

**Согласно современным рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) выбор между различными антитромботическими препаратами осуществляется в зависимости от стратегии лечения и имеющихся рисков.**



Какие препараты предпочесть для антитромботической терапии на самых первых этапах ведения больных ОКС? Как выстроить схему дальнейшего лечения, направленного на профилактику тромботических осложнений? На эти и другие вопросы наш корреспондент попросила ответить **доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии Елену Акиндиновну Коваль.**

**?** **Какое значение имеет антикоагулянтная терапия на ранних сроках лечения ОКС и как выбрать на этом этапе антикоагулянт при отсутствии у врача полной уверенности относительно дальнейшей тактики ведения пациента?**

— Альтернативная антикоагулянтная терапия — внутривенное введение нефракционированного гепарина (НФГ) либо низкомолекулярного гепарина (НМГ) независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной) — улучшает результаты реперфузионной терапии, снижает риск ретромбозов инфарктзависимой артерии и смертность у пациентов с ОКС. Согласно современным международным рекомендациям по лечению ОКС парентеральные антикоагулянты применяются при любой стратегии ведения больных, а также являются стандартным дополнением к тромболитической терапии (ТЛТ). Введение антикоагулянтов начинается уже в острейший период развития ОКС, и оптимальным подходом сегодня считается продолжение их применения до 8 суток (если больной не был выписан в более ранние сроки после госпитализации), поскольку именно в этот период у пациентов с ОКС риск тромботических осложнений крайне высок.

Выбор антикоагулянта на самом первом этапе лечения ОКС иногда является непростой задачей: современные руководства предлагают 6 препаратов — НФГ, один из НМГ (эноксапарин, дальтепарин или надропарин), селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукс натрия, а также прямой ингибитор тромбина бивалирудин. Время для принятия решения врачом крайне ограничено, и важно выбрать такой препарат, применение которого не осложнилось бы в дальнейшем осуществление любой из выбранных стратегий лечения.

Если выбирать между группой НМГ и НФГ, то относительная простота применения НМГ (назначаются подкожно, в фиксированной дозе) уже является весомым аргументом в пользу представителей этой группы. Кроме того, длительное — до 8 суток — лечение парентеральными антикоагулянтами более удобно при использовании препаратов для подкожного введения — эноксапарина и фондапаринукса, поскольку внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) в течение как минимум 48 ч сопряжена со значительными трудностями. Но наиболее важным преимуществом является безопасность НМГ при длительном применении: продолжительный прием НФГ ассоциируется с высоким риском развития тромбоцитопении и кровотечений.

Что касается выбора внутри группы НМГ, то единственным универсальным парентеральным антикоагулянтом, который можно применять даже с учетом возможности изменения тактики лечения, является эноксапарин (Клексан®).

Эноксапарин включен в европейские (2013 г.) и американские (2012 г.) рекомендации по лечению ОКС с элевацией и без элевации сегмента ST (ОКСЭСТ и ОКС без ЭСТ) как сопровождающая терапия при ТЛТ и первичном чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Клексан® детально изучен в клинических рандомизированных исследованиях у различных категорий пациентов с ОКС и хорошо известен украинским врачам, которые на сегодняшний день имеют достаточный опыт работы с этим препаратом.

Именно с использованием эноксапарина было проведено крупное контролируемое исследование ExTRACT-TIMI-25, результаты которого определили место НМГ при ТЛТ у больных с ОКСЭСТ. В этом исследовании сравнивали эффекты эноксапарина и НФГ у пациентов с ОКСЭСТ, которые получали ТЛТ в первые 6 ч от начала заболевания. Согласно данным указанного исследования на фоне применения эноксапарина, вводимого подкожно до 8-х суток или до выписки из стационара (если она наступала ранее), отмечалась более низкая частота случаев смерти, нефатального рецидива инфаркта миокарда и нефатального крупного кровотечения в ближайшие 30 суток по сравнению с инфузией НФГ, которую осуществляли как минимум на протяжении 48 ч. Причем достоверное различие в исходах в пользу Клексана наблюдалось уже на протяжении первых 48 ч. Преимущества эноксапарина перед НФГ установлены при использовании фибринспецифических (альтеплазы, тенектеплазы) и фибриннеспецифических тромболитиков (стрептокиназы).

Внутривенное введение эноксапарина в дозе 0,5 мг/кг массы тела является альтернативой НФГ и у пациентов с ОКСЭСТ при первичном ЧКВ. Согласно результатам исследования ATOLL применение эноксапарина у данной категории больных на фоне самой современной базисной терапии было безопасным и

## Антиромботическая терапия у пациентов с ОКС: существуют ли универсальные стандарты?

сопровождалось снижением на 37–41% частоты смерти, рецидивов инфаркта и его осложнений (в том числе потребности в urgentной реваскуляризации) на протяжении первых 30 дней от развития события. В руководстве Европейского кардиологического общества указывается на то, что при выполнении первичного ЧКВ предпочтение при выборе антикоагулянта следует отдавать бивалирудину или эноксапарину. Однако бивалирудин нельзя использовать в ситуации, когда врач не уверен, что больному в ближайшее время будут выполнены коронарная ангиография и реваскуляризация миокарда. Кроме того, препарат является чрезвычайно дорогостоящим, а в последний год также появились данные о более высокой частоте геморрагических осложнений при его применении в реальной практике в отличие от результатов исследования HORIZON-AMI.

В отличие от эноксапарина дальтепарин и надропарин не имеют доказательной базы эффективности и безопасности у пациентов с ОКСЭСТ — эти препараты изучали в 90-х гг. прошлого столетия только в исследованиях с участием больных ОКС без ЭСТ. Но даже в области лечения ОКС без ЭСТ эноксапарин имеет более обширную (по количеству исследований и числу включенных в них пациентов) доказательную базу и продемонстрировал лучшие результаты при сравнении с НФГ.

Что касается селективного ингибитора Ха фактора фондапаринукса, то его эффекты сравнивали с эффектами НФГ или плацебо у больных с ОКСЭСТ, получавших ТЛТ либо без реперфузии, в крупном контролируемом исследовании OASIS-6. Фондапаринукс продемонстрировал достоверное снижение относительного риска смерти или рецидива инфаркта миокарда (по сравнению с плацебо) только у пациентов с ОКСЭСТ, получавших стрептокиназу. По сравнению с группой пациентов, получавших НФГ, применение фондапаринукса не показало преимуществ. Вероятно, это связано с тем, что фондапаринукс, селективно подавляя активность Ха фактора, не обладает способностью ингибировать действие тромбина, высвобождающегося после разрушения тромба при проведении ТЛТ. Клексан® блокирует не только активность Ха фактора, но и тромбина, что, возможно, и определяет его преимущества. Таким образом, у пациентов, получивших на догоспитальном этапе тенектеплазу или в стационаре — альтеплазу, препаратом выбора является эноксапарин.

При выполнении ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, необходимо использовать достаточно высокие болюсы НФГ под контролем АЧТВ, что делает применение фондапаринукса нерациональным по сравнению с эноксапарином, особенно на догоспитальном этапе.

**?** **Влияют ли на выбор антикоагулянта результаты оценки ишемического и геморрагического риска у пациентов с ОКС?**

— Безусловно, степень ишемического и геморрагического риска следует учитывать, более того, от правильной оценки этих рисков и, соответственно, правильного выбора тактики лечения зависит выживаемость больных в первые 30 дней после развития события. При высоком риске геморрагических осложнений можно рассматривать вопрос об использовании фондапаринукса. Однако при этом необходимо помнить о таких нюансах, как длительный период полувыведения фондапаринукса, отсутствие антидота и данных о его эффективности при краткосрочном применении у пациентов с ОКС без ЭСТ.

Кроме того, у большинства больных с ОКС ишемический риск имеет большую актуальность по сравнению с геморрагическим. Быстро оценить соотношение этих рисков для подбора последующей антиромботической терапии можно при использовании простой шкалы, разработанной нами ранее.

В эту шкалу в числе других факторов геморрагического риска включены: возраст 65 лет и старше, возраст 75 лет и старше, женский пол, кровотечения в анамнезе или анемия, геморрагический инсульт в анамнезе. В качестве наиболее важных факторов тромботического риска фигурируют: регулярный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) в последние 7 дней, острые сосудистые события, сахарный диабет (<http://angiology.com.ua/article/426.html>).

С помощью такой шкалы мы оценивали тромботические и геморрагические риски в реальной популяции больных с разными формами ОКС в условиях крупного специализированного коронарного центра г. Днепропетровска при применении консервативной стратегии ведения пациентов. Предложенная градация рисков была разработана с учетом международных градаций тромботических и геморрагических рисков и анализа собственных клинических данных. Как показало это исследование, у больных с ОКС преобладали тромботические риски: только 32% пациентов имели низкий уровень риска, тогда как 68% — высокий и средний. Уровень геморрагического риска был значительно ниже: высокий риск отмечался лишь у 13% больных, а низкий выявлен почти в 50% случаев. Очевидно, что в большинстве ситуаций препаратом выбора для проведения альтернативной антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКС является эноксапарин.

**?** **Как Вы относитесь к использованию биосимиляров в неотложной кардиологии, в частности, в лечении ОКС?**

— Применение биосимиляров сегодня является альтернативой более дорогостоящему лечению оригинальными препаратами.

Однако необходимо иметь доказательства того, что различия в фармакокинетике и фармакодинамике между оригинальным препаратом и биосимиляром (а такие различия всегда существуют) не приведут к снижению клинической эффективности или безопасности лечения. Для препаратов, используемых в экстренной кардиологии, этот момент особенно актуален. Такие доказательства можно получить только при проведении специально спланированных исследований, которые выполняются чрезвычайно редко, а получение удовлетворительных результатов для одного биосимиляра не является доказательством того, что применение другого будет таким же эффективным и безопасным. Биосимиляры эноксапарина разработаны во многих странах, но многие ли из них заслуживают доверия?

Собственный клинический опыт показывает, что при использовании Клексана и эноксапарина отечественного производства существует некоторая разница в частоте тромботических и геморрагических осложнений не в пользу последнего. В нашем небольшом исследовании с участием пациентов, рандомизированных для лечения Клексаном и отечественным эноксапарином в острейший период развития ОКС, отмечены различия в колебании показателя АЧТВ (показатель не использовался для оценки эффективности!), что свидетельствует о различиях в фармакокинетике препаратов. Ввиду небольшого количества пациентов нельзя сделать окончательных выводов о том, какие клинические последствия повлекут за собой эти различия, и все же полученные данные заставляют задуматься, тем более что результаты лечения ОКС во многом зависят от предсказуемости действия препаратов, скорости наступления их эффектов и удачной реперфузии миокарда в острейший период. Для врача, сталкивающегося в своей повседневной практике с больными, которые исходно имеют высокий риск различных осложнений и смерти, предпочтительным является использование препарата, который тестировали в крупных исследованиях с получением достоверных доказательств эффективности и безопасности. Учитывая эти результаты, мы считаем необходимым проведение исследований терапевтической эффективности биосимиляров эноксапарина в сравнении с оригинальным препаратом, так как обычной процедуры, применяемой для генериков, в данном случае недостаточно.

**?** **Применение антиромботических препаратов — еще одно важное направление в антиромботической терапии ОКС. Можно ли выбрать универсальный препарат среди представителей этой группы?**

— Таким препаратом на сегодня остается клопидогрель. Обширность доказательной базы в области лечения всех форм ОКС при любых стратегиях ведения пациентов, оптимальное соотношение эффективности/безопасность у разных категорий больных, возможность применять независимо от того, уверен ли врач в достижении немедленного обеспечения инвазивного подхода у конкретного пациента — все эти преимущества клопидогреля свидетельствуют в его пользу, несмотря на появление новых антиагрегантов. Кроме того, в исследовании ATLAS ACS-TIMI 51 в составе длительной тройной антиромботической терапии (двойная антиромботическая терапия и пероральный антикоагулянт ривароксабан) использовали препараты из группы тенонопридинов, из которых сегодня чаще всего применяется клопидогрель (92%). Соответственно, в случае необходимости назначения тройной терапии пациенту с ОКС после острейшего периода мы можем использовать только комбинацию АСК и клопидогреля — для применения тикагрелора в этой ситуации нет оснований.

Для пациентов с ОКС особенно важна возможность приема фиксированной комбинации клопидогреля и АСК — препарата Ко-Плавик®. Эти больные вынуждены длительное время принимать несколько жизненно важных лекарственных средств, в числе которых — два антиагреганта (а иногда и пероральный антикоагулянт), статины; многим из них показаны блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, а при наличии сопутствующих заболеваний этот список увеличивается. Сокращение количества таблеток способствует повышению приверженности пациентов к длительному лечению. Еще одним преимуществом использования фиксированной комбинации клопидогреля и АСК является низкая доза последней — 75 мг в составе препарата Ко-Плавик®. Учитывая, что антиромботическая терапия у больных с ОКС становится все более интенсивной, правильная дозировка антиромботических препаратов и ее снижение там, где это возможно, играют большую роль в обеспечении безопасности лечения.

Итак, в условиях становления системы оказания экстренной медицинской помощи пациентам с ОКС и с учетом существующей экономической ситуации наши возможности будут ограничены. Поэтому применение эноксапарина и клопидогреля, которые обеспечивают эффективную антиромботическую защиту при любой форме ОКС независимо от стратегии ведения больных, является оптимальным подходом при оказании помощи с первых этапов развития ОКС. Использование оригинальных препаратов Клексан® и Ко-Плавик® позволяет быть более уверенными в достижении ожидаемых результатов и исключает развитие непредсказуемых эффектов.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

