

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Марданян Г. В.¹, Абугов С. А.^{1,2}

Антикоагулянтная терапия — необходимый компонент лечения острого коронарного синдрома. Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) зависит от стратегии лечения и является трудной задачей. Фондапаринукс (Арикстра) — синтетический ингибитор Ха фактора свертывания крови, доказал свои преимущества в проведенных исследованиях, на основании которых включен в существующие клинические рекомендации. В данном обзоре рассматриваются основные результаты и выводы проведенных исследований, определяются роль фондапаринукса в реальной клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 88–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-88-91>

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ОКСбпST, антикоагулянтная терапия, ЧКВ, фондапаринукс, эноксапарин, инфаркт миокарда, кровотечение.

¹ФГБУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Россия.

Марданян Г. В. — к.м.н., н.с. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения, Абугов С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
haikrurg@gmail.com

АТ — антитромбин, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпST — ОКС без подъема сегмента ST, ОКСпST — ОКС с подъемом сегмента ST, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ИМ — инфаркт миокарда, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, АСТ — активированное время свертывания, МНО — международное нормализованное отношение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, OASIS-5 — Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Рукопись получена 31.07.2015
 Рецензия получена 03.08.2015
 Принята к публикации 10.08.2015

FONDAPARINUX USAGE IN NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Mardaryan G. V.¹, Abugov S. A.^{1,2}

Anticoagulation treatment is a vital component of acute coronary syndrome treatment. Selection of the most efficient and safe drug for the acute coronary syndrome patients without ST elevation (NSTEMI) depends on the strategy of treatment and is in fact a difficult task. Fondaparinux (Arixtra) is a synthetic Xa factor clotting inhibitor, has showed its benefits in clinical studies, according to which it is included into clinical guidelines. Current review focuses on the main results and conclusions of the studies, and the place for fondaparinux in clinical practice is described.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 88–91
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-88-91>

Key words: acute coronary syndrome, NSTEMI, anticoagulation, PCI, fondaparinux, enoxaparin, myocardial infarction, bleeding.

¹FSBSI Russian Scientific Center of Surgery n.a. B. V. Petrovsky, Moscow; ²SBEI APE Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.

От острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) умирают большее количество пациентов, чем от ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Данный факт объясняется более возрастной когортой больных и большим количеством сопутствующей патологии у пациентов с ОКСбпST [1].

Антикоагулянтная терапия наряду с антитромботической является обязательной составляющей неотложного лечения ОКС. В настоящее время с целью антикоагулянтной поддержки имеются различные группы лекарственных препаратов: гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные), фондапаринукс, бивалирудин. Каждый из вышеперечисленных препаратов имеет свои достоинства и недостатки. Выбор нужного препарата, соответствующего определенной клинической ситуации представляет собой непростую задачу. Идеальный антикоагулянт должен сочетать в себе высокий антитромботический эффект с низким риском кровотечений.

На данный момент наиболее часто применяемым антикоагулянтом, используемым более 50 лет, явля-

ется нефракционированный гепарин (НФГ). Внутривенная терапия НФГ снижает риск повторных ишемических событий у пациентов с ОКС, однако данный эффект достигается ценой повышения кровотечений. [2] Основные ограничения НФГ связаны с коротким периодом полураспада и синдромом «отмены». Существенным прогрессом стало создание низкомолекулярных гепаринов (НМГ), из которых наибольшую доказательную базу имеет эноксапарин натрия. Эноксапарин также снижает риск тромботических событий. Назначают эноксапарин подкожно, а в экстренных ситуациях — внутривенно. При лечении пациентов с ОКСбпST назначают в дозировке в зависимости от веса пациента каждые 12 часов. Также необходимо помнить, что прием НФГ и эноксапарина связан с риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Использование эноксапарина при ОКСбпST уменьшает риск смерти и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 16% по сравнению с НФГ (ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,76-0,92), но не снижает смертность и увеличивает риск больших кровотечений на 25%

(ОШ: 1,25; 95% ДИ: 1,04-1,50). [3] Кровотечение в период антикоагулянтной терапии является независимым предиктором увеличения риска ИМ и смерти, которые в дальнейшем нивелируют клиническую пользу [4], поэтому в Европейских рекомендациях эноксапарин не относится к препаратам первого выбора при ОКСбпСТ, его использование возможно только в отсутствие препарата первой линии (фондапаринукс).

Фондапаринукс

Одним из парентеральных антикоагулянтов является фондапаринукс (Арикстра, компания Аспен, Ирландия) — синтетический ингибитор Ха фактора свертывания крови. Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не влияет на тромбоциты. При применении в дозе 2,5 мг не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как АЧТВ, активированное время свертывания (АСТ) или протромбиновое время, МНО (международное нормализованное отношение) в плазме крови, ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность. Фондапаринукс не дает перекрестных реакций с сывороткой пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [5]. Благодаря особенностям фармакокинетики и низкой индивидуальной вариабельности фондапаринукс назначается один раз в сутки и не требует лабораторного мониторинга. Выводится препарат преимущественно почками.

Эффективность и безопасность препарата при ОКСбпСТ изучалась в рандомизированном клиническом исследовании OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) [6]

Исследование OASIS-5. Шведский регистр

OASIS-5 — двойное слепое рандомизированное исследование, сравнивающее эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКСбпСТ. Эффективность препаратов оценивалась по частоте летальных событий, ИМ или рефрактерной ишемии после 9 дневного периода наблюдения (первичная конечная точка). Безопасность же оценивалась исходя из частоты возникновения больших кровотечений. Для оценки показателя “риск-польза” использовали комбинированный показатель, включавший смертность, ИМ, рефрактерную ишемию и большие кровотечения. Показатели безопасности, а также отдельные компоненты первичной точки

изучались в качестве вторичных точек после 30 дней и в конце исследования — 6 месяцев [7].

Под большими кровотечениями принимали следующие: фатальные, интракраниальные, кровотечения, требующие переливания двух или более единиц эритроцитарной массы, кровотечения, снижающие уровень гемоглобина не менее чем на 3 г/дл. Под малыми кровотечениями подразумевали кровотечения, не имеющие вышеперечисленных критериев, однако требующие отмены изучаемого препарата не менее чем на 24 часа.

Первичная точка была достигнута у 5,8% (579 из 10057) пациентов, получивших фондапаринукс и у 5,7% (573 из 10057) пациентов из группы эноксапарина (ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,90-1,13). Так как верхняя граница доверительного интервала отношения вероятности (HR) была ниже установленной дельты (1,185), исследователи заключили, что фондапаринукс не уступает эноксапарину в предотвращении первичной точки. Сопоставимость результатов также была достигнута по основным вторичным точкам (смерть или ИМ). Использование фондапаринукса по сравнению с эноксапарином приводило к достоверному снижению смертности в течение 30 дней (2,9 против 3,5%; ОР: 0,83; 95% ДИ: 0,71-0,97; $p=0,02$). Протективный эффект фондапаринукса сохранялся в течение 6 месяцев [2]. Среди пациентов, подвергшихся чрескожным вмешательствам (ЧКВ), в течение 8 дней после рандомизации отмечалось увеличение риска катетериндуцированных тромбозов (0,4 против 0,9%; ОР: 3,59; 95% ДИ: 1,64-7,84; $p=0,001$), что не приводило к различию по комбинированной точке (смерть, ИМ, инсульт) (30 дней: 7,4 против 7,4%; ОР: 1,00; 95% ДИ: 0,83-1,20; $p=0,99$) и существенному снижению пользы препарата: комбинированный показатель смерти, ИМ, инсульта, больших кровотечений не отличался под данным как 9-ти, так и 30-ти дневного периода наблюдения. Большие кровотечения в группе фондапаринукса зарегистрированы у меньшего количества пациентов, чем в группе эноксапарина 2,2 против 4,1%; ОР: 0,52; 95% ДИ: 0,44-0,61; $p<0,001$. Уменьшение количества больших кровотечений наблюдалось в течение всего периода исследования. Также отмечалось снижение эпизодов по остальным категориям кровотечений: фатальные, TIMI большие, общее количество кровотечений [2, 6].

Независимо от стратегии лечения, пациенты с кровотечением (большим или малым) имели существенно больший риск смерти: (13,2 против 2,8%), ИМ (11,9 против 3,6%) и инсульта (3,5 против 0,7%). Таким образом, кровотечение, являясь сильным и независимым предиктором смертности, обуславливает различия между фондапаринуксом и эноксапарином в данном исследовании [2, 4, 6].

Исследование OASIS-5 показывает, что у пациентов с ОКСбпСТ фондапаринукс оказался не менее

Таблица 1

Эффективность и безопасность фондапаринукса в исследовании OASIS-5

Исход	Эноксапарин, (%) (n=10,021)	Фондапаринукс, (%) (n=10,057)	Отношение рисков (OR) (95% ДИ)	p-value
9 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	573 (5,7)	579 (5,8)	1,01 (0,90-1,13)	0,007*
Смерть или ИМ	412 (4,1)	409 (4,1)	0,99 (0,86-1,13)	0,005*
Инсульт	45 (0,5)	37 (0,4)	0,82 (0,53-1,27)	NA
30 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	864 (8,6)	805 (8,0)	0,93 (0,84-1,02)	0,13
Смерть или ИМ	682 (6,8)	619 (6,2)	0,90 (0,81-1,01)	0,07
Смерть	352 (3,5)	295 (2,9)	0,83 (0,71-0,97)	0,02
Инсульт	95 (1,0)	74 (0,7)	0,77 (0,57-1,05)	NA
180 дневная эффективность				
Смерть, ИМ, рефрактерная ишемия	1308 (13,2)	1222 (12,3)	0,93 (0,86-1,00)	0,06
Смерть или ИМ	1127 (11,4)	1042 (10,5)	0,92 (0,84-1,00)	0,05
Смерть	683 (6,5)	574 (5,8)	0,89 (0,80-1,00)	0,05
Инсульт	161 (1,7)	127 (1,3)	0,78 (0,62-0,99)	0,04
9-дневная безопасность				
Большие кровотечения	412 (4,1)	217 (2,2)	0,52 (0,44-0,61)	<0,001
Тяжелые кровотечения (TIMI)	126 (1,3)	70 (0,7)	0,55 (0,41-0,74)	<0,001
Всего кровотечений	732 (7,3)	332 (3,3)	0,44 (0,39-0,50)	<0,001
30-ти дневная безопасность				
Большие кровотечения	494 (5,0)	313 (3,1)	0,62 (0,54-0,72)	<0,001
180-ти дневная безопасность				
Большие кровотечения	569 (5,8)	417 (4,3)	0,72 (0,64-0,82)	<0,001
Эффективность и безопасность (смерть, ИМ, рефрактерная ишемия или большие кровотечения)				
9 дней	905 (9,0)	737 (7,3)	0,81 (0,73-0,89)	<0,001
30 дней	1238 (12,4)	1025 (10,2)	0,82 (0,75-0,89)	<0,001
180 дней	1698 (17,1)	1493 (15,0)	0,86 (0,81-0,93)	<0,001

Примечание: * — p-value, значение p в случае неинferиорности.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, NA — недоступно, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction в данном случае классификация кровотечения.

эффективен, чем эноксапарин по показателю смертности, ИМ, рефрактерной ишемии в течение 9 дней. Кроме того, фондапаринукс вызывает меньшее количество больших кровотечений, что транслируется в снижение смертности по данным 6 месячного периода наблюдения (табл. 1).

В группе пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ на фоне приема фондапаринукса, риск ишемических событий сопоставим с гепарином, в то время как количество больших кровотечений меньше примерно в 2 раза. В группе пациентов, подвергшихся первичной ЧКВ, использование фондапаринукса не дает каких либо преимуществ по сравнению с обычной терапией. Важно, что в данной группе увеличивается риск катетер-индуцированного тромбоза, что легко предотвращается добавлением НФГ в течение процедуры, не увеличивая количество кровотечений.

Основной посыл исследования OASIS-5 состоит в том, что использование фондапаринукса позволяет достигнуть эквивалентной антитромботической эффективности у пациентов с ОКСбпST, не увеличивая при этом частоту кровотечений.

Необходимо отметить, что польза фондапаринукса, помимо исследования OASIS-5, была подтверждена в Шведском регистре, результаты которого были опубликованы в журнале американской медицинской ассоциации (JAMA) в феврале 2015г. Известно, что в регистровые исследования, в отличие от рандомизированных, включается более гетерогенная группа больных, а медицинские центры и врачи менее избираемы. В регистр были включены 14791 пациент с ОКСбпST получившие фондапаринукс и 25825 пациентов, которым в качестве антикоагулянта применялся НМГ. Данные Шведского регистра совпали с результатами исследования OASIS-5, показав достоверно меньшее количество кровотечений в группе фондапаринукса 1,1% против 1,8% ОШ: 0,54; 95% ДИ 0,42-0,70. По показателю смертности также выявлена достоверная разница — 2,7% против 4,0% ОШ: 0,75; 95% ДИ 0,63-0,89. Важно, что польза фондапаринукса была показана как у пациентов, подвергшихся ранней ЧКВ, так и у пациентов с различной степенью нарушения почечной функции [8].

Механизм, при котором даже маленький эпизод кровотечения влияет смертность и другие тромботиче-

ские события не совсем ясны. Возможным объяснением является “рикошетная” активация систем свертывания в ответ на кровотечение в сочетании с отменной антитромботической терапией. К данному механизму присоединяются неблагоприятные эффекты кровотечения, например, гипотензия, или лечения геморрагии — трансфузионная терапия [4].

Возможным механизмом, объясняющим уменьшение числа кровотечений, служит тот факт, что фондапаринукс, являясь синтетическим пентасахаридом, обратимо связывается с антитромбином (АТ). В результате комплекс пентасахарид-АТ необратимо ингибирует фактор Ха. Фондапаринукс не оказывает никакого действия на тромбин. В то же время, НФГ и некоторые из длинных цепочек эноксапарина (и других НМГ) ингибируют тромбин. Это отсутствие ингибирования тромбина может быть одним из возможных объяснений уменьшения кровотечений, связанного с фондапаринуксом. Последний факт, однако, не согласуется с увеличением кровотечений при назначении эноксапарина по сравнению с НФГ, а эноксапарин вызывает меньшее ингибирование тромбина, чем НФГ. Вероятное объяснение состоит в том, что стандартные дозы эноксапарина в исследовании OASIS 5 обеспечивают значительно более высокий антитромботический эффект, чем прием фондапаринукса 2,5 мг/сут [9]. Эноксапарин по сравнению с фондапаринуксом 2,5 мг/сут. не приводит к увеличению кровотечения при введении в дозах, обычно применяемых для профилактики венозной тромбоэмболии (обычно 30 мг — 2 раза/сут. или 40 мг 1 раз/сут.). Вполне возможно, что доза эноксапарина, используемая у пациентов с ОКС (1мг/кг — 2 раза в день), выше, чем требуется. Тем не менее, эффективность низких доз эноксапарина не была оценена в рандомизированных исследованиях по лечению ОКС. Среди пациентов, подвергшихся elective ЧКВ, применение низких доз эноксапарина (0,5 мг/кг) вызывало меньшее количество кровотечений, чем высоких, однако данная схема введения досрочно прекращена из-за опасения по поводу увеличения смертности (1,0 против 0,4%; ОР: 3,35; 95% ДИ: 0,92-12,2; $p=0,07$) [10].

Литература

1. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2014; 35: 2541-619.
2. Karthikeyan G, Mehta SR, Eikelboom JW. Fondaparinux in the Treatment of Acute Coronary Syndromes: Evidence from OASIS 5 and 6. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7(3): 241-9.
3. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *European Heart Journal*. 2007; 28(17): 2077-86.
4. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114(8): 774-82.
5. Инструкция к препарату Арикстры. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=287716&t=
6. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, 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. *Journal of American College of Cardiology*. 2007; 50 (18):1742-51.
7. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(14): 1464-76.
8. Szummer K, Oldgren J, Lindhagen L, et al. Association between the use of fondaparinux vs low-molecular-weight heparin and clinical outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2015; 313: 707-16.
9. Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom JW. Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances. *Circulation* 2007; 116(5): 552-60.
10. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(10): 1006-17.
11. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:652-726, doi:10.1016/j.jacc.2007.02.028 (Published online 6 August 2007).

Заключение

Интервенционные кардиологи в настоящее время обладают широким арсеналом антитромбоцитарных препаратов, используемых для лечения ОКС. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ОКСбпСТ наиболее сложная задача, что обусловлено неоднородной группой больных с наличием множества сопутствующих заболеваний. Кроме того, пациенты отличаются по степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в зависимости от которого избирается тактика лечения: неотложная, ранняя, отсроченная инвазивные и консервативная. Выбор наиболее эффективного и безопасного препарата для конкретного клинического случая особенно важен.

Результаты исследования OASIS-5 послужили основанием для включения фондапаринукса в европейские и американские руководства по лечению ОКС. Для лечения ОКСбпСТ, подвергающихся ЧКВ, Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда присваивают фондапаринуксу класс рекомендации I и уровень доказательности B. Таким образом, использование Арикстры при ОКСбпСТ рекомендовано и показано. При этом необходимым компонентом при инвазивной стратегии является добавление 85 ед/кг НФГ (60 ед/кг в случае использования ингибиторов IIb/IIIa) для предотвращения тромбоза катетера [1].

В американских руководствах по антикоагулянтной терапии у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМбпСТ при выборе как инвазивной, так и консервативной стратегии фондапаринукс также обладает классом рекомендации I и уровнем доказательности B [11]. Авторы руководств особо выделяют пациентов с высоким риском кровотечений и консервативной стратегией лечения, при котором выбор фондапаринукса предпочтителен другим антикоагулянтам.

В рутинной клинической практике использование Арикстры при ОКСбпСТ допускается при выборе инвазивной стратегии лечения (в сочетании с НФГ во время процедуры), а при консервативной стратегии является препаратом выбора.