочей группы по неотложной кардиологии Ассоциации кардиологов Украины, руководитель отдела реанимации и**

**интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко представил доклад, посвященный способам достижения баланса между снижением частоты ишемических событий и предупреждением геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии при ОКС без подъема сегмента ST, а также возможностям оптимизации лечения данной патологии с учетом характеристик эффективности и безопасности применяемых на практике антикоагулянтов.**

— Комбинированное применение антиагрегантов и антикоагулянтов наряду с инвазивными интракоронарными вмешательствами является общепризнанной стратегией ведения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Однако использование в схемах лечения нефракционированного гепарина (НФГ) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) сопровождается повышением риска кровотечений, которые ухудшают клинический прогноз у данной категории больных.

Влияние геморрагических осложнений терапии ОКС на ближайшие и отдаленные клинические исходы подробно изучалось в работе S.V. Rao и соавт. (2005), которые проанализировали данные четырех многоцентровых рандомизированных исследований с участием более 26 тыс. пациентов. Из них у 27,6% за период наблюдения был отмечен как минимум один эпизод кровотечения. В результате статистического анализа показано, что риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или смерти повышается даже у пациентов с небольшими кровотечениями. Летальность в периоды до 30 дней и до 6 мес от начала ОКС возрастала прямо пропорционально тяжести кровотечений по шкале GUSTO, достигая 25,7% среди больных с тяжелым кровотечением.

Связь геморрагических осложнений с применением гепаринов выявлена

в целом ряде крупных клинических исследований, при этом не было получено достоверных различий частоты их возникновения на фоне применения НФГ или НМГ. Так, объединенный анализ исследований ESSENCE, TIMI 11B, INTERACT и SYNERGY показал практически идентичные риски для эноксапарина и НФГ: кровотечения возникли у 4,7 и 4,5% пациентов соответственно (Petersen et al., 2004).

Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии изучались и в возрастном аспекте. В 2005 г. были опубликованы результаты исследования REPLACE-2 (Randomized Evaluation of Percutaneous coronary intervention Linking Angiomax to reduced Clinical Events), в котором прямой ингибитор тромбина бивалирудин показал себя в качестве безопасной и эффективной альтернативы гепарину и ингибиторам гликопротеиновых IIb/III-рецепторов при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) по поводу ОКС. Из 6002 пациентов, включенных в исследование, 806 (13,4%) были старше 75 лет. У них достоверно чаще по сравнению с больными моложе 75 лет возникали значимые кровотечения (6,7 против 2,7%) и потребность в гемотрансфузии (5,0 против 1,7%) (M.D. Voeltz, A.M. Lincoff et al., 2005).

В работе D.P. Chew и соавт. (2005) показано, что риск любых кровотечений возрастает у пациентов с первичными ЧКВ и нарушенной функцией почек. В группе больных с показателями клиренса креатинина <60 мл/мин суммарная частота значимых и малых кровотечений составила 5,2 против 2,4% у пациентов с показателями клиренса креатинина >60 мл/мин ( $p < 0,001$ ; различия достоверны). Наряду с повышенным риском геморрагических осложнений у больных с нарушенной функцией почек отмечались более высокие по сравнению с остальными пациентами показатели 30-дневной летальности (1,6 против 0,1%;  $p < 0,001$ ) и частоты развития ИМ в первые 30 дней после интервенции (8,5 против 6,3%;  $p = 0,018$ ).

Можно выделить несколько основных причин ухудшения состояния пациентов с ОКС при развитии кровотечений:

- раннее прекращение антикоагулянтной терапии;
- «рикошетные» ишемические события вследствие реактивации тромбообразования;
- осложнения и побочные эффекты гемотрансфузий;
- развитие артериальной гипотензии;
- обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта вследствие острого повреждения слизистых оболочек на фоне массивной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии.

Кровотечения у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST сопряжены с повышенным риском развития ИМ, мозгового инсульта и смерти. У пациентов с ОКС частота значимых кровотечений так же высока, как и смертность в острой

фазе ОКС без подъема сегмента ST. С учетом этих и других данных в 2006 г. эксперты ESC сформулировали постулат о том, что предупреждение кровотечений у данной категории пациентов так же важно, как и профилактика ишемических событий, и стратификация риска кровотечений должна стать частью процесса принятия клинических решений (C.V. Hamm, P. Bassand. The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006).

**В свете данной рекомендации представляется рациональным углубленное изучение параметров безопасности новых антикоагулянтов и широкое внедрение в клиническую практику препаратов с оптимальным соотношением «эффективность/безопасность» наряду с ограничением бесконтрольного использования гепаринов.**

Одной из перспективных разработок в направлении оптимизации лечения ОКС является фондапаринукс (Арикстра, «ГлаксоСмитКляйн») — представитель принципиально нового класса антикоагулянтов. Этот синтетический пентасакхарид является селективным ингибитором фактора Ха. Подавление активности Ха опосредовано быстрым и предсказуемым связыванием антитромбина III, при этом фондапаринукс не влияет непосредственно на тромбоциты и тромбин. Подобный механизм действия теоретически обеспечивает низкую вероятность развития кровотечений на фоне применения данного препарата. Сегодня момент теоретические предпосылки высокой безопасности фондапаринукса уже подкреплены данными доказательной медицины.

В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) было включено 20 078 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Участники случайным образом распределялись в 2 группы: для получения фондапаринукса (Арикстра) по 2,5 мг подкожно 1 раз в сутки ( $n = 10 057$ ) или эноксапарина 1 мг на кг массы тела подкожно дважды в сутки ( $n = 10 021$ ). Длительность применения обоих препаратов не превышала 8 дней и в среднем составила 5 дней. Обе группы были хорошо сопоставимы по исходным характеристикам пациентов: средний возраст — 66,6 года, мужчин — 62%; в обеих группах средний срок от начала ишемической боли до рандомизации составил 12,7 ч. Пациентов с нестабильной стенокардией было около 45%, с ИМ — около 55%. В зависимости от дальнейших клинических решений эти две группы больных разделялись на подгруппы консервативной тактики и проведения ЧКВ.

Эффективность лечения оценивалась на 9-й день от рандомизации по комбинированной первичной конечной точке, которая включала смерть, ИМ и развитие рефрактерной ишемии. Оценка безопасности проводилась по частоте значимых кровотечений. На 30-й день оценивались вторичные конечные точки

эффективности и безопасности. Общая длительность наблюдения за больными составила 180 сут, после чего анализировались финальные результаты исследования.

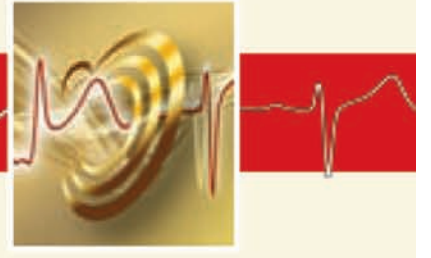
Комбинированная первичная конечная точка на 9-е сутки наступила у 5,9% пациентов группы фондапаринукса против 5,8% в группе эноксапарина (относительный риск (ОР) 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90-1,13). Частота комбинированной конечной точки «смерть + ИМ» также практически не различалась между группами (4,1 против 4,1%; ОР 0,99; 95% ДИ 0,86-1,13). Однако при раздельном анализе исходов среди пациентов, получавших фондапаринукс, было отмечено меньшее число случаев смерти и развития ИМ по сравнению с группой эноксапарина: 1,8 против 1,9% и 2,6 против 2,7% соответственно. В итоге общее соотношение «польза/риск» на 9-й день исследования оказалось в пользу фондапаринукса. В ходе дальнейшего наблюдения было выявлено, что показатель летальности в группе фондапаринукса был ниже: на 30-е сутки снижение ОР по сравнению с эноксапарином составило 17% и было статистически достоверным ( $p = 0,02$ ). На момент окончания наблюдения (180-й день) показатель летальности снова оказался достоверно ниже среди больных, получавших фондапаринукс: снижение ОР по сравнению с эноксапарином составило 11% ( $p = 0,05$ ).

На 9-е сутки исследования частота значимых кровотечений оказалась значительно меньшей в группе фондапаринукса: 2,2 против 4,1% в группе эноксапарина (ОР 0,52;  $p < 0,001$ ). Однако особый интерес представляет сравнение частоты кровотечений в группах риска по шкале GRACE. Оказалось, что безопасность фондапаринукса в наибольшей мере проявляется у больных группы высокого риска: у них частота значимых кровотечений составила 2,9 против 5,5% в группе эноксапарина.

На основании полученных результатов исследователями были сделаны выводы о сравнимой эффективности фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в краткосрочной (до 9 сут) профилактике основных ишемических событий, а также о более высокой безопасности фондапаринукса в отношении риска развития значимых кровотечений, что, по мнению авторов, повлияло на показатели летальности.

Эти выводы послужили поводом к включению фондапаринукса как средства выбора в ряд международных рекомендаций по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Сегодня фондапаринукс занимает важное место в руководствах ESC, а также Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА). Эксперты ESC рекомендуют использовать фондапаринукс при проведении раннего инвазивного или консервативного лечения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В руководствах ACC/АНА рекомендации по применению

## X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ



фондапаринукса при неотложной инвазивной терапии присвоен класс I, уровень доказательности B. При проведении инвазивного лечения с использованием фондапаринукса эксперты ESC и ACC/ANA рекомендуют одновременное болюсное в/в введение НФГ в дозе 50-100 ед/кг.

Согласно руководствам ACC/ANA выбор фондапаринукса из трех рекомендованных вариантов антикоагулянтной терапии (эноксапарин, фондапаринукс и НФГ) предпочтителен у пациентов с высоким риском развития кровотечений при неинвазивной тактике лечения (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

В заключение следует отметить, что на основании более благоприятного профиля безопасности фондапаринукса (Арикстра) в дозе 2,5 мг рекомендован Ассоциацией кардиологов Украины к применению у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.



**Член-корреспондент АМН Украины, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор**

**медицинских наук, профессор Василий Захарович Нетьяженко** рассмотрел стратегию выбора антикоагулянтной терапии при ОКС с подъемом сегмента ST.

— Роль антикоагулянтной терапии при оказании помощи пациентам с нестабильной стенокардией или острым ИМ с элевацией сегмента ST нельзя рассматривать в отрыве от общей стратегии ведения таких больных, которая предусматривает выбор инвазивной, консервативной тактики и их сочетаний в зависимости от возможностей конкретной клиники и сроков госпитализации.

Согласно рекомендациям АНА/ACC, которые принимались во внимание и при составлении отечественных кардиологических протоколов, при поступлении больного в сроки до 12 ч от начала ишемической боли в клинику, где есть все возможности для проведения инвазивной реканализации коронарных артерий, показано выполнение первичного ЧКВ, а в случае госпитализации в первые

3 ч — проведение медикаментозного тромболизиса с последующим ЧКВ при неудачной реканализации или сохранении симптомов ишемии.

частичного тромбопластинного времени через 3 ч (класс I, уровень B).

Особо следует отметить роль антикоагулянтной терапии в стратегиях проведения медикаментозной реканализации коронарной артерии при остром ИМ с элевацией сегмента ST. Развитие фибринолитической терапии предусматривало эволюцию от стрептокиназы к тканевому активатору плазминогена (tPA) и тенектеплазе. Последняя не только обеспечивает максимальный процент реканализации при оптимальном профиле безопасности, но открывает новый вид неотложной помощи при остром ИМ — догоспитальный тромболизис, который во многих развитых странах позволил достичь очень низких показателей летальности от этой патологии. Однако, как показала практика и результаты клинических исследований, потенциал улучшения результатов тромболитической терапии еще не исчерпан и заложен в оптимизации сопутствующей антикоагулянтной терапии. Так, применение фондапаринукса у пациентов, получивших фибринолитическую терапию, обеспечивает достоверное по сравнению с НФГ и плацебо снижение частоты тяжелых кровотечений и смертности (R.J.G. Peters et al., 2008).

ESC в 2008 г. рекомендовала фондапаринукс (Арикстра) к применению в течение 8 дней после проведения тромболизиса фибриннеспецифическими препаратами (стрептокиназой) (класс IIa, уровень B). Согласно рекомендациям американских экспертов (ACC/ANA, 2007) Арикстра показана в течение 8 дней всем пациентам, получившим тромболитическую терапию, независимо от вида тромболитика (класс I, уровень B). Аналогичную рекомендацию дает и Украинская ассоциация кардиологов.

Наиболее масштабное изучение клинических эффектов фондапаринукса при разных подходах к лечению ОКС проводилось в исследовании OASIS-6, которое охватило широкий контингент больных ИМ с подъемом сегмента ST. В это многоцентровое (447 лечебных учреждений в 41 стране мира) рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование было включено в общей сложности 12 092 пациента, которым выполнялись ЧКВ, тромболизис или вообще не проводилась реперфузия по причине позднего обращения или из-за наличия абсолютных противопоказаний. В этих подгруппах сравнивали эффект от раннего применения фондапаринукса (ежедневно подкожно по 2,5 мг) на протяжении до 8 дней с традиционным лечением, которое заключалось в назначении НФГ на период до 48 ч с последующим введением плацебо до 8 дней или в применении только плацебо у пациентов без показаний к назначению НФГ. Первичная комбинированная конечная точка, по которой оценивалась эффективность лечения, включала смерть или повторный ИМ в течение 30 дней; эти же исходы вторично оценивались на

9-й день и в конце наблюдения за больными, которое длилось от 90 до 180 дней.

В результате первичная конечная точка на 30-й день исследования была зарегистрирована у 9,7% больных группы фондапаринукса по сравнению с 11,2% в контрольной группе ( $p=0,008$ ), причем преимущество фондапаринукса в отношении предупреждения смерти и повторного ИМ отмечалось с 9-го дня и сохранялось к окончанию 6-месячного периода наблюдения. При этом наблюдалась тенденция к уменьшению частоты кровотечений в группе фондапаринукса (1,0% по сравнению с 1,3% в группе контроля).

Анализ исходов проводился отдельно для подгрупп пациентов, которым был выполнен тромболизис, ЧКВ или реперфузионное лечение не проводилось. Фондапаринукс продемонстрировал статистически достоверное преимущество перед традиционной стратегией с применением НФГ как у пациентов, получавших тромболизис, так и в группе без проведения реперфузии миокарда, и только в подгруппе первичного ЧКВ антикоагулянтная терапия существенно не повлияла на исходы.

Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что использование фондапаринукса (в виде подкожных инъекций) по сравнению со стандартной терапией значительно снижает смертность и вероятность развития повторного инфаркта без увеличения риска кровотечений у пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST, которым проводился медикаментозный тромболизис или не осуществлялась реперфузионная терапия.

Результаты исследования OASIS-6 особенно актуальны для отечественной кардиологии, поскольку в Украине по-прежнему очень немногие клиники имеют возможность предоставить пациентам с острым ИМ хотя бы один из методов лечения, составляющих золотой стандарт в развитых странах, — ЧКВ или фибринолитическую терапию.

В контексте доступности эффективного лечения ОКС следует отметить, что по сравнению с другими антикоагулянтами Арикстра характеризуется самым простым режимом дозирования без необходимости лабораторного мониторинга параметров свертываемости крови. Единый режим применения предусматривает внутривенное болюсное введение фондапаринукса в дозе 2,5 мг с последующим подкожным введением по 2,5 мг 1 раз в день в течение 8 дней.

Таким образом, антикоагулянты нового поколения с улучшенными характеристиками эффективности и безопасности уже сегодня помогают улучшать клинические исходы у пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST, в том числе у большого числа больных, которые по каким-либо причинам не получают инвазивного лечения и тромболизиса.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

Статья печатается при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»  
AXTR/10/UA/19.10/2009/2651