



В.К. Ташук

# Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме: преимущества эноксапарина

**А**нтикоагулянтная терапия является важным аспектом ведения пациентов со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями. О современных тенденциях в области проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) нашему корреспонденту рассказывает заведующий кафедрой внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины Буковинского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Виктор Корнеевич Ташук.

## — При каких сердечно-сосудистых заболеваниях применяется антикоагулянтная терапия?

— В первую очередь, системная антикоагулянтная терапия применяется в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) с целью профилактики тромбозов. Препараты данной группы востребованы, а их применение крайне актуально. Не секрет, что во всем мире кардиоваскулярная патология лидирует среди причин смертности населения. Согласно статистическим данным, ежегодно в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирают 17,7 млн человек. В Европе распространенность стенокардии составляет 20–40 тыс. на 1 млн населения. По данным Американской ассоциации сердца, а также анализа Heart Disease and Stroke Statistics — 2010 Update, каждый третий американец имеет более одного сердечно-сосудистого заболевания, ИБС диагностирована у 16,8 млн человек, стенокардия — у 9,8 млн; ежегодно в США происходит 1,57 млн госпитализаций по причине развития острого коронарного синдрома (ОКС).

В Украине 11,7 млн человек имеют артериальную гипертензию и 8,5 млн — ИБС.

## — Какова современная тактика проведения антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС?

— При использовании альтеплазы/тенектеплазы вводится эноксапарин внутривенно болюсно и через 15 мин — подкожно. У пациентов в возрасте старше 75 лет препарат вводится в меньшей дозе, без болюса (уровень доказательности 1А); при невозможности назначения эноксапарина допустимо применение нефракционированного гепарина (НФГ) внутривенно болюсно в соответствии с массой тела пациента. В случае использования стрептокиназы эноксапарин, фондапаринукс или НФГ назначаются болюсно в соответствии с массой тела пациента.

Эффективность сочетания тенектеплазы и эноксапарина доказана рядом исследований (ENTIRE-TIMI-23, ASSENT-3). Такое сочетание характеризуется высоким уровнем безопасности, снижает риск реокклюзии, реинфаркта и смерти.

## — Каковы особенности применения препаратов гепарина при проведении инвазивных вмешательств у пациентов с ОКС?

— В настоящее время инвазивные вмешательства (чрескожная коронарная ангиопластика, стентирование) у пациентов с ОКС проводят в 17 центрах на территории Украины; согласно статистическим данным, в нашей стране ежегодно проводится около 2500 стентирований, что составляет 54 вмешательства на 1 млн населения.

При проведении чрескожной коронарной ангиопластики показано начальное внутривенное болюсное введение гепарина в дозе 100 ЕД/кг (либо 60 ЕД/кг, если пациенты получают ингибиторы гликопротеиновых рецепторов). В том случае когда при инвазивном вмешательстве определяется активированное частичное тромбопластиновое время, гепарин назначают в оптимальной дозировке, чтобы поддерживать показатель на уровне 75–90 с. Инфузия гепарина должна быть окончена по завершении вмешательства.

## — В чем состоят преимущества низкомолекулярных гепаринов (НМГ) перед НФГ? Появились ли за последнее время новые данные в пользу применения НМГ?

— Анализ результатов исследования CRUSADE о сопоставлении пациентов высокого риска с ОКС в зависимости от использования НФГ (6881 пациент) либо НМГ (4477 пациентов) свидетельствует о преимуществе НМГ. Так, в группе пациентов, получавших терапию НФГ, по сравнению с группой НМГ отмечено большее число обращений за медицинской помощью кардиологического профиля (73,6 против 65,5%;  $p < 0,0001$ ), более частая необходимость в коронароангиографии (91,8 против 85,9%;  $p < 0,0001$ ) и инвазивных вмешательствах (69,7 против 56,9%;  $p < 0,0001$ ). Анализ соотношения шансов свидетельствует о преимуществе НМГ по сравнению с НФГ согласно анализу госпитальной смерти и реинфарктов.

Большинство существующих исследований эффективности НМГ относились непосредственно к эноксапарину (Клексану) и уверенно подтверждают эффективность его использования даже в условиях агрессивной тактики лечения, применявшейся в исследовании CRUSADE. Аналогичные различия определяются в исследовании PREVAIL у больных с ишемическим инсультом в отношении большей эффективности Клексана по сравнению с НФГ в профилактике риска венозной тромбоэмболии со снижением на 43% частоты тромбоэмболии вен.

## — Существуют ли различия между препаратами внутри класса НМГ?

— Общим преимуществом всех низкомолекулярных гепаринов является прогнозируемый антикоагулянтный эффект, их применение сопряжено с меньшим риском кровотечений, чем при применении НФГ. Параллельно с тем, как для всех НМГ характерен эффект класса, связанный с угнетением каскада коагуляции, каждый из НМГ обладает уникальными физическими, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Ярким клиническим примером являются данные исследования EVET, в котором более чем у 400 больных с ОКС без элевации сегмента ST показано преимущество эноксапарина перед тинзапарином в плане снижения частоты рецидивов стенокардии, инфаркта миокарда и сердечной смерти за 7 дней наблюдения (12,3 и 21,2% соответственно;  $p = 0,015$ ).

В исследованиях FRIC, FRAXIS, ESSENCE установлено, что эффективность Клексана у больных с нестабильной стенокардией по таким показателям, как смертность, частота инфаркта миокарда и рефрактерной стенокардии, превышает таковую НФГ. Сравнение эноксапарина и НФГ также проводилось в исследованиях ACUTE II, INTERACT, SYNERGY, EXTRACT-TIMI 25 и др.

## — Какие осложнения могут развиваться при терапии НФГ и ОКС?

— Среди осложнений терапии гепарином следует упомянуть гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТП), которая чаще возникает при использовании НФГ. ГИТП требует своевременной диагностики и специфического лечения. Большие сложности возникают при выборе тактики ведения пациентов с выявленным синдромом ГИТП,

нуждающихся в операциях на сердце или коронарной ангиопластике.

В основе механизма развития ГИТП лежит связывание специфических антител с комплексом гепарина и одного из компонентов тромбоцита. Критерием ГИТП являются снижение уровня тромбоцитов на 50% по сравнению с начальным уровнем, развивающееся через 5–10 дней лечения гепарином. При подтвержденном развитии данного осложнения терапию гепарином прекращают; при необходимости продолжения антикоагулянтной терапии следует использовать антитромбины, которые не вызывают перекрестных реакций с антителами, вызвавшими ГИТП. Возможно также использование прямых ингибиторов тромбина (аргатробана, гирудина) и фондапаринукса. Варфарин во время ГИТП не назначают, к нему можно вернуться после восстановления уровня тромбоцитов. Переливание тромбоцитарной массы больным с ГИТП не показано, поскольку риск тромбоцитических осложнений превышает риск развития кровотечений, однако возможно, если тромбоцитопения вызвала геморрагические осложнения.

## — Какие препараты сопутствующей терапии можно использовать, чтобы снизить риск кровотечений при проведении агрессивной антикоагулянтной терапии?

— Проблема кровотечений, развивающихся вследствие плаزمинемии и истощения фибриногена при тромболитической терапии, является актуальной, поскольку именно риск кровотечений ограничивает агрессивность врачебной тактики в терапии ОКС. При развитии кровотечения необходимо прекратить введение применяющегося средства: тромболитика, гепарина и т. д. Для нейтрализации эффектов гепарина используется протамина сульфат 50 мг внутривенно в течение 1–3 мин (1 мг на 100 ЕД гепарина, введенного в течение предшествующих 4 ч). При неэффективности перечисленных мер вводится аминокaproновая кислота 5 г (100 мл 5% раствора) внутривенно в течение 1 ч и далее 1 г/ч (5% раствор — 20 мл/ч) в течение 8 ч.

## — Что Вы можете сказать о фармакоэкономическом аспекте применения НФГ и НМГ?

— Исследование фармакоэкономики НМГ началось с расчетов стоимости лечения проксимального тромбоза глубоких вен. При этом доказана большая экономическая целесообразность применения НМГ по сравнению с НФГ. Так, общая стоимость лечения данной патологии при применении НМГ составила более 335 долларов США на 100 больных. В то же время лечение НФГ такого же числа больных обошлось более чем в 375 долларов США. Помимо заметной экономии финансовых средств, при применении НМГ следует отметить меньшее число рецидивов и осложнений. Так, в первом случае частота рецидивов тромбоза глубоких вен либо тромбоэмболии легочной артерии составила 2,8%, тогда как при использовании НФГ в данном исследовании частота рецидивов составила 6,9%. При использовании НМГ в амбулаторных условиях разница может быть еще более значительной.

Подготовила Катерина Котенко