



Обзорная статья / Review article

Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации

И.С. Явелов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, yavelov@yahoo.com¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Дедегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Парентеральное введение высоких (лечебных) доз антикоагулянтов – обязательный компонент первоначального лечения острого коронарного синдрома (ОКС), если к ним нет противопоказаний. При ОКС возможны внутривенное введение нефракционированного гепарина, применение низкомолекулярного гепарина эноксапарина, селективного антагониста активированного X фактора свертывания крови фондапаринукса натрия и прямого антагониста тромбина бивалирудина. В обзоре представлены современные подходы к выбору препаратов и особенностям использования парентеральных антикоагулянтов в зависимости от варианта ОКС (с наличием или отсутствием стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ), подходов к реваскуляризации миокарда, предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, риска возникновения серьезных кровотечений, представленные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Показано, что, согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований и мнению экспертного сообщества, для многих сценариев лечения ОКС (тромболитическая терапия стрептокиназой или отсутствие реперфузионной терапии при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, ОКС без стойких подъемов сегмента ST) оптимальным подходом представляется парентеральное введение фондапаринукса натрия. К исключениям относят первичное чрескожное коронарное вмешательство и очень раннее инвазивное лечение ОКС без стойких подъемов сегмента ST, однако начатое лечение фондапаринуксом натрия не препятствует реализации этих подходов. Дополнительные преимущества фондапаринукса натрия – отсутствие необходимости контроля состояния свертывающей системы крови, фиксированная доза, а также возможность использования у больных с выраженной тромбоцитопенией. Если предполагается краткосрочное использование парентерального антикоагулянта (при раннем инвазивном лечении ОКС), есть противопоказания или ограничения к использованию фондапаринукса натрия и эноксапарина натрия, средством выбора для большинства случаев становится внутривенное введение нефракционированного гепарина.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, парентеральные антикоагулянты, фондапаринукс, эноксапарин, нефракционированный гепарин, бивалирудин

Для цитирования: Явелов И.С. Парентеральные антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома: что говорят современные клинические рекомендации. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):46–58. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say

Igor S. Yavelov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, yavelov@yahoo.com¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Parenteral administration of high (therapeutic) doses of anticoagulants is a mandatory component of the initial treatment of acute coronary syndrome (ACS) unless contraindicated. In ACS, intravenous administration of unfractionated heparin, the use of low molecular weight heparin enoxaparin, selective antagonist of activated X clotting factor fondaparinux sodium and direct thrombin antagonist bivalirudin are possible. The review presents current approaches to the choice of drugs and the specifics of parenteral anticoagulant use depending on ACS variant (with or without persistent ST-segment elevations on ECG), approaches to myocardial revascularization, previous use of oral anticoagulants, renal function, risk of major bleeding, presented in current versions of European Society of Cardiology and Russian Society of Cardiology guidelines, approved by the Russian Ministry of Health. It is shown that, according to the results

of randomized controlled trials and expert opinion, for most ACS treatment scenarios (streptokinase thrombolytic therapy or no reperfusion therapy in ACS with persistent ST elevation on ECG, ACS without persistent ST elevation) the optimal approach is parenteral administration of sodium fondaparinux. Exceptions include primary percutaneous coronary intervention and very early invasive treatment of ACS without persistent ST-segment elevation, but initial treatment with sodium fondaparinux does not prevent these approaches. Additional advantages of sodium fondaparinux are the absence of the need to monitor the coagulation system, a fixed dose, as well as the possibility of use in patients with significant thrombocytopenia. If short-term use of parenteral anticoagulant is expected (in early invasive treatment of ACS), there are contraindications or limitations to the use of sodium fondaparinux and sodium enoxaparin, the means of choice for most cases is intravenous administration of unfractionated heparin.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, parenteral anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, unfractionated heparin, bivalirudin

For citation: Yavelov I.S. Parenteral anticoagulants in the treatment of acute coronary syndrome: what modern clinical guidelines say. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-46-58>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наряду с двойной антитромбоцитарной терапией парентеральное введение высоких (лечебных) доз антикоагулянтов – обязательный компонент первоначального лечения острого коронарного синдрома (ОКС), если к ним нет противопоказаний [1–5].

При ОКС используются внутривенное введение болюсов нефракционированного гепарина (НФГ) под контролем активированного времени свертывания крови или низкомолекулярного гепарина эноксапарина натрия (при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ)), внутривенная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, подкожные инъекции фондапаринукса натрия или эноксапарина, а также внутривенная инфузия бивалирудина (при ЧКВ).

Выбор препарата и особенности использования парентеральных антикоагулянтов зависят от варианта ОКС (с наличием или отсутствием стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)), сроков выполнения коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда (в большинстве случаев – ЧКВ), предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, а также риска возникновения серьезных кровотечений.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКС, представленные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [1–5].

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ

Начинать парентеральное введение антикоагулянта рекомендуется, когда установлен диагноз ОКС. Это предполагает, что при подозрении на ОКС, пока не закончен этап дифференциальной диагностики, не следует спешить с началом использования парентерального антикоагулянта, поскольку в ближайшее время могут быть выявлены противопоказания к препаратам этой группы (продолжающееся внутреннее кровотечение, расслоение аорты) и другие заболевания, при которых нет показаний для применения антикоагулянтов (несердечная причина возникновения симптомов, миокардит и др.). Убедительные свидетельства пользы от начала парентерального введения антикоагулянтов на догоспитальном этапе отсутствуют, и в абсолютном большинстве случаев разумно отложить начало их применения

до поступления в стационар (за исключением случаев, когда выполняется тромболитическая терапия).

В целом существует два сценария начала парентерального введения антикоагулянтов у больного с ОКС. При первом коронарная ангиография выполняется вскоре после госпитализации: первичное ЧКВ при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпСТ), ранний инвазивный подход к лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпСТ). В этих случаях парентеральное введение антикоагулянта обычно начинают в ангиографической лаборатории и после успешного ЧКВ уже не продолжают. При втором сценарии коронарная ангиография выполняется через некоторое время после госпитализации или ОКС лечат неинвазивно. Тогда у больных с несомненным ОКС при отсутствии противопоказаний начинают парентеральное введение антикоагулянта, а ЧКВ (если будет принято решение о его выполнении) осуществляют на фоне уже начатого лечения антикоагулянтам. При таком подходе обсуждается целесообразность дополнительного внутривенного введения антикоагулянта во время процедуры (обычно внутривенных болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания крови у больных, которым уже проводится внутривенная инфузия НФГ или выполнено введение фондапаринукса, а также дополнительного внутривенного введения эноксапарина, если после последней подкожной инъекции прошло от 8 до 12 ч).

Длительность парентерального введения антикоагулянтов при ОКС зависит от особенностей лечения ОКС и при неинвазивном лечении заболевания должна продолжаться вплоть до 8 суток или более ранней выписки, а у больных с высоким риском тяжелых кровотечений – 24–48 ч после тромботической

терапии или хотя бы 48 ч при ОКСбпСТ. В случаях, когда в эти сроки выполняется ЧКВ, принято прекращать парентеральное введение антикоагулянта по окончании процедуры, если к препаратам этой группы нет дополнительных показаний (фибрилляция/трепетание предсердий, механические протезы клапанов сердца, тромб в полости левого желудочка, тромбоз глубоких вен / тромбоз эмболия легочных артерий для продолжения использования лечебных доз, необходимость профилактики тромбоза глубоких вен / тромбоз эмболия легочных артерий с высоким риском подобных осложнений). Таким образом, при выполнении ЧКВ вскоре после госпитализации больной с ОКС может получать парентеральный антикоагулянт только во время вмешательства.

В случаях, когда ОКС возникает у больных, продолжающих принимать варфарин, и значение МНО (международное нормализованное отношение) составляет не ниже 2, его прием целесообразно продолжить и отказаться от парентерального введения антикоагулянтов. Это связано с длительным сроком прекращения эффекта варфарина после его отмены. В настоящее время очевидно, что ЧКВ можно выполнять при значениях МНО $\geq 2,5$ без дополнительного парентерального введения антикоагулянта.

Достаточного опыта начала лечения ОКС с использованием прямых пероральных антикоагулянтов нет. Поэтому предлагают перейти на парентеральное введение антикоагулянта, что разумно сделать в срок приема очередной дозы прямого перорального антикоагулянта. При необходимости срочно выполнить коронарную ангиографию и ЧКВ во время вмешательства считают необходимым вводить внутривенно стандартные дозы НФГ или бивалирудина. Очевидно, что после ЧКВ, когда обычно парентеральные

антикоагулянты отменяют, можно продолжить плановый прием прямого перорального антикоагулянта.

При выборе антикоагулянта следует учитывать, что фондапаринукс противопоказан при расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) 20 мл/мин/1,73 м², эноксапарин не рекомендуется при рСКФ ниже 20 мл/мин/1,73 м², бивалирудин – ниже 30 мл/мин/1,73 м². Соответственно, при выраженном нарушении функции почек единственной опцией остается внутривенное введение НФГ.

Следует также учитывать длительность сохранения эффекта после отмены препарата: несколько десятков минут у бивалирудина, 4–6 ч у НФГ, более 12 ч у эноксапарина, более суток у фондапаринукса. Эта особенность важна, в частности, для случаев, когда вскоре после коронарной ангиографии планируется выполнить операцию коронарного шунтирования (предпочтительным здесь представляется внутривенная инфузия НФГ).

Среди других клинически важных особенностей парентеральных антикоагулянтов – риск усугубления тромбоцитопении, а также (намного реже) возникновения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином (имеется у НФГ и эноксапарина, отсутствует у бивалирудина и фондапаринукса). Соответственно, у больных с исходно невысокой концентрацией тромбоцитов в крови, дальнейшее снижение которой нежелательно, или при отсутствии возможности контролировать уровень тромбоцитов в крови предпочтительно применение бивалирудина (при ЧКВ) или фондапаринукса (у более широкого контингента больных с ОКС).

С практической точки зрения важно, что при внутривенной инфузии НФГ необходим контроль активированного частичного тромбопластинового времени, для правильного выбора дозы эноксапарина необходимо

знать массу тела больного и рСКФ, в то время как фондапаринукс используется однократно в сутки в фиксированной дозе и без лабораторного мониторинга состояния системы гемостаза, что фактически исключает ошибки в его дозировании.

С учетом совокупности накопленных фактов в настоящее время переход с эноксапарина на внутривенное введение НФГ (включая дополнительное введение НФГ во время ЧКВ) и наоборот запрещены, что связано с риском снижения эффективности лечения и (или) частоты кровотечений. Подобное ограничение не распространяется на фондапаринукс: опыт дополнительного введения высоких доз НФГ во время ЧКВ указывает на достаточную безопасность такого сочетания парентеральных антикоагулянтов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ СО СТОЙКИМИ ПОДЪЕМАМИ СЕГМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ

Основные подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКСпСТ, сформулированные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, представлены в *табл. 1* [1, 2].

Первичное чрескожное коронарное вмешательство. Во время первичного ЧКВ рекомендуется предпочесть внутривенные болюсы НФГ или эноксапарина. Внутривенное введение бивалирудина затратнее и требует продолжения внутривенной инфузии по крайней мере 4 ч после процедуры. При этом надежды на меньшую частоту кровотечений при применении бивалирудина во время и после ЧКВ в сравнении с НФГ у больных с ОКС не подтверждаются [6, 7].

<p>ТАБЛИЦА 1. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации</p> <p>TABLE 1. Parenteral anticoagulants for acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations</p>			
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2018) [1]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020) [2]	Класс/степень доказанности
Первичное чрескоронарное вмешательство			
Антикоагулянты рекомендуются для всех больных в дополнение к антитромбоцитарной терапии во время первичного ЧКВ	I C	Для снижения рисков смерти и (или) рецидива ИМ всем пациентам при отсутствии противопоказаний рекомендовано применение парентерально вводимого антикоагулянта, начатое перед реперфузионным вмешательством или как минимум во время него	I A
Рекомендуется рутинное использование НФГ	I C	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется использование НФГ в виде внутривенного болюса	IIa C
У больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в качестве антикоагулянта во время первичного ЧКВ рекомендуется бивалирудин	I C		
Следует рассмотреть рутинное внутривенное введение эноксапарина	IIa A	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется внутривенное введение эноксапарина	IIa B
Следует рассмотреть рутинное внутривенное введение бивалирудина	IIa A	При первичном ЧКВ для снижения риска тромботических осложнений и крупных ишемических событий рекомендуется внутривенное введение бивалирудина	IIa B
Фондапаринукс не рекомендуется для первичного ЧКВ	III B	В случае выполнения первичного ЧКВ у пациента, получившего до него фондапаринукс натрия, для снижения риска тромботических осложнений ЧКВ в связи с процедурой рекомендуется вводить стандартный болюс НФГ (не рекомендуется вводить ЧКВ на фоне антикоагуляции только фондапаринуксом натрия)	IIa B
Рутинное применение антикоагулянтов после первичного ЧКВ не показано, кроме случаев, когда есть отдельные показания к применению высоких доз антикоагулянтов (например, из-за наличия фибрилляции предсердий, механического протеза клапана сердца или тромба в левой желудочке) или профилактических доз антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов/тромботических осложнений у больных с продленным постельным режимом	Не указано	Из-за неоправданного увеличения риска кровотечений продолжение антикоагуляции после успешного ЧКВ не рекомендуется, если только нет других оснований для лечебной (фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка, венозный тромбоз или тромбоз/эмболия легочной артерии) или профилактической (тяжелая сердечная недостаточность, ограниченная подвижность пациента) антикоагуляции	III C
Фибринолитическая терапия (включая фармако-инвазивный подход)			
У больных, которые лечатся тромболитиками, рекомендуются антикоагулянты до реваккуляризации (если она выполняется) или в период госпитализации вплоть до 8 суток	I A	Парентеральное введение антикоагулянтов для снижения риска тромботических осложнений рекомендуется продолжать максимально до 8 суток (или до выписки, если она произойдет раньше этого срока) или до успешного завершения ЧКВ, если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии	IIb C

ТАБЛИЦА 1. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации (окончание)
TABLE 1. Parenteral anticoagulants for acute coronary syndrome with persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations (ending)

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2018) [1]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020) [2]	Класс/степень доказанности
Может использоваться эноксапарин внутривенно с последующими подкожными инъекциями (предпочтительнее НФГ)	I A	Для снижения суммарного риска смерти или рецидива ИМ эноксапарин рекомендуется как антикоагулянт первого выбора (по результатам сравнения с НФГ)	I A
Может использоваться НФГ в виде болюса, подобранного с учетом массы тела, с последующей внутривенной инфузией	I B	Внутривенная инфузия НФГ в сопровождении тромболитической терапии рекомендуется для поддержки реперфузии (снижения риска тромботических осложнений) в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности)	IIa C
При лечении стрептококковой фондапаринукс внутривенно с последующими подкожными инъекциями через 24 ч	IIa B	Для снижения суммарного риска (смерть и рецидив ИМ) рекомендуется ингибитор Х фактора свертывания крови фондапаринукс натрия ²	IIa B
		Если ЧКВ выполняется на фоне начатой внутривенной инфузии НФГ, во время процедуры для поддержания должного уровня антикоагуляции рекомендуется использовать дополнительное внутривенное введение болюсов НФГ под контролем активированного времени свертывания крови	IIa B
		Если пациент получал эноксапарин до ЧКВ (в связи с тромболитической терапией), для снижения риска ишемических и геморрагических осложнений процедуру рекомендуется выполнять на фоне его продолжающегося применения	IIa B
Отсутствие реперфузионной терапии			
Антикоагулянты, предпочтительно фондапаринукс, показаны до реваскуляризации миокарда (если она выполняется) или до выписки из стационара	Не указано	Для снижения риска тромботических осложнений фондапаринукс натрия рекомендуется в качестве антикоагулянта для сопровождения тромболитической терапии с использованием стрептокиназы и у пациентов, не получивших реперфузионную терапию	IIa B

Примечания. ¹ В метаанализе сравнительных исследований НФГ и бивалирудина при первичном ЧКВ не выявлено преимуществ последнего на уровне смертности (что в основном и стало основанием для приоритетного размещения НФГ в списке антикоагулянтов, используемых при этом методе реперфузии). Применение бивалирудина в этих сравнениях сопровождалось более высокой частотой тромбоза стентов и меньшей частотой кровотечений. Бивалирудин является препаратом выбора у пациентов с наличием или угрозой развития тромбоцитопении и при высоком риске кровотечения.

² Превосходство фондапаринукса натрия над НФГ**/плацебо в сложном исследовании OASIS-6 получено в основном в подгруппе пациентов, получивших стрептокиназу, где фондапаринукс натрия в большинстве случаев сравнивался с плацебо. Но и у пациентов, получивших другие, в том числе фибрин-специфичные, тромболитики, он был как минимум не хуже. Не следует забывать, что фондапаринукс натрия – средство выбора при наличии легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. ИМ – инфаркт миокарда, НФГ – нефракционированный гепарин, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

В настоящее время основной аргумент в пользу выбора бивалирудина – иммунная тромбоцитопения, вызванная гепарином, когда препараты этой группы противопоказаны.

Фондапаринукс в качестве антикоагулянта, необходимого при проведении ЧКВ, не рассматривается. Согласно результатам крупного рандомизированного контролируемого исследования OASIS-6, в подгруппе больных с первичным ЧКВ у рандомизированных к лечению фондапаринуксом по сравнению с НФГ было больше случаев тромбоза катетера, а также всех серьезных осложнений ЧКВ в совокупности (тромбоз сосуда или катетера, феномен no reflow, диссекция или перфорация коронарной артерии) [8]. Однако эти различия отсутствовали в случаях, когда во время процедуры в дополнение к фондапаринуксу врачи вводили НФГ. Соответственно, если по каким-то причинам больному с ОКСпСТ ввели фондапаринукс, не следует отказываться от первичного ЧКВ, но во время вмешательства необходимо вводить стандартные для этой ситуации дозы НФГ.

Тромболитическая терапия. Стандартное дополнение к тромболитической терапии – парентеральное введение гепарина. По данным крупного рандомизированного контролируемого исследования ExTRACT-TIMI 25, длительное (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) применение эноксапарина в сравнении с 48-часовой инфузией НФГ обеспечивало более низкую совокупную частоту смерти и несмертельного рецидива инфаркта миокарда (ИМ) в ближайшие 30 суток в основном за счет более редкого развития несмертельного рецидива ИМ [9]. Кроме того, в группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. При этом польза была больше риска,

связанного с увеличением частоты серьезных кровотечений. Соответственно, именно такой подход рекомендуется в случаях, когда нет выраженного нарушения функции почек и высокого риска кровотечений, оправдывающего сокращение сроков антикоагулянтной терапии. Эноксапарин был изучен и в рамках фармако-инвазивного подхода, хотя, как представляется, НФГ тоже выглядит привлекательно, когда ЧКВ планируется вскоре после введения фибринолитика, и после ЧКВ парентеральный антикоагулянт будет отменен [10].

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования OASIS-6, у больных, получивших нефибрин-специфичные фибринолитики (в основном стрептокиназу), длительное (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) введение фондапаринукса по эффективности (сумма случаев смерти или ИМ за 30 суток) превосходило группу контроля (в 96,4% случаев плацебо) [8]. При этом крупных кровотечений в группе фондапаринукса оказалось даже меньше, чем в группе плацебо. Фибрин-специфичные фибринолитики в этом исследовании использовались у 875 больных, и продленное введение фондапаринукса здесь сопоставляли преимущественно с 24–48-часовой инфузией НФГ. Применение фондапаринукса не уменьшало сумму случаев смерти и ИМ, хотя тенденция к его преимуществу по безопасности сохранялась. Соответственно, продленное введение фондапаринукса с точки зрения безопасности выглядит привлекательнее эноксапарина при использовании стрептокиназы. Очевидно также, что при лечении фибрин-специфичными фибринолитиками нет оснований отказываться от продленного использования фондапаринукса, особенно у больных с исходной тромбоцитопенией, когда дальнейшее снижение количества

тромбоцитов в крови нежелательно, при невозможности контролировать содержание тромбоцитов в крови, а также при риске иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином [2]. В случаях, когда на фоне начатого лечения фондапаринуксом возникает необходимость в ЧКВ, результаты исследования OASIS-6 указывают, что процедуру можно безопасно выполнить на фоне дополнительного внутривенного болюсного введения стандартных доз НФГ. Фондапаринукс в целом не предназначен для использования в рамках фармако-инвазивного подхода к реперфузионной терапии у больных с ОКСбпСТ, однако очевидно, что его использование не является препятствием к раннему выполнению ЧКВ после тромболитической терапии.

Отсутствие реперфузионной терапии. В настоящее время продленное парентеральное введение антикоагулянта у больных с ОКСбпСТ, оставшихся без реперфузионного лечения, наиболее хорошо изучено с использованием фондапаринукса.

При анализе подгруппы больных, не получавших реперфузионного лечения, в крупном контролируемом исследовании OASIS-6 подкожные инъекции фондапаринукса до 8 суток или более ранней выписки обеспечивали снижение суммы смерти и рецидивов ИМ [11]. Снижение риска этих событий было заметным уже к 3-м суткам и сохранялось через 30 суток и 6 мес. без существенного роста частоты крупных кровотечений. Положительный эффект применения фондапаринукса отмечался при сравнении как с плацебо, так и с краткосрочной (24–48-часовой) инфузией НФГ, вне зависимости от использования монотерапии антиагрегантом или сочетания ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом, а также использования блокатора гликопротеинов П₂/П₃а тромбоцитов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕКМЕНТА ST НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ

Основные подходы к применению парентеральных антикоагулянтов при ОКСбпСТ, сформулированные в текущих версиях рекомендаций Европейского кардиологического общества и Российского общества кардиологов, утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, представлены в *табл. 2 и 3* [3–5].

В крупном рандомизированном контролируемом исследовании OASIS-5 продленное введение фондапаринукса (вплоть до 8 суток или выписки в более ранние сроки заболевания) сопоставлялось с подкожными инъекциями эноксапарина в течение 2–8 суток (до клинической стабилизации состояния больного) [12]. Сумма случаев смерти, ИМ или рефрактерной ишемии миокарда в группах фондапаринукса и эноксапарина через 9 суток, 30 суток и 6 мес. достоверно не различались, что указывает на равную эффективность сопоставлявшихся подходов. При этом частота крупных кровотечений оказалась существенно меньшей в группе фондапаринукса, и это различие было заметным уже с первых суток после начала лечения. Результаты эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина были сопоставимы у мужчин и женщин, больных моложе 65 лет и более старшего возраста, с различным клиренсом креатинина, при различной величине индекса риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), при реваскуляризации миокарда и консервативном ведении больных в период использования препаратов. Наряду с меньшей частотой кровотечений, начиная с 30-х суток наблюдения в группе фондапаринукса достоверно меньшим оказалось число умерших больных.

ТАБЛИЦА 2. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации
TABLE 2. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015) [3]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (июль 2020) [4]	Класс/степень доказанности
Парентеральные антикоагулянты рекомендуются со времени постановки диагноза в соответствии с ишемическим и геморрагическим рисками	I B	У пациентов с подтвержденным диагнозом рекомендуется парентеральное введение антикоагулянтов, если к ним нет противопоказаний	I A
Фондапаринукс (2,5 мг подкожно 1 раз в сутки) рекомендуется как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности вне зависимости от стратегии лечения	I B	Вне зависимости от стратегии лечения рекомендуется фондапаринукс натрия (2,5 мг подкожно ежедневно) как имеющий наиболее благоприятный профиль эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний	I B
Бивалирудин рекомендуется как альтернатива сочетанию НФГ и блокатора гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов во время ЧКВ	I A	Бивалирудин рекомендуется использовать в качестве альтернативы НФГ для антитромботической поддержки ЧКВ	IIb A
НФГ в виде внутривенного болюса рекомендуется у больных, подвергаемых ЧКВ, которые до этого не получали антикоагулянтов	I B	Внутривенное введение НФГ рекомендуется в случаях, когда фондапаринукс натрия и эноксапарин натрия противопоказаны (в частности, из-за выраженной почечной недостаточности), или во время ЧКВ у пациентов, которым до этого не вводились лечебные дозы антикоагулянтов, или при ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом натрия	I B
У больных, получающих фондапаринукс и подвергаемых ЧКВ, во время процедуры рекомендуется однократный болюс НФГ	I B	Пациенту, получающему фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует внутривенно ввести НФГ – первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови	Не указано
Эноксапарин или НФГ рекомендуются, когда фондапаринукс недоступен	I B	Эноксапарин натрия вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс натрия, поэтому его рекомендуется использовать, когда фондапаринукс натрия недоступен	IIa B
Эноксапарин следует рассматривать как антикоагулянт для ЧКВ у больных, которые уже получают подкожные инъекции эноксапарина	IIa B	Если пациент получал эноксапарин натрия до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры, чтобы исключить смену антикоагулянта во время вмешательства	IIa B
Дополнительные внутривенные болюсы НФГ под контролем активированного времени свертывания крови могут рассматриваться во время ЧКВ у больных, до этого получавших внутривенную инфузию НФГ	IIa B	При использовании НФГ во время ЧКВ рекомендуется ввести внутривенно болюсом 70–100 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови	Не указан

ТАБЛИЦА 2. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме: современные рекомендации (окончание)
TABLE 2. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015) [3]	Класс/степень доказанности	Рекомендации Российского кардиологического общества, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации (июль 2020) [4]	Класс/степень доказанности
После ЧКВ следует рассмотреть отмену антикоагулянтов, если к ним нет других показаний	IIa C	Парентеральное введение антикоагулянтов рекомендуется вплоть до 8 суток с более ранней отменой после успешного ЧКВ или при быстрой выписке, если нет иных показаний к продленной антикоагулянтной терапии	Не указан
Переход с НФГ на низкомолекулярный гепарин и наоборот не рекомендуется	III B	Переход с внутривенного введения НФ на эноксапарин натрия и с эноксапарина натрия на внутривенное введение НФГ не рекомендуется, поскольку это повышает риск кровотечений	I B

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин.

ТАБЛИЦА 3. Парентеральные антикоагулянты при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ: современные рекомендации
TABLE 3. Parenteral anticoagulants in acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation on ECG: current recommendations

Рекомендации Европейского кардиологического общества (сентябрь 2020) [5]	Класс/степень доказанности
Применение антикоагулянтов до, во время и после чрескожных коронарных вмешательств	
Парентеральные антикоагулянты рекомендуются всем больным с добавлением к антитромбоцитарной терапии со времени постановки диагноза и особенно во время процедур реваскуляризации в соответствии с ишемическим и геморрагическим рисками	I A
Выбор антикоагулянта рекомендуется осуществлять в соответствии с рисками ишемии и кровотечений и в соответствии с профилем эффективности и безопасности выбираемого препарата	I C
НФГ в виде внутривенного болюса рекомендуется больным, подвергаемым ЧКВ, которые до этого не получали антикоагулянтов	I A
В случаях, когда проводится медикаментозное (неинвазивное) лечение, существуют организационные ограничения для транспортировки больного для ЧКВ в пределах требуемого временного диапазона, рекомендуется фондапаринукс, и в этих случаях во время ЧКВ рекомендуется один болюс НФГ	I B
Эноксапарин (внутривенно) следует рассматривать у больных, получавших до ЧКВ подкожные инъекции эноксапарина	IIa B
Немедленно после ЧКВ следует рассмотреть отмену парентеральных антикоагулянтов	IIa C
Бивалирудин может рассматриваться как альтернатива НФГ	IIb A
Переход с НФГ на низкомолекулярный гепарин и наоборот не рекомендуется	III B

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, НФГ – нефракционированный гепарин.

При этом практически все различия в смертности в ближайшие 6 мес. (61 случай из 64) были обусловлены меньшим числом умерших от кровотечений – как крупных, так и менее существенных. Соответственно, при сопоставимой эффективности преимущество фондапаринукса по безопасности привело к лучшему итоговому результату – более низкой общей смертности.

При выполнении ЧКВ у получавших фондапаринукс отмечена более высокая, чем у получавших эноксапарин, частота тромбозов проводникового катетера. Это различие исчезло, когда в группе фондапаринукса стали дополнительно вводить внутривенный болюс НФГ. Оптимальная величина этого болюса была в дальнейшем уточнена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FUTURA/OASIS-8 [13]. Соответственно, так же как и при ОКСпСТ, результаты изучения фондапаринукса ОКСбпСТ указывают, что ЧКВ у больных, получающих подкожные инъекции фондапаринукса, можно безопасно выполнять на фоне дополнительного болюсного введения НФГ.

В итоге в рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпСТ, появившихся в 2015 г., и основанных на них рекомендациях Российского кардиологического общества, завершающихся к середине 2020 г., фондапаринукс рассматривался в качестве препарата выбора вне зависимости от стратегии лечения из-за наиболее благоприятного профиля эффективности и безопасности, если к нему нет противопоказаний [3, 4]. Чуть позже, в сентябре 2020 г., была обнародована обновленная версия рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбпСТ [5]. В этом документе сделан акцент на раннем инвазивном лечении больных с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, при котором коронарная ангиография

с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда во всех случаях должна выполняться в первые 24 ч после госпитализации. При таком подходе, когда во многих случаях инвазивное лечение будет начато вскоре после госпитализации, было предложено использовать внутривенный болюс НФГ у больных, которые подвергаются ЧКВ (очевидно, с учетом быстроты инвазивного лечения, без парентерального введения антикоагулянтов в ожидании коронарной ангиографии). Однако в случаях, когда проводится медикаментозное (неинвазивное) лечение, существуют организационные ограничения для транспортировки больного для ЧКВ в пределах требуемого временного диапазона, рекомендуется фондапаринукс, и в этих случаях во время ЧКВ рекомендуется один болюс НФГ [5]. Значит, это полностью соответствует приведенным выше данным о месте фондапаринукса в лечении ОКСбпСТ. Очевидно также, что если коронарная ангиография откладывается на несколько часов и принято решение о начале парентерального введения антикоагулянтов до инвазивного вмешательства, фондапаринукс сохраняет свои позиции как препарат первого ряда. Тем более что в исследовании OASIS-5 в группе фондапаринукса при сопоставимой эффективности было меньше кровотечений в ближайшие 9 суток, чем в группе эноксапарина, в том числе и среди больных, которым ЧКВ была выполнена в первые 24 ч после рандомизации [14].

Место бивалирудина при лечении ОКСбпСТ аналогично ОКСпСТ – как возможная альтернатива НФГ у отдельных категорий больных во время ЧКВ [6, 7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парентеральное введение антикоагулянта – обязательный компонент первоначального лечения ОКС вне зависимости от выбранной

стратегии лечения. Выбор парентерального антикоагулянта и длительность его введения зависят от варианта ОКС, сроков выполнения коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда, предшествующего приема пероральных антикоагулянтов, функции почек, а также риска возникновения серьезных кровотечений. Для многих сценариев лечения ОКС (тромболитическая терапия стрептокиназой или отсутствие реперфузионной

терапии при ОКСпST, ОКСбпST) оптимальным подходом представляется парентеральное введение фондапаринукса натрия. К исключениям относят очень раннее инвазивное лечение ОКСбпST, однако начатое лечение фондапаринуксом натрия реализации этих подходов не препятствует.

Поступила / Received 25.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 12.05.2022
Принята в печать / Accepted 13.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
2. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):251–310. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):251–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>.
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.
4. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):149–202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):149–202. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>.
5. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
6. Nührenberg T.G., Hochholzer W., Mashayekhi K., Ferenc M., Neumann F.J. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(9):807–815. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1251-1>.
7. Valgimigli M., Frigoli E., Leonardi S., Rothenbühler M., Gagnor A., Calabrò P. et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;373(11):997–1009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507854>.
8. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B. 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(13):1519–1530. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.joc60038>.

9. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1477–1488. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060898>.
10. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P., Wilcox R., Danays T., Lambert Y. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1379–1387. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301092>.
11. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R., Bassand J.P., Budaj A., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J.* 2008;29(3):315–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm578>.
12. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1464–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055443>.
13. Steg P.G., Jolly S.S., Mehta S.R., Afzal R., Xavier D., Rupprecht H.J. et al. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1320>.
14. Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., Bassand J.P., Wallentin L., Faxon D.P. 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):1742–1751. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.042>.

Информация об авторе:

Явелов Игорь Семенович, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; профессор кафедры терапии и профилактической медицины факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; yavelov@yahoo.com

Information about the author:

Igor S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; Professor of the Department of Therapy and Preventive Medicine, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; yavelov@yahoo.com