

# Острый коронарный синдром без подъёмов сегмента ST на ЭКГ: основания для использования фондапаринукса в рамках инвазивной стратегии лечения

О.В. Аверков

Российский университет дружбы народов,  
Москва

Антикоагулянтная терапия, независимо от избранной стратегии ведения (инвазивной или консервативной), является обязательным элементом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1, 2]. У больных с ОКС без подъёмов сегмента ST (с высоким и умеренным риском ишемических событий) инвазивная стратегия имеет определённые преимущества перед консервативной [3, 4]. В регистровых исследованиях, даже в странах с очень развитой и отлаженной системой инвазивного обследования и лечения больных с ИБС, внутрикоронарные вмешательства, составляющие основу инвазивного лечения, используются лишь у половины больных с ОКС без подъёмов сегмента ST [5, 6]. В реальной клинической практике частота применения подобных вмешательств с учётом больных, изначально отнесённых к консервативному ведению (старческий возраст, тяжёлые сопутствующие заболевания, предпочтения больного), не превышает 30 %. Как правило, в момент первого контакта с больным с ОКС в большинстве случаев нет определённости с перспективой выполнения ЧКВ (особенно до выполнения ангиографии). При этом ожидается, что антикоагулянтная терапия, проводить которую следует именно с этого момента практически всем больным, будет эффективной и безопасной.

## Антикоагулянты, используемые при ОКС без подъёмов сегмента ST и их применение при инвазивной стратегии

Нефракционированный гепарин (НФГ) многие годы считается препаратом выбора для лечения больных ОКС без подъёмов сегмента ST. Но его применение требует непрерывной внутривенной инфузии и может вызывать тромбоцитопению. Кроме того, вариабельность его антикоагулянтного действия (у одного больного и между больными) требует регулярного изменения дозы препарата в зависимости от результатов обязательного коагулологического контроля – значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Считается, что НФГ достаточно удобен при применении в ангиографической лаборатории: он используется в виде однократного болюса, дей-

ствие его отслеживается по влиянию на активированное время свёртывания (АВС) и при необходимости может быть легко прекращено внутривенным введением протамин сульфата. Тем не менее, НФГ далек от требований к идеальному препарату для поголового применения у больных с ОКС.

Показано, что *низкомолекулярный гепарин* эноксапарин оказался лучше НФГ при их прямом сравнении у больных с ОКС без подъёмов сегмента ST, получавших преимущественно консервативное лечение [7, 8]. В исследовании SYNERGY у больных, леченных исключительно с применением инвазивной стратегии, его использование не имело преимуществ перед внутривенным введением НФГ и сопровождалось более высоким риском геморрагических осложнений [9, 10].

**Фондапаринукс (Арикстра/Arixtra)** – первый селективный ингибитор Ха-фактора, одобренный для применения у больных как с ОКС без подъёмов сегмента ST, так и с ОКС с подъёмами сегмента ST [11]. В исследовании OASIS-5 при сравнении эффективности он был не хуже эноксапарина на ранних сроках их применения и обеспечивал снижение риска смерти и ишемических событий (в сравнении с эноксапарином) через 30 дней и 6 месяцев наблюдения. Снизив риск крупных кровотечений практически вдвое, он оказался существенно безопаснее, чем эноксапарин. Абсолютное большинство больных-участников OASIS-5 (> 140 000 из 20 078) получали лечение, основанное на инвазивной стратегии, и около половины из них были подвергнуты ЧКВ.

## Результаты лечения у больных ОКС без подъёмов сегмента ST, подвергнутых ЧКВ: очевидное суммарное преимущество фондапаринукса

Как сказано выше, из 20 078 больных, включённых в OASIS-5, 14 206 были подвергнуты ангиографическому исследованию, из них 12 715 в период активного применения сравниваемых антикоагулянтов (эноксапарина и фондапаринукса). У 8919 больных коронарография была выполнена в первые 72 часа после рандомизации. 6238 больных были подвергнуты ЧКВ на фоне активного применения сравниваемых антикоагулянтов, у 2834 больных эта процедура была выполнена в первые 24 часа после рандомизации [12]. Частота и сроки применения коронароангиографии и ЧКВ в OASIS-5 очень близки к зарегистрированным в регистре Euro Heart survey [5]. Эти данные указывают на то, что состав больных и подходы к их лечению были близки к таковым в реальной клинической практике. В популяции включённых в исследование преобладали больные с высоким и промежуточным риском ишемических событий, требующим, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, применения ранней инвазивной стратегии [1].

Фондапаринукс и эноксапарин применялись подкожно в среднем 2,4 и 2,6 дней соответственно. Медиана длительности применения антикоагулянтов у больных, подвергнутых ЧКВ, составила 2,5 дня. Применение исследуемых средств прекращалось в случае клинической стабилизации, процедуры реваскуляризации или выписки. В целом около 99 % больных получали аспирин и 92 % антитромбоцитарный препарат из группы тииенопиридинов.

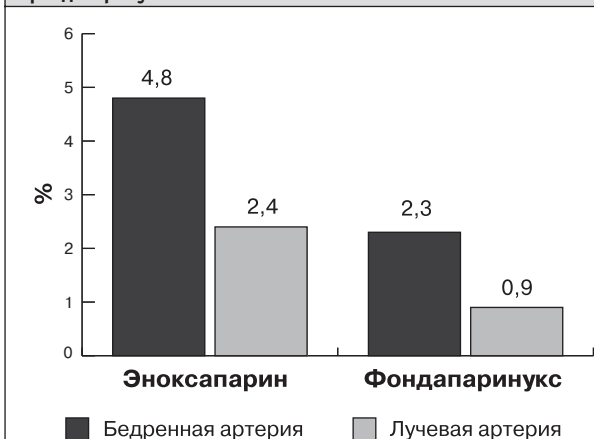
К 9-у дню после рандомизации смерть или инфаркт миокарда, или инсульт у больных, подвергнутых ЧКВ в исследовании OASIS-5, происходили с одинаковой частотой в группах фондапаринукса и эноксапарина (табл. 1). При отдельной оценке частоты этих событий она также была одинаковой. В противоположность сходной частоте ишемических событий частота крупных геморрагических осложнений при применении фондапаринук-

Таблица 1. Клинические исходы у больных, подвергнутых ЧКВ в рамках исследования OASIS-5 [13]

| Все больные, подвергнутые ЧКВ                        |                          |                        |                            |         |
|------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|---------|
| Ишемические события                                  | Фондапаринукс (n = 3105) | Эноксапарин (n = 3072) | Отношение рисков (95 % ДИ) | p       |
| Смерть, ИМ, инсульт, крупные кровотечения            | 8,2 %                    | 10,4 %                 | 0,78 (0,67-0,93)           | 0,004   |
| Смерть, ИМ, инсульт                                  | 6,3 %                    | 6,2 %                  | 1,03 (0,84-1,25)           | 0,79    |
| Крупные кровотечения                                 | 2,4 %                    | 5,1 %                  | 0,46 (0,35-0,61)           | < 0,001 |
| Ранняя ЧКВ ( в пределах 24 часов после рандомизации) |                          |                        |                            |         |
|                                                      | Фондапаринукс (n = 1414) | Эноксапарин (n = 1420) | Отношение рисков (95 % ДИ) | p       |
| Смерть, ИМ, инсульт, крупные кровотечения            | 7,3 %                    | 9,5 %                  | 0,76 (0,59-0,98)           | 0,035   |
| Смерть, ИМ, инсульт                                  | 5,3 %                    | 5,4 %                  | 0,98 (0,71-1,34)           | 0,89    |
| Крупные кровотечения                                 | 2,3 %                    | 4,9 %                  | 0,46 (0,35-0,61)           | < 0,001 |

Примечание. ЧКВ – чрескожные вмешательства, ИМ – инфаркт миокарда, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок. Ангиографический доступ при применении эноксапарина и фондапаринукса



Примечание. Во время ЧКВ использован доступ через бедренную и лучевую артерии

са была на 54 % ниже ( $p < 0,001$ ), сходное снижение риска отмечено и для мелких кровотечений. При сравнении двух препаратов, учитывавшем смерти, инфаркты миокарда, инсульты и крупные геморрагические осложнения, суммарная частота этих событий оказалась существенно ниже в группе фондапаринукса ( $p = 0,004$ ).

В исследовании OASIS-5 допускалось возобновление исследуемого препарата после процедуры ЧКВ и если это происходило, то риск крупных кровотечений не увеличивался. Тем не менее, частота этих осложнений при применении фондапаринукса была явно ниже. Это происходило как в случае возобновления сравниваемых антикоагулянтов после ЧКВ (1,9 % против 4,4 % соответственно, отношение рисков с 95 % доверительным интервалом – 0,42 (0,29–0,6),  $p < 0,001$ ), так и в случае отказа от продолжения их применения после ЧКВ (3,7 % против 6,6 % соответственно, отношение рисков с 95 % доверительным интервалом – 0,55 (0,35–0,84),  $p < 0,001$ ).

Снижение риска кровотечений при применении фондапаринукса (в сравнении с эноксапарином) было отмечено во всех возрастных группах. Оно было более выраженным в группе больных старше 65 лет (отношение рисков с 95 % довери-

тельным интервалом – 0,49 (0,37–0,66),  $p < 0,001$ ), чем в группе больных, не достигших этого возраста (отношение рисков с 95 % доверительным интервалом – 0,58 (0,34–0,99),  $p < 0,047$ ).

По снижению риска геморрагических осложнений фондапаринукс превосходил эноксапарин в подгруппах больных получавших и не получавших тиагопиридины и блокаторы гликопротеиновых  $P2b/P3a$  рецепторов тромбоцитов.

Ангиографический доступ через лучевую артерию, в сравнении с традиционным доступом через бедренную артерию в данном исследовании, обеспечивал существенное снижение риска крупных кровотечений (1,6 против 3,5 % соответственно,  $p < 0,003$ ). Но использование фондапаринукса снижало риск этих кровотечений независимо от выбранного доступа (рисунок) [13].

Более того, преимущество фондапаринукса перед эноксапарином (с учётом суммы ишемических и крупных геморрагических событий) сохранялось к 30 и 180 дням наблюдения, подчеркивая долгосрочное значение снижения риска геморрагических осложнений.

#### Фондапаринукс при очень ранних ЧКВ

Согласующиеся с вышеперечисленным результаты были получены и в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ в пределах 24 часов после рандомизации (см. табл. 1). К 9-у дню смерть, инфаркт миокарда или инсульт в сравниваемых подгруппах случались со сходной частотой в группах больных, получавших фондапаринукс и эноксапарин, но при этом у больных из группы фондапаринукса частота крупных геморрагических осложнений была на 52 % ниже ( $p < 0,001$ ). Это снижение привело к тому, что суммарное преимущество фондапаринукса (с учётом ишемических и геморрагических событий) было также статистически значимым ( $p = 0,035$ ).

#### Быстрое проявление преимуществ фондапаринукса в отношении геморрагических событий

Преимущество фондапаринукса по безопасности, проявившееся в снижении риска кровотечений, оказалось заметным уже в день рандомизации (т. е. с первых часов после применения первой дозы сравниваемых средств), указывая на то, что даже в случае очень непродолжительного при-

Таблица 2. Частота крупных кровотечений по дням, начиная с дня рандомизации у больных, подвергнутых ЧКВ в исследовании OASIS-5 [13]

| Дни после рандомизации | Фондапаринукс (n = 3105) | Эноксапарин (n = 3072) | Относительный риск | P       |
|------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|---------|
| Тот же день            | 0,2 %                    | 0,5 %                  | 0,35               | 0,037   |
| 1                      | 0,7 %                    | 1,7 %                  | 0,40               | < 0,001 |
| 2                      | 1,1 %                    | 2,8 %                  | 0,40               | < 0,001 |
| 3                      | 1,4 %                    | 3,6 %                  | 0,40               | < 0,001 |
| 4                      | 1,7 %                    | 4,0 %                  | 0,42               | < 0,001 |
| 5                      | 1,8 %                    | 4,3 %                  | 0,42               | < 0,001 |
| 6                      | 2,0 %                    | 4,7 %                  | 0,42               | < 0,001 |
| 7                      | 2,2 %                    | 5,0 %                  | 0,43               | < 0,001 |
| 8                      | 2,4 %                    | 5,0 %                  | 0,45               | < 0,001 |

менения, фондапаринукс более безопасен, чем эноксапарин (табл. 2). В последующее дни частота возникновения крупных кровотечений в группе фондапаринукса была существенно ниже.

### Минимизация риска тромбоза катетера с помощью дополнительного введения НФГ

Согласно начальному плану исследования OASIS-5, больные, рандомизированные к лечению фондапаринуксом, подвергались ЧКВ без дополнительного введения НФГ. В противоположность этому, в группе эноксапарина, если ЧКВ выполнялось позднее 6-ти часов после последней инъекции исследуемого препарата, протокол исследования требовал дополнительного применения НФГ. Если процедура выполнялась в пределах 6 часов после инъекции эноксапарина дополнительного введения какого-либо антикоагулянта не требовалось. Подобный подход в группе эноксапарина был продиктован тем, что эноксапарин не одобрен для использования при ЧКВ, так как до настоящего времени ни один антикоагулянт, применённый в связи с ЧКВ, не превзошёл НФГ по эффективности. Более того, ни европейские, ни американские рекомендации по ЧКВ не предусматривают применения эноксапарина при ЧКВ [14]. Именно из-за этого у больных, попавших в группу эноксапарина в исследовании OASIS-5, в случае выполнения ЧКВ вводился НФГ в дозе 100 ЕД/кг, если больной не получал препаратов из группы блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и значительно меньшая доза НФГ (65 ЕД/кг), если ЧКВ выполнялось на фоне инфузии блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Оказалось, что добавление НФГ к эноксапарину спустя 6 часов после инъекции последнего сни-

жало риск окклюзии/угрозы окклюзии сосуда в сравнении с больными, получавшими только эноксапарин (4,3 % при применении эноксапарина с добавлением НФГ и 6,2 % – при применении только эноксапарина,  $p = 0,026$ ). Одновременно выяснилось, что присоединение НФГ к эноксапарину в связи с ЧКВ не приводило к увеличению риска крупных геморрагических осложнений.

В период выполнения исследования OASIS-5 у очень небольшого числа больных сообщалось о случаях тромбоза катетеров, используемых во время ангиографии и ЧКВ. Для снижения числа таких осложнений Операционный комитет исследования (без информации о частоте этих тромбозов в рандомизированных группах) напомнил исследовательским центрам о возможности дополнительного открытого (вне рандомизации) использования НФГ до ЧКВ в дополнение к сравниваемым антикоагулянтам. Более того, для систематизированного учёта тромбозов катетера карты больных были дополнены разделами для регистрации случаев тромбоза катетеров и открытого применения НФГ в связи с ЧКВ. Эти данные были получены у последних 1758 больных исследования OASIS-5, подвергнутых ЧКВ. Таким образом, это исследование стало первым рандомизированным исследованием в котором специально учитывались случаи тромбоза катетера.

В целом, тромбоз катетера развивался крайне редко в обеих группах (несопоставимо с частотой крупных геморрагических осложнений), но в группе фондапаринукса это осложнение встречалось достоверно чаще, чем в группе эноксапарина. Ранее выполненные исследования показали, что тромбоз катетера может развиваться у больных, получающих низкомолекулярный гепарин, в том чис-

## 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 непрямого)

**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 продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента.

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднебоковая и левая и правая заднебоковая 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.

Дата изготовления материала: июнь 2008 года

За дополнительной информацией можно обращаться в ЗАО «ГлаксОСмитКляйн Трейдинг» по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес-Парк «Крылатские Холмы». Тел./факс: 777-89-00/01

**gsk**  
GlaxoSmithKline



ле и эноксапарин [15–17]. В последующем в исследовании OASIS-5 в группе фондапаринукса вероятность возникновения тромбоза катетера была практически сведена на нет дополнительным введением НФГ в средней дозе 47 ЕД/кг. Тромбоз катетера после внесения поправок в протокол исследования произошел у 10 больных из группы фондапаринукса, девять из них не получили НФГ перед ЧКВ, а в единственном случае, когда тромбоз развился несмотря на введение НФГ, последний был применен в «символической» дозе 570 ЕД (около 5 ЕД/кг). Важно, что добавление болюса НФГ в этой группе не увеличило риск крупных кровотечений (частота их составила 1,3 % при добавлении НФГ к фондапаринуксу и 3,3 % без добавления НФГ к фондапаринуксу), следовательно, не повлияло и на преимущество фондапаринукса перед эноксапарином в части безопасности лечения.

Анализ результатов OASIS-5 у больных подвергнутых ЧКВ выявил преимущество фондапаринукса перед эноксапарином при сравнении различных сумм событий (местные осложнения ЧКВ + крупные сердечные события, местные осложнения ЧКВ + крупные кровотечения).

Данные исследования OASIS-6, выполненного у больных ОКС с подъемами сегмента ST на ЭКГ, в какой-то степени подтвердили возможность предотвращения тромбоза катетера без существенного увеличения риска кровотечений с помощью дополнительного введения НФГ у больных, подвергнутых ЧКВ [18]. 250 больных, леченных с помощью фондапаринукса и 239 больных, получавших плацебо или НФГ до ЧКВ, получили НФГ перед ЧКВ (процедура не была первичной, в анализ включались только случаи плановой ЧКВ, ЧКВ в связи с рецидивом ишемии и так называемой «спасительной» ЧКВ). Не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза катетера в обеих группах, а частота ишемических событий (смерть/инфаркт миокарда/инсульт) составила 14,3 и 16 % в группах фондапаринукса и контроля соответственно. Частота крупных кровотечений составила соответственно 2,4 и 3,3 %. Эти результаты согласуются с данными, полученными при выполнении ЧКВ у больных в исследовании OASIS-5, и подтверждают положение о целесообразности рекомендовать перед ЧКВ внутривенное введение НФГ в дозе от 50 до 100 ЕД/кг у больных, получающих фондапаринукс в рамках лечения

ОКС для сведения к минимуму риска тромбоза катетера без негативного влияния на совокупную клиническую эффективность фондапаринукса. При объединённом анализе больных, подвергнутых ЧКВ в исследованиях OASIS-5 и OASIS-6, фондапаринукс был сопоставим с НФГ и эноксапарином по частоте развития ишемических событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт – 8 % в каждой из групп), но существенно снижал риск крупных кровотечений (2,9 против 5,5 %, отношение рисков 0,52,  $p < 0,0001$ ). В результате снижения риска геморрагических осложнений фондапаринукс имел преимущество перед препаратом сравнения по суммарной эффективности, учитывавшей ишемические и геморрагические события (9 % в группе фондапаринукса и 11,8 % в группе сравнения, отношение рисков – 0,75,  $p = 0,01$ ) [19].

Проблема риска тромбоза на сегодняшний день решается достаточно просто. Если ЧКВ выполняется у больного ОКС, получающего фондапаринукс в качестве начального антикоагулянта, для уменьшения риска тромбоза катетера рекомендуется дополнительное внутривенное однократное болюсное введение НФГ в дозе 50–100 ЕД/кг.

### Как на практике реализовать возможность выполнения ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом у больных ОКС

В последних рекомендательных документах по ведению больных с ОКС без подъёмов сегмента ST Американской Коллегии Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца и Европейского кардиологического общества фондапаринукс представлен с наивысшим (первым) классом рекомендаций у больных, получающих лечение с применением инвазивной стратегии [1, 2].

Но у больных, требующих первичной ЧКВ в связи с ОКС с подъёмами сегмента ST и в случае неотложной ЧКВ (в пределах минут-часов), как и у больных с ОКС без подъёмов сегмента ST, требующих неотложной ЧКВ в связи с тяжёлыми осложнениями (шок, отёк лёгких, желудочковые аритмии), в качестве начального антикоагулянта следует использовать НФГ. Все остальные больные ОКС без подъёмов сегмента ST, у которых решение о выборе стратегии (инвазивной или консервативной) ещё не принято, могут получать начальное лечение фондапаринуксом в дозе 2,5 мг подкожно 1 раз в день.

#### Информация о препарате

АРИКСТРА (ГлаксосмитКляйн)

Фондапаринукс натрия

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

#### ПОКАЗАНИЯ

Профилактика венозных тромбозмболических 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 тромбозмболических 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 тромбозмболии 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.

#### 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.

## Выполнение ЧКВ на фоне применения фондапаринукса

В случае, когда больной испытывает продолжающуюся боль или имеет признаки гемодинамической и электрической нестабильности, нет необходимости откладывать процедуру, и в рамках выполнения ранней ЧКВ больной должен быть транспортирован в ангиографическую лабораторию. Там следует назначить НФГ в стандартной дозе (50–100 ЕД/кг). Если больной изначально стабилизирован, катетеризация может быть отложена, а в случае её отсроченного выполнения стандартная доза НФГ (50–100 ЕД/л) в виде болюса должна быть назначена непосредственно перед процедурой ЧКВ. Доза в 50 ЕД/кг предпочтительна у больных одновременно получающих блокаторы гликопротеиновых П<sub>2</sub>б/Ша рецепторов тромбоцитов. Последние, в случае применения их у больных, леченных фондапаринуксом, следует использовать по стандартным показаниям и в обычных дозах. Таким образом, для интервенционных кардиологов, привыкших к применению НФГ в связи с ЧКВ, добавление НФГ к фондапаринуксу ничего не меняет в их рутинной практике. Альтернативой НФГ может оказаться бивалирудин (он позволяет отказаться и от НФГ и от блокаторов гликопротеиновых П<sub>2</sub>б/Ша рецепторов), но этот препарат пока недоступен в России, а использование бивалирудина в дополнение к фондапаринуксу только изучается.

## Процедуры извлечения катетера

Если используется герметичное устройство для установки катетера, как и в случае с применением доступа через лучевую артерию, интродюсер должен извлекаться немедленно. Если используется негерметичное устройство, извлечение интродюсера следует отложить как минимум на 6 часов после последней подкожной инъекции фондапаринукса. Как и при применении любых других антикоагулянтов, назначение фондапаринукса может быть прекращено в пределах 24 часов после процедуры, но может продолжаться на усмотрение врача. Если введение фондапаринукса после ЧКВ возобновляется, ближайшая после ЧКВ инъекция должна быть выполнена не ранее чем через 2 часа после извлечения интродюсера с сохранением 24-часовых интервалов между инъекциями фондапаринукса. Если по результатам ангиографии принимается решение о выполнении шунтирующей операции на коронарных артериях, рекомендуется прекратить применение фондапаринукса за 24 часа до операции.

## Заключение

Фондапаринукс (Арикстра/Arixtra) – первый селективный ингибитор фактора Ха, одобренный для применения у больных ОКС без подъёмов сегмента ST (исключая больных, у которых ЧКВ в связи с тяжестью течения требуется выполнить неотложно – в пределах двух часов после начала симптомов) и ОКС с подъёмами сегмента ST (леченных тромболитиком или не получивших реперфузионной терапии). Польза от применения фондапаринукса была показана у больных ОКС без подъёмов сегмента ST, подвергнутых сравнительно ранней ЧКВ (в пределах 24 часов после поступления) и у больных ОКС с подъёмами сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, отличной от первичной.

На практике фондапаринукс предельно прост в применении (2,5 мг один раз в день у всех больных) и использовать его гораздо легче, чем НФГ и эноксапарин (не требуется индивидуальное дозирование). Отсутствие необходимости в подборе дозы существенно уменьшает риск ошибки дозирования, описанный при применении других анти-

коагулянтов и способный привести к увеличению риска кровотечений геморрагических событий и даже смерти [20]. Фондапаринукс является новым стандартом антикоагулянтной терапии, способным привести к снижению кровотечений и улучшению прогноза в целом у больных ОКС, леченных с применением инвазивного и неинвазивного подхода. Данные доказательной базы этого антикоагулянта не дают оснований для отказа от его применения у больных ОКС без подъёмов сегмента ST с ближайшей перспективой инвазивного обследования и лечения.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании GlaxoSmithKline.

## Литература

1. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598–1660.
2. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // *Circulation*. 2007; 116: e148–e304.
3. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A., Wallentin L., Boden W.E., Spacek R., Widimsky P., McCullough P.A., Hunt D., Braunwald E., Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials // *JAMA*. 2005; 293: 2908–2917.
4. Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N., Bhatt D.L. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials // *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1319–1325.
5. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatow G., Gitt A., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Werf Van de F., Wallentin L., Behar S., Euro Heart Survey Investigators/ The second Euro Heart survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // *Eur Heart J*. 2006; 27: 2285–2293.
6. Mehta R.H., Roe M.T., Chen A.Y., Lytle B.L., Pollack C.V. Jr., Brindis R.G., Smith S.C. Jr., Harrington R.A., Fintel D., Fraulo E.S., Califf R.M., Gibler W.B., Ohman E.M., Peterson E.D. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative // *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2027–2034.
7. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P., Turpie A.G., Frommel G.J., Goodman S., Langer A., Califf R.M., Fox K.A., Premeureur J., Bignonzi F. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease // *N Engl J Med*. 1997; 337: 447–452.
8. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. for the TIMI 11B Investigators. 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.
9. The SYNERGY Trial Investigators. 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.
10. Mahaffey K.W., Cohen M., Garg J., Antman E., Kleiman N.S., Goodman S.G., Berdan L.G., Reist C.J., Langer A., White H.D., Aylward P.E., Col J.J., Ferguson J.J. 3rd, Califf R.M., SYNERGY Trial Investigators. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin. Outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial // *JAMA*. 2005; 294: 2594–2600.
11. Product information of fondaparinux. [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/H-403-Pl-en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/arixtra/H-403-Pl-en.pdf)
12. Metha S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., Bassand J.P., Wallentin L., Faxon D.P., Peters R.J., Budaj A., Afzal R., Chrolavicius S., Fox K.A.A., Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from OASIS-5 trial // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1742–1751.
13. Hamon M., Mehta S.R., Steg G., Faxon D., Kerkar P., Rupprecht H., Tanquay J., Afzal R., Yusuf S. Major bleeding in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced by fondaparinux, even in the context of trans-radial coronary intervention: insights from OASIS-5 trial (ABSTRACT 2654) // *Circulation*. 2006; 114: II-552.
14. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions //

European Heart Journal. 2005; 26, 804–847.

15. Kereiakes D.J., Kleiman N.S., Fry E., Mwawasi G., Lengerich R., Maresh K., Burket M.L., Aquilina J.W., DeLoof M., Broderick T.M., Shimshak T.M. Daltaparin in combination with abciximab during percutaneous coronary intervention // AM Heart J. 2001; 141: 348–352.

16. Buller C.E., Pate G.E., Armstrong P.W., O'Neill B.J., Webb J.G., Gallo R., Welsh R.C. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment // Can J Cardiol. 2006; 22: 511–515.

17. Madan M., Radhakrishnan S., Reis M., Paradiso-Hardy F.L., Godin-Edgcombe M., Sparling C., Phillips A.M., Shanmugasagaram S., Fort S., Naqvi S.Z., Cohen E.A. Comparison of enoxaparin versus heparin during elective percutaneous coronary intervention performed with either eptifibatide or tirofiban (the ACTION trial) // Am J Cardiol. 2005; 95: 1295–1301.

18. Yusuf S., Mehta R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A., OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial // JAMA. 2006; 295: 1519–1530.

19. Mehta S.R., on behalf of the OASIS-5, 6 Steering Committee. Benefit of fondaparinux on mortality, ischemic events and bleeding across the entire spectrum of acute coronary syndromes: results of the combined analysis of OASIS-5 and OASIS-6. Presented at the European Society of Cardiology and World Congress of Cardiology. Hotline Session, 9 April 2006.

20. Mehta S.R., on behalf of the OASIS-5, 6 Steering Committee. Benefit of fondaparinux on mortality, ischemic events and bleeding across the entire spectrum of acute coronary syndromes: results of the combined analysis of OASIS-5 and OASIS-6. Presented at the European Society of Cardiology and World Congress of Cardiology. Hotline Session, 9 April 2006.

5–7 ноября 2008 года

Москва, проспект Вернадского, 84



НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС  
ТЕРАПЕВТОВ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Российское научное медицинское общество терапевтов  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Всероссийское общество неврологов  
Научное общество гастроэнтерологов России  
Российское общество клинических исследователей  
Национальное научно-практическое общество  
скорой медицинской помощи  
Российский государственный медицинский университет



# ТРЕТИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

## «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации»

### Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1, НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 518-26-70  
электронная почта congress@nc-i.ru  
сайт www.nc-i.ru

### Выставка:

НП «Дирекция  
«Национального конгресса терапевтов»  
телефон (495) 786-25-57  
электронная почта congress@nc-i.ru  
Смирнов Дмитрий Анатольевич

### Основные вопросы научной программы:

- Современные методы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней
- Особенности ведения больных пожилого и старческого возраста
- Коморбидные состояния в практике терапевта
- Роль терапевта в профилактике и лечении неврологической патологии

В рамках Конгресса пройдут семинары, мастер-классы, школы по темам:

- Дифференциальная диагностика абдоминальных синдромов
- Диагностика, профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений
- Скорая и неотложная помощь при коматозных состояниях

### Генеральные информационные партнеры:

ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК

### Информационные спонсоры:

РМЖ  
РУССКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

Доктор.Ру  
МЕДИЦИНСКИЙ ПОРТАЛ

rlsnet.ru

КАНАЛ  
ЗНАНИЯ  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

Лечащий Врач

ВЕСТНИК  
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ЖУРНАЛ  
СТРАХОВЩИКА

Ученые  
ВОПРОСЫ  
ПРАКТИЧЕСКОГО  
ВРАЧА

CONSILIUM  
MEDICUM

Терапевт

КЛИНИЦИСТ

МОСКОВСКИЕ  
Аптеки

Поликариника