АНТИКОАГУЛЯНТЫ В КАРДИОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Е.Ю. Васильева, И.И. Воробьева
Кафедра кардиологии факультета последипломного образования МГМСУ, Москва

Многочисленные трудности при применении нефракционированного гепарина и варфарина стимулировали поиск новых прямых антикоагулянтов. Появилось несколько групп новых препаратов, обладающих рядом преимуществ, основным из которых является меньший риск кровотечения. Это относится прежде всего к низкомолекулярным гепаринам, фондапаринуксу и бивалирудину. Кроме того, последние два препарата в отличие от гепаринов не вызывают активации тромбоцитов и тромбоцитопении. Они уже успели войти в Европейские и Американские рекомендации по лечению острого инфаркта миокарда (с/без подъема сегмента ST) и тромбоэмболии легочной артерии. Работа по поиску новых антикоагулянтов продолжается. В настоящее время проходят клинические испытания пероральных форм ингибиторов Ха фактора (ривароксабан), прямых ингибиторов тромбина (дабигатран), новых антагонистов витамина К (ATI-5923); изучается их применение у пациентов с мерцательной аритмией.

Ключевые слова: *антикоагулянты, гепарины, варфарин, фондапаринукс, бивалирудин, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии*

Патологическое тромбообразование – одна из главных причин сердечно-сосудистой патологии: инфарктов, инсультов, тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА) [1–3]. Поэтому неудивительно, что уже много лет активно идут поиск и внедрение в клиническую практику новых, более эффективных противотромботических препаратов. Однако оборотной стороной агрессивной противотромботической терапии является повышенный риск кровотечений. Причем оказалось, что кровотечения у кардиологических больных опасны не только тем, что больной может умереть непосредственно от потери крови. Пациент, уже перенесший кровопотерю, подвержен повышенному риску инфаркта, инсульта и летального исхода от ишемических событий [4, 5]. Это может объясняться вторичной активацией гемостаза после кровотечения, а также вынужденной отменой антикоагулянтов и дезагрегантов [6–9]. Как найти разумный баланс между борьбой с тромбозами и риском кровотечения? Какое место при этом займут новые антикоагулянты (фондапаринукс, бивалирудин и др.)? Все эти проблемы будут рассмотрены в настоящем обзоре.

Прямые антикоагулянты

К этой группе относятся: нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) и препараты избирательного действия, блокирующий тромбин или активированный Ха фактор.

Нефракционированный гепарин

Основную противосвертывающую активность НФГ определяет его тропность к антитромбину III [10]. Связываясь с антитромбином III, гепарин меняет его конфигурацию и делает активным. Изменения конфигурации достаточно для инактивации Ха фактора, но не тромбина. Интересно, что цепи НФГ разной длины работают по-разному. Длинные цепи могут связываться двумя концами: одним с антитромбином III, а другим – с тромбином, инактивируя последний. Короткие же цепи связываются только одним концом и инактивируют преимущественно Ха фактор. На этом принципе основан механизм действия НМГ [11].

НФГ должен вводиться внутривенно. Ранее применялся также подкожный способ введения, но в настоящее время он не рекомендуется. Это связано с двумя обстоятельствами. С одной стороны, при подкожном применении НФГ плохо всасывается (не более 30 %) и плохо дозируется [12], с другой – появились НМГ, которые, напротив, очень хорошо дозируются при подкожном введении.

Из крови НФГ элиминируется почками. Кроме того, гепарин связывается различными клетками: тромбоцитами, макрофагами и эндотелием, а также крупномолекулярными белками. Больше всего связывают гепарин т. н. белки “острой фазы” – фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин и др. Резкое повышение их содержания при остром инфаркте миокарда (ОИМ), сепсисе, массивной пневмонии может приводить к т. н. гепаринорезистентности [13]. Другой причиной гепаринорезистентности может быть дефицит антитромбина III. Он крайне редко наблюдается при ОИМ, но часто – при венозных тромбоэмболиях [14].

Лабораторный контроль над введением НФГ в большинстве случаев осуществляется при помощи определения активированного частичного тромбопластинового времени свертывания (АЧТВ) [15].

Основными осложнениями при использовании НФГ являются кровотечения, тромбоцитопения и остеопороз. Опасность кровотечения коррелирует с дозой гепарина, сопутствующей терапией, особенно с применением массивной дезагрегантной терапии, и с тяжелым состоянием пациента [16, 17]. Остеопороз вызывается активацией остеокластов и провоцируется при достаточно длительном применении гепарина, что в последнее время редко практикуется [18]. Тромбоцитопения является достаточно

серьезным осложнением, возникающим вследствие образования антител к комплексу гепарин–тромбоцитарный фактор 4 (ТФ-4). Эти антитела могут активировать сами тромбоциты, связываться с ними и формировать агрегаты тромбоцитов, которые удаляются из кровотока, что в свою очередь приводит к тромбоцитопении. Образование агрегатов тромбоцитов способствует и активации плазменного гемостаза, что в комплексе создает тромбогенную опасность [19]. Чаще всего тромбоцитопения начинается с 3-го дня применения гепарина, поэтому без особой необходимости не стоит применять НФГ длительно. Так, в рекомендациях Американского колледжа кардиологов за 2007 г. рекомендуется использовать НФГ при ОИМ не более 2 суток [20]. В любом случае число тромбоцитов в крови надо контролировать постоянно.

При возникновении гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходимо немедленно прекратить терапию гепарином, а для профилактики тромботических осложнений начать терапию альтернативными антикоагулянтами, не вступающими в перекрестную реакцию с антителами к комплексу гепарин–ТФ-4. К их числу относятся прямые ингибиторы тромбина, например бивалирудин. Относительно фондапаринукса имеются данные, полученные *in vitro*, что он не вступает в перекрестную реакцию с антителами к комплексу гепарин–ТФ-4, поэтому препарат также может использоваться как альтернативный антикоагулянт [21].

Менее известным побочным действием НФГ является его свойство активировать тромбоциты помимо описанного выше механизма формирования тромбоцитопении. Показано, что НФГ может связываться с P2Y12 и IIb/IIIa рецепторами на поверхности тромбоцитов, приводя к их активации [22]. Это активирующее действие противостоит тому, что гепарин уменьшает образование тромбина – одного из главных активаторов не только плазменного гемостаза, но и тромбоцитов. Но все же в большинстве случаев преобладает активирующее действие. Показано даже увеличение циркулирующих тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов и повышение в крови уровня CD 40L при использовании НФГ [23].

Описанные выше многочисленные проблемы при применении НФГ стимулировали поиск новых прямых антикоагулянтов. Это привело к созданию НМГ, прямых ингибиторов Ха фактора и тромбина.

Низкомолекулярные гепарины

НМГ получают из НФГ при помощи ферментативной обработки, позволяющей укоротить длину полисахаридных цепей примерно на треть. В результате НМГ, как было описано выше, более избирательно блокируют Ха фактор. Только у 35–40 % цепей, входящих в состав НМГ, хватает длины на инактивацию тромбина. Относительная избирательная активность различных НМГ в отношении Ха фактора по отношению к тромбину колеблется в зависимости от средней молекулярной массы, которая различается у конкретных препаратов [10]. Наибольшей анти-Ха активностью по отношению к антитромбиновой активности обладает эноксапарин: 4 : 1, а наименьшей – дельтапарин, цертопарин и тинзапарин – около 2 : 1.

НМГ обладают рядом теоретических преимуществ по сравнению с НФГ. Они в меньшей степени связываются белками “острой фазы”, поэтому реже развивается резистентность к их действию. НМГ имеют более продолжительное и предсказуемое действие, в силу чего они не требуют лабораторного контроля и их можно применять в фиксированной дозе для каждого больного. НМГ эффективны при подкожном введении. Это объясняется тем, что из-за меньшей молекулярной массы они хорошо всасываются из подкожных депо, их биодоступность при этом способе введения составляет около 90 %, в то время как для НФГ – только 30 % [24].

Побочные эффекты НМГ такие же, как у НФГ, но выражены они в меньшей степени. В несколько раз реже возникают тромбоцитопения, остеопороз, меньше риск кровотечений. Все же у больных с доказанной гепариновой тромбоцитопенией не стоит применять НМГ [19].

Как и НФГ, НМГ выводятся почками и могут накапливаться в крови у больных с почечной недостаточностью. Но поскольку НМГ в меньшей степени связываются плазменными белками, эндотелием и тромбоцитами, а единственный, по сути, путь их выведения – почки [11], то у больных с тяжелой почечной недостаточностью безопаснее пользоваться НФГ.

Все вышесказанное привело к тому, что НМГ все больше вытесняют из клинической практики НФГ. Как показал мета-анализ ряда исследований, в которые в общей сложности вошло более 3,5 тыс. больных, при лечении ТЭЛА НМГ по сравнению с НФГ достоверно снижают летальность при меньшем риске кровотечений [25]. Однако при остром коронарном синдроме (ОКС) большую эффективность по сравнению с НФГ удалось доказать только для эноксапарина [26].

В исследовании STEEPLE показано, что применение эноксапарина во время элективного чрескожного коронарного вмешательства связано с меньшим риском кровотечения и также эффективно, как НФГ [27].

Наиболее значимые результаты, касающиеся применения эноксапарина, получены в исследовании EXTRACT-TIMI 25 [28], в которое вошли 20 506 больных ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводили фибринолитическую терапию. Пациенты получали внутривенно НФГ (под контролем АЧТВ) или эноксапарин, сначала внутривенно болюсно 0,3 мг/кг, а затем подкожно 1 мг/кг каждые 12 часов 8 дней (пациентам старше 75 лет сразу начинали с подкожного введения 0,75 мг/кг). Частота кровотечений при таких достаточно высоких дозах оказалась выше в группе эноксапарина. При этом по общей конечной точке (летальность + рецидивы инфаркта) результаты оказались достоверно лучше в группе эноксапарина [28]. С учетом того, что разные НМГ отличаются друг от друга средней длиной полисахаридных цепей и могут иметь свои особенности, распространять этот результат на других представителей этого класса в настоящее время некорректно.

Пентасахариды

Наиболее изученным среди них является фондапаринукс – синтетический ингибитор Ха фактора.

Фондапаринукс связывается с антитромбином III и инактивирует Ха фактор в среднем в 7 раз активнее, чем НМГ. Поскольку по длине фондапаринукс еще короче, чем НМГ, он вообще не влияет на активность тромбина. Фондапаринукс очень хорошо (практически полностью) всасывается при подкожном введении. Он совсем не связывается белками плазмы и эндотелием, поэтому его действие еще более предсказуемо, чем у НМГ. Выводится только почками, поэтому фондапаринукс не рекомендуют применять у пациентов с клиренсом креатинина меньше 30 мл/мин [29].

Период полувыведения фондапаринукса в среднем составляет 17–20 часов, поэтому его можно вводить подкожно один раз в сутки. Обычная доза при ОКС составляет 2,5 мг [20]. При венозных тромбоэмболиях рекомендуются большие дозы – 7,5 мг в сутки, хотя это увеличивает риск кровотечений [30]. Применение фондапаринукса не требует лабораторного контроля.

Фондапаринукс не обладает побочными эффектами гепаринов: не вызывает тромбоцитопении, остеопороза. Он с успехом применяется у больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией [31].

Фондапаринукс рекомендован и Европейской, и Американской ассоциациями кардиологов для использования при остром инфаркте миокарда (с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ), а также для профилактики тромбоэмболии легочной артерии

В двух крупных рандомизированных исследованиях у больных ОКС, OASIS-5 и OASIS-6, проведено сравнение фондапаринукса с гепаринами. В исследование OASIS-5 [32] вошло более 20 тыс. больных ОИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ. Фондапаринукс в дозе 2,5 мг в сутки сравнивали с эноксапарином в дозе 1 мг/кг 2 раза в день. Исследование показало, что в группе фондапаринукса было достоверно меньше кровотечений по сравнению с группой эноксапарина. При этом среди больных с кровотечениями чаще наблюдались смерти от инфарктов и инсультов. Во втором исследовании OASIS-6 [33] у 12 092 больных ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ сравнивали 8-дневное введение фондапаринукса (2,5 мг) с плацебо или НФГ до 48 часов. Исследование имело сложный дизайн, но в целом оно также показало, что фондапаринукс эффективен и относительно безопасен. В то же время, если интервенционное вмешательство проводилось на фоне только одного фондапаринукса, наблюдался достоверный рост контактных тромбозов на катетерах. Поэтому в настоящее время, если больной получает фондапаринукс, при проведении интервенционных вмешательств рекомендуется НФГ [20].

Недавно был опубликован совместный анализ OASIS-5 и -6 [34] проведенный Mehta S.R. и соавт. Всего было проанализировано 26 512 пациентов с ОИМ (с/без подъема ST), получивших фондапаринукс или НФГ. Различали раннюю инвазивную стратегию, отсроченную инвазивную и консервативную стратегии. Среди больных, получавших фондапаринукс, во всех этих группах реже по сравнению с получавшими гепарин (НФГ или НМГ) наблюдались значимые кровотечения (в среднем на 41 %, $p < 0,00001$). Фондапаринукс по сравнению с гепаринами также влиял на сумму инфарктов, инсультов и летальных исходов (7,2 против 8,0, $p = 0,03$). Влияние непосредственно на летальность было на грани достоверности ($p = 0,03$). Исходя из сказанного, можно заключить, что основной вклад в снижение летальности и рецидивов инфаркта принадлежит, вероятно, меньшей частоте кровотечений на фоне фондапаринукса. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день он не разрешен как единственный препарат во время проведения ангиопластики и может применяться только в сочетании с гепарином [20]. В начавшемся исследовании OASIS-8 [35] будут уточнены оптимальные режимы использования фондапаринукса и гепаринов при чрескожных вмешательствах у больных ОИМ без подъема сегмента ST.

Фондапаринукс рекомендован и Европейской, и Американской ассоциациями кардиологов для использования при ОИМ (с/без подъема сегмента ST на ЭКГ), а также для профилактики ТЭЛА [20, 30, 36–38].

В настоящее время проходит клинические испытания пероральный ингибитор Ха фактора – ривароксабан (BAY 59-7939) [39]. Обнадеживают первые данные по профилактике инсультов у больных мерцательной аритмией, необходимы, однако, дальнейшие испытания [40].

Прямые ингибиторы тромбина

Прямые ингибиторы тромбина в отличие от всех разбиравшихся выше антикоагулянтов действуют независимо от естественных антикоагулянтов – антитромбина III и кофактора гепарина II. Они инактивируют тромбин напрямую. Это предотвращает образование фибрина, активацию V фактора. Кроме того, прямые ингибиторы тромбина не только не вызывают его активацию, но, напротив, блокируя образование тромбина, уменьшают таковую тромбоцитов [42]. Снижается также количество циркулирующих агрегатов тромбоцитов-моноцитов [41].

Прямые ингибиторы тромбина не связываются белками плазмы, и их применение не требует стандартизованного лабораторного контроля [42].

Наиболее “успешен” среди всех ингибиторов тромбина бивалирудин. Он вводится парентерально, не требует лабораторного контроля. Бивалирудин может применяться в качестве монотерапии при проведении ангиопластики. В нескольких рандомизированных исследованиях (REPLACE, ACUTY, HORIZONS) показано, что бивалирудин в монотерапии не уступает не только гепарину, но и комбинации НФГ или НМГ с блокатором IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Причем большинство больных в этих исследованиях составили пациенты

с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (REPLACE, ACUITY) [43, 44] и с подъемом сегмента ST (HORIZONS) [45], подвергшиеся ангиопластике. Такой эффект, вероятно, объясняется сочетанием в бивалирудине антикоагулянтных и дезагрегантных свойств.

Во всех исследованиях в группах бивалирудина наблюдалось достоверно меньшее количество значимых кровотечений по сравнению с группами, где использовался гепарин (НФГ или эноксапарин). В то же время среди больных, перенесших значимые кровотечения, достоверно чаще наблюдались не только летальные исходы, но и ишемические события (инфаркты, инсульты) [4, 5].

В настоящее время бивалирудин рекомендуется и Европейской, и Американской ассоциациями кардиологов для применения при ОИМ (с/без подъема сегмента ST на ЭКГ) [20, 36–38]. Он реально вошел в клиническую практику многих американских клиник, вытесняя при первичной ангиопластике гепарин и блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. В Европе бивалирудин стал применяться на 1–2 года позже, чем в Америке, в России этот препарат еще не используется.

Были синтезированы и прошли 2–3-ю фазы клинических испытаний и несколько пероральных ингибиторов тромбина. На них возлагались большие надежды, прежде всего как на замену непрямых антикоагулянтов. Однако от наиболее изученного среди них – ксимелагатрана, несмотря на его эффективность, пришлось отказаться, поскольку он вызывал значительное повышение уровня трансаминаз у 8 % больных и серьезные повреждения печени у ряда пациентов. Ксимелагатран был снят с производства [46]. Два других препарата проходят испытания (дезирудин [47, 48], дабигатран [49, 50]). Среди них безусловно лидирует дабигатран (BIBR-1048). Он быстро всасывается, антикоагулянтный эффект начинается уже через 0,5–2,0 часа после приема [51]. Препарат в отличие от варфарина не взаимодействует с другими лекарственными препаратами и едой. В настоящее время продолжаются испытания дабигатрана для профилактики тромботических осложнений при постоянной форме мерцательной аритмии. Так, в исследовании PETRO, в которое были включены 502 пациента с мерцательной аритмией, показано, что количество тромбоэмболических событий было низким при приеме дабигатрана в дозе 150–300 мг 2 раза в день. Большие кровотечения чаще отмечались в группе пациентов, принимавших дабигатран в дозе 300 мг 2 раза в день. При этом серьезных повреждений печени отмечено не было [51]. В настоящее время продолжается исследование III фазы RE-LY, в котором планируется оценить соотношение рисков инсульта и кровотечений при приеме дабигатрана у больных мерцательной аритмией [49].

Бивалирудин в настоящее время рекомендуется и Европейской, и Американской ассоциациями кардиологов для применения при остром инфаркте миокарда (с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ)

Непрямые антикоагулянты

Непрямые антикоагулянты, прежде всего варфарин (кумадин), нарушают обмен витамина К, необходимого для активации ряда факторов свертывающей и противосвертывающей систем. К т. н. витамино-К-зависимым факторам относятся II, VII, IX и Ха факторы свертывающей системы, а также противосвертывающие протеины С и S [52]. И хотя нарушаются оба процесса, в целом при применении антагонистов витамина К больше подавляется обычно свертывающая система. Обычно только в первые дни, при подборе дозы препарата может преобладать подавление активности протеинов С и S и, соответственно, прокоагулянтное действие варфарина. Поэтому в первые 3 дня назначения варфарина лучше дополнить антикоагулянтное действие назначением НМГ. Очень редко у больных с исходным дефицитом протеинов С и S прокоагулянтное действие преобладает в более поздние сроки [52].

Обмен варфарина зависит от ряда наследственных и приобретенных факторов. Среди наследственных факторов – это прежде всего активность цитохрома CYP2C9, превращающего варфарин в его неактивную форму. У гомозигот, имеющих менее активные

НОВЫЕ
ВАКАНСИИ
И РЕЗЮМЕ
каждый день

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ
WWW.PHARMPERSONAL.RU

аллели кодирующего его гена, чаще встречаются геморрагические осложнения варфарина [53]. Ответ на варфарин зависит, вероятно, и от активности витамино-К-эпоксидредуктазы (VKORC1) [54]. Имеются предварительные данные, что тестирование активности этих ферментов может уменьшить число геморрагических осложнений лечения непрямыми антикоагулянтами [55].

Действие варфарина в очень большой степени зависит также от внешних факторов, прежде всего от питания и приема различных препаратов. На уровень витамина К в организме влияют характер питания, прием антибиотиков, барбитуратов, состояние кишечника и многое другое [52]. Конечно, надо стараться учитывать эти факторы, но, поскольку полностью за всем проследить невозможно, необходим частый лабораторный контроль над действием варфарина.

Лабораторный контроль

Всемирной организацией здравоохранения для лабораторного контроля действия непрямых антикоагулянтов был принят “золотой” стандарт определения т. н. международного нормализационного отношения (МНО, или соответственно international normalization ratio – INR) [52].

В каждой лаборатории должен быть оценен т. н. международный индекс чувствительности тромбопластина (ИЧТ, или соответственно international sensivity index – ISI), который для современных тромбопластинов приближается к 1. Затем с поправкой на этот индекс вычисляется МНО [52]. В последнее время синтезированы новые рекомбинантные тромбопластины, появились новые коагулометры. Все это делает определение МНО еще более стандартизированным и подбор дозы варфарина, соответственно, более безопасным.

В последние годы все шире внедряется в практику определение МНО самими пациентами на дому при помощи портативных приборов (Coagucheck). После прохождения специального обучения пациенты могут сами контролировать дозу варфарина. Несколько рандомизированных исследований проведено для оценки такого домашнего способа контроля МНО. Первые результаты обнадеживающие: аккуратнее поддерживались адекватные уровни МНО, реже встречались тромботические осложнения, не увеличивался риск кровотечений [56]. Необходимо подчеркнуть, что такой домашний способ контроля МНО возможен только при полной адекватности пациента и его достаточном интеллектуальном уровне. В то же время качество жизни при домашнем контроле, конечно, меняется к лучшему. Но даже если пациент хорошо обучен, мы все же рекомендуем 2–3 раза в год сопоставлять данные самостоятельного определения МНО с лабораторными результатами.

Побочными эффектами варфарина в первые дни приема могут быть множественные мелкие некрозы кожи [57]. Они возникают обычно у пациентов с исходным дефицитом протеина С. При подавлении его синтеза в первые дни приема варфарина при еще недостаточном снижении факторов свертывающей системы может возникнуть тромбогенная ситуация. Если не начинать сразу с больших доз варфарина и при подборе дозы в первые дни дополнительно назначать прямые антикоагулянты, этого осложнения обычно можно избежать.

Но наиболее серьезными и частыми осложнениями при приеме варфарина являются, как правило, кровотечения. Если тромботические осложнения нарастают при МНО больше 2, то кровотечения – при увеличении МНО. Так, при МНО в диапазоне 2–3 количество кровотечений достоверно меньше, чем при МНО больше 3 [58]. Частота значительных кровотечений коррелирует с длительностью приема препарата и составляет 5–7 % в год. При увеличении МНО выше необходимого уровня надо уменьшить дозу или прервать прием препарата на 2–3 дня. За этот период МНО возвращается к необходимому уровню или к норме. При кровотечении или его большом риске назначают препараты витамина К внутрь или подкожно. При серьезном кровотечении показано переливание свежезамороженной плазмы или препаратов активированного VII фактора [58].

Проходит испытания ATI-5923, антагонист витамина К, который по ряду параметров перспективнее всех других применявшихся непрямых антикоагулянтов: ATI-5923 слабо взаимодействует с другими лекарственными препаратами, имеет широкий терапевтический диапазон действия и редко требует лабораторного контроля (EmbraceAC, [59]). Необходимы, конечно, дальнейшие испытания этого препарата для окончательных выводов.

Заключение

Таким образом, за последние годы произошел существенный прогресс в лечении тромбозов. Появилось сразу несколько групп препаратов, обладающих преимуществами по сравнению с НФГ. Основным из них является меньший риск кровотечения. Это относится прежде всего к НМГ, фондапаринуксу и бивалирудину. Кроме того, в отличие от гепаринов последние два препарата не вызывают активации тромбоцитов и тромбоцитопении. Неудивительно поэтому, что сравнительно недавно синтезированные препараты уже успели войти в Европейские и Американские рекомендации по лечению ОИМ (с/без подъема сегмента ST) и ТЭЛА [20, 30, 36–38]. При этом выбор между НМГ фондапаринуксом и бивалирудином на сегодняшний день оставляется в основном на усмотрение лечащего врача. Продолжающиеся в настоящее время клинические испытания (OASIS-8 [35], SWITCH III [60] и др.), вероятно, позволят детализировать место каждого из этих препаратов в нашей клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326:242–50.*
2. *Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. Lancet Neurol 2003;2(3):177–88.*

3. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol 1971;28:288–94.
4. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, et al. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: An analysis from the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1362–68.
5. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, et al. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. Am J Cardiol 2007;100(9):1364–69.
6. Becker RC, Spencer FA, Li Y, et al. Thrombin generation after the abrupt cessation of intravenous unfractionated heparin among patients with acute coronary syndromes. Potential mechanisms for heightened prothrombotic potential. J Am Coll Cardiol 1999;34:1020–27.
7. Bijsterveld NR, Peters RJG, Murphy SA, et al. TIMI 11B/ESSENCE Study Groups. Recurrent cardiac ischemic events early after discontinuation of short-term heparin treatment in acute coronary syndromes: results from the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B and efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in Non–Q-Wave coronary events (ESSENCE) studies. J Am Coll Cardiol 2003;42:2083–89.
8. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006;27(22):2667–74.
9. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Clopidogrel Withdrawal Is Associated With Proinflammatory and Prothrombotic Effects in Patients With Diabetes and Coronary Artery Disease Diabetes 2006;55(3):780–84.
10. Hirsch J, Anand S, Halperin J, et al. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. Anterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1094–96.
11. Hirsch J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. Chest 2001;119:64–94.
12. de Valk HW, Banga JD, Wester JWJ, et al. Comparing Subcutaneous Danaparoid with Intravenous Unfractionated Heparin for the Treatment of Venous Thromboembolism: a Randomized Controlled Trial. Ann of Int Med 1995;123(1):1–9.
13. Young E, Prins MH, Levine, MN, et al. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. Thromb Haemost 1992;67:639–43.
14. Rosborough TK, Shepherd MF. Heparin Resistance as Detected With an Antifactor Xa Assay Is Not More Common in Venous Thromboembolism Than in Other Thromboembolic Conditions. Pharmacotherapy 2003;23(2):142–46.
15. Basu D, Gallus AS, Hirsh J, et al. A prospective study of value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. N Engl J Med 1972;287:324–27.
16. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3):287–310.
17. Melloni C, Alexander KP, Chen AY, et al. CRUSADE Investigators. Unfractionated heparin dosing and risk of major bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;156(2):209–15.
18. Rupp WM, McCarthy HB, Rohde TD, et al. Risk of osteoporosis in patients treated with long-term intravenous heparin. Curr Probl Surg 1982;39:419–22.
19. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006;355:809–17.
20. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). Circulation 2008;117:296–329.
21. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. Blood 2005;106:3791–96.
22. Storey RF, May JA, Heptinstall S. Potentiation of platelet aggregation by heparin in human whole blood is attenuated by P2Y12 and P2Y1 antagonists but not aspirin. Thromb Res 2005;115(4):301–07.
23. Kannan M, Ahmad S, Ahmad F, et al. Functional characterization of antibodies against heparin-platelet factor 4 complex in heparin-induced thrombocytopenia patients in Asian-Indians: relevance to inflammatory markers. Blood coagulation & fibrinolysis 2005; 16(7):487–90.
24. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. Blood 1992;79:1–17.
25. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 1999;130(10):800–09.
26. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and Safety of the Low-Molecular Weight Heparin Enoxaparin Compared With Unfractionated Heparin Across the Acute Coronary Syndrome Spectrum: A Meta-Analysis Eur Heart J 2007;28(17):2077–86.
27. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. for the STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention. N Engl J Med 2006;355:1006–17.
28. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006;354:1477–88.
29. Bergqvist D. Review of fondaparinux sodium injection for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing surgery. Vasc Health Risk Manag 2006; 4:365–70.
30. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29(18):2276–315.
31. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6):340–80.
32. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354:1464–76.
33. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, et al. For the OASIS-6 Investigators. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. Eur Heart J 2008;29(3):315–23.
34. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation

acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. Circulation 2008;118:2038–46.

35. *FondaparinUx Trial With UFH During Revascularization in Acute Coronary Syndromes (FUTURA/OASIS 8). December 2008. Доступно по адресу: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790907?term=OASIS+8&rank=1.*
36. *Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909–45.*
37. *Authors/Task Force Members, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, et al., Document Reviewers, Kristensen SD, Andreotti F, Benzer W, et al. 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;28:1598–660.*
38. *Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 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); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. 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. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7):e1–e157.*
39. *Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. N Engl J Med 2008;358(26):2776–86.*
40. *Piccini JP, Patel MR, Mahaffey KW, et al. Rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor. Expet Opin Investig Drugs 2008;17(6): 925–37.*
41. *Harding SA, Din JN, Sarma J, et al. Promotion of proinflammatory interactions between platelets and monocytes by unfractionated heparin. Heart 2006;92:1635–38.*
42. *Charles HB. A New Era of Anticoagulation Factor Xa and Direct Thrombin Inhibitors. US Pharm 2007;32(3):HS-35-HS-48.*
43. *Exaire JE, Butman SM, Ebrahimi R, et al. REPLACE-2 Investigators. Provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade in a randomized investigation of bivalirudin versus heparin plus planned glycoprotein IIb/IIIa inhibition during percutaneous coronary intervention: predictors and outcome in the Randomized Evaluation in Percutaneous coronary intervention Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE)-2 trial. Am Heart J 2006;152(1):157–63.*
44. *Stone GW, White HD, Ohman EM, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. Lancet 2007;369(9565):907–19.*
45. *Gregg WS, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. for the HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2008;358:2218–30.*
46. *Agnelli G, Eriksson BI, Cohen AT, et al. on behalf of the EXTEND Study Group. Safety assessment of new antithrombotic agents: Lessons from the EXTEND study on ximelagatran. Thromb Res 2008 (in press).*
47. *Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin: results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1997;79:326–33.*
48. *Lewis CM, Deschler DG. Desirudin reduces the rate of microvenous thrombosis in a rat model. Laryngoscope 2008;118(7):1149–52.*
49. *Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) With Dabigatran Etexilate. 2005. Доступно по адресу: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00262600?term=RE-LY&rank=2.*
50. *Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. Pharmacotherapy 2008;11:1354–73.*
51. *Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone inpatients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol 2007;100(9):1419–26.*
52. *Hirsh et al. AHA/ACC Expert Consensus Document on Warfarin Therapy American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. JACC 2003;41:1633–52.*
53. *Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. N Engl J Med 2008;358(10):999–1008.*
54. *Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature 2004;427(6974):537–41.*
55. *PRospective Evaluation Comparing Initiation of WarfarinStrategiEs (PRECISE): Pharmacogenetic-Guided Versus Usual Care. July 2006. Доступно по адресу: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00377143?term=warfarin+dose&rank=3.*
56. *Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, et al. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2007;118(1):54–61.*
57. *Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. Warfarin-induced skin necrosis. Semin Thromb Hemost. 1990;16(4):293–98.*
58. *Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. American College of Chest Physicians. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6):257–98.*
59. *Comparison of ATI-5923, a Novel Vitamin K Antagonist, With Warfarin in Patients Requiring Chronic Anticoagulation (EmbraceAC). May 2008. Доступно по адресу: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00691470?term=ATI+-+5923&rank=1.*
60. *Switching From Fondaparinux to Bivalirudin or Unfractionated Heparin in ACS Patients Undergoing PCI (SWITCHIII). May 2008. Доступно по адресу: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464087?term=SWITCHIII&rank=1.*