

Как выбрать инъекционный антикоагулянт при острых сосудистых состояниях: что говорят современные рекомендации

Немедленная антикоагуляция с помощью инъекционных препаратов – это то, что спасает жизнь пациентам с острыми венозными и артериальными тромбозами. От того, насколько быстро будет пройден этот этап лечения и насколько правильным будет выбор антикоагулянта и его дозировок с учетом результатов стратификации рисков, зависит не только ближайший, но и отдаленный прогноз пациента. Выбор инъекционных антикоагулянтов не так велик, и каждому из них отведена определенная роль в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и венозных тромбозов (ВТЭ). Однако даже при таком небольшом перечне препаратов иногда нелегко сделать выбор, поскольку необходимо учитывать все нюансы конкретной клинической ситуации. В данной публикации мы рассмотрим место и режимы применения фондапаринукса в соответствии с современными европейскими рекомендациями по лечению пациентов с наиболее распространенными острыми сосудистыми состояниями, которые ежегодно становятся причиной смерти миллионов людей во всем мире – ВТЭ и ОКС.

Инъекционная антикоагулянтная терапия при тромбозах легочной артерии (ТЭЛА)

Пациентам с острой ТЭЛА антикоагулянты рекомендуются с целью предотвращения ранней смерти и рецидива эпизода ВТЭ. Лечение острой фазы состоит в применении парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ) или селективного ингибитора Ха фактора фондапаринукса) в первые 5-10 дней. У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА применение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ, фондапаринукса) следует начинать как можно быстрее, пока ожидаются результаты диагностических исследований (табл. 1). Цель данной тактики – обеспечить немедленный антикоагулянтный эффект.

Какие инъекционные антикоагулянты предпочтительны для начальной антикоагулянтной терапии при ТЭЛА?

Предпочтение отдается НМГ или фондапаринуксу перед НФГ, что обусловлено меньшим риском возникновения серьезных кровотечений и рядом недостатков НФГ, среди которых:

- вариабельность антикоагулянтного и антитромбинового эффектов, что обусловлено высокой степенью связывания с белками плазмы;
- узкое терапевтическое «окно» значений активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ (50-75 с, или 1,5-2,5 раза от существующей

в лаборатории нормы) и связанная с этим необходимость частого мониторинга значений АЧТВ. Это создает значительные неудобства, учитывая, что тест определения АЧТВ не стандартизован;

– короткий антикоагулянтный эффект (несколько часов после окончания в/в инфузии), высокая частота «синдрома отмены», несмотря на сопутствующую анти-тромбоцитарную терапию;

– высокий риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении, которая может возникнуть через 5-10 дней после лечения гепарином.

В каких ситуациях можно рекомендовать применение НФГ?

НФГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, а также в случаях выраженного снижения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или при наличии выраженного ожирения. Эти рекомендации основаны на коротком времени полувыведения НФГ и возможности быстрого блокирования протамином.

В каких дозах фондапаринукс применяется для лечения и профилактики ВТЭ?

У пациентов с острым тромбозом глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА фондапаринукс применяют однократно в течение суток, подкожно в дозе 7,5 мг (5 мг – пациентам с массой тела <50 кг; 10 мг – при массе тела >100 кг),

в течение 5 дней до достижения международного нормированного отношения (МНО) >2,0.

Доказательная база фондапаринукса в профилактике и лечении ВТЭ

Эффекты фондапаринукса в лечении острого симптомного ТГВ и ТЭЛА изучали в серии исследований MATISSE, где проводили его сравнение с эноксапарином (у пациентов с ТГВ – MATISSE DVT) и с НФГ (у пациентов с ТЭЛА – MATISSE PE). Дизайн исследования предусматривал назначение фондапаринукса в фиксированных дозах, соответствовавших весу пациентов: <50 кг – 5 мг, от 50 до 100 кг – 7,5 мг, >100 кг – 10 мг. Препарат вводили подкожно в дозе 7,5 мг 1 р/сут (5 мг – пациентам с массой тела <50 кг; 10 мг – при массе тела >100 кг) в течение 5 дней до достижения МНО >2,0. Антагонисты витамина К назначали во всех группах через 72 ч с дальнейшим контролем МНО.

Первичной конечной точкой эффективности в исследовании MATISSE были: повторное проявление симптомных ВТЭ (задокументированный рецидив ТГВ, ТЭЛА, смерть вследствие ТЭЛА или же если ТЭЛА как причину нельзя было исключить). В качестве первичной конечной точки безопасности оценивали частоту серьезных кровотечений на раннем этапе лечения или смерти на протяжении 3 мес после развития события.

Согласно полученным результатам исследования MATISSE DVT, на протяжении последующих 3 мес наблюдения не было выявлено существенной разницы в частоте развития повторных ВТЭ, больших кровотечений и смерти у пациентов с ТГВ, получавших фондапаринукс однократно в течение суток подкожно, в сравнении с эноксапарином в дозе 1 мг/кг массы тела 2 р/сут (рис. 1). Профили безопасности также были сопоставимы в обеих группах.

В исследовании MATISSE PE установлено, что у пациентов с ТЭЛА, которым проводили терапию фондапаринуксом в сравнении с НФГ (первичное болюсное введение в/в и скорректированная по АЧТВ непрерывная инфузия), фондапаринукс по крайней мере так же эффективен, как и стандартная терапия с применением НФГ. Частота серьезных кровотечений в исследовании была низкой в обеих группах (рис. 2).

Рекомендации	Класс	Уровень
ТЭЛА с шоком или гипотонией (высокого риска)		
Рекомендовано без задержки начать антикоагулянтную терапию НФГ	I	C
ТЭЛА без шока или гипотонии (среднего/низкого риска)		
Если клиническая вероятность легочной эмболии высокая или средняя, необходимо начать антикоагулянтную терапию, не дожидаясь завершения обследования	I	C
У большинства пациентов антикоагулянтную терапию рекомендуется начать с НМГ или фондапаринукса	I	A
Параллельно с парентеральной антикоагуляцией рекомендуется начать терапию антагонистами витамина К по уровню МНО (целевое МНО – 2,0-3,0)	I	B
Ривароксабан (15 мг 2 р/сут 3 нед, далее 5 мг 1 р/сут) может служить альтернативой сочетанию парентеральной антикоагуляции и антагонистов витамина К	I	B
Апиксабан (10 мг 2 р/сут 7 дней, далее 5 мг 2 р/сут) может служить альтернативой сочетанию парентеральной антикоагуляции и антагонистов витамина К	I	B
Дабигатран (150 мг 2 р/сут или 110 мг 2 р/сут для пациентов старше 80 лет или принимающих верапамил) может применяться вместо антагонистов витамина К после назначения парентеральных антикоагулянтов в острую фазу	I	B
Эдоксабан может применяться вместо антагонистов витамина К после назначения парентеральных антикоагулянтов в острую фазу	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
Парентеральную антикоагулянтную терапию 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 в/в (или 50-70 МЕ/кг, если одновременно применяется ингибитор GP IIb/IIIa рецепторов) рекомендован при проведении ПКВ пациентам, не получавшим никакого антикоагулянта	I	B
Если фондапаринукс применялся как начальный антикоагулянт, то во время ПКВ следует дополнительно ввести в/в 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 р/сут) 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

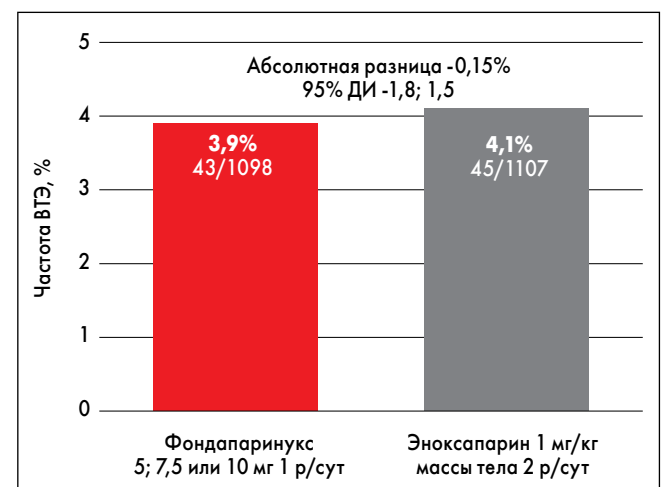


Рис. 1. Первичный критерий эффективности – ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

Эффективность фондапаринукса в лечении и профилактике ВТЭ была доказана также в исследованиях CALISTO (пациенты с острым тромбозом поверхностных вен, сравнение с плацебо) и ARTEMIS (пожилые больные с острыми заболеваниями и постельным режимом >4 дней). В этих исследованиях фондапаринукс продемонстрировал эффективность в профилактике ВТЭ, симптоматического ТГВ или ТЭЛА (ARTEMIS), рецидива ТГВ или смерти (CALISTO), а также безопасность (оценивали по частоте серьезных кровотечений), сопоставимую с таковой плацебо.

Продолжение на стр. 26.

Как выбрать инъекционный антикоагулянт при острых сосудистых состояниях: что говорят современные рекомендации

Продолжение. Начало на стр. 25.

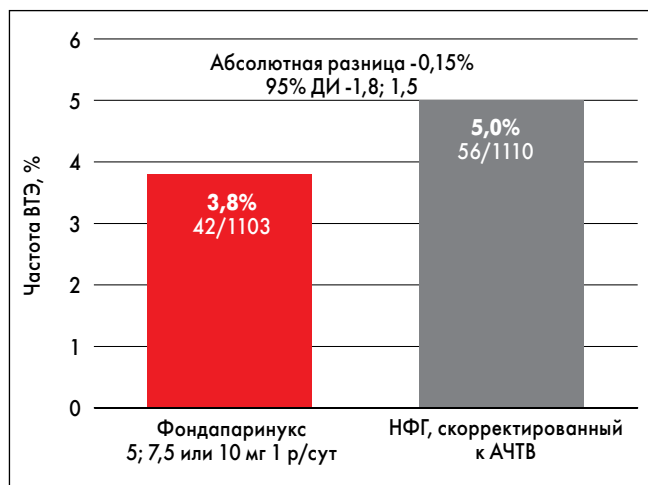


Рис. 2. Первичный критерий эффективности – рецидив ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

Инъекционная антикоагулянтная терапия у пациентов с ОКС

Антикоагулянтная терапия является стандартом лечения ОКС, и на самых первых этапах развития события ключевая роль принадлежит инъекционным антикоагулянтам. Сегодня к этим препаратам предъявляются высокие требования: они должны обладать одновременно выраженным антитромботическим эффектом и низким риском развития кровотечения.

В каких ситуациях фондапаринукс является препаратом выбора?

Фондапаринукс входит в стандарты лечения ОКС и в случае ОКС без подъема сегмента ST является препаратом выбора, независимо от стратегии лечения – ранней инвазивной или консервативной.

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST фондапаринукс применяют для обеспечения антикоагулянтного сопровождения при тромболитизе (в первую очередь с использованием стрептокиназы) либо у пациентов, не получающих реперфузионную терапию. В случае планируемого первичного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) у таких пациентов целесообразнее применять НФГ.

У каких пациентов следует ожидать наибольшей пользы от применения фондапаринукса?

Наилучший эффект фондапаринукс проявляет у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе у больных с умеренной почечной недостаточностью со снижением клиренса креатинина до 30–60 мл/мин.

В какой дозе применяют фондапаринукс при лечении ОКС?

Для лечения ОКС фондапаринукс используется в дозе 2,5 мг/сут; вводится в течение 8 сут, до выписки (если она наступает раньше) или до проведения успешного ПКВ.

Доказательная база фондапаринукса в лечении ОКС

Основой доказательной базы эффективности фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС стали данные исследований OASIS-5 и OASIS-6.

OASIS-5 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали результаты лечения фондапаринуксом и эноксапарином у больных с ОКС без элевации сегмента ST. В исследовании сравнивали эффективность фондапаринукса в предотвращении смерти, инфаркта миокарда (ИМ), рефрактерной ишемии к 9-му дню после развития события. Первичной конечной точкой безопасности была частота больших кровотечений. Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг 1 р/сут подкожно в течение 8 сут или до выписки из стационара; эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно 2 р/сут.

Как показали результаты исследования, фондапаринукс был не менее эффективен в сравнении с эноксапарином в предупреждении возникновения смерти, повторного инфаркта и рефрактерной ишемии. Было отмечено также достоверное снижение уровня смертности в течение 30 дней при применении фондапаринукса по сравнению с эноксапарином.

Организаторы исследования OASIS-5 отмечали, что главная его цель была достигнута – получены доказательства большей безопасности фондапаринукса в отношении риска развития больших кровотечений по сравнению с эноксапарином в лечении ОКС без подъема сегмента ST (рис. 3). Отмечено меньшее количество эпизодов всех видов кровотечений, в том числе смертельных, больших кровотечений по критериям TIMI и общих кровотечений. Преимущество фондапаринукса в снижении геморрагических осложнений сохранялось на протяжении всего исследования. Учитывая влияние кровотечений на уровень смертности у пациентов с ОКС, фондапаринукс был внесен в европейские рекомендации по лечению ОКС без элевации сегмента ST как препарат выбора для проведения антикоагулянтной терапии при любой стратегии ведения (табл. 2).

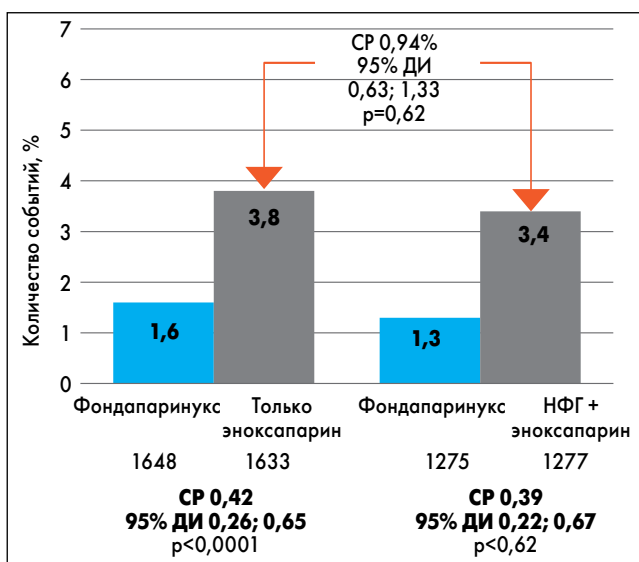


Рис. 3. Серьезное кровотечение через 48 ч после ПКВ

Эффекты фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST были изучены в исследовании OASIS-6. В этом исследовании результаты применения фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 р/сут отличались в разных подгруппах пациентов при сравнении со стандартной терапией (НФГ). Так, у больных, которым не проводили ПКВ, введение фондапаринукса способствовало значительному снижению частоты смертельных исходов и ИМ без увеличения количества случаев кровотечений. Пациенты в группе ПКВ не получили преимуществ от применения фондапаринукса по сравнению со стандартной терапией НФГ в связи с большей частотой процедурных осложнений у тех, кому был назначен фондапаринукс. Однако в целом частота случаев смерти, ИМ и больших кровотечений в группах ПКВ и консервативной стратегии существенно не отличалась, что позволяет сделать вывод о сохранении общей клинической пользы от применения фондапаринукса (рис. 4, 5).

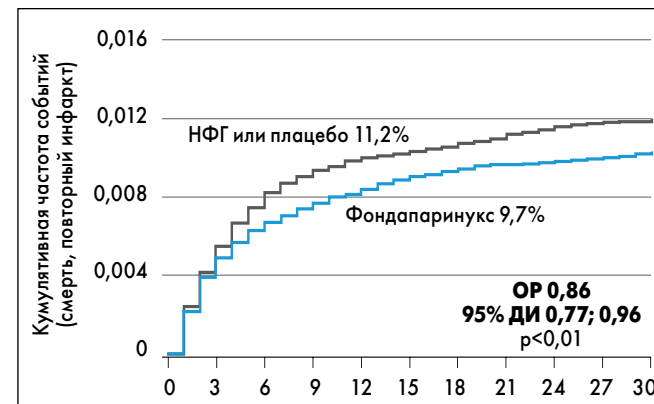


Рис. 4. Смерть или ИМ в течение 30 дней (первичные конечные точки оценки эффективности), группы 1 и 2

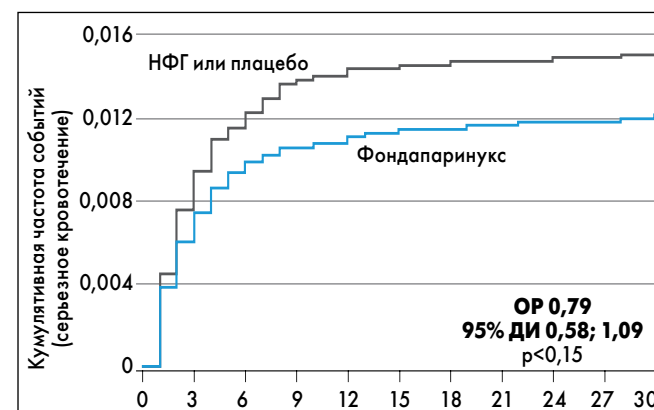


Рис. 5. Серьезное кровотечение в течение 30 дней (первичная конечная точка оценки безопасности), группы 1 и 2

Таким образом, фондапаринукс – современный инъекционный антикоагулянт, который обладает убедительной доказательной базой эффективности и безопасности в лечении ОКС и ВТЭ, внесен в действующие рекомендации по лечению острого ТГВ, ТЭЛА и ОКС. Преимуществами фондапаринукса являются: однократное введение в течение дня подкожно в дозе, подобранной в соответствии с массой тела; отсутствие необходимости в мониторинге АЧТВ; низкий риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Использование фондапаринукса в виде шприцев, предварительно наполненных одноразовой дозой препарата, минимизирует риск ошибок и облегчает самостоятельное применение пациентами.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +38(066)112 75 45 або надсилати резюме на електронну адресу: n.ocheretianaya@gmail.com; ocheretyanaya@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

