

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

ФОНДАПАРИНУКС В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

О.О. ШАХМАТОВА, к.м.н., НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ, Москва

Фондапаринукс — парентеральный селективный ингибитор Ха-фактора. Препарат с успехом применяется в лечении острого коронарного синдрома, характеризуясь оптимальным профилем эффективности/безопасности. В случае ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс является препаратом выбора независимо от выбранной стратегии лечения — ранней инвазивной или консервативной. В случае проведения ЧКВ непосредственно перед процедурой следует вводить антикоагулянт, обладающий анти-IIa-активностью (НФГ или бивалирудин). У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST фондапаринукс применяют как антикоагулянтное сопровождение тромболитика (в первую очередь с использованием стрептокиназы) либо у пациентов, не получающих реперфузионную терапию. В случае планируемого первичного ЧКВ у таких пациентов целесообразнее применять НФГ. Для лечения ОКС фондапаринукс используется в дозе 2,5 мг/сут; вводится в течение 8 суток, до выписки (если она наступает раньше) или до проведения успешного ЧКВ. Наибольшие преимущества от применения фондапаринукса следует ожидать у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе у больных с умеренной почечной недостаточностью со снижением клиренса креатинина до 30—60 мл/мин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фондапаринукс, арикстра, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, кровотечение, чрескожное коронарное вмешательство, тромбоз

Острый коронарный синдром (ОКС) включает в себя целый спектр состояний — от нестабильной стенокардии (НС) до инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. Общим патогенетическим звеном этих состояний является формирование тромба на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки в коронарной артерии.

Основу лечения ОКС составляет антитромботическая терапия (комбинация антиагрегантов и антикоагулянтов), направленная на предотвращение дальнейшего нарастания или

рецидивирования тромбоза. Ранее в качестве антикоагулянта при ОКС использовался нефракционированный гепарин (НФГ), однако широкое терапевтическое окно, вариабельная реакция на одну и ту же дозу препарата, необходимость частого лабораторного контроля и побочные эффекты (такие как гепарин-индуцированная тромбоцитопения и остеопороз) заставили искать альтернативы такому лечению. На фармацевтическом рынке появились низкомолекулярные гепарины, а затем и фондапаринукс — парентеральный непрямой ингибитор Ха-фактора.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКО- ДИНАМИКИ ФОНДАПАРИНУКСА

Фондапаринукс — синтетический пентасакхарид, аналог участка молекулы гепарина, осуществляющего взаимодействие с антитромбином III. Связываясь с антитромбином, фондапаринукс значительно (в 300 раз) усиливает ингибирование фактора Ха, прерывая каскад коагуляции. Фондапаринукс не оказывает непосредственного влияния на тромбин (фактор IIa). После подкожного введения препарат полностью всасывается с большой скоростью, биодоступность близка к 100%. Период полувыведения составляет 17 ч у молодых пациентов, 21 ч — у пожилых.

Препарат практически не связывается с белками плазмы (кроме антитромбина III). Может быть назначен 1 р/сут в фиксированной дозе без лабораторного контроля [1]. Выводится почками в неизменном виде, противопоказан у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин/1,73 м² (согласно рекомендациям АНА/АСС < 30 мл/мин [2]). Антикоагулянтное действие фондапаринукса прекращается лишь через 24–30 ч после введения препарата (в случае тяжелой почечной недостаточности длится значительно дольше). Разрешено к клиническому применению специфического антидота нет. Существует небольшой опыт применения рекомбинантного фактора VIIa (препарат NovoSeven) в дозе 90 мкг/кг, нормализующего генерацию тромбина через 6 ч после введения. Поскольку фондапаринукс минимально связывается с белками (в том числе с тромбоцитарным фактором 4 и белками остеобластов), он практически не вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению (опубликованы единичные наблюдения такого осложнения [3]) и остеопению.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОКС

ОКС без подъема сегмента ST

Исследование II фазы PENTUA [4] было выполнено с целью выбора оптимальной дозы фондапаринукса и сравнения такой терапии со стандартным лечением эноксапарином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Исследование двойное слепое рандомизированное. В исследование включались пациенты, которым ранее не было выполнено инвазивное лечение (ЧКВ в течение первых 48 ч). Больные рандомизировались в 5 групп. Пациенты из четырех групп получали фондапаринукс в дозах 2,5; 4; 8 или 12 мг 1 р/сут подкожно, первая инъекция внутривенно. Коррекция дозы фондапаринукса производилась у пациентов с массой тела менее 50 кг (они получали препарат в дозах 2; 3; 6 или 9 мг) и более 100 кг (фондапаринукс назначался в дозах 3; 5; 10 или 15 мг). Выбор наименьшей дозы в 2,5 мг основывался на том, что фондапаринукс в этой дозе был эффективен в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у пациентов высокого риска. Три оставшиеся дозы были признаны эффективными по результатам исследования PENTALYSE, в котором фондапаринукс изучался как антикоагулянтное сопровождение тромболитической терапии у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. В группе сравнения пациенты получали эноксапарин 1 мг/кг массы тела 2 раза в день. Все пациенты получали сопутствующее лечение аспирином. Исследуемая терапия отменялась в случае выполнения эндоваскулярных вмешательств. Первичная конечная точка по эффективности — смерть, ИМ или повторная ишемия миокарда в течение первых 9 дней. Первичная конечная точка по безопасности — число больших кровотечений в течение 9

дней. Эффективность и безопасность терапии оценивалась и далее в течение 30 дней.

Всего было включено 1 138 пациентов. При анализе результатов по принципу «по намерению лечить» частота первичной конечной точки не различалась во всех пяти группах. При анализе результатов у тех пациентов, которые принимали исследуемые препараты в соответствии с протоколом, было показано, что наименьшая частота неблагоприятных исходов выявлена в группе фондапаринукса 2,5 мг (преимущественно за счет повторных эпизодов ишемии миокарда). Различия были достоверны ($p < 0,05$) с подгруппами эноксапарина и фондапаринукса 4 и 8 мг. Выявленные различия сохранялись в течение 30 дней. Частота кровотечений была мала, и достоверных различий между группами выявлено не было. В группах фондапаринукса и эноксапарина вообще не было зарегистрировано ни одного случая больших кровотечений. Таким образом, было показано, что фондапаринукс в дозе 2,5 мг, по крайней мере, сопоставим с эноксапарином в отношении эффективности и безопасности лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а дальнейшее увеличение дозы фондапаринукса не улучшает результатов такого лечения.

В дальнейшем было выполнено крупномасштабное исследование III фазы, сравнивающее эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, — OASIS-5 [5]. Исследование двойное слепое рандомизированное. Фондапаринукс/плацебо назначался в дозе 2,5 мг 1 раз в день и вводился в течение 8 суток или до выписки пациента (в зависимости от того, какое из этих событий наступит раньше). Эноксапарин/плацебо вводился в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в день в течение 2–6 дней (до момента, когда состояние пациента расценивалось как стабильное). Все пациенты получали аспи-

рин; тиенопиридины и ингибиторы GPIIb/IIIa назначались по усмотрению врача. Первичная конечная точка по эффективности — комбинация смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 дней, первичная конечная точка по безопасности — число больших кровотечений в течение 9 дней. Сумма всех событий оценивалась как суммарная клиническая эффективность. Далее пациенты наблюдались в течение 180 дней. В качестве вторичных конечных точек оценивались индивидуальные компоненты первичной конечной точки через 9; 30 и 180 дней, а также частота инсульта.

По результатам исследования было показано, что фондапаринукс в дозе 2,5 мг оказался как минимум не хуже эноксапарина в отношении профилактики смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в течение 9 суток (5,8% против 5,7% соответственно; ОШ 1,01; 95% ДИ 0,90–1,13; p для критериев того, что фондапаринукс «не хуже» эноксапарина, — 0,007). В дальнейшем отмечалась тенденция к снижению числа неблагоприятных ишемических событий у пациентов, получавших в острой фазе ОКС фондапаринукс: через 30 дней 805 событий в группе фондапаринукса против 864 в группе эноксапарина, $p = 0,13$; через 180 дней 1 222 события против 1 308, $p = 0,06$. Число больших кровотечений через 9 дней оказалось значительно ниже в группе фондапаринукса: 2,2% против 4,1% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,44–0,61; $p < 0,001$). Суммарная клиническая эффективность фондапаринукса также оказалась достоверно выше: частота смерти, ИМ, рефрактерной ишемии и больших кровотечений через 9 дней в группе фондапаринукса составила 7,3%, в группе эноксапарина — 9,0% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89; $p < 0,001$).

Среди пациентов, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию, частота больших кровотечений также была ниже в

группе фондапаринукса: у получавших ингибиторы GP IIb/IIIa ($n = 3\ 630$) 5,2% против 8,3%, ОШ 0,61; $p < 0,001$; у получавших тиенопиридины ($n = 13\ 532$) 3,4% против 5,4%, ОШ 0,62, $p < 0,001$, у получавших оба типа препаратов ($n = 3\ 246$) 4,9% против 7,6%, различия также достоверны [6].

Еще одной подгруппой, в которой частота кровотечений выше, чем во всей когорте, являются пациенты с нарушенной почечной функцией. У пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина < 58 мл/мин/1,73 м²) преимущества фондапаринукса над эноксапарином в отношении предотвращения кровотечений к 9-м суткам терапии были выражены максимально (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,32–0,56). Более того, у этой категории пациентов к 30-м суткам частота первичной конечной точки (смерть, ИМ и рефрактерная ишемия) была ниже на фоне лечения фондапаринуксом (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96) [7].

Важно отметить, что применение фондапаринукса ассоциировалось с достоверным снижением смертности: через 30 дней 295 случаев против 352, $p = 0,02$, через 180 дней 574 случая против 638, $p = 0,05$ [5].

Большие кровотечения ассоциировались с увеличением риска смерти и нефатальных ишемических событий независимо от типа антикоагулянта. Порядка 90% из 64 дополнительных случаев смерти в группе эноксапарина произошли у пациентов, перенесших большое кровотечение за первые 9 дней терапии. Повидимому, именно снижение риска больших кровотечений на фоне лечения фондапаринуксом и явилось причиной снижения смертности на фоне такой терапии [8].

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов, которым выполнялось ЧКВ ($n = 6239$). У этой категории больных применение фондапаринукса также ассоциировалось со значительным снижением числа больших кро-

вотечений (за 9 суток 2,3% в группе фондапаринукса против 5,1% в группе эноксапарина; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,34–0,59, $p < 0,001$). Частота геморрагических осложнений не зависела от времени, прошедшего от момента последнего введения фондапаринукса до ЧКВ. При промежуточном анализе результатов исследования было показано, что применение фондапаринукса ассоциируется с увеличением частоты тромбоза ангиографического катетера (1,2% у получающих фондапаринукс против 0,3% у получающих эноксапарин). Однако частоту этого явления удалось значительно снизить путем дополнительного введения нефракционированного гепарина в стандартной для ЧКВ дозе. После введения поправки к протоколу, которая обязывала вводить НФГ во время ЧКВ у получающих фондапаринукс, был зарегистрирован только 1 случай тромбоза катетера в группе фондапаринукса. Частота других осложнений ЧКВ (в первую очередь в месте пункции артерий, например, формирование псевдоаневризм, требующих вмешательства) была значительно меньше на фоне применения фондапаринукса. При этом частота коронарных осложнений как до, так и после введения поправки к протоколу в группах не различалась. Даже в случае дополнительного введения НФГ терапия фондапаринуксом оставалась более безопасной по сравнению с эноксапарином. Наиболее значим тот факт, что частота первичной конечной точки (смерть, ИМ, рефрактерная ишемия к 9-м суткам), а также суммарная частота этих событий через 30 и 180 суток в группах не различалась. Не было достоверных различий и по индивидуальной частоте таких событий, как смерть, ИМ и инсульт.

Таким образом, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST фондапаринукс оказался сопоставим с эноксапарином по эффективности в отношении предотвращения ишемических осложнений при значительно лучшем профи-

ле безопасности (частота больших кровото- чений снижалась вдвое, малых — на две трети). Уменьшение числа больших кровотечений на фоне использования фондапаринукса реали- зовывалось в снижении смертности через 30 и 180 дней после начала лечения [5].

Внушительный успех фондапаринукса в исследовании OASIS-5 привел к тому, что применение этого препарата у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было рекомен- довано как Европейской Ассоциацией Кар- диологов, так и Американской Ассоциацией Сердца/Американским Колледжем Кардиоло- гов. Фондапаринукс следовало назначать не- зависимо от выбранной стратегии лечения — консервативной или ранней инвазивной. Различались лишь дозы НФГ, которые следо- вало вводить получающим фондапаринукс пациентам во время ЧКВ: согласно Европей- ским рекомендациям доза НФГ должна была составить 50—100 Ед/кг в зависимости от ис- пользования ингибиторов GPIIb/IIIa, а в ре- комендациях АНА/АСС доза НФГ составляла 50—60 Ед/кг независимо от сопутствующей терапии. Эти различия были обусловлены тем, что четких оснований для выбора дозы НФГ не было, рекомендации медицинских ассоциаций основывались на ретроспектив- ном анализе довольно ограниченного объе- ма данных.

Задачей исследования (FUTURA)/OASIS-8 [9] стало сравнение двух режимов введения НФГ перед ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сег- мента ST высокого риска, которым перед инва- зивным вмешательством было начато лечение фондапаринуксом. Стандартный режим пред- полагал введение болуса НФГ в дозе 85 Ед/кг (при необходимости допускался дополнитель- ный болус) с достижением активированного времени свертывания (АВС) 300—350 сек (ис- пользуя аппараты Hemochron или Hemochron Jr, International Technidyne Corp, Edison, New Jer-

sey) или 250—300 сек (используя Hemotech, Medtronic Hemotec, Englewood, Colorado).

Если предполагалось использование инги- биторов GPIIb/IIIa, вводился НФГ в дозе 60 Ед/кг, целью было достижение АВС ≥ 200 сек. АВС измеряли через 5 мин после первого бо- луса НФГ. Дополнительно допускалось введе- ние еще 2 болусов НФГ для достижения целе- вого АВС. Максимальная доза болуса НФГ не превышала 10000 Ед. У 80% пациентов целево- го АВС удалось достичь после введения перво- го болуса НФГ.

Во второй группе все пациенты получали фиксированную низкую дозу НФГ (50 Ед/кг), контроль АВС и коррекция дозы при исполь- зовании ингибиторов GPIIb/IIIa не проводи- лись.

Если ЧКВ продолжалось более часа, НФГ вводился повторно: в первой группе в зависи- мости от АВС, во второй — в фиксированной дозе 40 Ед/кг.

Исследование двойное слепое рандомизи- рованное, $n = 2026$. Первичная конечная точ- ка — перипроцедуральные (в течение 48 ч) большие и малые кровотечения, а также мест- ные осложнения в месте пункции артерий. Ос- новная вторичная конечная точка — суммар- ная клиническая эффективность вмешательст- ва (частота перипроцедуральных больших кровотечений, смерти, ИМ и повторных рева- скуляризаций целевого сосуда) через 30 суток.

Первичная конечная точка была зафиксиро- вана у 4,7% пациентов группы низкой дозы НФГ против 5,8% у пациентов группы стан- дартного лечения (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,54—1,19; $p = 0,027$). При этом частота больших кровоте- чений между группами также не различалась. Следовательно, снижение дозы НФГ не привело к уменьшению частоты кровотечений и мест- ных осложнений ЧКВ.

Частота основной вторичной конечной точки была выше в группе низкой дозы НФГ

(5,8% против 3,9%, ОШ 1,51; 95% ДИ 1,00–2,28; $p = 0,05$). В основном эти различия достигались за счет таких событий, как смерть, ИМ и реваскуляризация целевого сосуда: их суммарная частота в группе низкой дозы НФГ составила 4,5%, в группе стандартной терапии — 2,9% (ОШ 1,58; 95% ДИ 0,98–2,53; $p = 0,06$). Частота тромбоза катетера была очень низкой в обеих группах (0,5% в группе низкой дозы НФГ и 0,1% в группе стандартного лечения, $p = 0,15$). При «историческом» сравнении с результатами исследования OASIS-5 было показано, что добавление к фондапаринуксу НФГ в стандартной дозе не приводит к увеличению частоты больших кровотечений. Частота геморрагических осложнений при такой комбинированной антикоагулянтной терапии остается значимо ниже по сравнению с использованием эноксапарина, а число эпизодов тромбоза катетера становится минимальным. Результаты этого исследования позволили уточнить режим дозирования НФГ, которому следует придерживаться в рутинной практике (табл.).

После того, как фондапаринукс был рекомендован Европейским Обществом Кардиологов как препарат первой линии в антикоагулянтной терапии ОКС без подъема сегмента ST, появилась возможность оценить его преимущества и недостатки в реальной клинической практике. В 2015 г. были опубликованы данные Шведского регистра SWEDENHEART [10], включившие сравнительные результаты лечения фондапаринуксом или НМГ относительно широкого спектра пациентов с ИМ без подъема сегмента ST, не усеченного в соответствии со строгими критериями клинических испытаний.

Всего было включено 40 616 пациентов, из которых фондапаринукс получали 14 791 (36,4%) пациентов. Пациенты, получавшие фондапаринукс, были в среднем на 2 года младше, реже имели ИМ в анамнезе (28,2% vs

32,2%) и сопутствующую хроническую сердечную недостаточность (14,5% vs 18,7%). Кроме того, в группе фондапаринукса несколько чаще выполнялось ЧКВ (46,4% vs 38,9%). По сравнению с популяцией пациентов из исследования OASIS-5 больные из Шведского регистра были на 5 лет старше, они чаще страдали ИМ и инсультом в прошлом; значительно большее число пациентов имело умеренное нарушение почечной функции (33,2% vs 12,9%).

В этой более «тяжелой» популяции пациентов были воспроизведены основные результаты исследования OASIS-5. Так, частота больших кровотечений за время госпитализации в группе фондапаринукса составила 1,1%, в группе НМГ — 1,8% (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,42–0,70). Госпитальная смертность в группе фондапаринукса была ниже, чем в группе НМГ: 2,7% против 4,0%, соответственно (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89). Интересно, что частота смерти у перенесших большое кровотечение пациентов не различалась в зависимости от типа антикоагулянта и составила 11,5% у получавших фондапаринукс и 11,7% у получавших НМГ.

Выявленные закономерности (меньшая частота больших кровотечений и числа фатальных исходов у получавших фондапаринукс) сохранялись через 30 и 180 дней. Частота ишемических осложнений (ИМ и инсульта) не зависела от принимаемого антикоагулянта. Таким образом, и в условиях реальной клинической практики использование фондапаринукса у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений и смерти как за время госпитализации, так и в течение последующих 180 дней.

В 2016 г. был опубликован метаанализ Qiao и соавт. [11], посвященный сравнению фондапаринукса и НМГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Основанием для его проведения послужила некоторая разноречивость ре-

зультатов рандомизированных и обсервационных исследований, посвященных этому вопросу. Помимо исследований PENTUA, OASIS-5 и регистра SWEDEHEART, в него были включены два относительно небольших рандомизированных клинических исследования (РКИ) — Yap и соавт., 2011 г. ($n = 300$) [12], и Shah и соавт., 2014 г. ($n = 180$) [13], а также данные французского регистра FAST-MI ($n = 1267$) [14]. Было показано, что частота комбинированной конечной точки «смерть/ИМ/рецидив — ишемии/инсульт» («MACE», большие коронарные неблагоприятные события) была достоверно ниже у получавших фондапаринукс пациентов: ОР составил 0,87 (95% ДИ 0,83–0,91, $p = 0,03$). При этом частота индивидуальных компонентов MACE не различалась в зависимости от типа антикоагулянта. Например, смертность снижалась у получающих фондапаринукс по данным РКИ (ОР 0,84, $p = 0,02$), но не по данным обсервационных исследований (ОР 1,44, $p = 0,64$). При этом необходимо помнить, что пациенты в обсервационных исследованиях были очень гетерогенны, и сравниваемые группы отличались между собой по ряду параметров, влияющих на прогноз (например, у получавших фондапаринукс чаще регистрировалась АГ и дислипидемия).

Частота больших кровотечений была достоверно ниже у получающих фондапаринукс; этот эффект в равной степени был продемонстрирован и в РКИ (ОР 0,62, $p < 0,0001$), и в обсервационных исследованиях (ОР 0,65, $p < 0,0001$). Суммарная клиническая эффективность фондапаринукса (сумма частоты MACE и больших кровотечений) также была выше, чем НМГ.

Существует мнение, что в основе большей безопасности фондапаринукса лежит его избирательная активность в отношении Ха-фактора без влияния на тромбин (Па-фактор). Длина молекулы фондапаринукса (являющей-

ся всего лишь пентасахаридом) недостаточна для того, чтобы связать тромбин и антитромбин III. В результате тромбин остается активным, что не создает такой полной антикоагуляции, как в случае использования НМГ или НФГ. Кроме того, для лечения ОКС используется достаточно низкая доза фондапаринукса (в 2–4 раза меньше, чем для лечения ТГВ и ТЭЛА, и аналогична дозе препарата, используемой для профилактики венозной тромбоэмболии). В случае эноксапарина средняя суточная доза препарата для лечения ОКС (рассчитанная на пациента массой 80 кг) в 4 раза больше дозы препарата, применяемой для профилактики ВТЭО. В отличие от фондапаринукса, для НМГ не проводилось специальных исследований, титрующих оптимальную дозу препарата для лечения ОКС.

В свою очередь, снижение числа больших кровотечений приводит к некоторому снижению риска ишемических событий, в том числе смертности. В качестве механизмов, по которым кровотечение ведет к ишемическому осложнению, рассматривают отмену необходимой антитромботической терапии, повреждение органов в результате гипоперфузии, а также прямой повреждающий эффект от переливания длительно хранящейся эритроцитарной массы [15].

ИМ с подъемом сегмента ST

Для сравнения фондапаринукса с «классической» схемой антикоагулянтной терапии (использование НФГ по показаниям) у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST было выполнено исследование OASIS-6. Исследование двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое ($n = 12092$). Включенные пациенты на усмотрение врача делились на две подгруппы: не имеющие показаний к терапии НФГ либо имеющие такие показания (больные, которым проводился тромболитический фибрин-специфическими препаратами, выполнялось ЧКВ

либо вообще не проводились реперфузионные мероприятия). В каждой группе осуществлялась рандомизация к использованию фондапаринукса или стандартного лечения. В первой группе фондапаринукс/плацебо вводился в дозе 2,5 мг подкожно 1 р/сут в течение 8 дней или до выписки пациента (в зависимости от того, какое событие наступит раньше). Во второй группе пациенты получали фондапаринукс/плацебо 2,5 мг 1 р/сут (первое введение — в/в, далее подкожно) в течение 8 дней или до выписки либо НФГ (болюс 60 Ед/кг с последующей инфузией 12 Ед/кг/ч) в течение 24–48 ч. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота смерти и повторного ИМ через 30 дней. Этот же показатель оценивался через 9 суток, а также в конце исследования (через 3–6 месяцев наблюдения). Также оценивалась частота больших кровотечений и инсультов.

Частота первичной конечной точки у получавших фондапаринукс была достоверно ниже: 585 событий (9,7%) в основной группе против 677 событий (11,2%) в контрольной группе (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96; $p = 0,008$); абсолютное снижение риска смерти и повторного инфаркта к 30 дню в группе фондапаринукса составило 1,5%. Снижение частоты смерти и повторного инфаркта у получающих фондапаринукс было зарегистрировано также на 9 сутки (7,4% против 8,9%; ОШ 0,83; 95% ДИ 0,73–0,94; $p = 0,003$) и в конце исследования (13,4% против 14,8%; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,79–0,97; $p = 0,008$). При этом на протяжении всего наблюдения регистрировалось достоверное снижение смертности в группе фондапаринукса.

Сюрпризом оказались результаты, характеризующие безопасность терапии: частота больших кровотечений не только не увеличивалась в группе фондапаринукса, но даже отмечалась тенденция к снижению частоты геморрагических осложнений по сравнению с

плацебо (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,45–1,02; $p = 0,07$). Авторы объясняли эту тенденцию как вероятной статистической ошибкой, так и потенциальным положительным влиянием фондапаринукса, который может блокировать действие продуктов деградации фибрина, активно высвобождающихся в случае тромбозиса и увеличивающих риск кровотечения.

У получавших фондапаринукс пациентов почти вдвое была ниже частота случаев тапонады сердца (ОШ 0,59; 0,95% ДИ 0,37–0,93; $p = 0,02$). По-видимому, это было связано со снижением размеров зоны ИМ и, соответственно, снижением риска разрыва миокарда у получающих фондапаринукс пациентов.

Преимущества фондапаринукса были в одинаковой степени выражены в обеих группах, где новый антикоагулянт сравнивался с отсутствием антикоагулянтной терапии или с НФГ.

А вот тип реперфузионной терапии значительно влиял на эффективность фондапаринукса. Преимущества над стандартной терапией были получены у тех больных, которым реперфузионная терапия либо не проводилась совсем, либо выполнялся тромболитиз (в 73% случаев использовалась стрептокиназа). Так, у пациентов без реперфузионной терапии частота смерти и повторного ИМ к 30-м суткам составила в группе фондапаринукса 12,2%, в группе контроля 15,1% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98; $p = 0,003$); в подгруппе тромболитиза, соответственно, 10,9% против 13,6% (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,003$). А вот у тех пациентов, которым проводилось первичное ЧКВ (28,9% всех включенных пациентов), отмечалась тенденция к увеличению частоты смерти и повторного ИМ к 30-м суткам на фоне применения фондапаринукса: соответственно, 6,0% против 4,9%, ОШ 1,24; 95% ДИ 0,95–1,63; $p = 0,12$. Частота больших кровотечений между группами достоверно не различалась. В группе фондапаринукса было зарегистрировано 22

эпизода тромбоза ангиографического катетера (в группе контроля — ни одного случая), $p < 0,001$; по-видимому, это связано с тем, что в группе фондапаринукса только 20,8% пациентов получили дополнительно НФГ перед ЧКВ. При сравнении этих пациентов с пациентами группы контроля, а также при сравнении результатов ЧКВ, выполненных позднее (в течение первой госпитализации, еще на фоне фондапаринукса, но с обязательным введением НФГ), было показано, что частота тромбоза катетера и других осложнений эндоваскулярных вмешательств, а также частота первичной конечной точки между группами не различалась. Следовательно, НФГ нивелирует отрицательное влияние фондапаринукса на результаты ЧКВ без увеличения частоты больших кровотечений.

Таким образом, у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST использование фондапаринукса в рамках консервативной стратегии лечения приводит к снижению смертности и частоты повторных ИМ без повышения частоты геморрагических осложнений как в первые 30 дней, так и на более отдаленном этапе.

«Сетевой» метаанализ эффективности и безопасности фондапаринукса у пациентов с ОКС

Действующие клинические рекомендации разнятся в оценке места фондапаринукса в лечении пациентов с ОКС. Помимо этого препарата, а также обсуждаемых выше НФГ и НМГ, в лечении ОКС используется бивалирудин, а также комбинация НФГ с ингибиторами GPIIb/IIIa. Исследований, напрямую сравнивающих все эти стратегии между собой, зачастую не проводилось. Navarese и соавт. [17] выполнили метаанализ нового типа — сетевой («network»), в рамках которого использование новых алгоритмов позволило произвести достаточно точное, по мнению авторов, не прямое сравнение основных доступных стратегий ан-

тикоагулянтной терапии ОКС: 1) НФГ + ингибитор GPIIb/IIIa; 2) НФГ ± ингибитор GP IIb/IIIa; 3) бивалирудин; 4) НМГ; 5) отамиксaban (единственный не разрешенный пока для практического использования препарат) и, наконец, б) фондапаринукс. В течение 30 дней оценивалась частота таких неблагоприятных событий, как смерть, ИМ, реваскуляризация, большие и малые кровотечения и тромбоз стента.

Суммарно были проанализированы результаты наблюдения за 117 353 пациентами, включенными в 42 РКИ. Было показано, что ни одна из стратегий не имеет преимуществ в отношении смертности. В остальном соотношение частоты ишемических и геморрагических осложнений является частью одного континуума: чем более эффективно препарат предотвращает ишемические события, тем больше частота кровотечений. Так, применение НМГ и комбинации НФГ + ингибитор GPIIb/IIIa ассоциировано со снижением числа ишемических событий при относительно большем количестве кровотечений, тогда как бивалирудин снижает риск кровотечений при увеличении числа ИМ и эпизодов тромбоза стента. А вот фондапаринукс характеризуется наиболее сбалансированным соотношением «риск — польза» среди всех перечисленных антикоагулянтных стратегий лечения ОКС. Авторы делают вывод, что при выборе оптимального антикоагулянта для лечения ОКС необходим индивидуальный подход к пациенту с оценкой риска ишемических и геморрагических осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСА ПРИ ОКС

У пациентов с ОКС фондапаринукс назначается в дозе 2,5 мг 1 р/сут подкожно (в случае ИМ с подъемом сегмента ST первая инъекция

ТАБЛИЦА. Применение фондапаринукса при разных типах ОКС согласно рекомендациям международных кардиологических ассоциаций [1, 2, 18, 19]

Стратегия лечения	Рекомендации Европейской Ассоциации Кардиологов	Рекомендации АНА/АСС
1	2	3
<i>ОКС без подъема сегмента ST</i>		
Ранняя инвазивная стратегия (первичное ЧКВ) или консервативная терапия	<p>Фондапаринукс — препарат выбора независимо от выбранной стратегии лечения ОКС.</p> <p>В случае проведения ЧКВ у получающих фондапаринукс рекомендовано ввести 1 болюс НФГ в дозе 70—85 Ед/кг либо в дозе 50—60 Ед/кг в случае сопутствующего применения ингибитора GР IIb/IIIa.</p> <p>В случае тяжелого нарушения почечной функции (снижения клиренса креатинина < 20 мл/мин/1,73 м²) рекомендовано переводить пациента на терапию НФГ.</p>	<p>В качестве антикоагулянта может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), либо фондапаринукс (IB), либо НФГ (IB), в случае ранней инвазивной стратегии — бивалирудин (IB).</p> <p>Фондапаринукс вводится до выписки пациента или до выполнения ЧКВ (если нет особых причин продолжать антикоагулянтную терапию).</p> <p>В случае выполнения ЧКВ дополнительно к фондапаринуксу следует ввести препарат с анти-IIa-активностью (НФГ или бивалирудин) для предотвращения тромбоза катетера. НФГ должен вводиться непосредственно перед ЧКВ в дозе 85 Ед/кг (60 Ед/кг при сопутствующем применении ингибитора GР IIb/IIIa) с контролем активированного времени свертывания.</p>
<i>ОКС с подъемом сегмента ST</i>		
Тромболизис	<p>У пациентов, получивших тромболитическую терапию стрептокиназой, может быть назначен фондапаринукс (первое введение — в/в болюс, далее подкожно 1 раз в 24 ч в течение 8 суток или до выписки из стационара) (класс рекомендаций IIa).</p>	<p>В качестве антикоагулянтного сопровождения тромболизиса может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности А), фондапаринукс (IB) или НФГ (IC).</p> <p>Терапию фондапаринуксом следует продолжать в течение 8 суток или до выписки пациента, если она произойдет раньше.</p>
Первичное ЧКВ	<p>Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной терапии.</p>	<p>Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной монотерапии.</p> <p>Дополнительно должен быть назначен антикоагулянт с анти-IIa-активностью (дополнительный болюс НФГ или бивалирудина).</p>

ТАБЛИЦА (окончание). Применение фондапаринукса при разных типах ОКС согласно рекомендациям международных кардиологических ассоциаций [1, 2, 18, 19]

Стратегия лечения	Рекомендации Европейской Ассоциации Кардиологов	Рекомендации АНА/ACC
1	2	3
Отсутствие реперфузионной терапии	Фондапаринукс назначается в том же режиме, что и при тромболизисе.	Нет соответствующего раздела в рекомендациях.

осуществляется внутривенно). В случае выполнения успешного ЧКВ лечение фондапаринуксом следует прекратить. Существуют некоторые различия в рекомендациях ведущих медицинских ассоциаций, касающиеся применения фондапаринукса при ОКС, поэтому подробно информация представлена в сравнении в *таблице*.

В 2015 г. Американская Ассоциация Сердца выпустила документ, регулирующий медикаментозную терапию ОКС у пациентов с хронической болезнью почек [20]. Согласно этому документу, фондапаринукс противопоказан у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, но является препаратом выбора наравне с бивалирудином у пациентов с умеренным снижением почечной функции (3 стадия хронической болезни почек, клиренс креатинина 30–60 мл/мин), поскольку в наибольшей степени предотвращает кровотечения именно у этой категории пациентов. Согласно мнению европейских экспертов [1], фондапаринукс

противопоказан лишь при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин (что отражено в инструкции к применению препарата, действительной в т. ч. на территории РФ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фондапаринукс является антикоагулянтом, обладающим оптимальными для лечения ОКС свойствами — достаточной эффективностью в предотвращении артериальных тромбозов при сравнительно малой частоте клинически значимых кровотечений. «Ложка дегтя» в виде увеличения частоты тромбоза ангиографических катетеров при проведении ЧКВ эффективно устраняется введением дополнительного болюса препаратов, обладающих анти-*IIa*-активностью. Наибольших преимуществ от назначения фондапаринукса следует ожидать у пациентов с высоким риском кровотечений, в том числе с умеренно нарушенной функцией почек.



ИСТОЧНИКИ

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
2. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: e139-228.

3. Warkentin TE, Chakraborty AK, Sheppard JA, Griffin DK. The serological profile of fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*, 2012, 108: 394-396.
4. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2183-2190.
5. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1464-1476.
6. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009 Jul 28, 54(5): 468-76.
7. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S, 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: 304-310.
8. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Aug 10], 30(6): 655-61. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/30/6/655.full.pdf>.
9. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux. The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial. *JAMA*, 2010, 304(12): 1339-1349.
10. 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: 707-716.
11. Qiao J, Zhang X, Zhang J, et al. Comparison between Fondaparinux and Low-Molecular-Weight Heparin in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Cardiology*, 2016, 133: 163-172.
12. Yan HB, Song L, Liu R, et al. Comparison of safety and efficacy between fondaparinux and nadroparin in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 879-886.
13. Shah S, Khajuria V, Tandon VR, Gillani ZH, Lal M. Comparative evaluation of efficacy, safety and haemostatic parameters of enoxaparin and fondaparinux in unstable coronary artery disease. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8: 31-34.
14. Puymirat E, Schiele F, Ennezat PV, et al. Impact of fondaparinux versus enoxaparin on in-hospital bleeding and 1-year death in non-ST-segment elevation myocardial infarction. FAST-MI (French Registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction) 2010. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 211-219.
15. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1854-1864.
16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 2006, 295: 1519-1530.
17. Navarese EP, Andreotti F, Kolodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulant strategies for acute coronary syndromes. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 933-944.
18. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 2012 33: 2569-2619.
19. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2013, 127: e362-e425.
20. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2015, 131: 1123-1149.