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 тромболизиса (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 ФАРМАКОДИНАМИКИ ФОНДАПАРИНУКСА

Фондапаринукс — синтетический пентасахарид, аналог участка молекулы гепарина, осуществляющего взаимодействие с антитромбином III. Связываясь с антитромбином, фондапаринукс значительно (в 300 раз) усиливает ингибирование фактора Xa, 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 неизмененном виде, противопоказан у пациентов с клиренсом креатинина < 20 мл/мин/1,73 м^2 (согласно рекомендациям AHA/ACC < 30 мл/мин [2]). Антикоагулянтное действие фондапаринукса прекращается лишь через 24—30 ч после введения препарата (в случае тяжелой почечной недостаточности длится значительно дольше). Разрешенного 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 тромбоэмболических осложнений у пациентов высокого риска. Три оставшиеся дозы были признаны эффективными по результатам исследования PENTALYSE, в котором фондапаринукс изучался как антикоагулянтное сопровождение тромболизиса альтеплазой 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 аспирин; 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 м^2) 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. По-видимому, 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 кровотечений (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 кровотечений снижалась вдвое, малых — на две трети). Уменьшение числа больших кровотечений на фоне использования фондапаринукса реализовывалось 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 рекомендовано как Европейской Ассоциацией Кардиологов, так и Американской Ассоциацией Сердца/Американским Колледжем Кардиологов. Фондапаринукс следовало назначать независимо от выбранной стратегии лечения — консервативной или ранней инвазивной. Различались лишь дозы НФГ, которые следовало вводить получающим фондапаринукс пациентам во время ЧКВ: согласно Европейским рекомендациям доза НФГ должна была составить 50—100 Ед/кг в зависимости от использования ингибиторов GPIIb/IIIa, а в рекомендациях AHA/ACC 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 ретроспективном анализе довольно ограниченного объема данных.

Задачей исследования (FUTURA)/OASIS-8 [9] стало сравнение двух режимов введения НФГ перед ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска, которым перед инвазивным вмешательством было начато лечение фондапаринуксом. Стандартный режим предполагал введение болюса НФГ в дозе 85 Ед/кг (при необходимости допускался дополнительный болюс) с достижением активированного времени свертывания (АВС) 300—350 сек (используя аппараты Hemochron или Hemochron Jr, International TechnidyneCorp, Edison, New Jersey) или 250—300 сек (используя Hemotech, Medtronic Hemotec, Englewood, Colorado).

Если предполагалось использование ингибиторов GpIIb/IIIa, вводился НФГ в дозе 60 Ед/кг, целью было достижение АВС ⩾200 сек. АВС измеряли через 5 мин после первого болюса НФГ. Дополнительно допускалось введение еще 2 болюсов НФГ для достижения целевого АВС. Максимальная доза болюса НФГ не превышала 10000 Ед. У 80% пациентов целевого АВС удалось достичь после введения первого болюса НФГ.

Во второй группе все пациенты получали фиксированную низкую дозу НФГ (50 Ед/кг), контроль АВС и коррекция дозы при использовании ингибиторов GpIIb/IIIa не проводились.

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

Исследование двойное слепое рандомизированное, n = 2026. Первичная конечная точка — перипроцедуральные (в течение 48 ч) большие и малые кровотечения, а также местные осложнения в месте пункции артерий. Основная вторичная конечная точка — суммарная клиническая эффективность вмешательства (частота перипроцедуральных больших кровотечений, смерти, ИМ и повторных реваскуляризаций целевого сосуда) через 30 суток.

Первичная конечная точка была зафиксирована у 4,7% пациентов группы низкой дозы НФГ против 5,8% у пациентов группы стандартного лечения (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,54—1,19; p = 0,027). При этом частота больших кровотечений между группами также не различалась. Следовательно, снижение дозы НФГ не привело к уменьшению частоты кровотечений и местных 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 SWEDEHEART [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 киничесой 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) — Yan 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 Xa-фактора без влияния на тромбин (IIa-фактор). Длина молекулы фондапаринукса (являющейся 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 тромболизис 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 тромболизиса и увеличивающих риск кровотечения.

У получавших фондапаринукс пациентов почти вдвое была ниже частота случаев тампонады 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 тромболизис (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 тромболизиса, 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, непрямое сравнение основных доступных стратегий антикоагулянтной терапии ОКС: 1) НФГ + ингибитор GPIIb/IIIa; 2) НФГ ± ингибитор GP IIb/IIIa; 3) бивалирудин; 4) НМГ; 5) отамиксабан (единственный не разрешенный пока для практического использования препарат) и, наконец, 6) 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 AHA/ACC
1	2	3
ОКС без подъема сегмента ST		
Ранняя инвазивная стратегия (первичное ЧКВ) или консервативная терапия	Фондапаринукс — препарат выбора независимо от выбранной стратегии лечения ОКС. 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 GP IIb/IIIa. В случае тяжелого нарушения почечной функции (снижения клиренса креатинина < 20 мл/мин/1,73 м^2) рекомендовано переводить пациента на терапию НФГ.	В качестве антикоагулянта может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), либо фондапаринукс (IB), либо НФГ (IB), в случае ранней инвазивной стратегии — бивалирудин (IB). Фондапаринукс вводится до выписки пациента или до выполнения ЧКВ (если нет особых причин продолжать антикоагулянтную терапию). 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 GP IIb/IIIa) с контролем активированного времени свертывания.
ОКС с подъемом сегмента ST		
Тромболизис	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).	В качестве антикоагулянтного сопровождения тромболизиса может быть использован эноксапарин (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), фондапаринукс (IB) или НФГ (IC). Терапию фондапаринуксом следует продолжать в течение 8 суток или до выписки пациента, если она произойдет раньше.
Первичное ЧКВ	Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной терапии.	Фондапаринукс не рекомендован в качестве антикоагулянтной монотерапии. Дополнительно должен быть назначен антикоагулянт с анти-IIa-активностью (дополнительный болюс НФГ или бивалирудина).

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

Стратегия лечения	Рекомендации Европейской Ассоциации Кардиологов	Рекомендации AHA/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, регулирующих 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 ESCguidelines 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 CollCardiol,* 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 WithFondaparinux. The FUTURA/OASIS-8 RandomizedTrial. *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, Beitelshees 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.