

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

А.В. Сыров, С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

Клинический госпиталь МСЧ ГУВД г. Москвы

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета, г. Москва

Острый коронарный синдром (ОКС) – форма ишемической болезни сердца, объединяющая ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). ОКСбпST включает в себя острый инфаркт миокарда без подъема сегмента «ST» и нестабильную стенокардию. Наиболее частым патофизиологическим механизмом развития ОКС является разрыв и/или эрозия атеросклеротической бляшки с последующим развитием интракоронарного тромбоза (атеротромбоза).

В экономически развитых странах ОКСбпST занимает первое место по заболеваемости и смертности. Только в США такой диагноз ежегодно ставится более чем 1 млн. 300 тыс. пациентов [2]. Диагноз нестабильной стенокардии базируется, прежде всего, на клинической картине болезни и характеризуется одним из следующих признаков [11]:

- 1) Развитие стенокардии в покое или при минимальной физической нагрузке.
- 2) Появление более тяжелых и частых приступов на фоне хронической стабильной стенокардии.
- 3) Впервые выявленная стенокардия (в течение последнего месяца).

Поскольку острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST и нестабильная стенокардия имеют единый патогенетический механизм и отличаются лишь повышением уровня маркеров некроза миокарда в российских и международных рекомендациях [1, 2, 29] они объединены в единый синдром – ОКСбпST.

С практической точки зрения термин ОКСбпST означает, что врач не исключает разви-

тия острого инфаркта миокарда и планирует проводить соответствующую терапию [13].

Вопросы классификации, диагностики, патогенетического механизма ОКСбпST подробно изучены в работах *E. Braunwald* [10-13, 31]. Развития ОКС обусловлено резким несоответствием потребности и поступления кислорода к миокарду.

Наиболее частым патогенетическим механизмом развития ОКСбпST является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии [41]. Тромб образуется в месте разрыва или повреждения поверхности атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, прочности фиброзной капсулы, а также выраженности местной воспалительной реакции и напряжения стенки сосуда. Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Содержимое атеросклеротической бляшки характеризуется высокой тромбогенностью. При повреждении бляшки попадание ее содержимого в кровоток приводит к активизации тромбоцитов и формированию тромбоцитарного агрегата в месте повреждения. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии вызывается ее спазмом и/или формированием тромбоцитарного «белого» тромба (то есть является обратимым), развивается клиническая картина нестабильной стенокардии или ОИМ без зубца Q. Образование красного тромба с полной окклюзией коронарной

артерии приводит к развитию ОИМ с зубцом Q. Это определяет необходимость разделения ОКС на ОКС с подъемом ST и ОКС без ST и дифференциацию подходов к лечению.

Другие причины встречаются значительно реже, и к ним относятся:

- 1) Динамическая обструкция коронарной артерии вследствие локального спазма (стенокардия Принцметала). Причиной обструкции может стать диффузная микроваскулярная дисфункция, например, эндотелиальная дисфункция или патологическая констрикция мелких интрамуральных резистивных сосудов.
- 2) Критическое сужение коронарной артерии вследствие прогрессирующего атеросклероза без явлений коронареспазма и острого тромбоза.
- 3) Надрыв эндотелия коронарной артерии.
- 4) Вторичное нарушение коронарного кровотока вследствие увеличения потребности в кислороде (например, при лихорадке, тахикардии, тиреотоксикозе), снижения коронарного кровотока (например, при гипотонии) и снижение кислородотранспортной функции (например, при анемии, гипоксемии).

Лечение пациентов с ОКС без ST детально изложено в рекомендациях ВНОК 2003 г. [1], Европейского Кардиологического общества 2007 г. [29] и Американской Ассоциации Сердца 2007 г. [2]. Обязательным компонентом лечения является назначение антикоагулянтов.

Совместное применение антикоагулянтных препаратов и дезагрегантов уменьшает риск ишемических эпизодов и развития острого инфаркта миокарда, однако в то же время увеличивает риск геморрагических осложнений, ассоциированных с проводимым комбинированным лечением [44, 50, 54, 66]. Введение в практику новых лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза, должно не только уменьшать риск развития острых сердечно-сосудистых событий, но и не вызывать увеличения числа кровотечений по сравнению с более старыми, традиционно применяемыми препаратами [21, 54]. Кроме нефракционированного гепарина (НФГ) и низко-

молекулярных гепаринов (НМГ) традиционно применяемых для лечения пациентов с ОКС без ST, в последние годы были введены в лечебную практику новые антикоагулянты: непрямой блокатор тромбина фондапаринукс, прямые ингибиторы тромбина (ПИТ). Доказательный уровень применения этих препаратов при лечении ОКС без ST [2, 29] приведен в таблице 1.

Нефракционированный гепарин

Первым антикоагулянтом, который начали применять в лечении ОКС без ST, стал НФГ [33]. НФГ представляет собой смесь полисахаридов, с различной длиной цепей и молекулярными массами от 5000 до 30000 Дальтон. Механизм действия препарата основан на активизации действия антитромбина III — протеолитического фермента, тормозящего превращение фибриногена в фибрин [35]. Изменения антитромбина III приводят к его способности связываться и инактивировать факторы свертывания: фактор IIa (тромбина), фактор IXa (фактор Кристмаса) и фактор Xa (фактор Стюарта-Пауэра). Это препятствует тромбообразованию, но не вызывает растворения уже существующего тромба. НФГ активно связывается с белками плазмы. Это обуславливает некоторую непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, т.к. виды связывающих белков и их количество имеют индивидуальные различия [34]. Кроме того, период полувыведения гепарина зависит от дозы препарата; при низких дозах этот период — меньше, при высоких — больше. При применении НФГ требуется регулярный контроль количества тромбоцитов из-за опасности развития гепарининдуцированной тромбоцитопении [46, 48].

Клиническая эффективность и безопасность НФГ оценивалась в 6 небольших, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях [15, 36, 45, 58, 63, 66]. В исследованиях проводилось сравнение комбинации НФГ и аспирина с одним аспирином.

Опубликованы 2 мета-анализа проведенных исследований. Первый метатанализ, включивший в себя результаты трех исследований, показал снижение общей летальности и частоты

Таблица 1

Рекомендации АНА-ACC и ESC* по антикоагулянтной терапии ОКСбпСТ

Препараты	Рекомендации АНА-ACC	Рекомендации ESC
Нефракционированный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	I A	I B
Низкомолекулярный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	I A	I A
Фондапаринукс Класс рекомендаций Уровень доказанности	I B	I A
При первоначально консервативной стратегии и повышенном риске геморрагических осложнений фондапаринукс предпочтительнее Класс рекомендаций Уровень доказанности	I B	I A
При первоначально инвазивной стратегии нефракционированный гепарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 A	1 C
Эноксапарин Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 B	1 B
Фондапаринукс Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 B	1 B
Бивалирудин Класс рекомендаций Уровень доказанности	1 B	1 B

*ACC, American College of Cardiology – Американская Кардиологическая Коллегия

ANA, American Heart Association – Американская Сердечная Ассоциация

ESC, European Society of Cardiology – Европейское Кардиологическое Общество

развития инфаркта миокарда при использовании комбинации НФГ + аспирин на 54% ($p=0,03$) в первые 2 недели наблюдения [14]. По результатам 2-го метанализа [47], включающего данные 6-ти исследований, получено снижение частоты

летальных исходов и инфарктов миокарда в течение 12 недель наблюдения на 33% ($p=0,06$). Несмотря на недостаток данных, полученных лишь в небольших клинических исследованиях, применение НФГ при ОКСбпСТ рекомендуется отечественными, европейскими и американскими клиническими руководствами [1, 2, 29].

Введение НФГ рекомендовано при лечении ОКСбпСТ только посредством постоянной в/в инфузии [2, 29, 34, 35]. Показано, что подбор дозы НФГ в соответствии с весом больного дает более предсказуемый антикоагулянтный эффект в сравнении с началом лечения фиксированными дозами препарата [35, 37]. Определение АЧТВ – методика, признанная в настоящее время для контроля антикоагулянтного эффекта НФГ. На фоне введения НФГ необходимо добиваться удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольного (нормального) значения. Контрольное значение АЧТВ зависит от чувствительности реактива, используемого в данной лаборатории. Поэтому конкретные значения АЧТВ, которые необходимо поддерживать на фоне в/в инфузии НФГ, индивидуальны для каждого лечебного учреждения. Доза НФГ корректируется в зависимости от уровня АЧТВ с использованием специальной таблицы [35, 37].

Определение АЧТВ следует проводить через 6 ч после каждого изменения дозы НФГ. Если целевое АЧТВ сохраняется в 2-х последовательных анализах, то определение АЧТВ проводится 1 раз в 12-24 часа. Кроме того, во время инфузии НФГ необходимо ежедневно контролировать содержание в крови гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Тромбоцитопения (незначительная у 10-20% больных, выраженная — содержание тромбоцитов в крови $<100\ 000$ в мм^3 — в 1-2% случаев) обычно возникает после 5-14 сут. использования НФГ. В редких случаях ($<0,2\%$) возможно появление аутоиммунной тромбоцитопении, сочетающейся с тромбозами. В этом случае требуется экстренная отмена гепарина [46, 48].

При использовании НФГ описан феномен отмены [62], проявляющийся в увеличении частоты неблагоприятных исходов и возобновлении приступов стенокардии вскоре после прекращения

Таблица 2

Расчеты дозы НФГ при в/в введении (Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004)

АЧТВ	Изменение дозы Ед/кг/час	Дополнительные введения гепарина
$< 1.2 \times N$	+ 4	Повторный болюс 80 Ед/кг (но не более 5 тыс. Ед.), на вес тела в 70 кг 5 тыс.
$1.2-1.5 \times N$	+ 2	Повторный болюс 40 Ед/кг
$< 1.5-2.3 \times N$	0	0
$2.3-3 \times N$	- 2	0
$> 3 \times N$	- 3-4	Остановить инфузию гепарина на 1 час

N — Нормальное значение АЧТВ лаборатории учреждения.

введения или существенного уменьшения дозы препарата. Показано, что при использовании НФГ выраженность феномена отмены уменьшается при одновременном применении аспирина [27], однако полностью избежать реактивации процессов тромбообразования после отмены препарата не всегда удается [28].

Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) были получены путем химической или ферментативной деполимеризации полисахаридных цепей гепарина. Различные НМГ содержат от 25 до 50% пентасахаридных цепей, состоящих из более чем 18 сахаридов. Они способны инактивировать и тромбин и Ха фактор. Цепи НМГ, содержащие менее 18 сахаридов, инактивируют только Ха фактор, не воздействуя на тромбин, т.е. обладают более селективным антикоагулянтным действием. Преимуществом НМГ перед НФГ являются дозозависимый клиренс и более длительный период полувыведения, что приводит к более предсказуемому антикоагулянтному эффекту при введении препарата 1-2 раза в день. Другим преимуществом НМГ является отсутствие необходимости в лабораторном контроле показателей свертывающей системы. НМГ разных производителей отличаются друг от друга молекулярными массами (от 4200 до 6000 Дальтон), что определяет их отличия по фармакодинамическим и фармакокинетическим показателям [34, 35].

Лабораторных показателей, позволяющих контролировать уровень антикоагулянтного эффекта НМГ, не существует. В связи этим тре-

бовалось дополнительное подтверждение безопасности применения препаратов у пациентов, которым планировалось проведение коронарной ангиопластики. Исследование, закончившееся в 1999 г., показало безопасность применения НМГ у пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика [18].

В 1995 было закончено открытое пилотное исследование, в которое было включено 219 пациентов. Сравнивались группы аспирина (200 мг в день), аспирина и НФГ, аспирина и НМГ (надропарин). В группе НМГ отмечалась наименьшая частота эпизодов ишемии миокарда, рецидивов стенокардии и количества экстренных коронарных ангиопластик по сравнению с другими группами [30].

Для сравнения НМГ и НФГ выполнено 9 рандомизированных исследований. В 2-х исследованиях — FRISC и FRIC использовался дальтепарин, в 1-м FRAX.I.S — надропарин, в 6 исследованиях эноксапарин.

В исследовании FRISC [24] было включено 1506 пациентов с нестабильной стенокардией и не-Q-инфарктом миокарда. Пациенты получали дальтепарин (120 МЕ 2 раза в день п/к) или плацебо в течение 6 дней, затем 1 раз в день до 35-45 дня. В группе дальтепарина отмечалось снижение риска смерти и инфарктов миокарда в первые 6 дней на 63% ($p=0,001$). Однако к 40-му дню различие было статистически недостоверно, хотя сохранялась тенденция к снижению частоты случаев смерти и инфарктов миокарда ($p=0,07\%$).

Однако при сравнении с НФГ дальтепарин даже несколько уступил ему в эффективности. В исследовании FRIC [39] (1482 пациента) сравни-

вались дальтепарин (первые 6 суток 120 ед/кг 2 раза в сутки подкожно, затем с 7 по 45 сутки 7,5 тыс. Ед. 1 раз подкожно) и НФГ (5 тыс. ед. в/в болюсно, затем внутривенная инфузия 1000 Ед/час в течении 48 часов, затем плацебо 1 раз в сутки п/к с 3-х по 45 сутки). Количество летальных исходов, инфарктов миокарда и повторных ишемических эпизодов в первые 6 суток было ниже в группе НФГ (7,6% группа НФГ, 9,3% группа дальтепарина). В дальнейшем, с 6 по 45 сутки наблюдения различий в группах по вышеуказанным конечным точкам не было. По количеству больших кровотечений различий в группах не было за весь период наблюдения (45 суток).

В исследовании FRAX.I.S [59] (3486 пациентов) сравнивались 3 группы пациентов: 1-я группа, получавшая надропарин 86 анти Ха МЕ/кг в/в болюсно, затем 2 раза в сутки 86 анти Ха МЕ/кг подкожно в течении 6 суток; 2-я группа, получавшая надропарин 86 анти Ха МЕ/кг в/в болюсно, затем 2 раза в сутки 86 анти Ха МЕ/кг подкожно в течении 14 суток и 3-я группа: НФГ — 5 тыс Ед в/в болюсно, затем внутривенную инфузию 1250 Ед/час в течении 4 — 8 суток (в среднем 6 суток). Существенных различий по количеству коронарных смертей, инфарктов миокарда и случаев рефрактерной к лечению ишемии миокарда отмечено не было (НМГ 6 сутки -17,8%, НМГ 14 сутки 20,0%, НФГ 18,1%). Однако в группе НФГ количество больших кровотечений было меньше (на 6-е сутки НМГ 1,5%, НФГ 1,6%, на 14-е сутки НМГ 3,5%, НФГ 1,6%).

Наибольшее количество – 6 исследований по использованию НМГ при лечении ОКСбпST проведено для эноксапарина: ESSENCE [16], TIMI 11B [5], ACUTE II [17], INTERACT [26], A to Z [9], SYNERGY [23]. В большинстве исследований при сравнении НФГ и эноксапарина было отмечено преимущество эноксапарина по общей летальности и количеству нефатальных инфарктов миокарда. Наибольшее преимущество эноксапарин показал в снижении числа нефатальных инфарктов миокарда у пациентов, не получавших антикоагулянтную терапию до включения в исследование.

В частности, преимущество эноксапарина перед НФГ показало исследование ESSENCE (3171

пациент), в котором 1-й группе пациентов назначался эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, а во 2-й НФГ в дозе 5 тыс. Ед в/в болюсно, затем в виде в/в инфузии. Общее количество смертей, инфарктов миокарда и случаев рецидивирующей ишемии на 14-е сутки составила в группе НМГ 16,6%, в группе НФГ 19,8% ($p=0,019$), а на 30-е сутки — 19,8% и 23,3% соответственно ($p=0,016$). Количество больших кровотечений в группах не различалось и составило на 30-е сутки в группе НМГ 6,5%, в группе НФГ 7,0%.

В исследованиях TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, эноксапарин также выглядел более предпочтительным в сравнении с НФГ. Наиболее масштабным из исследований, где эноксапарин сравнивался с НФГ, стало исследование SYNERGY. В исследование включили 9978 пациентов высокого риска, которым была проведена коронарная ангиопластика. Эноксапарин назначался в дозе 1 мг/кг каждые 12 часов, а НФГ 60 ед/кг в/в болюсно (максимум 5 тыс ед), затем в виде внутривенной инфузии с начальной дозой 12 ед/кг (максимум 1 тыс ед). Большее количество кровотечений отмечено при использовании эноксапарина. Однако, при последующем анализе результатов исследования было показано, что повышение риска кровотечений в группе эноксапарина было связано заменой эноксапарина на НФГ в связи с проведением ангиопластики. По количеству смертей и нефатальных инфарктов миокарда достоверных различий в группах не было (14,0% в группе НМГ, 14,5% в группе НФГ).

Полученные данные исследований в сочетании с удобством применения (2 раза в сутки подкожно), простотой подбора дозы по массе тела и отсутствием необходимости контроля показателей свертываемости крови, стали основой для широкого применения НМГ при лечении ОКС. В настоящее время в России для лечения ОКС чаще всего применяется эноксапарин, имеющий наибольшую доказательную базу.

В отличие от дальтепарина и надропарина, в исследованиях ACUTE II, INTERACT и A to Z получены основания для использования эноксапарина у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту, но и блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепто-

ров тромбоцитов эптифибатид и тирофибан, а в исследовании SYNERGY — у больных с ранней инвазивной стратегией лечения. В последних рекомендациях Европейского кардиологического общества 2007 года [26] по ведению больных ОКСбпСТ среди основных антитромбинов наряду с НФГ, бивалирудином и фондапаринуксом, из НМГ включен лишь один эноксапарин.

Фондапаринукс

Фондапаринукс – селективный, непрямой ингибитор Ха фактора, является синтетическим аналогом содержащегося в гепарине пентасахарида. Препарат реализует антикоагулянтное действие через антитромбин. Фондапаринукс активизирует изменение антитромбина, что приводит к резкому усилению тропности антитромбина к Ха фактору и потенцированию обычного ингибирующего эффекта антитромбина на Ха фактор приблизительно в 300 раз. Преимущества фондапаринукса заключаются в меньшем влиянии на плазменные протеины и эндотелиальные клетки, дозозависимом клиренсе и длительном периоде полувыведения. Это позволяет вводить препарат всего 1 раз в сутки в фиксированной дозе, независимо от массы пациента [21, 54]. При использовании фондапаринукса, также как и при использовании НМГ, не требуется специального лабораторного контроля показателей свертываемости крови. Фондапаринукс не влияет на активность тромбина, что, возможно, может приводить к развитию тромбоза стента после коронарной ангиопластики. Молекулы ингибиторов Ха фактора не содержат участка, реагирующего на протамин сульфат. В связи с этим использование протамин сульфата в качестве антидота неэффективно. В случае развития кровотечения на фоне применения фондапаринукса, необходимо использование свежезамороженной плазмы [25].

Сравнение клинической эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина проведено в исследованиях OASIS 5 [69]. В исследование OASIS 5 были включены 20 078 пациентов с ОКС. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-й группе (10 021 пациент) назначался

фондапаринукс, 2,5 мг 1 раз в сутки, во 2-й группе (10 057 пациентов) эноксапарин в дозе 1 мг/кг веса тела 1 раза в сутки. Средняя продолжительность введения препаратов составила 6 суток. Оценивалось количество смертей, инфарктов миокарда, случаев рефрактерной ишемии на 9-е сутки от момента поступления, а также большие кровотечения и сумма вышеперечисленных неблагоприятных исходов. Наблюдение продолжалось в течение 6 месяцев. Особенностью дизайна исследования являлась замена эноксапарина на НФГ тем пациентам, которым планировалось проведение ангиопластики.

По влиянию на первичные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия) в течение первых 9 дней эффективность обоих лекарств оказалась одинаковой, но применение фондапаринукса сопровождалось меньшим числом больших кровотечений. В первые 30 дней общая летальность в группе больных, получавших фондапаринукс, оказалось достоверно меньшей, чем в группе эноксапарина (соответственно 295 и 352, $p=0,02$). В группе фондапаринукса за 180 дней наблюдения оказались меньше общая летальность, суммарная конечная точка общей летальности и инфарктов миокарда и суммарная конечная точка общей летальности, инфарктов миокарда и инсультов. Исследователи связывают полученный результат с более высоким количеством кровотечений в группе эноксапарина, а также с заменой эноксапарина нефракционированным гепарином при необходимости проведения ангиопластики. Единственной клинической проблемой при применении фондапаринукса оказалось минимальное, но достоверное (относительный риск 3,59), увеличение количества тромбозов катетеров при проведении ангиопластики (8 на 3104 в группе эноксапарина, 29 на 3135 больных в группе фондапаринукса). Внутривенное введение гепарина перед ангиопластикой позволяет предотвратить это осложнение.

В рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое исследование OASIS 6 [70] было включено 12 092 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST давностью не более 12 часов. Пациентам проводилась тромболитическая терапия или коронарная ан-

гиопластика. Реваскуляризация не проводилась при наличии противопоказаний и в поздние сроки заболевания. С учетом клинических показаний назначались фондапаринукс, нефракционированный гепарин или плацебо. Фондапаринукс назначался на срок 8 дней, НФГ на 2-е суток. В группе фондапаринукса летальность и количество реинфарктов было заметно ниже, чем в группе НФГ. Количество кровотечений в группе фондапаринукса было аналогично группам НФГ и плацебо. При этом различия были отмечены уже на 9-й день лечения и сохранялись до 180 дня наблюдения. Положительный эффект от лечения фондапаринуксом был наибольшим у пациентов, которым не проводилась реперфузионная терапия либо которым проводилась тромболитическая терапия. Различий не было отмечено у пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика. Полученные результаты позволили, наравне с НФГ и НМГ, включить фондапаринукс в стандарты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [2, 26].

Прямые ингибиторы тромбина

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) имеют теоретическое преимущество над другими антикоагулянтами: НФГ, НМГ и фондапаринуксом за счет своего прямого ингибирования тромбина. Препараты не взаимодействуют с плазменными белками, что обеспечивает очень стабильный уровень антикоагуляции и не вызывают тромбоцитопении. Метаанализ исследований проведенных до 2002 года и включающий гирудин, бивалирудин, аргатробан, элегатран и иногатран продемонстрировал снижение количества летальных исходов и острых инфарктов миокарда к 30-му дню лечения на 9% больше по сравнению с НФГ [55]. Комитет по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) одобрил применение лепирудина для лечения гепарин индуцированной тромбоцитопении, осложненной тромбоэмболией [48].

В 2007 г. было закончено исследование ACUTY [56] с использованием бивалирудина, в которое было включено 13 819 пациентов. Бивалирудин – синтетический прямой ингибитор

тромбина, являющийся производным гирудина более короткого действия. В исследовании сравнивались бивалирудин и НФГ при лечении пациентов с ОКСбпST, которым проводилась коронарная ангиопластика. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения:

- 1) НФГ + GP IIa/IIIa ингибитор (n = 4603),
- 2) бивалирудин + GP IIa/IIIa ингибитор (n = 4604),
- 3) бивалирудин (n = 4612).

В течение 30 дней наблюдения различий между группами по числу летальных исходов (НФГ + GP — 0,9%, Б + GP — 1,1%, Б — 1,1%), инфарктов миокарда (НФГ + GP — 5,6%, Б + GP — 6,6%, Б — 6,5%), непредвиденных реваскуляризаций (НФГ + GP — 3,2%, Б + GP — 3,7%, Б — 3,2%), тромбозов стентов (НФГ + GP — 1,3%, Б + GP — 1,6%, Б 1,3%) отмечено не было. Количество кровотечений было меньше в группе пациентов, получавших монотерапию бивалирудином (НФГ + GP — 6,8%, Б + GP — 7,7%, Б — 3,5%, p=0,001). Результаты этого исследования дали основание для включения бивалирудина в рекомендации по лечению пациентов с ОКС при проведении коронарной ангиопластики [2, 26].

Длительность лечения антикоагулянтами

Оптимальная длительность введения антикоагулянтов при ОКСбп ST окончательно не ясна. В проведенных исследованиях с положительным результатом она колебалась от 2 до 8 сут.

Четких критериев прекращения введения НФГ нет ни в публикациях результатов клинических испытаний, ни в существующих рекомендациях. Этот вопрос отдан на усмотрение лечащих врачей. В клинических рекомендациях Американской ассоциации сердца (АСС/АНА) по лечению ОКСбпST [2] указывается только, что препарат следует вводить не менее 48 ч. В материалах 7-й Согласительной конференции по анти тромботическому и тромболитическому лечению американской ассоциации специалистов по лечению заболеваний органов грудной клетки (The Seventh American College of Chest Physicians Conference on Thrombolytic Therapy Evidence-Based

Guidelines, 2004), введение гепарина предлагается продолжать до исчезновения болевого синдрома, свидетельствующего о наличии коронарной нестабильности. В подобной ситуации кажется оправданным придерживаться следующих правил: минимальная длительность введения антикоагулянтов должна составлять не менее 48-72 ч. Прекращать введение антикоагулянтов следует через 24-48 ч после исчезновения ЭКГ-признаков ишемии миокарда и прекращения приступов стенокардии покоя или малых напряжений.

Вместе с тем, при более строгом подходе целесообразно, по-видимому, придерживаться сроков введения антикоагулянтов, аналогичных исследованиям, продемонстрировавшим их эффективность. Это особенно касается минимальной длительности введения препаратов у клинически стабильных больных. Для большинства исследований с использованием НФГ длительность лечения составляла 2-5 сут, для эноксапарина — 2-8 (медиана 2,6) сут в исследовании ESSENCE и 3-8 (медиана 4,6) сут в исследовании TIMI 11B. При этом отчетливое преимущество эноксапарина перед НФГ отмечено через 48 ч после начала лечения.

Результаты исследований с более длительным использованием НМГ оказались неоднозначными: в 4-х из них (TIMI 11B с эноксапарином, FRAX.I.S с надропарином, FRIC и FRISC I с дальтепарином) дополнительной пользы от продления подкожных инъекций препаратов отмечено

не было. В исследовании FRISC II с дальтепарином, при более длительном применении НМГ (в меньшей дозе в сравнении с ранними сроками заболевания), частота суммы случаев смерти и не смертельных инфарктов миокарда в первые 1-1,5 месяца была ниже у больных с ОКСбпST, леченных консервативно и имевших до начала лечения повышенный уровень сердечного тропонина Т (>0,1 мкг/л).

Фондапаринкукс в исследовании OASIS 5 назначался пациентам ОКСбпST в среднем в течение 6 дней, а в исследовании OASIS 6 пациентам с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в течение 8 дней.

Заключение

Необходимость применения антикоагулянтов при лечении ОКСбпST доказана. Однако, несмотря на длительный период изучения и практического применения антикоагулянтов в клинической практике, не все аспекты антикоагулянтной терапии полностью решены, в частности при лечении ОКСбпST. Вопросы длительности назначения антикоагулянтов при лечении ОКСбпST и выбора антикоагуляного препарата в конкретной клинической ситуации требуют уточнения. Стратегия антикоагулянтной терапии при ОКСбпST продолжает интенсивно изучаться. В частности, это связано с появлением новых антикоагулянтных препаратов.

Литература

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2004. № 4 (приложение: 1-28).
2. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol, 2007; 50:652-726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).
3. Antman EM. Low molecular weight heparins for acute coronary syndrome: tackling the issues head-on. Am Heart J 2003;146:191-3.
4. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxparin for un-

- stable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602– 8.
5. *Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al.* Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593– 601.
6. *Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al.* A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. *Am Heart J* 1999;137:59–71.
7. *Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al.* Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-1432.
8. *Bittl J. A., Strony J., Brinker J. A., Ahmed W. H., et al.,* The Hirulog Angioplasty Study Investigators. Treatment with Bivalirudin (Hirulog) as Compared with Heparin during Coronary Angioplasty for Unstable or Postinfarction Angina. *N Engl J Med* 1995; 333:764-769, Sep 21, 1995. Original Articles
9. *Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al,* for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:55-64.
10. *Braunwald E.* Unstable angina: an etiologic approach to management [editorial]. *Circulation* 1998;98:2219–22.
11. *Braunwald E.* Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410–4.
12. *Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. *Circulation*. 2002;106:1893-1900.
13. *Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al.* Unstable Angina: Diagnosis and Management. 3-1-1994; AHCPR Publication No. 94-0602:1–154.
14. *Cohen M, Adams PC, Parry G, et al.* Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Re-search Group. *Circulation* 1994;89:81– 8.
15. *Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V.* Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non- Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). *Am J Cardiol* 1990;66:1287–92.
16. *Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.* A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447–452.
17. *Cohen M, Theroux P, Borzak S, et al.,* for the ACUTE II Investigators. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470 –7.
18. *Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al.* Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103:658 –63. *Lancet* 1999;353:429 –38.
19. *Davies MJ.* The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361- 6.
20. *Dauerman HL, Frederick PD, Miller D, French WJ.* Current incidence and clinical outcomes of bivalirudin administration among patients undergoing primary coronary intervention for stent thrombosis elevation acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2007;18:141-8.

21. Diuguid DL. Choosing a Paranteral Anticoagulant Agent. *N Engl J Med* 2001;345:18, 1340–1341.
22. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774–82.
23. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
24. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC). The F.R.A.I.S. Study Group. 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.(FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553–62.
25. Gibbons RJ, Fuster V. Therapy for Patients with Acute Coronary Syndromes — New Opportunities. *N Engl J Med* 2006;354:1524–14.
26. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003;107:238–44. 591–602.
27. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thrombo-plastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. *Circulation* 1996;93:870–8.
28. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:1929–35.
29. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598–1660 (Published online 14 June 2007).
30. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313–8.
31. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118–22.
32. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245–9.
33. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–74.
34. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188S–203S.
35. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S–510S.
36. Holdright D, Patel D, Cunningham D, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:39–45.
37. Hochman JS, Wali AU, Barvila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999;138:313–8.
38. Kastrati A., Neumann F.-J., Mehilli J., Byrne R. A., et al., the ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med* 2008; 359:688–696, Aug 14.

39. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) (published erratum appears in Circulation 1998;97:413). Circulation 1997;96:61– 8.
40. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. Ann Intern Med 1999;130:709 –18.
41. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365–72.
42. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2003;289:853–63.
43. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. JAMA 2004;292:696–703.
44. Mukherjee D, Fang J, Kline-Rogers E, Otten R, Eagle KA. Impact of combination evidence based medical treatment in patients with acute coronary syndromes in various TIMI risk groups. Heart 2005;91:381–2.
45. Neri SG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. Lancet 1990;335:615– 8.
46. Ohman EM, Granger CG, Rice L, et al. Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee. J Thromb Thrombolysis 2005;19:11–9.
47. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. JAMA 1996;276:811–5.51.
48. Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Intravenous unfractionated heparin, patient profile, and the magnitude of thrombocytopenia are associated with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) antibodies: insights from the CATCH Registry (abstr). EurHeart J 2005;725.
49. Oliveira GB, Anstrom KJ, Honeycutt EF, et al. Prolonged heparin exposure, development of thrombocytopenia, use of GP IIb/IIIa inhibitors, and history of renal dysfunction predict moderate or severe bleeding: a report from the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry (abstr). J Am Coll Cardiol 2006;251A.
50. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. Circulation 2003;108:1682–7.
51. Petersen JL, Mahaffey KW, 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;292:89 –96.
52. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998;338:1498 –505.
53. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. Ann Intern Med 2005;142:251–9.
54. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century N Engl J Med 2003;349: 1762–1764 -18.
55. Stone G. W., McLaurin B. T., Cox D. A., Bertrand M. E., et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coro-

- nary Syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355:2203-2216.
56. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA* 2007; 298:2497-506.
 57. Stone G. W., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J. Z., et al., the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358:2218-2230.
 58. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225– 8.
 59. The F.R.A.I.S. Study Group. 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. (FRaxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20: 1553–62.
 60. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
 61. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195–206.
 62. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992;327:141–5.
 63. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993;88:2045– 8.
 64. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330 –5.
 65. Warkentin TE, Greinacher A. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. New York, NY: Marcel Kedder, 2004:53–106. S81–S90.
 66. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114 –6.
 67. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251– 6.
 68. Yeghiazarians Y, Braunstein J B, Askari A, Stone P H. Unstable Angina Pectoris *N Engl J Med* 2007;342:101-111-2.
 69. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators *N Engl J Med* 2006;354:1464 –76.
 70. Yusuf S, Mehta SR, 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;295:1519 –30.