АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская*

Кафедра внутренних болезней №2, Казанский государственный медицинский университет
420012, Россия, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Применение антикоагулянтов при остром коронарном синдроме

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская*

Кафедра внутренних болезней №2, Казанский государственный медицинский университет 420012, Россия, Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Обсуждается клиническая эффективность нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов при остром коронарном синдроме. Особое внимание уделяется новому синтетическому производному гепарина фондапаринуксу (Арикса). Представлен собственный небольшой клинический опыт применения фондапаринукса.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антикоагулянты, фондапаринукс.

РФК 2009;3:71-75

Anticoagulants in acute coronary syndrome

I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya*

Chair of Internal Medicine N 2, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, 420012 Kazan, Republic Tatarstan, Russia

Clinical efficacy of unfractionated and low molecular heparins in acute coronary syndrome is discussed. New synthetic heparin derivative fondaparinux (Arixtra) is focused. Author's brief experience of fondaparinux clinical implementation is presented.

Key words: acute coronary syndrome, anticoagulants, fondaparinux.

Rational Pharmacother. Card. 2009;3:71-75

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): raushania13@rambler.ru

Введение

В большинстве стран ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на прогресс в диагностике и лечении данного заболевания, остается основной причиной сердечно-сосудистой смерти. В период обострения ИБС, обозначаемый как острый коронарный синдром (ОКС), угроза возникновения осложнений и неблагоприятных исходов заболевания наиболее высока. Термин ОКС, как известно, объединяет такие клинические состояния, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС). ОКС является следствием различной степени выраженности атеротромбоза и последующих дистальных тромбоэмболий.

Антитромботическая терапия пациентов с ИБС

Пациент с симптомами обострения ИБС (учащение и усугубление ангинозных приступов) по характеру изменений ЭКГ может быть отнесен к одной из двух основных форм: ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST (ОКС PST и ОКС БПST). Тромбоз, определяющий этапы развития ОКС, может быть предотвращен или эффективно купирован тремя классами фармакологических средств: антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами и фибринолитическими

средствами. Препараты первых двух классов предотвращают формирование и рост тромба, тогда как последние лизируют уже образовавшиеся тромбы. Первые два класса препаратов применяются как при ОКС PST, так и при ОКС БПST.

Вполне естественно предположить, что терапию больных с ОКС надо начинать с тромболитических средств. Однако для этого необходимы соответствующие показания (прежде всего, подъем сегмента ST выше изолинии хотя бы в двух любых отведениях ЭКГ), а сроки диагностики синдрома не должны превышать 6 часов. По нашим данным, количество подобных больных даже для специализированного отделения неотложной кардиологической помощи не превышает 40%, к тому же, нередко имеются прямые противопоказания для проведения тромболизиса. В подобных случаях средствами выбора становятся препараты упомянутых выше двух первых классов, которые успешно «работают» как при ОКС PST, так и при ОКС БПST, тем самым определяя принцип рациональной терапии в конкретно сложившейся ситуации.

Фармакотерапия атеротромбоза: место антикоагулянтов

Антикоагулянтные препараты — это нефракционированным

рованный и низкомолекулярные гепарины. Нефракционный гепарин (НФГ) действует как антикоагулянт, активируя антитромбин и катализируя инактивацию тромбина и активизированного фактора X (фактор Ха) антитромбином (АТ).

Пациентам с ОКС на догоспитальном этапе необходимо назначить 325 мг ацетилсалициловой кислоты (таблетку разжевать, запить водой, прополаскивая рот). При ОКС ПСТ пациентам, которым вводился фибринолитический препарат, рекомендуется НФГ: вначале болюсом — 60 Ед/кг (максимум 4 000 Ед), затем терапия продолжается в виде инфузии 12 Ед/кг/час (максимум 1 000 Ед/час) в первые сутки от начала заболевания. В последующем переходят на подкожное введение НФГ по 5 000 ЕД 4 раза в день в течение 5-7 суток. При ОКС БПСТ схема введения НФГ идентична приведенной выше. Максимальные суточные дозы, рекомендованные результатами различных исследований, варьируют в больших пределах (даже до 32 000 ЕД в сутки). Но, вероятно, только контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ: целевое = 50-75 секунд [1]) позволяет определить требуемую дозу.

Напомним, что применение НФГ сопряжено с рядом практических трудностей в достижении адекватного режима гипокоагуляции. Этому способствуют, прежде всего, его фармакологические особенности. Известно, что эффект НФГ часто непредсказуем в силу индивидуальных вариаций в связывании и нейтрализации белками и клеточными элементами крови. Поэтому введение НФГ требует обязательного лабораторного контроля — определения АЧТВ. При применении гепарина необходим контроль уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов. Помимо этого, на фоне его введения может развиваться аллергическая реакция (антидотами гепарина являются протамин сульфат; толуидиновый синий; ϵ -аминокапроновая кислота; полибрен).

Гепарины с низким молекулярным весом [низкомолекулярные гепарины (НМГ)] — фрагменты стандартного гепарина, получаемые путем химической или ферментативной деполимеризации, составляющие приблизительно одну треть размера молекулы гепарина. Деполимеризация гепарина ведет к изменениям его антикоагулянтных свойств, биодоступности и фармакокинетики. НМГ обычно применяются в фиксированных дозах для профилактики тромбоза коронарных артерий или в дозах, отрегулированных по весу тела, когда необходимо получить терапевтический эффект. Дозирование НМГ упрощено (в большинстве случаев это две подкожные инъекции в день). Лабораторный контроль обычно не нужен, поэтому затраты на ведение таких пациентов снижаются.

Низкомолекулярные гепарины: данные исследований

Типичными представителями НМГ являются дальтепарин, эноксапарин, надропарин кальция. Для одного из рекомендуемых к применению НМГ, эноксапарина, превосходство над НФГ не ограничивается только удобством применения. При объединенном анализе данных ряда исследований по сравнению эффективности эноксапарина и НФГ при ОКС БПСТ (21 946 больных) показано преимущество эноксапарина над НФГ в виде снижения риска развития таких серьезных неблагоприятных исходов, как смерть и инфаркт миокарда (ИМ). Это преимущество достигалось без существенного дополнительного риска крупных кровотечений и увеличения потребности в применении препаратов крови для лечения этих кровотечений [2].

Исследование эноксапарина проводилось и в России: основная цель состояла в оценке переносимости НМГ в условиях традиционного лечения ОКС БПСТ. Продолжительность лечения составляла от 2 до 8 суток (в среднем — 4,5 суток). При оценке к 15 суткам наблюдения среди больных, получавших эноксапарин, отмечены низкая частота развития нефатальных ИМ (1,05%) и смертей (0,35%) [3].

Изучению другого НМГ, надропарина, было посвящено международное исследование FRAX.I.S. [4]. Достоинством этого исследования является тщательный контроль за адекватностью дозирования НФГ, а также сопоставимое по продолжительности изучение эффективности и безопасности НФГ и надропарина. Результаты FRAX.I.S. показали, что применение надропарина в течение первых 6 дней при ОКС БПСТ было столь же безопасным и эффективным, как при в/в инфузии НФГ. В то же время, более длительное введение надропарина не увеличивало эффективность лечения и было сопряжено с более высоким риском осложнений [4].

В других исследованиях проводилась сравнительная (по отношению к НФГ) оценка эффективности дальтепарина в лечении ОКС БПСТ (FRIC и FRISC II). В исследовании FRIC (1 482 больных) сравнение эффективности дальтепарина и НФГ в период «острой фазы» заболевания не показало каких-либо преимуществ одного перед другим. Так, кумулятивная частота основных коронарных событий (случаи смерти, ИМ, рецидивы стенокардии) в первые 6 дней в группе больных, получавших дальтепарин, составляла 9,3%, а среди больных, получавших НФГ — 7,6% ($p=0,33$). Частота случаев смерти и ИМ была равной 3,9% и 3,6%, предпринятой реваскуляризации — 4,89% и 5,3%, соответственно ($p>0,05$).

Исследование FRISC II с дальтепаринном предусматривало сравнение «ранней инвазивной» и «консервативной» стратегий в лечении больных ОКС

БПСТ. Первые 5 дней до рандомизации («открытая фаза» лечения) больные получали дальтепарин из расчета 120 МЕ/кг через 12 часов. В дальнейшем больным, лечение которых было консервативным, дальтепарин назначали на протяжении 3 последующих месяцев. Мужчинам с массой тела менее 70 кг и женщинам с массой тела менее 80 кг НМГ назначали по 5 000 МЕ п/к 2 раза в день, при большей массе тела — 7500 МЕ 2 раза в день. Изменение режима дозирования дальтепарина в фазе длительной терапии сопровождалось к концу 30 дня наблюдения достоверным снижением частоты смертей и случаев ИМ — 3,1% в сравнении с 5,9% в группе плацебо ($p=0,002$). К концу 3 месяца наблюдения статистически значимо уменьшилась и кумулятивная частота смертей, ИМ, реваскуляризации: в группе дальтепарина она составляла 29,2%, в группе плацебо — 33,4% ($p=0,031$). Однако по прошествии 6 месяцев наблюдения частота всех учитываемых событий между группами не различалась. Таким образом, применение дальтепарина в течение первого месяца позволило снизить риск ИМ и смерти среди больных, ожидающих процедуру реваскуляризации [3].

Фондапаринукс: новый антитромботический препарат

В 2005 году наметился еще один претендент в группу антитромботических препаратов для лечения ОКС БПСТ — фондапаринукс (Арикстра, GlaxoSmithKline), формально являющийся производным гепарина. Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, который селективно связывает антитромбин и ингибирует фактор Ха. Подобное действие позволяет более эффективно снижать активность тромбина: блокада одной молекулы фактора Ха предотвращает образование 50 молекул активного тромбина (IIa фактора). После блокады молекулы фактора Ха фондапаринукс высвобождается и оказывается способным связываться с другими молекулами фактора Ха. На предварительных стадиях изучения этого препарата (антикоагулянта) была продемонстрирована фармакокинетика, допускающая п/к введение препарата один раз в сутки без необходимости в рутинном коагулологическом контроле. Препарат имеет биодоступность, близкую к 100%, и линейный дозозависимый фармакокинетический профиль при п/к введении. Он не подвергается метаболизму и выводится преимущественно с мочой. Пик концентрации этого антикоагулянта в крови достигается через 1-3 часа после инъекции [5]. Практически отсутствует связывание фондапаринукса с белками крови и эндотелием.

Поиск подходящей для применения при ОКС БПСТ дозировки фондапаринукса выполнен в исследовании PENTUA [6]. Рекомендованная доза после этого ис-

следования составила 2,5 мг фондапаринукса в сутки.

В 2006 году были подведены итоги двух крупных международных исследований по изучению эффективности и безопасности нового представителя класса НМГ фондапаринукса в сравнении с эноксапарином (OASIS-5) и НФГ (OASIS-6). OASIS-5 — это крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование по изучению эффективности и безопасности фондапаринукса в сравнении с эноксапарином при ОКС БПСТ [7]. В исследование было включено 20 078 пациентов. Рандомизация проводилась в первые сутки от начала ОКС. В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 60 лет, имеющие повышенный уровень тропонина или МБ-КФК, а также изменения на ЭКГ, характерные для ОКС. Пациенты с недавно перенесенным геморрагическим инсультом, уровнем креатинина сыворотки крови более 265 мкмоль/л или клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не включались в исследование.

Все пациенты наблюдались от 90 до 180 дней. Первичными конечными точками являлись: смерть от всех причин, ИМ и рефрактерная ишемия в течение 9 дней. Вторичными точками исследования были: ИМ или смерть больного, ИМ или рефрактерная ишемия в течение 6 месяцев. Также собиралась и анализировалась вся информация по развитию инсультов. Первичная безопасность оценивалась по наличию массивных кровотечений. Показатель отношения риска и пользы оценивался на основании комбинации первичной эффективности и безопасного исхода.

После рандомизации пациентам назначался фондапаринукс 2,5 мг/сут плюс плацебо эноксапарина 2 раза в день п/к или эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день п/к плюс плацебо фондапаринукса 1 раз в день п/к. Фондапаринукс назначался до момента выписки пациента из стационара или более 8 дней. Эноксапарин использовался от 2 до 8 дней при условии, что пациент находился в стабильном состоянии. Результаты исследования OASIS-5 позволили выявить, что при использовании фондапаринукса к 9-му дню у пациентов с ОКС отмечалось достоверно меньшее количество массивных кровотечений, чем при лечении эноксапарином (2,2 и 4,1%, соответственно; $p<0,001$). Данная разница сохранялась в течение всего длительного периода наблюдения. Применение фондапаринукса по сравнению с эноксапарином ассоциировалось с меньшей частотой фатальных (7 из 22 случая, соответственно; $p=0,005$), тяжелых (70 из 126 случаев, соответственно, $p<0,001$) и малых кровотечений (1,1 и 3,2%, соответственно). В целом, общая частота кровотечений оказалась достоверно меньше в группе фондапаринукса по сравнению с эноксапарином (3,3 и 7,3%, соответственно). Частота развития рефрактерной ишемии и смертельных исходов

при лечении фондапаринуксом также оказалась достоверно меньше, чем при лечении эноксапарином (7,3 и 4,1 %, соответственно; $p < 0,001$). Этот эффект сохранялся к 30-му и 180-му дням терапии фондапаринуксом: снижение риска развития ИМ, инсульта и смертельных исходов (11,3 против 12,5% у эноксапарина; $p = 0,007$) [7].

Таким образом, результаты исследования OASIS-5 позволили сделать следующие выводы:

- фондапаринукс оказался таким же эффективным, как эноксапарин (по частоте ишемических событий к 9 дню);
- при лечении фондапаринуксом отмечалось достоверно меньшее количество кровотечений, чем при терапии эноксапарином;
- терапия фондапаринуксом ассоциировалась с более выраженным улучшением показателей долгосрочной заболеваемости и смертности по сравнению с эноксапарином [7].

В исследовании OASIS-6 оценивалось влияние фондапаринукса на смертность и риск повторного развития острого ИМ у пациентов с ОКС ПСТ. OASIS-6 — это рандомизированное двойное слепое исследование, в котором принимало участие более 12 000 пациентов из 447 центров в 41-й стране мира [8]. Исследование OASIS-6 показало умеренное снижение смертности и риска развития повторного ИМ при терапии фондапаринуксом в сравнении со стандартной терапией. Применение фондапаринукса в отличие от других антитромботических препаратов (НМГ, прямые ингибиторы тромбина, антитромбоцитарные препараты) снижало частоту летальных исходов и риск развития повторных ИМ без увеличения риска развития кровотечений или геморрагических инсультов. В течение первых 9 дней после рандомизации отмечалось снижение смертности пациентов от повторного ИМ на 17%. Этот ранний эффект прослеживался и в дальнейшем на протяжении всего исследования (к 30-му дню — на 14%, к концу исследования — на 12%). Снижение общей смертности приводило и к значительному снижению смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы с небольшим влиянием на внесердечную смертность. Отмеченное снижение смертности и частоты развития повторного ИМ является уникальной особенностью фондапаринукса по сравнению с другими антитромбоцитарными средствами.

Кроме того, показано, что фондапаринукс может безопасно применяться у больных с ОКС, которым ранее назначался НФГ (если доза составляла менее 5000 ЕД). У больных ОКС с ранее проводимым тромболизом применение фондапаринукса на 21% уменьшает смертность и частоту развития повторного ИМ. У больных, которые ранее получали реперфузионную терапию, риск смертельного исхода и развития повторно-

го ИМ снизился на 19%. В качестве тромболитической терапии в большинстве случаев использовалась стрептокиназа. Вместе с тем, не получено достоверных различий по риску смерти и развития повторного ИМ в зависимости от вида тромболиза. Также в этом исследовании показано, что уже к 9-му дню терапии фондапаринуксом достоверно уменьшались смертность и частота развития ИМ и тяжелых кровотечений ($p = 0,003$). Подобная тенденция сохранялась и к 30-му дню ($p = 0,005$). Показатели объединенной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) при терапии фондапаринуксом также достоверно снижались к 9-му ($p = 0,002$), 30-му дню ($p = 0,004$) и окончанию исследования ($p = 0,009$) [8].

Приведем собственные предварительные данные. В условиях отделения неотложной кардиологии БСМП Казани фондапаринукс был назначен 20 пациентам (14 мужчин и 6 женщин в возрасте от 53 до 65 лет, средний возраст $60 \pm 1,95$) с ИМ. ИМ с зубцом Q передней и нижней локализации имели 7 пациентов, ИМ без зубца Q передней и нижней локализации — 13 пациентов. Препарат назначался в дозе 2,5 мг/сут внутривенно в первый день лечения, затем по 2,5 мг/сут п/к. Помимо этого, все пациенты получали традиционное лечение (ацетилсалициловая кислота 0,125 мг, β -адреноблокатор метопролол 25 мг/сут, ингибитор АПФ эналаприл 5 мг/сут, симvastатин 10 мг/сут. Средняя длительность лечения фондапаринуксом составила 5 дней. Всем больным проводилось комплексное клиничко-лабораторно инструментальное исследование (электрокардиографическое исследование в динамике, эхокардиография).

Исходные лабораторные показатели активированного времени рекальцификации (ABP) $53 \pm 2,5$ с не изменились на фоне введения фондапаринукса — ABP $52 \pm 1,5$ с. Однако у одной больной возник рецидив ИМ с зубцом Q на пятый день от начала лечения (протромбиновый индекс 95%, ABP 49 с, этаноловый тест-отрицательный, фибриноген 4 г/л, фибринолитическая активность 3,5 ч). При назначении фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут мы не наблюдали побочных эффектов (в частности, кровотечений).

Заключение

Нет сомнений, что антикоагулянтная терапия — обязательный компонент лечения больных с ОКС. Различные производные гепарина все еще составляют основу лечения ИМ в большинстве клинических ситуаций. Некоторые из изученных при данном заболевании низкомолекулярных гепаринов, прежде всего, из-за простоты использования являются средствами выбора у этой категории больных, например эноксапарин — согласно действующим рекомендациям — антикоагулянт, в доказательной базе которого имеют-

ся указания на большую, чем у НФГ, эффективность [1]. С появлением фондапаринукса расширился список антикоагулянтов, разрешенных к использованию в остром периоде ИМ. Данный препарат не только удобен

в употреблении, но и предпочтителен из-за значительного снижения риска кровотечения и ценовой доступности.

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(8 приложение):3-66.
2. Petersen J., Mahaffey K.W., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292(1):89-96.
3. Шалаев С.В. Низкомолекулярные гепарины в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. Consilium medicum 2002;4(3):148-50.
4. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparin in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J. 1999;20(21):1553-62.
5. Аверков О.В. Низкомолекулярные гепарины в новых рекомендациях по ведению больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Клиническая фармакология и терапия 2008;17(1):36-40.
6. Simoons M., Bobbink I.W., Boland J. et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. J Am Coll Cardiol 2004;43(12):2183-90.
7. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354(14):1464-76.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006;295(13):1519-30.