

Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъёма сегмента ST на ЭКГ

М.Н. Замятин, Р.М. Линчак, Е.Д. Карташева

НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва

Острый коронарный синдром (ОКС) без подъёма сегмента ST является наиболее распространённой формой ОКС, частота которой, по данным С.Р. Cannon и Е. Braunwald, составляет до 75 % от общего числа нестабильных форм ишемической болезни сердца [1]. Как и в случае любого ОКС, в патогенезе этого заболевания ведущая роль принадлежит внутрикоронарному тромбозу. Именно нарушения коагуляции в существенной мере определяют как тяжесть течения ОКС, так и его прогноз, и по этой причине одним из важнейших направлений терапии в схеме лечения ОКС является активное подавление тромбообразования. Согласно существующим российским и международным рекомендациям, основу патогенетической терапии ОКС без подъёма сегмента ST составляет комбинированная антитромботическая терапия, в которой значительная роль принадлежит антикоагулянтным препаратам.

Нефракционированный гепарин при лечении ОКС без подъёма сегмента ST

С конца 80-х годов XX века при лечении нестабильной стенокардии общепринятым стало использование нефракционированного гепарина (НФГ), а с 1994 года его применение вошло в официальные рекомендации США. НФГ представляет собой смесь фракций гликозаминогликанов, состоящих из сульфатидных остатков D-глюкозамина и D-глюкуроновой кислоты с молекулярной массой от 2 500 до 50 000 дальтон. Механизм действия НФГ основан на связывании его с антитромбином III, являющимся физиологическим ингибитором активированных факторов свёртывания крови: тромбина (IIa), IXa, Xa, XIa, XIIa. В наибольшей степени активность НФГ выражена в отношении факторов IIa, IXa и XIa. Антикоагулянтный эффект НФГ и его способность предотвращать смерть и инфаркт миокарда у больных с нестабильной стенокардией были оценены в ходе 6 рандомизированных клинических испытаний: объединённый анализ их результатов продемонстрировал 33 % снижение риска указанных исходов при терапии НФГ + ацетилсалициловая кислота (АСК) по сравнению с изолированным приёмом АСК [2]. В исследованиях, посвящённых сравнительной эффективности данной комбинации при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъёма сегмента ST, также отмечалось её преимущество перед изолированным назначением АСК [3–5]. Однако в большинстве случаев положительный эффект достигался ценой увеличения частоты геморрагических осложнений, которые, по данным мета-анализа, наступали вдвое чаще при проведении

комбинированной антитромботической терапии по сравнению с изолированным приёмом АСК [2]. По этой причине терапия НФГ проводится под строгим контролем его действия. В настоящее время наиболее адекватным способом контроля антикоагулянтной активности НФГ признано определение активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), значение которого при терапии НФГ должно увеличиваться не более чем в 2,5 раза по сравнению с нормальным. Задача подбора индивидуальной дозы НФГ осложняется непредсказуемостью его антикоагулянтного эффекта и предусматривает непрерывный мониторинг АЧТВ. Другими недостатками являются сравнительно низкая биодоступность НФГ при подкожном введении (около 30 %) и короткая продолжительность действия, что определяет необходимость постоянной внутривенной инфузии препарата или, что менее предпочтительно, частые подкожные инъекции. Помимо АЧТВ, при проведении терапии НФГ необходим контроль гемоглобина и числа тромбоцитов как минимум один раз в сутки, поскольку применение НФГ может приводить к развитию тяжёлого осложнения – гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Низкомолекулярные гепарины при ОКС без подъёма сегмента ST

Указанных недостатков практически лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ), полученные путём деполимеризации стандартного, нефракционированного гепарина и представляющие собой фрагменты с молекулярной массой от 2 500 до 6 500 дальтон. Антикоагулянтное действие НМГ отличается от такового у НФГ и обусловлено в наибольшей степени инаktivацией факторов Xa, XIa и калликреина. Слабое действие НМГ в отношении фактора IIa определяет значительно меньшую частоту развития геморрагических осложнений по сравнению с НФГ, а предсказуемый антикоагулянтный эффект, обусловленный 90–100 % биодоступностью при подкожном введении и низким связыванием с белками плазмы, объясняет отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле, за исключением только лишь случаев почечной недостаточности и выраженного ожирения. Имеются и различия в периоде полувыведения этих препаратов: у НМГ он в 2–3 раза больше, чем у НФГ, что делает возможным назначение НМГ в виде двух подкожных инъекций в сутки. При расчёте суточной дозировки препарата достаточно ориентироваться только на массу тела пациента.

Среди имеющихся на сегодняшний день НМГ в крупных испытаниях при ОКС без подъёма сегмента ST изучены три: эноксапарин, надропарин и дальтепарин. При этом лишь эноксапарин показал клиническое преимущество перед НФГ, которое выражалось в снижении риска неблагоприятных исходов примерно на 9 % [6]. Надропарин и дальтепарин показали сходную с внутривенной инфузией НФГ эффективность [7–11].

Ограничения использования НФГ и НМГ

Повышенный риск кровотечения. В ряде случаев у пациентов, получающих антитромботическую терапию по поводу ОКС, имеется исходно высокий риск геморрагических осложнений. При этом, согласно крупным исследованиям, у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST кровотечение приводит к 5-кратному возрастанию летальности в течение первых 30 дней и к 1,5-кратному – в период от 30 дней до 6 месяцев после состоявшегося кровотечения [12]. Наиболее значимыми предикторами развития этого осложнения являются такие распространённые факторы риска, как пожи-

Таблица 1. Исследования, оценивающие фондапаринукс при лечении ОКС

Исследование	Популяция пациентов	Количество пациентов	Группы сравнения	Доза фондапаринукса	Длительность терапии
PENTUA	ОКС без подъёма ST	1147	Фондапаринукс vs. эноксапарин	2,5 мг, 4 мг, 8 мг, 12 мг	3–7 дней
ASPIRE	ЧКВ	350	Фондапаринукс vs. НФГ	2,5 мг, 5 мг	1 доза
OASIS-5	ОКС без подъёма ST	20078	Фондапаринукс vs. эноксапарин	2,5 мг	≤ 8 дней
OASIS-6	ОКС с подъёмом ST	12092	Фондапаринукс vs. стандартное лечение	2,5 мг	≤ 8 дней

лой возраст, женский пол и почечная недостаточность [13]. Особенно важное значение имеет наличие у пациента почечной недостаточности, тяжесть которой прямо коррелирует с возрастом пациента и риском развития кровотечения. Клиренс креатинина менее 30 мл/мин требует коррекции дозировки НМГ. Кроме того, ограничением для применения НМГ следует признать и отсутствие специфического антидота, каким является протамин сульфат для НФГ. Процент пожилых пациентов среди общей популяции больных с ОКС также достаточно велик: по данным различных регистров (GRACE, NRMJ, CRUSADE), их доля составляет от 32 до 38 %. Таким образом, в клинической практике довольно часто встречаются обстоятельства, при которых подбор одновременно эффективной и безопасной дозировки антикоагулянта представляет определённую трудность.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является достаточно редким, но потенциально фатальным осложнением, которое развивается в среднем у 1 % больных кардиологического профиля к 5–10 суткам терапии гепарином. В основе ГИТ лежит иммунный механизм, включающий образование антител против комплекса «гепарин – тромбоцитарный фактор 4». Подобные антитела выявляются практически у всех больных с ГИТ, а также приводят к её развитию в экспериментах на животных, однако в некоторых случаях иммунные комплексы можно определить и у лиц без признаков ГИТ. До настоящего времени остаются неясными все необходимые условия для манифестации этого осложнения [14]. Опасность его развития заключается в значительном повышении риска тромбообразования, который варьирует от 30 до 50 % у больных с незначительной тромбоцитопенией и увеличивается до 90 % у больных с тяжёлой тромбоцитопенией и диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием. Информация о частоте развития ГИТ на фоне лечения различными антикоагулянтами противоречива: до недавнего времени существовало устойчивое мнение о более высокой частоте развития этого осложнения при лечении НФГ [15, 16], однако метаанализ 13 испытаний, выполненный в конце 2007 года, не выявил в данном отношении достоверных различий между НФГ и НМГ [17]. Способом лечения ГИТ является немедленная отмена гепарина, но несмотря на то, что у большинства больных после отмены препарата число тромбоцитов быстро нормализуется, риск тромбоза остаётся повышенным в течение многих дней и даже недель [14].

Эффективность и безопасность НФГ и НМГ

По результатам регистра GRACE 2002 года, на фоне терапии НФГ и НМГ 30-дневная летальность при ОКС без подъёма сегмента ST составила 7,4 %, а частота больших кровотечений – 4,7 %. Вместе с тем, во многих случаях антикоагулянты назначаются в неадекватных дозировках. Так, согласно крупному исследованию M. Nansu и соавт. [18], в 29,2 % случаев ОКС эноксапарин назначался в недостаточной, а в 18,7 % – избыточной дозе, и это коррелировало с ухудшением клинических исходов, особенно в подгруппе пациентов с передозировкой препарата [18]. Вероятно, точный подбор в каждом индивидуальном случае адекватной дозы антикоагулянта мог бы

улучшить статистику эффективности и безопасности, однако применение как НФГ, так и НМГ (хотя и в меньшей степени), во многих случаях ограничено риском развития геморрагических осложнений, необходимостью мониторинга параметров коагуляции, возможностью развития ГИТ и сложностью режимов дозирования. Таким образом, несмотря на удобство использования НМГ по сравнению с НФГ, в реальной клинической практике около половины пациентов с ОКС получают неадекватную дозу антикоагулянтов, что, с одной стороны, требует усиления контроля со стороны врачебного персонала, а с другой – делает актуальной задачу использования препарата, дозирование которого не зависит от массы тела пациента.

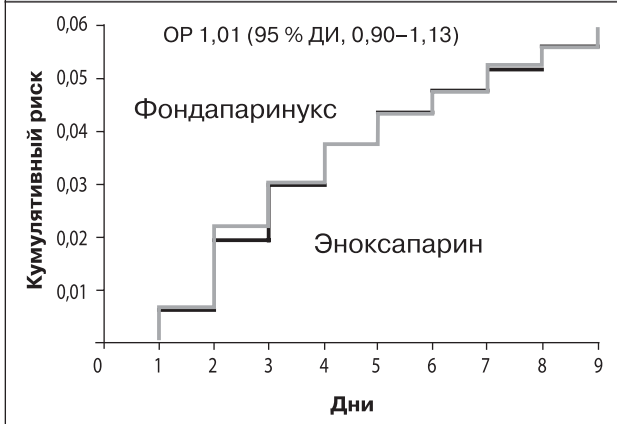
Фондапаринукс: новый антикоагулянт в лечении ОКС без подъёма сегмента ST

Фондапаринукс представляет собой синтетический пентасахарид, который селективно ингибирует активность фактора Ха, прерывая активацию тромбина и образование тромба. Эффект фондапаринукса наступает опосредованно, через связывание с антитромбином III и индуцирование необратимой конформации молекулы последнего. В результате антикоагулянтная активность антитромбина III возрастает примерно в 300 раз по сравнению с нативной. После активации антитромбина III молекула фондапаринукса высвобождается из связи с ним и становится доступной для активации следующей молекулы антитромбина III. Благодаря обратимому механизму связывания антикоагулянтный эффект фондапаринукса реализуется посредством небольшой дозы препарата, при назначении которой нет необходимости ориентироваться на массу тела больного и корректировать дозу в зависимости от клиренса креатинина. Абсолютная биодоступность фондапаринукса при подкожном введении составляет 100 %, препарат имеет линейную фармакокинетику, низкую вариабельность действия у разных пациентов и период полувыведения, равный 15–17 часам, что позволяет назначать препарат в виде однократной подкожной инъекции в фиксированной дозировке 2,5 мг.

Первоначально антикоагулянтная эффективность фондапаринукса была продемонстрирована в лечении и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов хирургического и терапевтического профиля с высоким риском тромбообразования. Впоследствии высокая эффективность и безопасность фондапаринукса была доказана и для всех видов острого коронарного синдрома, причём сравнение проводилось не только с НФГ, но и с «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии ОКС – эноксапарином. В таблице 1 приведена краткая характеристика основных исследований, посвящённых назначению фондапаринукса при лечении ОКС.

В первом из этих исследований, PENTUA, проводился поиск оптимального режима дозирования (исследовались дозы 2,5, 4, 8 и 12 мг) у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST. Препаратом сравнения был эноксапарин, который назначался в стандартной дозировке 1 мг/кг массы тела дважды в сутки. Согласно результатам исследования, дозозависимого эффекта у фондапаринукса не отмеча-

Рис. 1. Частота развития первичных точек к 9 дню лечения



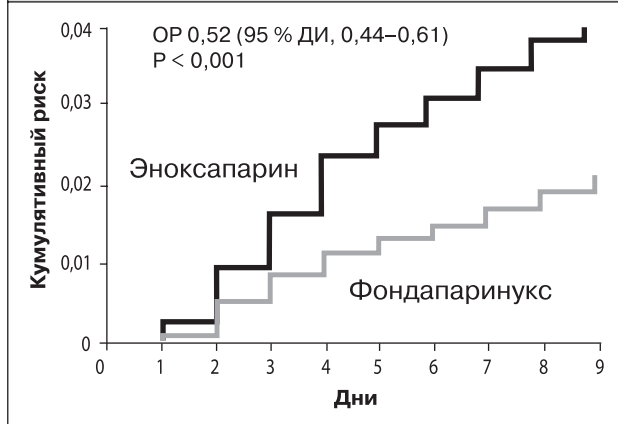
лось: самая низкая дозировка препарата обладала такой же эффективностью, как и самая высокая, и при этом превосходила эффективность эноксапарина: частота комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инфаркт миокарда и рецидив стенокардии в течение 9 дней лечения, составила 27,9 % на терапии фондапаринуксом и 35,7 % – эноксапарином. Различия, однако, оказались статистически недостоверными [19].

Исследование ASPIRE было посвящено сравнению эффективности фондапаринукса и НФГ у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Поводом для ЧКВ у 79 % пациентов послужил острый коронарный синдром, в абсолютном большинстве случаев представленный нестабильной стенокардией. Фондапаринукс назначался в виде внутривенной инъекции препарата в дозе 2,5 мг или 5 мг. Сопутствующая терапия включала в себя назначение ингибиторов ГР Пб/Ша (в 58 %), АСК (> 96 %) и клопидогреля (> 86 %). По завершению исследования в подгруппах фондапаринукса и НФГ не было отмечено достоверных различий как по частоте наступления геморрагических осложнений, так и по частоте неблагоприятных клинических событий, представленных комбинированной клинической точкой, включавшей смерть, инфаркт миокарда, срочную реваскуляризацию и необходимость экстренного использования ингибиторов ГР Пб/Ша (6 % в группе фондапаринукса и 6 % в группе НФГ, $p = 0,97$). Таким образом, в ходе этого исследования фондапаринукс продемонстрировал, по крайней мере, сопоставимую с НФГ эффективность и безопасность [20].

Однако фундаментальная доказательная база, убедительно продемонстрировавшая высокую эффективность и безопасность фондапаринукса по сравнению со стандартными антикоагулянтами, была получена лишь относительно недавно, в двух исследованиях программы OASIS [21, 22]. В обоих исследованиях оценивалось действие фондапаринукса в дозе 2,5 мг однократно в сутки, который назначался с целью профилактики смерти, инфаркта миокарда или повторного инфаркта у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (OASIS-5) и с целью профилактики смерти и повторного инфаркта у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (OASIS-6). В рамках данной статьи особый интерес представляет исследование OASIS-5 и его результаты.

OASIS-5 представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное испытание, в котором фондапаринукс сравнивался с эноксапарином у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. В исследование были включены

Рис. 2. Частота больших кровотечений к 9 дню лечения



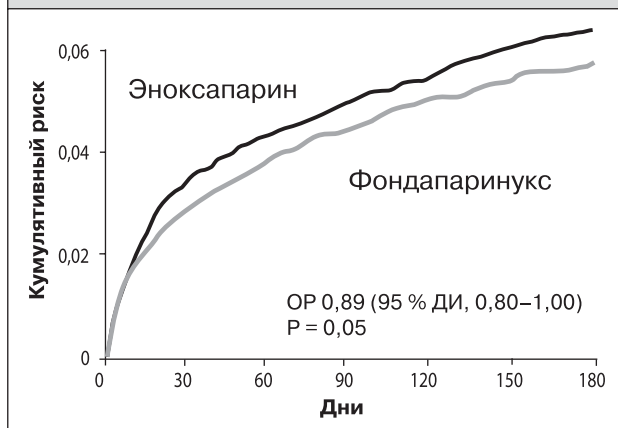
20 078 пациентов из 576 центров 41 страны. Пациенты рандомизировались на две подгруппы, первая из которых получала фондапаринукс в дозе 2,5 мг в сутки, вторая – эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки на протяжении, в среднем, шести дней. На девятый день оценивались смертность, количество инфарктов миокарда или рефрактерной ишемии (первичные конечные точки), а также количество больших кровотечений и комбинация этих факторов. Средний период наблюдения составил шесть месяцев.

По результатам исследования число пациентов, достигших первичных конечных точек, было сопоставимо в обеих подгруппах: 579 среди больных, получавших фондапаринукс, и 573 среди пациентов, получавших эноксапарин (5,8 против 5,7 % соответственно, ОП 1,01; 95 % ДИ – 0,9–1,13) (рис. 1). Частота больших кровотечений на 9-й день была достоверно ниже в подгруппе фондапаринукса – 217 против 412 (2,2 % против 4,1 %, ОП 0,52, $p < 0,001$) (рис. 2). Суммарное количество кровотечений и первичных конечных точек на 9-й день было ниже в подгруппе фондапаринукса – 737 против 905 в подгруппе эноксапарина (7,3 % против 9 %, $p < 0,001$). Использование фондапаринукса ассоциировалось с достоверным снижением смертности к 30-му дню (295 против 352 в подгруппе эноксапарина, $p < 0,02$) и к 180-му дню (574 против 638, $p = 0,05$) (рис. 3) [21].

Фондапаринукс и почечная недостаточность

Данные испытания OASIS-5 позволили оценить эффекты фондапаринукса у различных подгрупп пациентов и в т. ч. у больных с почечной недостаточностью. В октябре 2007 года было доложено о результатах анализа, сравнивающих профили эффективности и безопасности фондапаринукса и

Рис. 3. Смертность в течение 180 дней наблюдения



эноксапарина в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Пациенты, у которых был измерен уровень креатинина плазмы (19 979 чел.), были разделены на четыре подгруппы: 1-я подгруппа – СКФ < 58 мл/мин; 2-я подгруппа – СКФ 50–<71 мл/мин; 3-я подгруппа – СКФ 71–<86 мл/мин; 4-я подгруппа – СКФ > 86 мл/мин. За 9 суток частота первичной конечной точки в подгруппах была сопоставимой: 6,7 % в группе фондапаринукса против 7,4 % в группе эноксапарина (ОР – 0,90; 95 % ДИ 0,73–1,11), без достоверных межгрупповых различий. Однако отмечалась достоверная разница по частоте больших кровотечений в пользу фондапаринукса: 2,1 % против 4,1 % (ОР – 0,52; 95 % ДИ 0,44–0,61). При этом меньший риск кровотечений в группе фондапаринукса был отмечен в 1-й подгруппе (2,8 % против 6,4 %, ОР – 0,42; $p < 0,001$), но отчётливо прослеживался и в остальных подгруппах. Через 30 суток частота наступления первичной конечной точки в 1-й подгруппе составила 10,0 % в группе фондапаринукса против 12,2 % в группе эноксапарина (ОР – 0,81; 95 % ДИ 0,69–0,96). Смертность среди этих пациентов также была ниже при лечении фондапаринуксом: 4,8 % против 6,8 % на фоне лечения эноксапарином (ОР – 0,69; 95 % ДИ 0,55 – 0,87). Частота кровотечений за 30 и 180 суток в группе фондапаринукса оставалась ниже, чем в группе эноксапарина, с наибольшими различиями в 1-й подгруппе: ОР – 0,54 ($p < 0,001$) за 30 суток, ОР – 0,65 ($p < 0,001$) за 180 суток.

Таким образом, согласно проведённому анализу, в наибольшей степени преимущества фондапаринукса перед эноксапарином при лечении пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST отмечены у больных с почечной дисфункцией. По мнению авторов анализа, эти преимущества, в основном, характеризуются уменьшением числа больших кровотечений у таких пациентов на фоне лечения фондапаринуксом [22].

Фондапаринукс и гепарин-индуцированная тромбоцитопения

За все время использования фондапаринукса поступали лишь единичные сообщения о развитии ГИТ на фоне его приёма, хотя образование антител к комплексу «гепарин-тромбоцитарный фактор 4» регистрировалось значительно чаще [14, 23].

В ходе анализов *in vitro* не получено и убедительных доказательств перекрёстной реакции иммунизированной сыворотки и фондапаринукса [24]. Иммунологический аспект терапии фондапаринуксом на сегодняшний день изучен недостаточно, но имеющиеся данные пока позволяют говорить о низких антигенных свойствах фондапаринукса, если не об их отсутствии.

Фондапаринукс в контексте международных рекомендаций

Результаты исследования OASIS-5 оказались настолько значимыми, что были учтены при составлении многих рекомендаций по лечению ОКС без подъёма сегмента ST.

В частности, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по ОКС без подъёма сегмента ST 2007 года фондапаринукс считается препаратом выбора при отсутствии необходимости в экстренном ЧКВ (класс IA), при подозрении на ГИТ (класс IB), а также может являться препаратом выбора при наличии тяжёлой почечной недостаточности [13].

Согласно рекомендациям 2007 года по лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST Американского кардиологического общества и Американской ассоциации сердца, назначение фондапаринукса предписывается как при консервативной, так и при инвазивной стратегиях (класс IB), а при повышенном риске кровотечений данный препарат является препаратом выбора (класс IB) [25].

В наиболее поздних рекомендациях Американского торакального общества 2008 года назначение фондапаринукса при ОКС без подъёма ST является более предпочтительным, по сравнению с эноксапарином, при консервативной или отсроченной инвазивной тактике (класс IA) [26].

Ограничения использования фондапаринукса

Достоверные преимущества фондапаринукса над эноксапарином с точки зрения эффективности и безопасности были убедительно продемонстрированы при консервативной тактике лечения ОКС. Однако при проведении ЧКВ в исследовании OASIS-5 было отмечено более частое развитие тромбозов проводниковых катетеров. Этот побочный эффект был нивелирован при помощи дополнитель-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика венозных тромбозмобилических осложнений (ВТЭО) у больных, подвергающихся «большим» ортопедическим операциям нижних конечностей, таким как операции по замещению коленного сустава, операции по замещению тазобедренного сустава, при переломе костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику в послеоперационном периоде.

Профилактика ВТЭО у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости и имеющих риски тромбозмобилических осложнений. Профилактика ВТЭ у пациентов с высоким риском таких осложнений, которым показан длительный постельный режим в период острой фазы заболевания. Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозмобилии лёгочной артерии (ТЭЛА).

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии; инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих тромболитическую терапию, или пациентов, первоначально не получавших реперфузионной терапии.

АРИКСТРА (ГлаксосмитКляйн) Фондапаринукс натрия

Раствор для п/к введения (1 шприц) 2,5 мг

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ/ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ПОДЪЁМА СЕГМЕНТА ST

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента. Для минимизации риска кровотечения плановое ЧКВ должно проводиться по возможности не ранее чем через 24 часа после введения последней дозы фондапаринукса. Если ЧКВ проводится менее чем через 6 часов после введения последней дозы Арикстры, следует уменьшить дозу нефракционированных гепаринов (если применимо). Время возобновления введения Арикстры после удаления катетера должно определяться на основании клинического состояния пациента. В клинических исследованиях лечение фондапаринуксом возобновлялось не ранее чем через 2 часа после удаления катетера. У пациентов, подвергнутых аортокоронарному шунтированию (АКШ), при возможности фондапаринукс не назначают в течение 24 часов до операции и 48 часов после АКШ.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Побочное действие, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие – см. в инструкции по применению препарата.

Предсказуемый антикоагулянтный эффект



АРИКСТРА® фондапаринукс

лечение острого
коронарного
синдрома

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА / ARIXTRA

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

П №015462/01-12.03.07

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:

Арикстра

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

фондапаринукс натрия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

раствор для подкожного введения

СОСТАВ:

каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит:

- активное вещество: Фондапаринукс натрия 2,5 мг
- вспомогательные вещества: Натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций

ОПИСАНИЕ:

прозрачная бесцветная жидкость без видимых механических включений

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

антитромботическое средство.

(Антикоагулянт непрямой)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Механизм действия: Фондапаринукс является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха АТ III. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как:

- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получивших тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получивших реперфузионной терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому компоненту препарата
- активное, клинически значимое кровотечение
- острый бактериальный эндокардит
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжаться в течение 8 дней или до выписки пациента.

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднеплечевая и левая и правая заднеплечевая стенка живота. Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. Игла должна вводиться во всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между

большим и указательным пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Арикстра предназначена только для использования под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST). Вводится в катетер прямо или с разведением в небольших объемах с 0,9% раствором натрия хлорида (25 или 50 мл). Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. После инъекции катетер промыть достаточным количеством физиологического раствора для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться 1-2 минуты.

СРОК ГОДНОСТИ 2 года.

Не используйте препарат по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Информацию по фармакодинамике, другим показаниям, способу применения и дозам, применению с осторожностью, применению при беременности и кормлении грудью, применению у пожилых и детей, побочным эффектам, взаимодействиям, передозировке, особые указания смотрите в полной инструкции по медицинскому применению препарата Арикстра.

ного введения НФГ во время операции, но детальное изучение безопасности такой комбинации ещё не проводилось. По этой причине, согласно большинству рекомендаций, фондапаринукс не включён в предпочтительную схему антикоагулянтной терапии в том случае, если планируется неотложная интервенционная тактика лечения. Вопрос эффективности и безопасности комбинации его с НФГ или другими антитромботическими препаратами нуждается в дальнейшем исследовании.

Так же, как и в случае с эноксапарином, терапия фондапаринуксом должна быть прекращена при развитии тяжёлой почечной недостаточности и снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин.

Прямой ингибитор тромбина бивалирудин: ещё одна альтернатива традиционной антикоагулянтной терапии

Другим относительно новым препаратом, рекомендованным для лечения ОКС, является бивалирудин. Этот препарат представляет собой синтетический аналог гирудина, являющийся прямым ингибитором тромбина и действующий как на циркулирующий (свободный), так и на связанный с фибрином тромбин. Бивалирудин сохраняет активность под действием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, не присоединяется к белкам плазмы и потому обладает достаточно предсказуемым антикоагулянтным эффектом.

Результаты мета-анализа 5 исследований с использованием прямых ингибиторов тромбина свидетельствуют об их незначительном преимуществе по сравнению с НФГ по влиянию на прогноз больных с ОКС без подъёма ST (снижение относительного риска на 7 %) [13].

По данным крупных исследований [27–29], бивалирудин в комбинации с ингибитором GР IIb/IIIa обладает сопоставимой эффективностью, но большей безопасностью при проведении ЧКВ по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора GР IIb/IIIa, что выражается в снижении частоты больших интра- и послеоперационных кровотечений. Этот эффект прослеживается при лечении всех форм ОКС и стабильной ИБС и потому, согласно рекомендациям, бивалирудин, наряду с НФГ и эноксапарином, показан при выборе интервенционной тактики лечения.

Ещё одним достоинством бивалирудина является возможность его назначения пациентам с манифестирующей или имеющейся в анамнезе ГИТ, поскольку, как и фондапаринукс, он не имеет перекрёстной реакции с иммунизированной сывороткой и не индуцирует агрегацию тромбоцитов крови, полученной у пациентов с ГИТ. Данное свойство превращает бивалирудин в ещё один альтернативный антикоагулянтный препарат при наличии этого осложнения.

Бивалирудин в контексте международных рекомендаций

Согласно рекомендациям 2007 года по лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъёма сегмента ST Американского кардиологического общества и Американской ассоциации сердца, бивалирудин показан при ранней инвазивной тактике лечения (класс IB) и, напротив, его не следует применять при консервативной тактике, поскольку при неинвазивном лечении его использование не изучалось [25].

По рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъёма сегмента ST 2007 года, бивалирудин следует назначать в случае проведения ЧКВ, включая неотложные инвазивные вмешательства (класс IB). Так же, как и фондапаринукс, бивалирудин может быть назначен с целью предотвращения развития ГИТ (класс IB) [13].

Заключение

Понимание патогенетических механизмов развития ОКС и выделение основного звена – атеротромбоза – обусловило необходимость применения антитромботических препаратов при этой патологии. Активная терапия нефракционированным гепарином уже в 80-х годах прошлого столетия позволила значительно снизить летальность и частоту развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией, определив НФГ «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии при ОКС на долгие годы. Однако целый ряд ограничений и побочных эффектов, свойственных этому препарату и, в первую очередь, короткий период полувыведения и необходимость постоянной внутривенной инфузии с лабораторным контролем, низкая биодоступность и относительно высокая частота геморрагических осложнений способствовали появлению нового класса антикоагулянтов с меньшей молекулярной массой. НМГ обладают более высокой биодоступностью, значительно удобнее в клинической практике и в большинстве случаев не требуют контроля эффективности/безопасности. По результатам мета-анализа, эноксапарин обладает достоверно большей эффективностью по сравнению с НФГ по влиянию на прогноз больных с ОКС, и на рубеже столетий пальма первенства среди антикоагулянтов перешла именно к эноксапарину. Однако, как и НФГ, антикоагулянты с низкой молекулярной массой не лишены недостатков, обусловленных в основном множеством точек приложения в каскаде тромбообразования. Синтез препарата фондапаринукса, который способен ингибировать исключительно плазменный фактор Ха, ознаменовал собой новый этап в истории изучения антикоагулянтов при ОКС. Крупнейшее исследование OASIS-5 убедительно продемонстрировало преимущества эффективности и безопасности фондапаринукса над эноксапарином у больных с ОКС без подъёма ST. И в случае консервативной или отсроченной инвазивной тактик лечения подобных пациентов предпочтение должно быть отдано фондапаринуксу – новому «золотому стандарту» антикоагулянтной терапии ОКС.

Статья подготовлена при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн.

Литература

1. Cannon C.P., Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In Braunwald E., Zipes L., Libby P., Bonow R. (eds.) // Heart disease. Saunders company. 2005; 1243–1279.
2. Oler A., Whooley M. A. Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina meta-analysis // JAMA. 1996; 276: 811–815.
3. Cohen P.C., Parry A.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 Research Group // Circulation. 1994; 89: 81–88.
4. Wallentin L. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease // Lancet. 1990; 336: 827–830;
5. Theroux P., Quimet H., McCans J., Latour J.G., Joly P., Levy G., Pelletier E., Juneau M., Stasiak J., deGuise P., Pelletier G.B., Rinzler D., Waters D.D. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // N Engl J Med. 1988; 319: 1105–1111.
6. Petersen J.L., 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: 89–96.
7. Antman E., McCabe C., Gurfinkel E. 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: 1593–1601.
8. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. Assessment of the Treatment Effect of Enoxaparin for Unstable Angina/Non-Q-Wave Myocardial Infarction.

TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis // *Circulation*. 1999; 100: 1602–1608.

9. FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study // *Lancet*. 1999; 354: 701–707.

10. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease // *N Engl J Med*. 1997; 337: 447–452.

11. The FRAX.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of 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 Ischemic Syndrome) // *Eur Heart J*. 1999; 20: 1553–1562.

12. Eikelboom J.W., MBBS, MSc; Shamir R. Mehta M.D., MSc; Sonia S. Anand M.D., PhD; Changchun Xie, PhD; Keith A.A. Fox, MBChB; Salim Yusuf, MBBS, DPhil // *Circulation*. 2006; 114: 774–782.

13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of the non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–1660.

14. Gowthami M. Arepally, M.D., and Thomas L. Ortel, M.D., Ph.D. Heparin-Induced Thrombocytopenia // *N Engl J Med*. 2006; 355: 809–17.

15. Warkentin T.E., Levine M.N., 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.

16. Lee D.H., Warkentin T.E. Frequency of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). *Heparin-induced Thrombocytopenia*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001; 87–121.

17. Morris T.A., Castrejon S., Devendra G., Gamst A.C. No Difference in Risk for Thrombocytopenia During Treatment of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis With Either Low-Molecular-Weight Heparin or Unfractionated Heparin. A Metaanalysis // *Chest*. October 2007; 132: 1131–1139.

18. Nancy M. LaPointe A., Pharm D., Anita Y., Chen M.S. et al. Enoxaparin Dosing and Associated Risk of In-Hospital Bleeding and Death in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Arch Intern Med*. 2007; 167: 14: 1539–1544.

19. Simoons M.L., Inge W. G. Bobbink, 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: 2183–2190.

20. Mehta S.R., Steg P.G., Granger C.B. et al. Randomized, Blinded Trial Comparing Fondaparinux With Unfractionated Heparin in Patients Undergoing Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial // *Circulation* Mar. 2005; 22: 111:1390–1397.

21. Yusuf S., Phil. D., Mehta S., Chrolavicius S. et al. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS-5) // *N Engl J Med*. 2006; 354; 1464–6.

22. Fox K.A.A., Bassand J.-P., Mehta S.R. et al. on behalf of the OASIS 5 Investigators. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Ann Intern Med*. September 4, 2007; 147: 304–310.

23. Warkentin T.E., Maurer B.T., Aster R.H. Heparin-Induced Thrombocytopenia Associated with Fondaparinux // *N Engl J Med*. 2007; 356: 25 june: 21.

24. Savi P., Chong B.H., Greinacher A. et al. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin // *Blood*, 1 January 2005; 105: 1: 139–144.

25. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation*. 2007; 116; 148–304.

26. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008; 133: 71–109.

27. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. HORIZONS-AMI // *N Engl J Med*. 2008 May; 22: 358: 2218–30.

28. Kastrati A., Neumann F.-J., Mehilli J. et al. Bivalirudin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention // *N Engl J Med*. August 14, 2008; 359: 688–96.

29. Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A. et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes // *N Engl J Med*. Nov. 2006; 23: 355: 2203–16.