

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST: КАКОЙ ПРЕПАРАТ ВЫБРАТЬ?

А.Л. Комаров, Е.П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

**Антикоагулянты в лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: какой препарат выбрать?**

А.Л. Комаров, Е.П. Панченко

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий, Москва

Освещается проблема выбора антикоагулянтов при остром коронарном синдроме (ОКС). Приводятся результаты основных исследований по применению низкомолекулярных гепаринов при данном патологическом состоянии, а также рекомендации экспертов Европейского кардиологического общества и Американской ассоциации сердца. Помимо препаратов гепарина рассматриваются особенности использования при ОКС и других групп препаратов (ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора Ха).

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины.

**РФК 2008;2:66-75**

**Anticoagulants in therapy of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation: which drug to be chosen?**

A.L. Komarov, E.P. Panchenko

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

Problem of anticoagulant choice in patients with acute coronary syndrome (ACS) is discussed. Results of the main trials on low-molecular heparin therapy in patients with ACS as well as recommendations of European cardiology society and American heart association are presented. Peculiarities of other therapies (thrombin inhibitors, Xa-factor inhibitors) in ACS are surveyed.

**Key words:** acute coronary syndrome, anticoagulants, low-molecular heparins.

**Rational Pharmacother. Card. 2008;2:66-75**

Острые коронарные синдромы (ОКС) с подъемом или без подъема сегмента ST на ЭКГ являются одной из главных причин госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире [1]. Доказано, что ОКС имеют общий морфологический субстрат в виде эрозий или разрывов атеросклеротической бляшки, которые покрыты тромбом различных размеров (от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии) [2].

ОКС требуют воздействия на каскад коагуляции с целью ингибирования образования или инактивации ключевого фермента свёртывания крови – тромбина. Арсенал антикоагулянтных средств (антитромбинов), применявшихся в раннем периоде ОКС без подъема сегмента ST, представлен нефракционированным гепарином и его низкомолекулярными фракциями, прямыми ингибиторами тромбина, а также селективными ингибиторами Ха фактора.

## Эра антикоагулянтов

Из антитромбинов наиболее изучен нефракционированный гепарин (НФГ), представляющий собой гетерогенную смесь гликозаминогликанов, антикоагулянтные свойства которых были открыты почти 90 лет назад [3]. Гепарин является непрямым ингибитором тромбина, так как для осуществления антикоагулянтного действия ему необходим кофактор – антитромбин

(АТ) III. Комплекс гепарин-АТ III инактивирует несколько факторов свертывания: тромбин (II), Ха, XIIa, XIa, IXa [4].

В/в инфузия НФГ в дополнение к аспирину у больных ОКС без подъёма ST получила широкое распространение с 90-х годов прошлого столетия, после опубликования результатов метаанализов.

Cohen с соавт. [5] объединили результаты трех рандомизированных исследований, в которых оценивались исходы лечения НФГ за первые 5 дней. Метаанализ показал, что добавление внутривенного гепарина к терапии аспирином было высокоэффективным и снижало риск развития смерти и инфаркта миокарда (ИМ) на 56% ( $p=0,03$ ).

В шести исследованиях, включенных в метаанализ, проведенный Oler и соавт. [6], период наблюдения за больными был более длительным - от 2 до 12 нед, а эффективность НФГ оказалась почти в два раза меньшей: снижение суммарного риска развития ИМ и смерти составило только 33% ( $p=0,06$ ), что может быть объяснено реактивацией процессов тромбообразования после прекращения введения НФГ (феномен отмены).

Следует особо подчеркнуть, что достижение терапевтического эффекта НФГ при ОКС возможно только при внутривенном введении, поскольку биодоступность препарата при подкожных инъекциях не превышает 30%.

Рекомендации по применению НФГ [7-9] представлены в табл. 1. Скорость инфузии НФГ контролируется активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), значения которого должны в 1,5-2 раза превышать верхнюю границу нормы для лаборатории конкретного лечебного учреждения. Определять АЧТВ следует через 6 ч после начала введения или изменения дозы НФГ. Коррекция скорости инфузии НФГ в зависимости от достигнутого показателя АЧТВ осуществляется с помощью различных номограмм [4]. Если АЧТВ находится в целевом диапазоне при двух последовательных измерениях, то его определения можно выполнять через каждые 24 ч. Оптимальная продолжительность терапии НФГ не определена. В крупных рандомизированных исследованиях она составляла от 2 до 5 дней.

К сожалению, в реальной клинической практике терапевтический уровень АЧТВ удается поддерживать лишь у относительно небольшого числа больных. Это, прежде всего, обусловлено непредсказуемым связыванием НФГ с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками, 4 фактором тромбоцитов и др. Кроме того, на уровень АЧТВ оказывает влияние большое число клинических факторов, таких как пол, возраст, масса тела, сахарный диабет, курение и почечная недостаточность.

### Низкомолекулярные гепарины

Гепарины с низким молекулярным весом (НМГ) получают путем химической или ферментативной деполимеризации гепарина.

Известно несколько препаратов НМГ, отличающихся друг от друга по физико-химическим и фармакокинетическим свойствам, что обусловлено различной технологией их производства (табл. 2) [10].

Вес молекул НФГ составляет в среднем от 3000 до 30000 дальтон, в то время как у НМГ он равен 1000 – 10000 дальтон. Уменьшение размеров молекулы привело к резкому повышению всасывания НМГ при подкожном введении (биодоступность > 90%), а также меньшему связыванию с белками и эндотелиальными клетками и медленной инактивации 4 фактором тромбоцитов [4]. Все это делает антикоагулянтное действие НМГ более длительным и предсказуемым, позволяя вводить их подкожно 2 раза в сутки, ориентируясь при выборе дозы на вес больного (исключая случаи почечной недостаточности, выраженного ожирения и беременности).

НМГ имеют более высокое, чем НФГ, соотношение анти-Ха/анти-II активности и поэтому преимущественно тормозят каскад коагуляции на стадии, предшествующей образованию тромбина [4]. Кроме того, НМГ в большей степени, чем НФГ, ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов за счет связывания с фактором фон Виллебранда, а также увеличивают высвобождение из клеток эндотелия ингибитора тканевого фактора, обладающего антикоагулянтной активностью [4, 11].

В отличие от НФГ, НМГ элиминируются преимущественно почками. Соответственно, использование НМГ не рекомендуется при снижении клиренса креатинина до < 30 мл/мин из-за значительного увеличения рис-

Таблица 1. Антикоагулянтные препараты у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ

Препарат	Рекомендации по применению [7-9]	
	Исходное лечение	Сопровождение ЧКВ
НФГ	В/в болюс 60 – 70 МЕ/кг (не более 4000 – 5000 МЕ), затем в/в инфузия с начальной скоростью 12 – 15 МЕ/кг/ч (не более 1000 МЕ/ч), добиваясь удлинения АЧТВ в 1,5 – 2,5 раза (≈50-70 с).	В/в болюс 70-100 МЕ/кг (50-70 МЕ/кг при применении блокаторов ГПР IIb/IIIa). Контроль дозы по показателю АВС (250-300 с для НетоТес; 200 с при применении блокаторов ГПР IIb/IIIa). Первое определение АВС проводится через 5 мин после болюса НФГ, а затем каждые 20-30 мин на протяжении всей процедуры. Дополнительные введения НФГ 20 МЕ/кг при необходимости.
Бивалирудин	В/в болюс 0,1 мг/кг, затем в/в инфузия 0,25 мг/кг/ч	В/в болюс 0,75 мг/кг, затем – в/в инфузия 1,75 мг/кг/ч. Если больной исходно находился на инфузии бивалирудина, перед ЧКВ дополнительно вводится болюс 0,5 мг/кг, а скорость инфузии увеличивается до 1,75 мг/кг/ч.
Эноксапарин	Возможно болюсное введение нагрузочной дозы препарата в/в 30 мг, затем п/к 1 мг/кг каждые 12 ч. При клиренсе креатинина <30 мл/мин препарат вводится п/к 1 мг/кг каждые 24 ч	Без предшествующего лечения эноксапарином: препарат вводится в/в болюсом 0,5 – 0,75 мг/кг. При исходной терапии эноксапарином: - после последней п/к инъекции прошло ≤8 часов – дополнительной антикоагуляции не требуется, - если прошло от 8 до 12 часов, эноксапарин вводится дополнительно в/в 0,3 мг/кг.
Фондапаринукс	П/к 2,5 мг в сутки Противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл/мин.	Использовать при ЧКВ не рекомендуется. При исходной терапии фондапаринуксом с последующим ЧКВ необходимо дополнительно вводить болюс НФГ 50-100 МЕ

Таблица 2. Характеристика гепаринов с низким молекулярным весом, наиболее часто использующихся в лечении больных ОКС

	Дальтепарин	Надропарин	Эноксапарин
Средний вес молекулы, Д	5000 - 5700	4300-4500	4500 (4300 – 4800)
T <sub>1/2</sub> , ч	2,8 (2 - после в/в, 3-5 после п/к)	3,7	4 после 1 введения; 7 после многократного
Анти-IIa активность, МЕ/мг	60	31	32 28
Анти-Xa активность, МЕ/мг	122	94	104 100
Соотношение анти-Xa/анти-IIa активности	2,0	3,0 2.5 - 4	3,3 3,6

Таблица 3. Сравнение эффективности и безопасности назначения НФГ и НМГ у больных ОКС без подъемов ST

Исследование	Препараты сравнения	Смерть+ИМ НМГ/НФГ (р)	Смерть+ИМ +рецидив стенокардии НМГ/НФГ (р)	Серьезные гемorragии НМГ/НФГ (р)
FRIC [13] (n=1482)	1 этап – стационарное лечение 6 дней Дальтепарин / НФГ	3,9% / 3,6% (НД)	9,3% / 7,6% (НД)	1,1% / 1,0% (НД)
	2 этап – амбулаторное лечение с 6 по 45 день Дальтепарин / плацебо	4,3% / 4,7% (НД)	12,3% / 12,3% (НД)	0,5% / 0,4% (НД)
ESSENCE [15] (n=3171)	Эноксапарин / НФГ	Через 14 дней 4,9% / 6,1% (НД) Через 30 дней: 6,2% / 7,7% (НД)	Через 14 дней 16,6% / 19,8% (0,019) Через 30 дней: 19,8% / 23,3% (0,016)	через 30 дней: 6,5% / 7,0% (НД)
FRAX.I.S [14] (n=3468)	Надропарин / НФГ	4,9% / 4,5% (НД)	20,0% / 18,1% (НД)	3,5% / 1,6% (p=0.0035)
TIMI 11 B [16] (n=3910)	1 этап – стационарное лечение Эноксапарин / НФГ	4,6% / 5,9% (НД)	12,4% / 14,5%* (0.048) *-смерть+ИМ+реваск.	1,5% / 1,0%* (НД)
	2 этап – амбулаторное лечение с 8 по 43 день Эноксапарин / плацебо	Нет данных	5,6% / 6,0%* (НД) *-смерть+ИМ+реваск.	2,9% / 1,5% (p=0,021)
ACUTE II * [17] (n=525)	Эноксапарин / НФГ	Через 30 дней: 9,2% / 9,0% (НД)	Через 30 дней: -реваскуляризация 0,6% / 4,3% (0,01) -рецидив стенокардии 1,6% / 7,1% (0,002)	0,3% / 1,0% (p=0,57)
INTERACT # [18] (n=746)	Эноксапарин / НФГ	Через 30 дней: 5,0% / 9,0% (p=0,031)	Через 30 дней: 9,0% / 12,6%* (НД)	1,8% / 4,6% (p=0,03)
A to Z * [19] (n=3987)	Эноксапарин / НФГ	Через 7 дней 4,7% / 5,3% (НД)	Через 7 дней 8,4% / 9,4% (НД)	0,9% / 0,4% (p=0,42)
SYNERGY ¶ [20] (n=9978)	Эноксапарин / НФГ	Через 30 дней 14,0% / 14,5% (НД)	Нет данных	TIMI: 9,1% / 7,6% (p=0,008) GUSTO: 2,7% / 2,2% (p=0,08)
Примечание: # - совместное использование антикоагулянтов с блокатором ГПР IIb/IIIa – эптифибатином в исследовании INTERACT, * - совместное использование антикоагулянтов с блокатором ГПР IIb/IIIa – тирофибаном в исследованиях A to Z и ACUTE II, ¶ - Ранняя инвазивная стратегия лечения с использованием аспирина, тиенопиридинов и блокаторов ГПР IIb/IIIa; НД - недостоверно				

ка серьезных кровотечений [12].

С точки зрения доказательной медицины, возможность использования у больных ОКС без подъемов ST продемонстрирована для трех НМГ – дальтепарина, надропарина и эноксапарина. В течение последних 10 лет было проведено несколько рандомизированных ис-

следований по оценке эффективности и безопасности этих препаратов в сравнении с НФГ. В исследовании FRIC [13] использовался дальтепарин, в исследовании FRAXIS [14] – надропарин, в исследованиях ESSENCE [15], TIMI 11 B [16], ACUTE II [17], INTERACT [18], A to Z [19], и SYNERGY [20] изучался эноксапарин (табл. 3).

В целом, эффективность всех НМГ оказалась не хуже НФГ. По частоте серьезных геморрагических осложнений, препараты НМГ и НФГ также оказались схожими. Риск развития крупных кровотечений у больных, получавших НМГ, увеличивался только при удлинении сроков лечения (FRAXIS и TIMI 11B) или раннем выполнении чрескожных коронарных вмешательств (SYNERGY).

Из всех изученных НМГ эноксапарин оказался единственным продемонстрировавшим в двух крупных исследованиях [15, 16] большую эффективность в сравнении с инфузией НФГ. Преимущество эноксапарина было доказано при анализе комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ и возобновление стенокардии/потребность в реваскуляризации миокарда. Статистически значимых различий при отдельном рассмотрении показателей смертности и частоты развития ИМ отмечено не было.

В 2004 г. были представлены результаты мета-анализа шести исследований [15-20] сравнительной эффективности эноксапарина и НФГ, объединившего 21946 больных ОКС без подъемов ST [21]. Увеличение числа наблюдений позволило обнаружить превосходство эноксапарина над НФГ в отношении снижения суммарной частоты случаев смерти и ИМ за первые 30 дней: 10,1% против 11,0%, при этом снижение относительного риска (ОР) составило 9% (95% ДИ 0,83-0,99). В отношении риска развития крупных кровотечений препараты эноксапарина и НФГ достоверно не различались. Увеличения частоты геморрагий на фоне эноксапарина не было, в том числе даже при совместном использовании с блокаторами ГПР IIb/IIIa и тиенопиридинами.

Таким образом, единственным НМГ, продемонстрировавшим преимущества перед НФГ, является эноксапарин. При этом необходимо учитывать, что результаты сопоставления различных препаратов НМГ с НФГ были получены в исследованиях, различавшихся дизайном, конечными точками, характеристикой больных, а также режимами терапии НФГ в группах сравнения.

Другим возможным объяснением обнаруженных различий в эффективности различных НМГ могут быть их фармакологические свойства и, прежде всего, – разное соотношение анти-Ха/анти-IIa активностей (см. табл. 1). Эноксапарин, обладающий самым высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa активностей, в наибольшей степени способен ингибировать каскад свертывания крови на стадии, предшествующей тромбинообразованию, что теоретически может усиливать его клиническую эффективность по сравнению с дальтепарином и фраксипарином.

Прямые сравнительные исследования разных НМГ ограничены. В исследовании EVET [22] изучалась

сравнительная эффективность эноксапарина (100 мг/кг 2 раза в день п/к) и тинзапарина (175 мг/кг 1 раз в день п/к) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В этом исследовании сумма случаев смерти, ИМ и рецидивов стенокардии через 7 дней терапии НМГ была ниже в группе эноксапарина, чем тинзапарина (соответственно, 12,3% и 21,1%,  $p=0,02$ ). Преимущество эноксапарина сохранялось и через 30 дней наблюдения. В основном, оно было достигнуто за счет уменьшения частоты рецидивов стенокардии (соответственно, через 7 дней 11,8% и 19,3%,  $p=0,03$ ; через 30 дней - 17,3% и 26,1%,  $p=0,02$ ).

В другом исследовании [23] по сравнению влияния эноксапарина, дальтепарина и НФГ на маркеры активации клеток крови у больных с ОКС без подъема сегмента ST (независимые предикторы неблагоприятных клинических исходов) было продемонстрировано преимущество эноксапарина по влиянию на комбинированную клиническую конечную точку (смерть, ИМ, возобновление стенокардии/потребность в реваскуляризации миокарда); частота комбинированной конечной точки в группе эноксапарина составила 13%, дальтепарина – 19%, НФГ 28% за 30 дней.

Имеющиеся данные об эффективности и безопасности эноксапарина позволили экспертам Европейского кардиологического общества [7] и Американской кардиологической ассоциации [8] рекомендовать этот препарат в качестве единственного НМГ для использования при ОКС без подъема сегмента ST.

### Применение гепаринов в условиях ранней инвазивной стратегии лечения ОКС без подъема сегмента ST

В качестве антикоагулянтной поддержки чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) традиционно используется НФГ [9] (см. табл. 1).

Опыт использования НМГ при ЧКВ у больных ОКС без подъема сегмента ST значительно меньше, поскольку до недавнего времени все инвазивные вмешательства независимо от исходно выбранной стратегии гепаринотерапии выполняли на фоне в/в введения НФГ, а НМГ отменяли обычно за 12 ч до процедуры. Основным фактором, сдерживавшим использование НМГ, являлась опасность геморрагических осложнений из-за невозможности точно определять уровень антикоагуляции и при необходимости быстро прекратить действие препарата.

Вместе с тем, возможность поддержки ЧКВ с помощью НМГ представляется достаточно привлекательной с учетом удобства применения препаратов этой группы, а также широким внедрением инвазивных методов в лечение ОКС без подъемов ST.

В 2004 г было опубликовано исследование III фазы SYNERGY [20], в котором сравнивались эффектив-

ность и безопасность эноксапарина (1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки) и НФГ в условиях ранней инвазивной стратегии лечения ОКС без подъема сегмента ST. Исследование SYNERGY было единственным крупным (включено 10 027 больных) рандомизированным исследованием, в котором ЧКВ в группе НМГ могла осуществляться в любой момент без перехода на введение НФГ. Если после последней инъекции эноксапарина проходило свыше 8 ч, внутривенно дополнительно вводили 0,3 мг/кг препарата, если меньше 8 ч, то процедура выполнялась без введения дополнительной дозы. В группе НФГ ЧКВ выполняли на фоне болюсного введения препарата под контролем активированного времени свертывания крови.

Частота первичной конечной точки (смерть и ИМ за первые 30 дней) в группах эноксапарина и НФГ была практически одинаковой (соответственно, 14,0% и 14,5%). Не было разницы и по другим клиническим конечным точкам, включая частоту рецидивов стенокардии, ишемические осложнения ЧКВ и потребность в экстренном коронарном шунтировании.

Число серьезных кровотечений, определяемых по классификации TIMI, было достоверно выше в группе эноксапарина в сравнении с НФГ (соответственно, 9,1% и 7,6%,  $p=0,008$ ). Следует, однако, отметить, что применение эноксапарина не сопровождалось увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний или кровотечений, вызвавших "нестабильность гемодинамики" (критерии серьезных геморрагий по классификации GUSTO), а также кровотечений, требовавших переливания крови. Не было отмечено дополнительного увеличения риска кровотечений при совместном назначении эноксапарина с клопидогрелем и блокаторами ГПР IIb/IIIa.

В 2005 г Mahaffey и Ferguson [24] при ретроспективном анализе результатов исследования SYNERGY установили факторы риска кровотечений у больных, включенных в данное исследование. Выяснилось, что в обеих группах частота крупных кровотечений (по классификациям TIMI и GUSTO) оказалась выше у больных старше 75 лет, а также у больных со снижением функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин).

В отличие от других исследований в SYNERGY примерно 75% пациентов получали гепаринотерапию еще до периода рандомизации. Соответственно, часть пациентов переводили с НФГ на эноксапарин и наоборот, что отразилось на результатах эффективности и безопасности дальнейшей терапии. Так, в подгруппе больных ( $n=798$ ), у которых осуществлялся переход с одного гепарина на другой, частота крупных кровотечений была выше на 30%, а суммарная частота смерти и ИМ – на 50%. Отсюда следует, что на протяжении всего периода лечения ОКС, в том числе во время инвазивных процедур, необходимо использовать

один антикоагулянт, а именно тот, с которого была начата терапия

Таким образом, исследование SYNERGY показало, что эноксапарин является эффективной альтернативой НФГ при раннем инвазивном лечении больных ОКС без подъема сегмента ST. На сегодняшний день эноксапарин является единственным НМГ, рекомендованным экспертами Европейского и Американского общества кардиологов при инвазивной стратегии лечения таких больных (см. табл. 1).

Следует иметь в виду, что при выполнении инвазивных вмешательств на фоне эноксапарина возрастает риск кровотечений. Поэтому антикоагулянтом первой линии, используемым для поддержки ЧКВ, пока продолжает оставаться НФГ [9]. Применение эноксапарина во время ЧКВ представляется наиболее показанным тем больным, которые получали этот препарат с самого начала лечения.

Накопленные на сегодняшний момент данные об эффективности и безопасности эноксапарина позволили экспертам Европейского кардиологического общества [7] и Американской ассоциации сердца [8] рекомендовать этот препарат в качестве единственного НМГ для использования при ОКС без подъема сегмента ST при любой стратегии лечения (экстренной инвазивной, отсроченной инвазивной, консервативной).

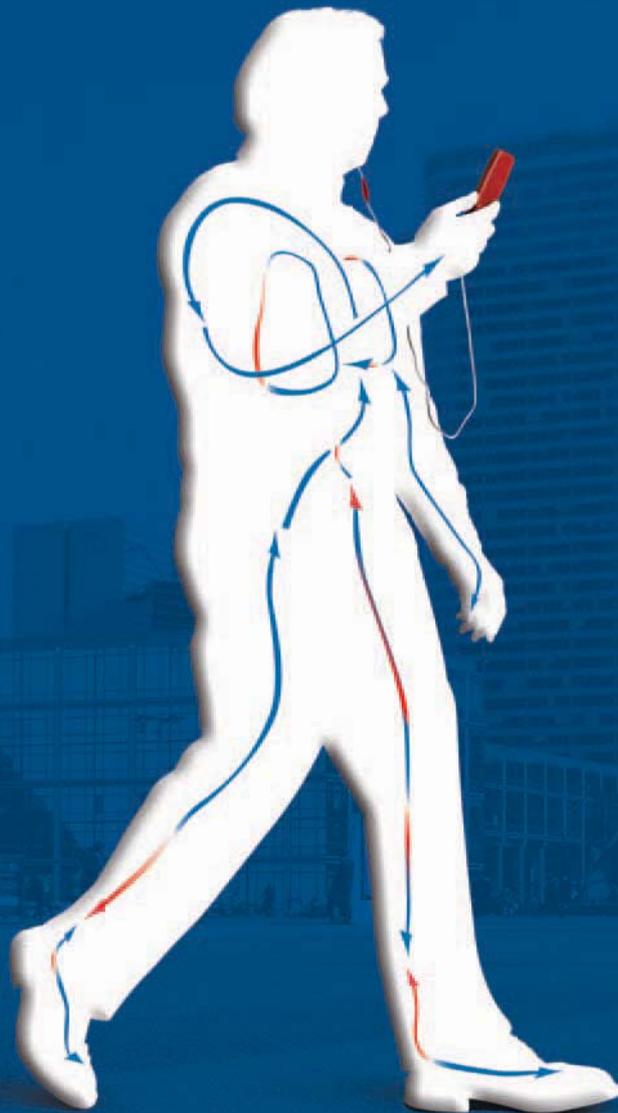
### Прямые ингибиторы тромбина (гирудин, бивалирудин и им подобные препараты)

В отличие от гепаринов прямые ингибиторы тромбина способны инактивировать тромбин, находящийся на поверхности тромба, при этом они не взаимодействуют с тромбоцитами. Единственным абсолютным показанием к их использованию является случаи индуцируемой гепарином тромбоцитопении. В России препараты пока не зарегистрированы, и в настоящем обзоре их применение не рассматривается.

### Селективные ингибиторы Ха фактора

Эти препараты являются относительно новой группой антикоагулянтов [7,8]. Единственным их представителем, доступным для клинического использования, пока является фондапаринукс. По химической структуре он представляет собой синтетический пентасахарид, избирательно блокирующий Ха фактор свертывания крови и таким образом предотвращающий образование тромбина.

Фондапаринукс при ОКС без подъема ST был изучен в единственном крупном рандомизированном исследовании III фазы OASIS – 5 / Michelangelo (включено 20.078 больных ОКС без подъемов сегмента ST; более чем у половины из них – мелкоочаговый ИМ) [25]. В исследовании сравнивалась эффективность и безопасность терапии фондапаринуксом (2,5 мг подкожно



RU-EN-02-07-01

# УВЕРЕННОСТЬ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

с антитромботическим препаратом, которому доверяют



**Торговое название и лекарственная форма:** Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев, содержащих 20 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг эноксапарина натрия. **Фармакологические свойства:** Эноксапарин — низкомолекулярный гепарин, оказывающий антитромботическое действие. **Показания к применению:** Профилактика венозных тромбозов и эмболий, особенно при ортопедических и общехирургических операциях. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящимися на постельном режиме. Лечение тромбоза глубоких вен в сочетании с тромболитической легочной артерией или без нее. Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа. **Способ применения и дозы:** Препарат вводится подкожно. Взрослые: Профилактика венозных тромбозов и эмболий: при наличии низкого или умеренного риска: 20 мг один раз в день в течение 7–10 дней; при высоком риске: 40 мг/сут. Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: 40 мг один раз в день в течение от 6 до 14 дней. Лечение венозных тромбозов и эмболий: 1,5 мг/кг один раз в день или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Длительность в среднем 10 дней (пока не будет достигнута адекватная антикоагуляция на фоне приема пероральных антикоагулянтов). Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q: 1 мг/кг каждые 12 ч в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации клинического состояния). Профилактика образования тромбоза в экстракорпоральном кровотоке во время гемодиализа: 1 мг/кг в артериальный участок шунта в начале диализа (одной дозы обычно достаточно для 4-часового сеанса). Пожилые: коррекция дозы не требуется. Дети: Не рекомендуется. Нарушение функции почек: см. полную инструкцию по применению. Масса тела: коррекция дозы не требуется. Клексан® вводят подкожно. Его нельзя вводить внутримышечно. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, состояния и заболевания, сопровождающиеся высоким риском кровотечений; угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, гепарининдуцированная тромбоцитопения. Не рекомендуется применение Клексана® у беременных женщин с искусственными клапанами сердца. **Специальные предостережения и особые указания:** До и во время лечения следует регулярно контролировать число тромбоцитов. Используют с осторожностью у больных с нарушениями гемостаза, язвенной болезнью в анамнезе, недавно перенесенным ишемическим инсультом, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, диабетической ретинопатией, вскоре после неврологических или офтальмологических операций. Установку или удаление катетера для эпидуральной анестезии следует проводить не ранее, чем через 10–12 ч после введения профилактической дозы препарата. Чрескожные вмешательства на коронарных артериях: см. полную инструкцию по применению. Протезированные клапаны сердца: не рекомендуется. **Взаимодействие:** Необходимо отменить системные салицилаты, ацетилсалициловую кислоту, НПВП, системные кортикостероиды, декстран, тиклопидин, тромболитики и антикоагулянты, за исключением тех случаев, когда они необходимы. **Беременность и кормление грудью:** Не следует применять за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном. **Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Клексан® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и механизмами. **Побочное действие:** Кровотечение. При развитии кровотечения отменить введение препарата, установить причину и начать соответствующую терапию. Описаны большие кровотечения, которые в редких случаях носили летальный характер. После подкожной инъекции эноксапарина может наблюдаться боль, гематома и легкое местное раздражение. Описано бессимптомное и обратимое увеличение числа тромбоцитов и активности печеночных ферментов. Информацию о нежелательных явлениях, развивавшихся менее чем у 1% больных, см. в полной инструкции по применению. **Передозировка:** При передозировке антикоагулянтный эффект можно в значительной степени нейтрализовать медленной внутривенной инфузией протамина сульфата. Доза протамина должна соответствовать дозе эноксапарина (например, 1 мг протамина нейтрализует действие 1 мг эноксапарина. Анти-Ха активность эноксапарина полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 60%). РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П №014462/01 – 2002 от 16.10.2002



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.  
Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)



Оправданный выбор

Лозап  
Лозартан



Лозап ПЛЮС  
Лозартан+гидрохлоротиазид



# ЛЕГКАЯ ПОБЕДА



**САРТАН №1 В РОССИИ \***

- МАКСИМАЛЬНЫЙ РЕГРЕСС ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
- ВЫСОКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ

\* Данные исследования Medi-Q «Мнение практикующих врачей», Комкон-Фарма, 2006 г. (по результатам опроса 1159 кардиологов и терапевтов в 14 городах России)



**ZENTIVA**  
МЫ ДЕЛАЕМ НЕОБХОДИМОЕ ДОСТУПНЫМ

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»  
119017, Москва, ул. Б. Ордынка, 40/4-604  
тел. (495) 721-16-66/67/68, факс 721-16-69  
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

но 1 раз в сутки в течение 8 дней или до выписки из стационара) и эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в сутки в течение 2-8 дней).

К 9-му дню наблюдения суммарная частота таких событий, как смерть, ИМ и рефрактерная ишемия, оказалась практически одинаковой в группах фондапаринукса и эноксапарина (соответственно, 5,8% и 5,7%). При этом у пациентов, получавших фондапаринукс, частота кровотечений, как серьезных, так и незначительных, была ниже (соответственно, 2,2% против 4,1%,  $p < 0,001$  и 1,1% против 3,2%,  $p < 0,001$ ).

Развитие геморрагических осложнений в раннем периоде ОКС оказалось независимым фактором, определявшим долгосрочный прогноз больных обеих групп. Было показано, что эпизод крупного кровотечения, перенесенный в течение госпитализации, увеличивал риск развития смертельных исходов в 4,7 раза, ИМ – в 3 раза и инсульта – в 5 раз (при наблюдении за больными в течение 180 дней). Не удивительно поэтому, что снижение частоты кровотечений у больных, получавших фондапаринукс, привело к снижению смертности и уменьшению частоты развития ишемических событий. При анализе исходов за 180 дней наблюдения фондапаринукс имел преимущество перед эноксапарином по частоте смертей (5,8%/6,5%,  $p=0,05$ ), инсультов (1,3%/1,7%,  $p=0,04$ ), а также комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инсульт и ИМ (11,3% / 12,5%,  $p=0,007$ ).

Две трети больных в исследовании OASIS – 5 были рандомизированы в центрах, имеющих лаборатории для катетеризации сердца, и его дизайн предусматривал возможность выполнения инвазивного вмешательства в любое время. Существенной проблемой при использовании фондапаринукса оказалось развитие тромбоза катетеров и связанное с ним увеличение риска ИМ и инсульта [25,26]. Частота тромбоза катетеров у больных, получавших фондапаринукс с НФГ, была достоверно выше, чем у больных, получавших перед ЧКВ монотерапию эноксапарином или комбинацию эноксапарина с НФГ (соответственно, 0,9%, 0,4% и 0,2%,  $p = 0,001$ ). По мнению исследователей, более частое возникновение этого осложнения в группе фондапаринукса могло быть обусловлено селективным действием препарата только в отношении Ха фактора и отсутствием ингибирования уже образовавшегося тромбина. Полученные данные послужили основанием для включения в протокол исследования поправки, предусматривающей дополнительное введение НФГ ( $\approx 50$  МЕ/кг) перед ЧКВ в обеих группах.

Таким образом, фондапаринукс следует использовать в качестве антикоагулянта первой линии у больных ОКС без подъема сегмента ST с высоким риском кровотечений, а также и у тех, которым не предполагается выполнение катетеризации сердца в ближайшее

время. Если у больного планируется срочное ЧКВ, начинать терапию фондапаринуксом не следует. В случае исходно начатой терапии фондапаринуксом при ЧКВ дополнительно вводится болюс НФГ в дозе 50-100 ед/кг [7].

## Антитромботическая терапия и риск кровотечений у больных ОКС

Как показали результаты исследования OASIS–5, развитие геморрагических осложнений определяет прогноз больных ОКС [25]. Эти данные нашли подтверждение в крупном метаанализе [27], объединившем 34146 больных ОКС без подъема сегмента ST, которые были исходно включены в исследования CURE, OASIS-2, а также регистры OASIS-1 и OASIS-2. Частота развития крупных кровотечений в раннем периоде лечения составила 2,3%. По данным регрессионного анализа с использованием модели пропорционального риска (Кокса), перенесенный эпизод крупного кровотечения являлся независимым предиктором развития фатальных исходов (OR = 5,26), ИМ (OR = 4,41) и инсульта (OR = 6,5) в течение ближайших 30 дней.

По мнению авторов метаанализа, увеличение риска ишемических событий могло быть связано с гипоперфузией органов-мишеней, активацией свертывания крови (обусловленной как самим эпизодом кровотечения, так и вынужденной отменой на этом фоне антитромботической терапии), а также, в ряде случаев, – с гемотрансфузией, которая может усугублять ишемию из-за сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина в перелитых эритроцитах, а также из-за развития микроциркуляторных нарушений.

Есть основания считать, что ситуация с безопасностью антитромботической терапии в реальной клинической практике обстоит намного хуже, чем в хорошо организованных рандомизированных испытаниях. Так, по данным эпидемиологических регистров GRACE [28] и CRUSADE [29], частота развития крупных кровотечений у больных ОКС без подъема сегмента ST колебалась в пределах от 5% до 15% в зависимости от выбранной стратегии лечения и активности антитромботической терапии.

По данным регистра GRACE [28], факторами риска геморрагических осложнений у больных ОКС являются пожилой возраст; женский пол, нарушение функции почек, проведение инвазивных процедур, эпизод кровотечения в анамнезе. Кроме того, повышения риска кровотечений можно ожидать у больных с низкой массой тела при использовании высоких доз или комбинаций антитромботических препаратов, переходе с одного антикоагулянта на другой, удлинении сроков лечения, а также при исходно низком уровне гемоглобина или гематокрита [7].

## Антитромботическая терапия у больных с нарушением функции почек

Почечная недостаточность (даже умеренно выраженная) является важным фактором, определяющим риск развития ишемических событий и кровотечений, а также безопасность антикоагулянтной терапии у больных ОКС.

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества [7], уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) следует определять у каждого больного ОКС без подъемов сегмента ST. Дозировка антикоагулянтов должна корректироваться в зависимости от СКФ. У больных с клиренсом креатинина (КК) < 30 мл/мин рекомендован тщательный подбор дозы антикоагулянтных препаратов.

Обсуждая вопросы безопасности антикоагулянтной терапии у больных ОКС с нарушением функции почек, целесообразно еще раз вернуться к исследованию OASIS – 5, в котором, как уже было отмечено, изучались два препарата – эноксапарин и фондапаринукс. В это исследование включали больных с уровнем креатинина до 3 мг% (265 мкмоль/л) без учета СКФ. Дозу эноксапарина уменьшали до 1 мг/кг 1 раз в сутки только у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин), коррекции дозы фондапаринукса в зависимости от КК предусмотрено не было.

По данным ретроспективного анализа [30], 25% больных, включенных в это исследование, имели нарушение функции почек (СКФ < 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Частота геморрагических осложнений у них была в два раза выше по сравнению больными с сохраненной функцией почек (СКФ ≥ 86 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), соответственно 4,6% и 2,6%.

У больных с почечной недостаточностью фондапаринукс оказался эффективнее и безопаснее, чем эноксапарин: частота комбинированной конечной точки, включавшей смерть, ИМ, рефрактерную ишемию и слу-

чай серьезных кровотечений, составила соответственно, 8,8% и 12,5%,  $p < 0,001$ . Напротив, у больных с нормальной функцией почек преимуществ фондапаринукса перед эноксапарином обнаружено не было (суммарная частота неблагоприятных исходов 6,2% против 7,0%,  $p = 0,31$ ).

Интерпретируя эти данные, можно предположить, что одной из причин относительной неудачи лечения эноксапарином в исследовании OASIS – 5 являлся неправильно выбранный режим его дозирования у больных с нарушением функции почек. Кумуляция эноксапарина в организме происходит даже при умеренном снижении клиренса креатинина ( $\leq 50$  мл/мин) [31]. Безопасная лечебная доза эноксапарина в этих случаях не должна превышать 0,8 мг/кг 2 раза в сутки, в то время как в OASIS – 5 она составляла 1,0 мг/кг 2 раза в сутки.

Больным с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) фондапаринукс противопоказан. Применение эноксапарина, пусть и в уменьшенной дозировке (1 мг/кг 1 раз в сутки), также нежелательно. Поэтому у таких больных говорить о сравнительной эффективности и безопасности этих препаратов вряд ли имеет смысл. В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества, наиболее безопасным режимом антикоагулянтной терапии у больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин является инфузия НФГ, проводимая под контролем АЧТВ.

## Заключение

Назначение антикоагулянтов в дополнение к антитромбоцитарным препаратам необходимо всем больным ОКС без подъема сегмента ST. Доказана эффективность НФГ, эноксапарина, фондапаринукса и бивалирудина. Рекомендации по их применению при консервативном и инвазивном лечении приведены в табл. 1.

## Литература.

1. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):E1-E211.
2. Fuster V., Fallon J.T., Badimon J.J., Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention *Thromb Hemost* 1997; 78 (1): 247-55.
3. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41:250-7.
4. Hirsh J, Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 188S-203S.
5. Cohen M., Adams P., 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 Research Group. Circulation* 1994;89(1):81-8.
6. 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.
7. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart J* 2007; 28(13): 1598-660.
8. 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) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-157.
9. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113(1):156-75.
10. Weitz J.I. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337(10):688-98.
11. Ardissino D, Merlini PA, Arlens R et al. Tissue factor in human coronary atherosclerotic plaques. *Clin Chim Acta* 2000;291(2):235-40.
12. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003; 146:33-41
13. Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. 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). Circulation* 1997;96(1):61-68.
14. FRAXIS 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. *FRAXIS. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J* 1999;20: 1553-62.
15. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al, for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(7):447-52.
16. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. 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.
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(3):470-7.
18. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A; Integrelin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. 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(2):238-244.
19. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM 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.
20. Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. 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(1):45-54.
21. Petersen J.L., Kenneth W.M., Hasselblad V. et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292(1):89-96.
22. Katsouras C., Michalis L.K., Papamichael N. et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am Heart J* 2005;150(3):385-91.
23. Montalescot G., Bal-dit-Sollier C., Chibedi D. et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol* 2003; 91(8): 925-30.
24. Mahaffey KW, Ferguson JJ. Exploring the role of enoxaparin in the management of high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the SYNERGY trial. *Am Heart J* 2005;149(4 Suppl):S81-90.
25. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl J Med* 2006;354(14):1464-76.
26. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W. et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(18):1742-51.
27. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114(8):774-82.
28. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24(20):1815-23.
29. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D., Li Y. et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292(17):2096-104.
30. Fox K.A., Bassand J.P., Mehta S.R. et al. 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* 2007;147(5):304-10.
31. Hulot J.S., Montalescot G., Lechat P. et al. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):542-52.