

SHAMIR R. MENTA,
WILLIAM E. BODEN,
JOHN W. EIKELBOOM
et al., от лица
исследователей
OASIS-5 и 6

И. ЖИРОВ, к.м.н.,
обзор статьи

Данная статья
подготовлена при
поддержке компании
ГлаксоСмитКляйн

Антитромботическая терапия фондапаринуксом при интервенционной стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом и без подъема сегмента ST

В клинических исследованиях OASIS 5 и 6 фондапаринукс (синтетический ингибитор фактора Ха) изучался у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема и с подъемом сегмента ST соответственно. Объединенные результаты этих двух исследований по основным показателям эффективности и безопасности и данные по эффективности фондапаринукса в зависимости от инвазивной стратегии (комбинированный анализ индивидуальных исходов в рандомизированных клинических исследованиях OASIS-5 и 6) ранее не публиковались.

Методы и результаты. Проводили комбинированный анализ индивидуальных исходов у 26 512 пациентов, включенных в исследования OASIS-5 и 6 (Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) и рандомизированных двойным слепым методом в группы фондапаринукса 2,5 мг/сут или гепарина (скорректированные дозы нефракционированного гепарина или эноксапарина). Результаты были стратифицированы в зависимости от выбора стратегии лечения – ранняя инвазивная, отсроченная инвазивная или изначально консервативная. Фондапаринукс превосходил гепарин в отношении уменьшения комбинированной частоты смерти, инфаркта миокарда или инсульта (8,0% против 7,2%; индекс риска (ИР) 0,91; $p < 0,03$) и только смерти (4,3% против 3,8%; ИР 0,89; $p < 0,05$). Фондапаринукс уменьшал

частоту серьезных кровотечений на 41% (3,4% против 2,1%; ИР 0,59; $p < 0,00001$), и при применении данного препарата определяли более благоприятный характер общих клинических исходов (11,1% против 9,3%; ИР 0,83; $p < 0,0001$). У 19 085 пациентов на фоне инвазивной стратегии лечения, фондапаринукс уменьшал частоту ишемических событий сходным с гепарином образом, однако почти в два раза снижал количество серьезных кровотечений. Это привело к более благоприятной характеристике клинических исходов (10,8% против 9,4%; ИР 0,87; $p < 0,008$). Аналогичные результаты выявлены и в группе консервативной стратегии (ИР 0,74; 95% доверительный интервал 0,64–0,85; $p < 0,001$).

Заключение. По сравнению с гепаринами фондапаринукс более значимо снижает смертность, частоту ишемических событий и серьезных кровотечений у пациентов с острыми коронарными синдромами. Терапия фондапаринуксом ассоциирована с более благоприятными общими клиническими исходами у пациентов на фоне как инвазивной, так и консервативной стратегии.

Повреждение атеросклеротической бляшки с полной или неполной тромботической окклюзией просвета коронарной артерии является наиболее частым патологическим вариантом развития как инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), так и острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST (1). Нефракционированный гепа-

рин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины уменьшают количество нефатальных исходов при этих состояниях, однако одновременно происходит увеличение частоты серьезных кровотечений и показатель смертности не изменяется (2-5). Существует необходимость применения новых антитромботических средств, более безопасных, чем гепарины, и способных уменьшать смертность пациентов с ОКС.

Фондапаринукс является синтетическим ингибитором X фактора свертывания крови. Его эффективность изучалась у пациентов с ОКС и STEMI в клинических исследованиях OASIS-5 и 6 (6, 7). В этих исследованиях применялась как инвазивная, так и консервативная стратегия лечения острых коронарных событий.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Инвазивная стратегия у пациентов из группы высокого риска ассоциирована с улучшением долгосрочных исходов (8). В последнем издании клинических рекомендаций по лечению пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST, выпущенных Американской ассоциацией сердца/Американским кардиологическим колледжем показано, что инвазивная стратегия не подходит для лечения всех пациентов, особенно относящихся к группе низкого риска (9). Однако, по данным последних исследований, наблюдается парадоксальный факт – пациенты низкого риска подвергаются инвазивному лечению чаще, чем

больные из группы высокого риска (10, 11). Поскольку ко времени постановки диагноза не всегда ясно, как будет лечиться пациент, очень важно, чтобы начальная антитромботическая терапия была эффективной и безопасной, как при инвазивной, так и при консервативной стратегии. Таким образом, целью данного анализа является определение эффективности, безопасности и общей клинической пользы фондапаринукса по сравнению с НФГ/эноксапаринумом у пациентов с ОКС, а также определение каждого показателя в зависимости от типа стратегии лечения (инвазивная или консервативная). Согласно поставленным целям, мы провели гармонизацию результатов исследований OASIS-5 и 6, а также комбинированный анализ индивидуальных исходов пациентов, включенных в эти исследования.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ OASIS-5

Подробный дизайн и основные результаты исследования OASIS-5 были опубликованы ранее (6, 12). Исследование OASIS-5 – рандомизированное, двойное слепое, двойное маскированное исследование по сравнению фондапаринукса в дозе 2,5 мг/сут и эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (однократно у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Критериями включения служили госпитализация в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики, а также наличие как минимум двух показателей из трех перечисленных ниже: возраст старше 60 лет, изменения сегмента ST, повышение уровней сердечных маркеров. Выбор стратегии лечения проводил врач стационара. Рандомизированную терапию в рамках проекта проводили до 8 дня заболевания (медиана – 5 дней, при проведении чрескожных кардиоинтервенционных вмешательств (ЧКВ) – 2 дня). Пациенты исключались из исследования при наличии противопоказаний к низкомолекулярным гепаринам или

концентрации креатинина более 3 мг/дл (265 мкмоль/л). Исследование было разработано как подтверждение отсутствия различий в частоте наступления первичной конечной точки – смерти, ИМ или ишемии миокарда к девятому дню наблюдения. Вторичными исходами являлись частота первичной точки к 30 дню и через 6 месяцев. Первичным показателем безопасности служила частота серьезных кровотечений.

ДИЗАЙН OASIS-6

Исследование OASIS-6 – рандомизированное двойное слепое, двойное маскированное сравнительное исследование фондапаринукса и стандартной антикоагулянтной терапии у пациентов со STEMI (7). Включение пациентов осуществляли при госпитализации в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики, наличии подъема сегмента ST более 2 мм в грудных или 1 мм в двух смежных отведениях от конечностей. Решение о проведении реперфузионной терапии (тромболитис, первичная ЧКВ, отсутствие реперфузии) принимал врач стационара. Выбор препарата сравнения также проводил врач стационара – либо НФГ (например, после тромболитиса фибринспецифичным средством или при первичной ЧКВ), либо плацебо (например, при тромболитисе фибрин неспецифичным средством). Рандомизированная терапия продолжалась до 8 суток. Первичной конечной точкой являлась комбинация смерти или ИМ к 30 дню наблюдения, вторичными – индивидуальные компоненты первичной конечной точки. Первичной точкой для безопасности являлись серьезные кровотечения («тяжелые кровоизлияния»).

ИСХОДЫ

Для определения эффективности изучали комбинацию смерти, ИМ или инсульта, безопасности – се-

рьезные кровотечения к 30 дню наблюдения. Совокупным (общим) клиническим исходом считали комбинацию смерти, ИМ, инсульта или серьезных кровотечений в течение 30 дней. Этот параметр изучался для сравнения подгрупп в зависимости от антитромботической терапии.

В исследовании OASIS-5 серьезными кровотечениями считали фатальное кровотечение (кровотечение, определенное как причина смерти), симптоматическое внутричерепное кровотечение, забрюшинное кровотечение, кровоизлияние в структуры яблока с потерей зрения, снижение гемоглобина как минимум на 3,0 г/дл (при гемотрансфузии одну дозу считали имеющей 1,0 г/дл гемоглобина), необходимость гемотрансфузии как минимум 2 дозы цельной крови или эритроцитарной массы (6, 12).

По сравнению с гепаринами фондапаринукс более значимо снижает смертность, частоту ишемических событий и серьезных кровотечений у пациентов с острыми коронарными синдромами. Терапия фондапаринуксом ассоциирована с более благоприятными общими клиническими исходами у пациентов на фоне как инвазивной, так и консервативной стратегии. Это свидетельствует о значимом терапевтическом потенциале фондапаринукса в лечении пациентов с острыми коронарными синдромами.

В исследовании OASIS-6 серьезные кровотечения определяли по критериям TIMI (7). Тем не менее, для целей сравнения проведена проспективная классификация по критериям OASIS-5, которая и применялась для сравнения двух исследований. Определения ИМ и инсульта в нашем анализе совпадали с определениями, использованными в изучаемых исследованиях (6, 7, 12).



Таблица 1. Исходные клинико-anamнестические характеристики и терапия, проводившаяся в стационаре

Критерии	Гепарин (n = 13 242)	Фондапаринукс (n = 13 270)
Возраст, годы	65,4	65,5
Мужчины, %	64,0	64,7
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	73,6	73,7
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	136,1	136,3
Диагноз при поступлении, %		
Нестабильная стенокардия	34,1	34,5
Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST	41,5	41,3
Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	24,4	24,2
Анамнез, %		
Инфаркт миокарда	22,4	22,4
Аортокоронарное шунтирование	6,4	6,7
Кардиоинтервенционное вмешательство	9,8	9,9
Сердечная недостаточность	12,8	13,1
Гипертония	64,3	64,2
Сахарный диабет	23,1	23,6
Лечение в стационаре, %		
Аспирин	97,3	97,4
Клопидогрел или Тиклопидин	72,3	72,5
Ингибиторы АПФ/БРА*	72,3	71,1
Бета-блокаторы	87,2	86,6
Статины	78,1	78,8

* АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для сравнений применялся анализ всех пациентов, получивших исследуемый препарат. Для сравнения эффектов фондапаринукса и гепаринов (НФГ или эноксапарин) данные OASIS-5 комбинировались со стратой 2 из исследования OASIS-6 (НФГ как препарат сравнения). Пациенты, включенные в страту 1 исследования OASIS-6 (плацебо как препарат сравнения), из анализа исключались. Исходные характеристики были суммированы по назначенному препарату (фондапаринукс или гепарин). Сравнение проводилось критерием лог-ранк, в качестве страты применялось конкретное исследование. Стратифицированное изучение эффективности фондапаринукса при сравнении с гепарином (НФГ или эноксапарин) в зависимости от стратегии лечения проводилось следующим образом: любая инвазивная стратегия, ранняя инвазивная стратегия, отсроченная инвазивная стратегия, консервативная стратегия (не было катетеризации сердца во время

индексной госпитализации). Статистический анализ выполнен с применением статистического пакета SAS, версия 9.1 (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Авторы имели неограниченный доступ к материалам и несут полную ответственность за их достоверность. Все авторы прочитали письменный вариант статьи до ее опубликования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики, вмешательства и терапия в стационаре. Всего в данный анализ было включено 26 512 пациента: 13 242 рандомизировано в группу НФГ или эноксапарина (гепарины) и 13 270 в группу фондапаринукса. В таблице 1 даны исходные клинико-демографические характеристики, а также сведения о вмешательствах и терапии во время нахождения больных в стационаре. Средний возраст пациентов – 65,4 и 65,5 лет соответственно. Приблизительно две трети выборки составляли мужчины. Диагноз при включении в исследование распределился

следующим образом: нестабильная стенокардия – 28,1% в группе контроля и 28,5% в группе фондапаринукса, ИМ без подъема сегмента ST – 34,2% и 34,0%, STEMI – 37,7% и 37,9% соответственно. Группы были сопоставимыми по количеству ранее проведенных реваскуляризаций, частоте артериальной гипертонии, сахарного диабета, сердечной недостаточности. Инвазивное лечение получили 19 085 пациентов (72%), из них 13 250 (50%) в течение 72 часов после рандомизации. Консервативно лечились 7427 пациентов (28%), им во время индексной госпитализации не проводилась катетеризация сердца. Более чем 97% пациентов в каждой группе получали аспирин, более 2/3 также в каждой группе – тиаенопиридины. Ингибиторы АПФ назначались более чем 70% больных, β-блокаторы – более 86%, статины – более 78% больных.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

К 30 дню наблюдения смерть, ИМ или инсульт регистрировались у 8,0% больных в группе гепарина и у 7,2% в группе фондапаринукса (ИР 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83-0,99; $p < 0,03$) (таблица 2 и рисунок 1А).

Фондапаринукс также вызывал снижение общей смертности по сравнению с гепарином (4,3% против 3,8%; ИР 0,89; 95% ДИ 0,79-1,00; $p = 0,05$) (рисунок 1В), схожие результаты были отмечены и в отношении ИМ и инсульта по отдельности. Это благоприятное действие сохранялось в течение 6 месяцев наблюдения (таблица 2).

На фоне приема фондапаринукса наблюдали достоверное снижение частоты серьезных кровотечений по сравнению с гепарином (3,7% против 2,2%; ИР 0,58; 95% ДИ 0,50-0,68; $p = 0,00001$). Следует отметить, что в группе фондапаринукса достоверно реже развивались фатальные кровотечения (т.е. кровотечения, приводящие к смерти пациента) по сравнению с гепарином (40 случаев против 24; ИР 0,60; 95% ДИ 0,39-0,99; $p = 0,04$). На фоне приема



Предсказуемый антикоагулянтный эффект



АРИКСТРА® фондапаринукс

лечение острого
коронарного
синдрома

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА / ARIXTRA

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

П №015462/01-12.03.07

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Арикстра**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:**

фондапаринукс натрия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для подкожного введения**СОСТАВ:** каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит:

- активное вещество: Фондапаринукс натрия 2,5 мг
- вспомогательные вещества: Натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций

ОПИСАНИЕ: прозрачная бесцветная жидкость без видимых механических включений**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** антиромботическое средство. (Антикоагулянт непрямой)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Механизм действия: Фондапаринукс является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Ха). Антиромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного антитромбином III (АТ III). Избирательно связываясь с АТ III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха АТ III. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс не ингибирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как:

- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получивших тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получивших реперфузионной терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому компоненту препарата
- активное, клинически значимое кровотечение
- острый бактериальный эндокардит
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента.

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднелатеральная и левая и правая заднелатеральная стенка живота. Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. Игла должна вводиться во

всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между большим и указательным пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Арикстра предназначена только для использования под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST). Вводится в катетер прямо или с разведением в небольших объемах с 0,9% раствором натрия хлорида (25 или 50 мл). Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. После инъекции катетер промыть достаточным количеством физиологического раствора для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться 1-2 минуты.

СРОК ГОДНОСТИ 2 года. Не используйте препарат по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Информацию по фармакодинамике, другим показаниям, способу применения и дозам, применению с осторожностью, применению при беременности и кормлении грудью, применению у пожилых и детей, побочным эффектам, взаимодействиям, передозировке, особые указания смотрите в полной инструкции по медицинскому применению препарата Арикстра.

Таблица 2. Эффективность, безопасность и общая клиническая польза через 30 дней и через 6 месяцев

Критерии	Гепарин, n (%) (n = 13 242)	Фондапаринукс, n (%) (n = 13 270)	ИР	95% ДИ	p
Через 30 дней					
Комбинация клинических исходов (смерть, ИМ, инсульт или серьезное кровотечение)	1476 (11,1)	1232 (9,3)	0,83	0,77-0,89	< 0,0001
Смерть, ИМ или инсульт	1055 (8,0)	961 (7,2)	0,91	0,83-0,99	0,03
Смерть	571 (4,3)	508 (3,8)	0,89	0,79-1,00	0,05
ИМ	494 (3,8)	456 (3,5)	0,92	0,81-1,04	0,19
Инсульт	127 (1,0)	105 (0,8)	0,82	0,64-1,07	0,14
Серьезное кровотечение	576 (4,4)	391 (3,0)	0,67	0,59-0,76	< 0,0001
Фатальное кровотечение	40 (0,3)	24 (0,2)	0,60	0,39-0,99	0,04
Внутричерепное кровотечение	12 (0,1)	15 (0,1)	1,23	0,58-2,66	0,57
Снижение уровня гемоглобина ≥ 3 г/дл	406 (3,1)	255 (1,9)	0,63	0,54-0,73	< 0,001
Тампонада полости сердечной сорочки	25 (0,2)	23 (0,2)	0,92	0,52-1,61	0,77
Гемотрансфузия более 2 доз	382 (2,9)	277 (2,1)	0,62	0,54-0,73	< 0,001
Необходимость оперативного вмешательства	82 (0,6)	49 (0,4)	0,60	0,42-0,85	0,004
Через 6 месяцев					
Комбинация клинических исходов	2088 (16,1)	1806 (13,9)	0,85	0,80-0,91	< 0,0001
Смерть, ИМ или инсульт					
Смерть	937 (7,3)	836 (6,5)	0,89	0,81-0,98	0,01
ИМ	763 (6,1)	706 (5,6)	0,92	0,83-1,02	0,10
Инсульт	207 (1,7)	175 (1,4)	0,84	0,69-1,03	0,09
Серьезное кровотечение	671 (5,2)	510 (4,0)	0,75	0,67-0,84	< 0,0001

фондапаринукса реже регистрировались падения уровня гемоглобина более 3 г/дл (406 против 255; ИР 0,63; $p = 0,001$), необходимость в трансфузии более 2 доз крови (382 против 277; ИР 0,62; $p = 0,001$) и хирургических вмешательствах для остановки кровотечения (82 против 49; ИР 0,60; $p = 0,004$).

Общие клинические исходы (смерть, ИМ, инсульт или серьезное кровотечение) были достоверно более благоприятными в группе фондапаринукса по сравнению с гепарином через 30 дней и через 6 месяцев (таблица 2 и рисунок 1С).

РЕЗУЛЬТАТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕБНОЙ СТРАТЕГИИ

Инвазивная стратегия. У 19 085 пациентов на фоне инвазивной стратегии лечения общая сумма клинических исходов (смерть, ИМ, инсульт, серьезное кровотечение) составила 10,8% в группе гепарина и 9,4% в группе фондапаринукса (ИР 0,86; 95% ДИ 0,79-0,94; $p = 0,001$) (таблица 3). Такие различия были связаны в основном с уменьшением серьезных кровотечений на фоне приема фондапаринукса (5,0% против 3,5%; ИР 0,70; 95% ДИ 0,61-0,81; $p = 0,0001$) и схожими ре-

зультатами в отношении ишемических событий (7,0% против 6,8%; ИР 0,97; 95% ДИ 0,87-1,08; $p = 0,63$). При применении ранней инвазивной стратегии (в течение 72 часов после рандомизации) выявлено снижение суммы клинических исходов на 13% (11,3% против 9,9%; ИР 0,87; 95% ДИ 0,78-0,96; $p = 0,0001$) (таблица 3 и рисунок 2). При исключении пациентов с первичной ЧКВ при STEMI, преимущество фондапаринукса над гепаринами оказалось еще более весомым – снижение относительного риска наступления клинического исхода на 22% (13,1% против 10,3%; 95% ДИ 0,69-0,88; $p = 0,0001$) (таблица 3 и рисунок 2).

Консервативная стратегия. У 7427 пациентов с консервативной стратегией лечения (без катетеризации сердца) фондапаринукс превосходил гепарин в снижении частоты совокупных клинических исходов (смерть, ИМ, инсульт, серьезное кровотечение) (12,0% против 9,0%; ИР 0,74; 95% ДИ 0,64-0,85; $p = 0,0001$) (таблица 3 и рисунок 2). В группе фондапаринукса по сравнению с гепаринами достоверно уменьшалась частота смерти, ИМ, инсульта (10,5% против 8,4%; ИР 0,69-0,92; $p = 0,003$), а также серьез-

ных кровотечений (3,0% против 1,6%; ИР 0,53; 95% ДИ 0,38-0,73; $p = 0,0001$). При изучении общих клинических исходов не было выявлено различий между пациентами, лечеными консервативно или с применением инвазивных манипуляций.

ПАЦИЕНТЫ С ВЫПОЛНЕННЫМИ ЧКВ

В подгруппе пациентов с выполненными ЧКВ при ОКБ без подъема сегмента ST или первичными/спасающими/подготовленными ЧКВ при STEMI, сумма клинических исходов в группе фондапаринукса была достоверно ниже, чем в группе гепарина (12,2% против 10,0%; ИР 0,81; 95% ДИ 0,70-0,94; $p = 0,01$). Это достигалось преимущественно снижением серьезных кровотечений на фоне схожего уменьшения частоты ишемических событий. При непосредственном сравнении фондапаринукса и эноксапарина или фондапаринукса и НФГ были получены схожие результаты (таблица 4). Катетер-обусловленные тромбозы развивались у 0,89% больных в группе фондапаринукса и у 0,22% в группе гепарина (ИР 3,98; 95% ДИ 1,74 – 9,09). В исследовании OASIS-5 в зави-

симости от катетер-обусловленного тромбоза смертность достоверно не отличалась (2,7% при тромбозе против 2,1% без тромбоза; относительный риск (ОР) 1,31; 95% ДИ 0,19-9,17). При этом, однако, наблюдалось увеличение числа ИМ (27% против 4,2%; ОР 6,51; 95% ДИ 3,78-11,20) и инсультов (5,4% против 0,6%; ОР 9,48; 95% ДИ 2,37-38,0) к 30 дню наблюдения в подгруппе с тромбозами. Несмотря на это, между группами не выявлено различий по частоте наступления комбинации смерти, ИМ или инсульта (7,9% в группе гепарина против 7,9% в группе фондапаринукса) (таблица 4). Открытый НФГ перед ЧКВ был назначен 306 из 3298 пациентов в группе НФГ/эноксапарина и 306 из 3336 больных в группе фондапаринукса. Открытое назначение НФГ вело к уменьшению риска катетер-обусловленного тромбоза при ЧКВ или при применении фондапаринукса (только 1 случай при назначении очень малых доз открытого НФГ, 500 Ед/кг) и эноксапарина (не было случаев тромбоза при назначении НФГ перед ЧКВ). В исследовании OASIS-6 не было случаев тромбоза катетера при непервичной ЧКВ, когда НФГ является неотъемлемой частью протокола процедуры. У пациентов, получавших открытый НФГ перед ЧКВ, серьезные кровотечения выявлены в 5,3% случаев в группе гепарина и 3,7% в группе фондапаринукса (ИР 0,70; 95% ДИ 0,32-1,51). Аналогично отмечали уменьшение кровотечений у больных, не получавших НФГ перед ЧКВ (ИР 0,53; 95% ДИ 0,41-0,68; р для гетерогенности 0,497).

Значения представлены в виде n (%), если это не оговорено иначе. Ранняя инвазивная стратегия: коронарная ангиография проводилась в течение 72 часов после рандомизации; отсроченная инвазивная стратегия: проведение коронарной ангиографии \geq 72 часов после рандомизации; консервативная стратегия: коронарная ангиография не проводилась.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Общие клинические исходы в предварительно определенных подгруппах на фоне приема 

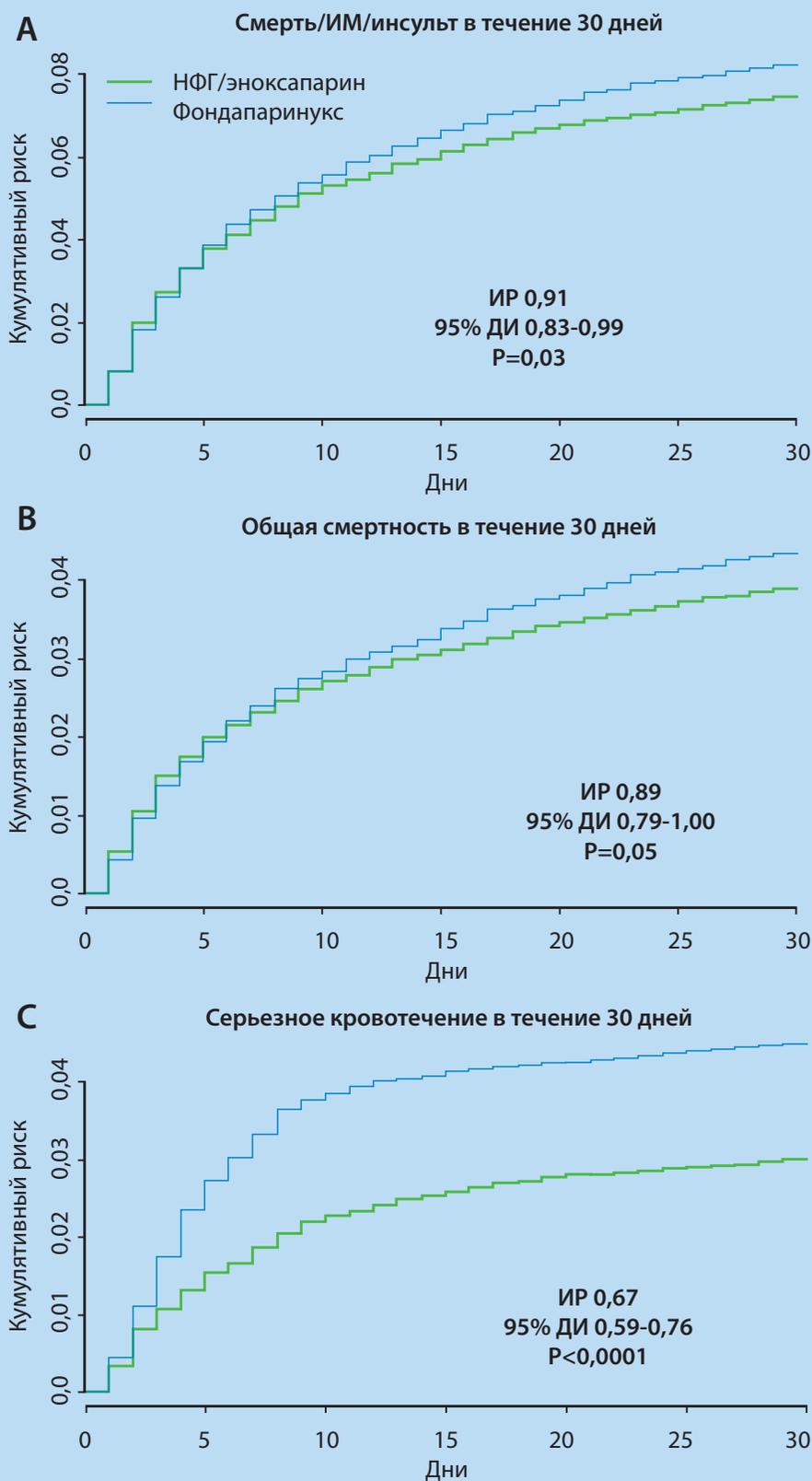


Рисунок 1. Сравнительная эффективность фондапаринукса и гепарина (НФГ или эноксапарин) к 30 дню наблюдения. А – смерть, ИМ или инсульт; В – общая смертность; С – серьезное кровотечение.

Таблица 3. Эффективность, безопасность и общая клиническая польза фондапаринукса против гепарина (эноксапарин или НФГ), стратифицированные по стратегии лечения

Критерии	Сравниваемое вещество	Фондапаринукс	ИР	95% ДИ	p
Любая инвазивная стратегия, N	9513	9572			
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	1027 (10,8)	898 (9,4)	0,86	0,79-0,94	0,001
Смерть/ИМ/инсульт	664(7,0)	650(6,8)	0,97	0,87-1,08	0,63
Серьезное кровотечение	468(5,0)	334(3,5)	0,70	0,61-0,81	< 0,0001
Ранняя инвазивная стратегия, N	6580	6670			
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	746(11,3)	660(9,9)	0,87	0,78-0,96	< 0,0001
Смерть/ИМ/инсульт	462(7,0)	473(7,1)	1,01	0,89-1,15	0,85
Серьезное кровотечение	363(5,6)	254(3,9)	0,68	0,58-0,80	< 0,0001
Ранняя инвазивная стратегия (исключая первичные ЧКИП), N	4606	4698			
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	603 (13,1)	486 (10,3)	0,78	0,69-0,88	< 0,0001
Смерть/ИМ/инсульт	352 (7,6)	332 (7,1)	0,92	0,79-1,07	0,29
Серьезное кровотечение	323 (7,1)	207 (4,4)	0,62	0,52-0,74	< 0,0001
Отсроченная инвазивная стратегия, N	2933	2902			
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	281 (9,6)	238 (8,2)	0,85	0,71-1,01	0,06
Смерть/ИМ/инсульт	202 (6,9)	177 (6,1)	0,88	0,72-1,08	0,22
Серьезное кровотечение	105 (3,6)	80 (2,8)	0,76	0,57-1,02	0,06
Консервативная стратегия, N	3729	3698			
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	449 (12,0)	334 (9,0)	0,74	0,64-0,85	< 0,0001
Смерть/ИМ/инсульт	391 (10,5)	311 (8,4)	0,80	0,69-0,92	0,003
Серьезное кровотечение	108 (3,0)	57 (1,6)	0,53	0,38-0,73	0,0001

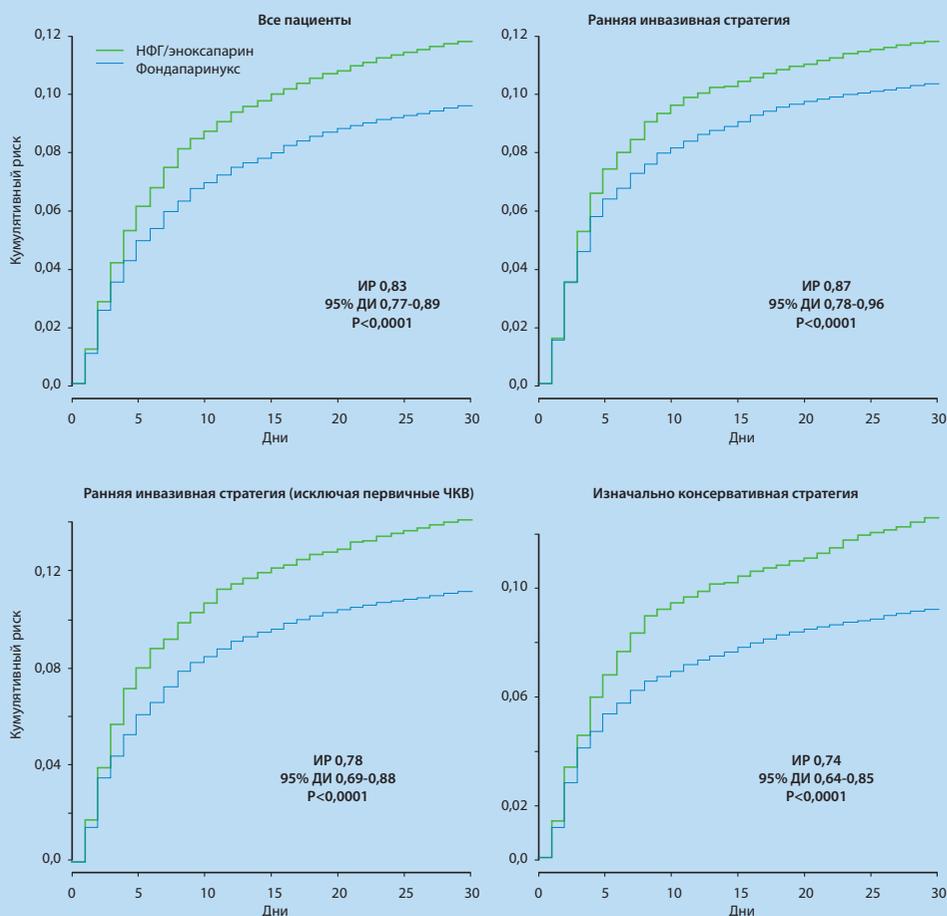


Рисунок 2. Совокупность клинических исходов (смерть, ИМ, инсульт, или серьезное кровотечение) в течение 30 дней в зависимости от стратегии лечения

фондапаринукса были более благоприятными по сравнению с гепарином (рисунок 3). К этим подгруппам относились: возраст до 65 и после 65 лет, мужчины и женщины, пациенты с диабетом и без диабета, ранее перенесшие инсульт и без инсульта в анамнезе, субъекты с клиренсом креатинина выше и ниже медианы. Фондапаринукс превосходил гепарин также и у пациентов, одновременно принимающих тиенопиридины и блокаторы гликопротеина IIb/IIIa, также как и статины, антагонисты системы ренин-ангиотензин, β-блокаторы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном анализе показано, что при инвазивной стратегии лечения терапия фондапаринуксом по сравнению с гепарином ассоциировалась с более благоприятными клиническими исходами. Аналогичные результаты о преимуществе фондапаринукса были получены и для пациентов, леченных консервативно. Такие результаты сравнительного применения гепарина и фондапаринукса позволяют говорить о широком терапевтическом потенциале последнего препарата. Полученные данные свидетельству-

ют, что фондапаринукс у пациентов с ОКС позволяет дополнительно к гепарину спасти 5 жизней и предотвратить развитие 3 ИМ или инсультов у каждой 1000 пролеченных больных. Кроме того, применение фондапаринукса вместо гепарина предотвращает 10 серьезных кровотечений у 1000 больных. Такой профиль эффективности и безопасности является уникальным для антикоагулянтов и превосходит аналогичные показатели для НФГ и эноксапарина. Бивалирудин уменьшает количество кровотечений и улучшает клинические исходы по сравнению с НФГ и антагонистами гликопротеина IIb/IIIa¹³. Тем не менее, данных о снижении кровотечений у больных с ОКС и STEMI при прямом сравнении с обычными дозами гепарина очень мало.

Общая клиническая польза фондапаринукса отмечена как при ранней, так и при отсроченной инвазивной стратегии, преимущественно за счет снижения серьезных кровотечений. Эта польза являлась еще более значимой при исключении пациентов после первичной ЧКВ по поводу STEMI, у которых по данным исследования OASIS-6 не выявлено значимого превосходства фондапаринукса над гепарином (7). Для всех других пациентов при инвазивной стратегии фондапаринукс является как минимум равноценной заменой, если не сказать больше, НФГ и низкомолекулярным гепаринам. В последних рекомендациях по лечению нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST, совместно разработанных Американской ассоциацией сердца, Американским кардиологическим колледжем и Европейским обществом кардиологов, фондапаринукс имеет класс рекомендаций I при применении в составе как инвазивной, так и консервативной стратегии (9, 14).

Следует отметить, что клиническое преимущество фондапаринукса не зависело от сочетанного приема других антитромботических средств (включая тиенопиридины и антагонисты гликопротеина IIb/IIIa) и других препаратов, таких как статины и ингибиторы системы ренин-

Таблица 4. Эффективность, безопасность и общая клиническая польза в зависимости от антикоагулянта, применявшегося при ЧКВ*

Критерии	Эноксапарин/НФГ	Фондапаринукс	ИР	95% ДИ
Любой гепарин против фондапаринукса, N	3136	3154		
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	12,2	10,0	0,81	0,70-0,94
Смерть/ИМ/инсульт	7,9	7,9	0,99	0,84-1,18
Серьезное кровотечение	5,4	3,0	0,54	0,42-0,69
Тромбоз стента	0,22	0,89	3,98	1,74-9,09
Эноксапарин против фондапаринукса, N	1633	1648		
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	12,4	9,3	0,74	0,60-0,91
Смерть/ИМ/инсульт	8,0	6,9	0,86	0,67-1,10
Серьезное кровотечение	5,5	3,0	0,54	0,38-0,76
Тромбоз стента	0,37	1,15	3,14	1,26-7,84
НФГ против фондапаринукса, N	1503	1506		
Смерть/ИМ/инсульт/серьезное кровотечение	12,4	11,0	0,88	0,72-1,09
Смерть/ИМ/инсульт	8,0	9,2	1,17	0,91-1,49
Серьезное кровотечение	5,6	2,9	0,51	0,35-0,73
Тромбоз стента	0,07	0,6	8,98	1,14-71,43

* Значения представлены в процентах, если это не оговорено иначе. Данный анализ включает 6290 пациентов (6177 из исследования OASIS-5 и 456 из OASIS-6) с ЧКВ в течение первых 8 дней после рандомизации. 343 пациента из исследования OASIS-5 (162 из группы эноксапарина и 181 из группы фондапаринукса) были исключены из анализа в связи с сомнительностью данных.

ангиотензин. При ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а также при плановой, подготовленной или спасающей ЧКВ при STEMI, применение фондапаринукса вело к достоверному снижению частоты серьезных кровотечений при схожей с гепарином эффективностью в отношении ишемических событий. Незначительное абсолютное повышение частоты тромбозов стента (менее 7 на 1000 пациентов) происходило при использовании фондапаринукса в качестве единственного антикоагулянта и не приводило к изменению соотношения частоты ишемических осложнений между группами. Таким образом, снижение серьезных кровотечений на фоне терапии фондапаринуксом нивелирует риск осложнений при тромбозе стента. Кроме того, риск такого тромбоза значимо снижается при сочетанном применении НФГ (50-60 ЕД/кг) непосредственно перед ЧКВ. Следовательно, можно рекомендовать применение НФГ перед ЧКВ у пациентов, изначально получавших фондапаринукс (9, 14, 15).

Статистическая мощность нашего исследования подтверждается тем, что в анализ было включено более 26 500 пациентов, у которых зарегистрировано более 2000 первичных клинических исходов и почти

1000 серьезных кровотечений. Это позволило получить очень точные данные о рисках и пользе применения фондапаринукса в изучавшихся выборках, отдельно для каждой из использовавшихся лечебных стратегий, а также в ключевых подгруппах пациентов. Нами использовались те же самые определения ишемических событий и серьезных кровотечений, что и в каждом из изучавшихся исследований, что привело к отсутствию гетерогенности в результатах. В работе анализированы клинические исходы 19 085 пациентов на фоне инвазивной стратегии и 7427 пациентов с консервативной стратегией лечения. Это отражает соотношение пациентов в реальной клинической практике.

Хотя применение НФГ в дозах 50-60 Ед/кг является эффективным и безопасным при лечении фондапаринуксом, следует отметить относительно небольшое количество пациентов, на основании которых сформулирован данный вывод. Поправки к протоколу разрешали рутинное применение НФГ перед ЧКВ, когда в исследовании OASIS-5 было набрано уже более 60% больных. В протоколе исследования OASIS-6 использование НФГ при ЧКВ не разрешалось только при пер-

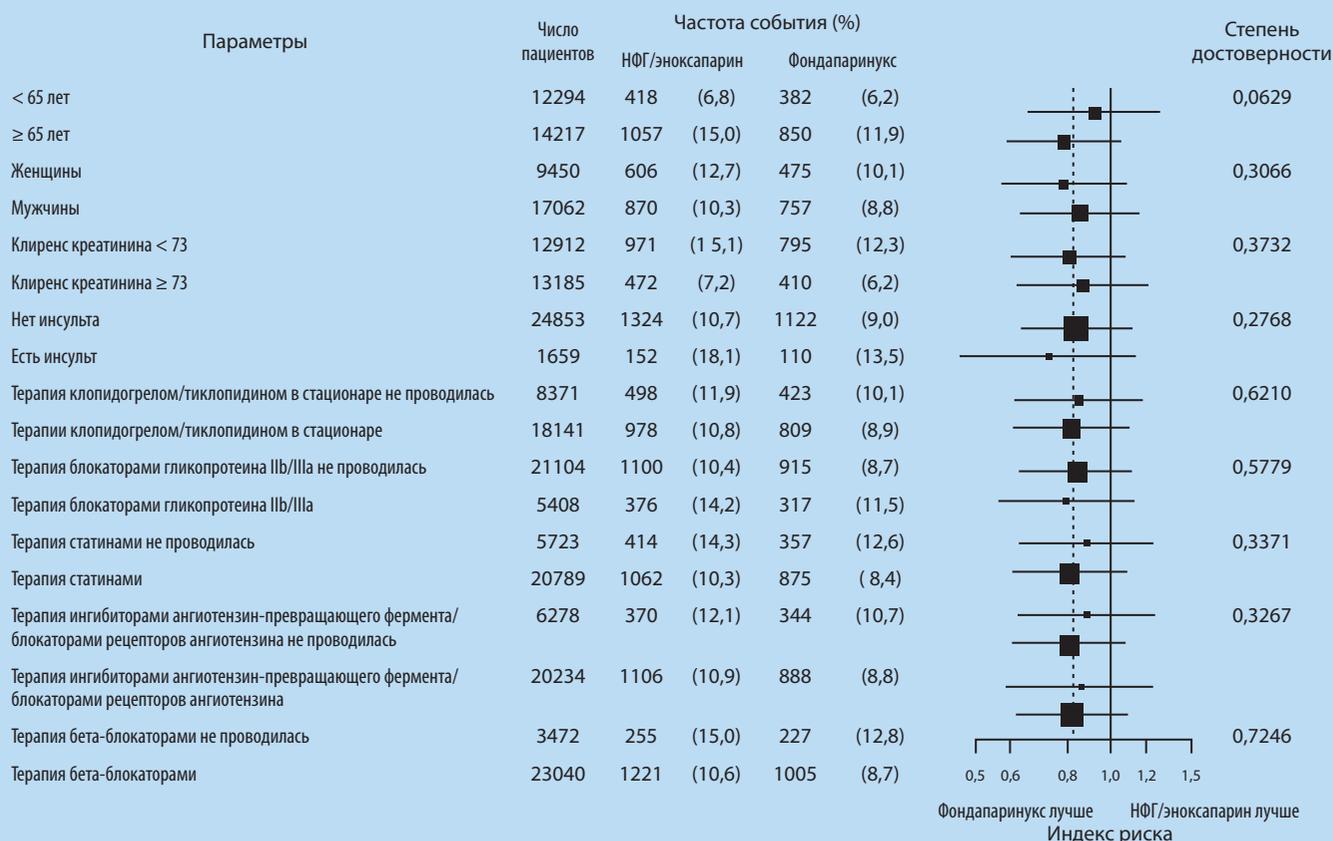


Рисунок 3. Общая клиническая польза фондапаринукса против НФГ/эноксапарина (частота смертельных исходов, ИМ, инсульта, или серьезного кровотечения) в основных предварительно определенных подгруппах

вичных вмешательствах. Ни одного случая тромбоза стента в этих подгруппах зарегистрировано не было, но количество таких больных было незначительным. Для определения оптимальной дозы НФГ при применении фондапаринукса требуется проведение дополнительных исследований. В исследовании OASIS-8 FUTURA (Fondaparinux Trial With UFH During Revascularization in Acute Coronary Syndromes) будет рандомизировано 2000 пациентов, получающих фондапаринукс по поводу ОКС. В нем будут сравниваться эмпирически подобранные низкие дозы НФГ и стандартные дозировки, стандартизированные по показателям коагулограммы.

Результаты нашего анализа имеют очень большое значение для реальной клинической практики. Более чем 1,5 млн пациентов в Северной Америке ежегодно госпитализируются с ОКС, большинство

из них получают анти тромботическую терапию, чаще всего НФГ или низкомолекулярные гепарины. Экстраполяция данных регистров и клинических исследований показывает, что более чем у 50 000 пациентов развиваются серьезные кровотечения. Почти 150 000 больных ежегодно в Северной Америке проводятся гемотрансфузии (16), средняя стоимость такого лечения составляет \$5000 (17). Уменьшение риска кровотечений вдвое при замене НФГ и эноксапарина на фондапаринукс позволяет снизить расходы на \$100 млн ежегодно в Северной Америке и на несколько миллиардов по всему миру. Эта экономия не включает в себя различия в стоимости между фондапаринуксом и эноксапаринном. Для пациента более важным является снижение количества смертей и нефатальных ишемических событий при широком ис-

пользовании фондапаринукса при ОКС.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Спонсорами исследований OASIS-5 и 6 являлись компании Sanofi-Synthelabo Reserche, Organon NV, GlaxoSmithKline. Исследование проводилось независимо от спонсоров в Population Health Research Institute, McMaster University. Наблюдение за ходом исследования проводилось международным независимым экспертным комитетом, состоящим из специалистов в области ОКС. Данная статья написана независимо от спонсоров. Гонорары или гранты от компаний GlaxoSmithKline и Sanofi-Aventis получали профессор Mehta, Boden, Eikelboom, Flather, Steg, Avezum, Piegas, Faxon, Widimsky, Budaj, Rupprecht, Jolly, Granger, Fox, Bassand, Yusuf. Другие авторы не имеют какого-либо конфликта

интересов, касающихся данной работы.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

Проводили комбинированный анализ индивидуальных исходов у 26 512 пациентов, включенных в исследование OASIS-5 и 6 и рандомизированных двойным слепым методом в группы фондапаринукса 2,5 мг/сут или гепарина (скорректированные дозы нефракционированного гепарина или эноксапарина). Результаты были стратифицированы в зависимости от выбора стратегии лечения – ранняя инвазивная, отсроченная инвазивная или изначально консервативная. Фондапаринукс превосходил гепарин в отношении уменьшения комбинации смерти, инфар-

кта миокарда или инсульта (8,0% против 7,2%; индекс риска 0,91; $p < 0,03$) и только смерти (4,3% против 3,8%; ИР 0,89; $p < 0,05$). Фондапаринукс уменьшал частоту серьезных кровотечений на 41% (3,4% против 2,1%; ИР 0,59; $p < 0,00001$) и в группе данного препарата определяли более благоприятный характер общих клинических исходов (11,1% против 9,3%; ИР 0,83; $p < 0,0001$). У 19 085 пациентов на фоне инвазивной стратегии лечения, фондапаринукс уменьшал частоту ишемических событий сходным с гепарином образом, однако почти на половину снижал количество серьезных кровотечений. Это привело к более благоприятной характеристике клинических исходов (10,8% против

9,4%; ИР 0,87; $p < 0,008$). Аналогичные результаты выявлены и в группе консервативной стратегии (ИР 0,74; 95% доверительный интервал 0,64-0,85; $p < 0,001$). Таким образом, по сравнению с гепаринами фондапаринукс более значимо снижает смертность, частоту ишемических событий и серьезных кровотечений у пациентов с острыми коронарными синдромами. Фондапаринукс ассоциировался с более благоприятными общими клиническими исходами у пациентов на фоне как инвазивной, так и консервативной стратегии. Это свидетельствует о значимом терапевтическом потенциале фондапаринукса в лечении пациентов с острыми коронарными синдромами. 

Литература

- Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2) 11 // *N Engl J Med*. 1992; 326: 310-318.
- Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R., Turpie A.G., Menown I.B., Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005; 112: 3855-3867.
- Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., Menown I.B., Goodman S.G., Mahaffey K.W., Cohen M., McCabe C.H., Antman E.M., Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis // *Eur Heart J*. 2007; 28: 2077-2086.
- Petersen J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V., Antman E.M., Cohen M., Goodman S.G., Langer A., Blazing M.A., Le-Moigne-Amrani A., de Lemos J.A., Nessel C.C., Harrington R.A., Ferguson J.J., Braunwald E., Califf R.M. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004; 292: 89-96.
- Oler A., Whooley M.A., Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. *JAMA*. 1996; 276: 811-815.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1464-1476.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A. 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.
- Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A., Wallentin L., Boden W.E., Spacek R., Widimsky P., McCullough P.A., Hunt D., Braunwald E., Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005; 293: 2908-2917.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., Bridges C.R., Califf R.M., Casey D.E. Jr, Chavey W.E., Fesmire F.M., Hochman J.S., Levin T.N., Lincoff A.M., Peterson E.D., Theroux P., Wenger N.K., Wright R.S., Smith S.C. Jr, Jacobs A.K., Halperin J.L., Hunt S.A., Krumholz H.M., Kushner F.G., Lytle B.W., Nishimura R., Ornato J.P., Page R.L., Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116: e148-e304.
- Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D., Li Y., Chen A.Y., Harrington R.A., Greenbaum A.B., Berger P.B., Cannon C.P., Cohen D.J., Gibson C.M., Saucedo J.F., Kleiman N.S., Hochman J.S., Boden W.E., Brindis R.G., Peacock W.F., Smith S.C. Jr, Pollack C.V. Jr, Gibler W.B., Ohman E.M. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004; 292: 2096-2104.
- Zia M.I., Goodman S.G., Peterson E.D., Mulgund J., Chen A.Y., Langer A., Tan M., Ohman E.M., Gibler W.B., Pollack C.V. Jr, Roe M.T. Paradoxical use of invasive cardiac procedures for patients with non-ST segment elevation myocardial infarction: an international perspective from the CRUSADE initiative and the Canadian ACS Registries I and II // *Can J Cardiol*. 2007; 23: 1073-1079.
- Mehta S.R., Yusuf S., Granger C.B., Wallentin L., Peters R.J., Bassand J.P., Budaj A., Joyner C., Chrolavicius S., Fox K.A. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Am Heart J*. 2005; 150: 1107.
- Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., Bertrand M.E., Lincoff A.M., Moses J.W., White H.D., Pocock S.J., Ware J.H., Feit F., Colombo A., Aylward P.E., Cequier A.R., Darius H., Desmet W., Ebrahimi R., Hamon M., Rasmussen L.H., Rupprecht H.J., Hoekstra J., Mehran R., Ohman E.M. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2006; 355: 2203-2216.
- Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D., Boersma E., Budaj A., Fernandez-Aviles F., Fox K.A., Hasdai D., Ohman E.M., Wallentin L., Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1598-1660.
- Mehta S.R., Granger C.B., Eikelboom J.W., Bassand J.P., Wallentin L., Faxon D.P., Weitz J.I., Afzal R., Rush B., Peters R.J., Natarajan M.K., Velianou J.L., Goodhart D.M., Labina M., Tanguay J.F., Fox K.A., Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux vs enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial // *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1742-1751.
- Rao S.V., Eikelboom J.A., Granger C.B., Harrington R.A., Califf R.M., Bassand J.P. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur Heart J*. 2007; 28: 1193-1204.
- Cohen D.J., Lincoff A.M., Lavelle T.A., Chen H.L., Bakhai A., Berezin R.H., Jackman D., Sarembok I.J., Topol E.J. Economic evaluation of bivalirudin with provisional glycoprotein IIB/IIIa inhibition vs heparin with routine glycoprotein IIB/IIIa inhibition for percutaneous coronary intervention: results from the REPLACE-2 trial // *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1792-1800.