

# 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
<b>ТЭЛА с шоком или гипотонией (высокого риска)</b>		
Рекомендовано без задержки начать антикоагулянтную терапию НФГ	I	C
<b>ТЭЛА без шока или гипотонии (среднего/низкого риска)</b>		
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

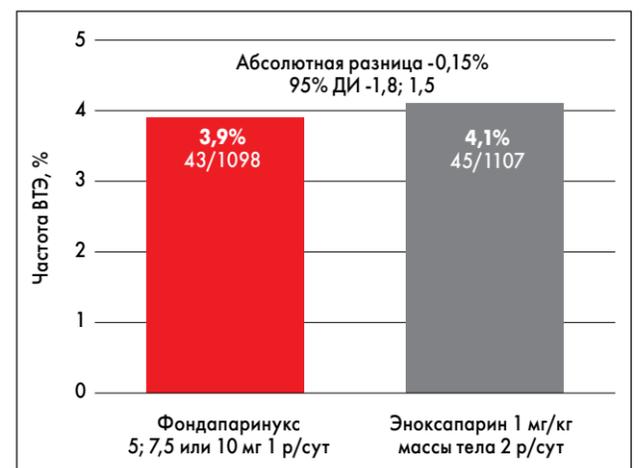


Рис. 1. Первичный критерий эффективности – ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

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.

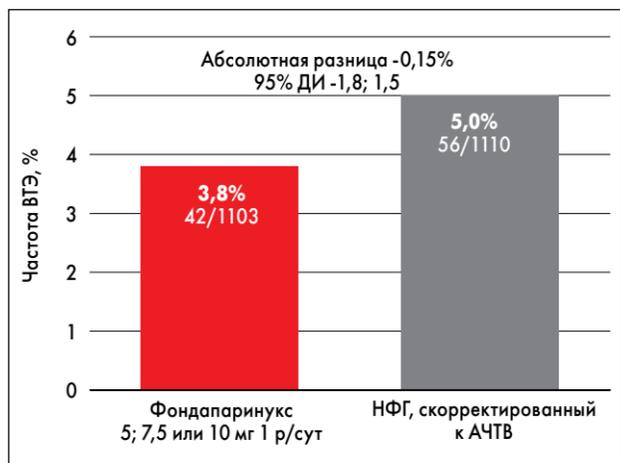


Рис. 2. Первичный критерий эффективности – рецидив ВТЭ в течение 3 мес (% пациентов)

## 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).

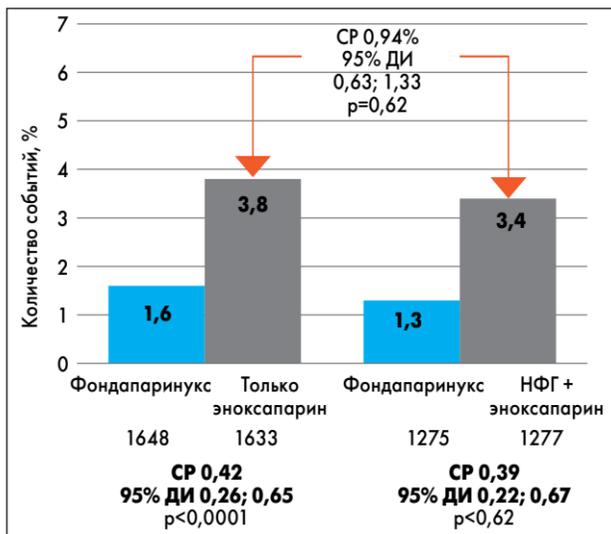


Рис. 3. Серьезное кровотечение через 48 ч после ПКВ

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).

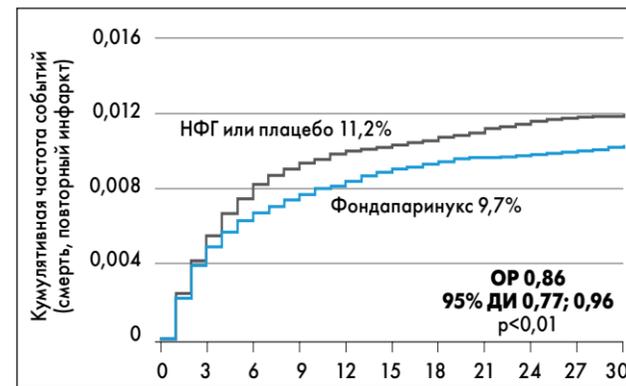


Рис. 4. Смерть или ИМ в течение 30 дней (первичные конечные точки оценки эффективности), группы 1 и 2

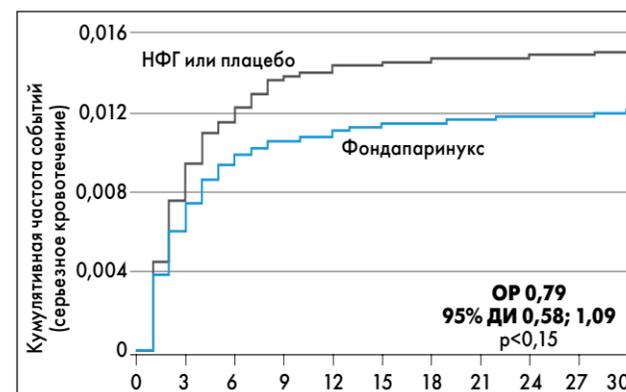


Рис. 5. Серьезное кровотечение в течение 30 дней (первичная конечная точка оценки безопасности), группы 1 и 2

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 зроби́ти своє життя ціка́вішим, змістовні́шим, насичени́м подіями і сповнени́м нової якості
- ти радо спілкує́шся й охоче́ пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі́ 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](mailto:n.ocheretianaya@gmail.com); [ocheretyanaya@health-ua.com](mailto:ocheretyanaya@health-ua.com)

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

Арикстра 7,5 мг

arixtra

Вже в Україні

## Не всі ін'єкційні антикоагулянти однакові\*



\* Фондапаринукс – синтетичний та селективний інгібітор фактора Ха.

# арикстра

фондапаринукс



### Коротка інформація по препарату АРИКСТРА (фондапаринукс\*) 7.5 мг Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах

Лікування гострого тромбозу глибоких вен, лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії, крім як у гемодинамічно нестабільних пацієнтів або пацієнтів, яким необхідний тромболізис або легенева емболектомія.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендованою дозою АРИКСТРА для підшкірного введення є: 5 мг – для пацієнтів з масою тіла менше 50 кг; 7,5 мг – для пацієнтів з масою тіла 50–100 кг; 10 мг – для пацієнтів з масою тіла понад 100 кг. Ін'єкцію вводять 1 раз на добу. Тривалість лікування має становити не менше 5 днів, і припиняти його можна не раніше, ніж буде можливим переведення на адекватну терапію пероральними антикоагулянтами (значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) від 2 до 3). Супутню терапію пероральними антикоагулянтами слід починати якомога раніше, зазвичай протягом 72 годин. Середня тривалість застосування препарату у клінічних дослідженнях становила 7 днів, клінічний досвід застосування лікарського засобу протягом більше 10 днів обмежений. АРИКСТРУ застосовувати у формі глибокої підшкірної ін'єкції, хворий має перебувати у положенні лежачи. Місцями введення повинні бути попеременно ліва та права передньобочка або ліва та права задньобочка стінки живота. Щоб уникнути втрати препарату, не слід видаляти пухирець повітря з попередньо наповненого шприца перед ін'єкцією. Голку слід вводити на всю довжину перпендикулярно у складку шкіри, затиснену між великим і вказівним пальцями; протягом усього введення складку шкіри необхідно тримати затисненою. АРИКСТРУ застосовувати лише під контролем лікаря. Підшкірну ін'єкцію вводять так само, як і у разі застосування класичного шприца. Перед застосуванням розчин для ін'єкцій необхідно візуально контролювати щодо відсутності видимих

часток і зміни забарвлення.

**Побічні реакції.** Найчастіше реєстровані серйозні небажані реакції при застосуванні фондапаринуксу – це геморагічні ускладнення (у різних ділянках, включаючи рідкісні випадки внутрішньочерепної/внутрішньомозкової та ретроперитонеальної кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»). Безпеку фондапаринуксу оцінювали у 2517 пацієнтів, яких лікували від венозних тромбоемболій і яким застосовували фондапаринукс в середньому протягом 7 днів.

**Інфекції та інвазії:** поодинокі: післяопераційні ранові інфекції. Кров та лімфатична система: часті: кровотеча (шлунково-кишкова кровотеча, гематурія, гематома, носова кровотеча, кровоохаркання, матково-вагінальна кровотеча, гемартроз, крововилив в око, пурпура, синці); нечасті: анемія, тромбоцитопенія, поява аномальних тромбоцитів, порушення коагуляції; поодинокі: інші кровотечі (печінкова, ретроперитонеальна, внутрішньочерепна/внутрішньомозкова), тромбоцитемія. Імунна система: поодинокі: алергічні реакції (включаючи дуже рідкі випадки ангіоневротичного набряку, анафілактоїдних/анафілактичних реакцій). Метаболізм та розлади травлення: поодинокі: гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту (Npn)(2). Нервова система: нечасті: головний біль; поодинокі: тривога, сонливість, вертиго, запаморочення, сплутаність свідомості. Серцево-судинна система: поодинокі: артеріальна гіпотензія. Дихальна система та органи грудної клітки: поодинокі: задихка, кашель. Травний тракт: нечасті: нудота, блювання. Поодинокі: диспепсія, абдомінальний біль. Гепатобіліарна система: нечасті: збільшення рівня печінкових ферментів, порушення функціональних печінкових тестів. Шкіра та підшкірні тканини: нечасті: еритематозні висипання, свербіж. Загальні порушення та порушення у місці введення: нечасті: біль, набряк, периферичний набряк, гарячка, виділення з рани; поодинокі: біль у грудях, біль у ногах, гіперемія, набряк геніталій, відчуття припливів, реакція у місці введення, підвищена втомлюваність, 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 переважати 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 (дигоксином) суттєво не впливає на фармакокінетику фондапаринуксу.

**Форми випуску.** Розчин для ін'єкцій у попередньо заповнених шприцах 0,6 мл (7,5 мг);  
**Умови зберігання.** Зберігати при температурі нижче +25 °С. Не заморозувати.

**Термін придатності.** З роки.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням препарату АРИКСТРА обов'язково ознайомтеся з інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Виробник: Аспен Нотер Дам де Бондевіль, Франція.

Власник РП: Аспен Фарма Трейдінг Лімітед, 3016 Лейк Драйв, Сітівест Бізнес Кампус, Дублін 24, Ірландія  
Торговельні марки АРИКСТРА, АСПЕН, належать або використовуються групою компаній Aspen

©2018 Група компаній Aspen або його ліцензіар. Усі права захищені.

Р.П. №УА/6804/01/02, оформлене 10.11.2017 (рішення про державну перереєстрацію лікарських засобів затверджене наказом МОЗ України від 08.11.2017 №1385)

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

Залити медичної інформації: [Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk](mailto:Aspenmedinfo@professionalinformation.co.uk)

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

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Аспен Фарма Іреланд Лімітед»

01030 м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 19-21, поверх 5.

[www.aspenpharma.com](http://www.aspenpharma.com)

Термін дії матеріалу до 14.08.2020

