

## РАНДОМІЗОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# РАНДОМІЗОВАНЕ ПОРІВНЯННЯ ЕНОКСАПАРИНУ\* З НЕФРАКЦІОНОВАНИМ ГЕПАРИНОМ ПІСЛЯ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

### Скорочений виклад

S. H. Baird, I. B. A. Menown, S. J. McBride et al.  
European Heart Journal 2002. 23:627-632

#### Вступ

Після фібринолітичної терапії з приводу гострого інфаркту міокарда (ІМ) експозиція та вивільнення зв'язаного з тромбом тромбіну може призвести до парадоксальної активації коагуляційного каскаду, що збільшує ризик виникнення реоклюзії. Хоча важливість призначення протягом кількох днів після гострого ІМ і фібринолітичної терапії підшкірного гепарину чітко не доведено, було засвідчено, що введення внутрішньовенного гепарину одночасно з фібринолітиком знижує ранню активність тромбіну, поліпшує прохідність інфаркт-залежної коронарної артерії і знижує ризик реоклюзії. Тому більшість кардіологів продовжують застосовувати ад'ювантно гепарин як з фібрин-селективними, так і фібрин-неселективними фібринолітичними засобами. Низькомолекулярний гепарин має кілька потенційних переваг над нефракціонованим гепарином. Високий ступінь біодоступності і мінімальне зв'язування низькомолекулярного гепарину з білками плазми обумовлюють передбачувану реакцію на введену дозу, що усуває необхідність моніторингу рівня цього препарату у плазмі. На противагу цьому застосування нефракціонованого гепарину вимагає регулярного моніторингу активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), але, незважаючи на це, рідко вдається досягти його цільових показників. Наприклад, у дослідженні TIMI 9B цільових значень активованого часткового тромбoplastинового часу вдалося досягти у менш ніж 25% випадків протягом перших 6–12 годин введення гепарину. Додатковими перевагами низькомолекулярного гепарину є вище співвідношення антифактору Ха: Іа, менше пригнічення тромбоцитарного фактору 4, а також пригнічення раннього зростання активності фактору Віллебранда, що веде до потенційних антитромбоцитарних ефектів і зниження утворення тромбіну у кров'яному руслі.

Метою нашого дослідження було порівняти ефективність низькомолекулярного гепарину (еноксапарину) з нефракціонованим гепарином після фібринолітичної терапії щодо зниження повторних серцевих подій на 90-й день, а також визначити, чи його переваги, якщо такі є, були незалежними від інших клінічних і терапевтичних факторів.

\* Препарат еноксапарин зареєстрований в Україні компанією «Авентіс» під назвою КЛЕКСАН.

## МЕТОДИ Пацієнти

У дослідження залучали пацієнтів протягом 24-місячного періоду (з 8 березня 1995 року до 15 лютого 1997 року), які прибували у спеціалізоване мобільне відділення коронарних хворих або реанімаційне відділення. У дослідження включали пацієнтів, якщо вони отримали фібринолітичну терапію з приводу гострого ІМ, діагноз якого встановлювали за болем у грудній клітці тривалістю принаймні 30 хв. і наявністю елевації сегмента ST  $\geq 1$  мм у двох чи більше послідовних відведеннях ЕКГ. Критеріями виключення були протипоказання до фібринолітичної терапії і відмова пацієнта. Пацієнти, які прибували у стаціонар, отримували стрептокіназу в дозі 1,5 млн Од. за 60 хв. Пацієнти, які прибували в мобільне відділення коронарної допомоги, отримували або аністреплазу в дозі 30 Од., або стрептокіназу. Пацієнтам, які вже раніше отримували лікування фібринолітиком, призначали 100 мг альтеплази за допомогою прискореної схеми введення.

Після фібринолітичної терапії пацієнтів проспективно рандомізували на відкрите призначення нефракціонованого гепарину чи низькомолекулярного гепарину протягом 4 днів у поєднанні з рутинним лікуванням ІМ. Нефракціонований гепарин призначали шляхом початкового введення внутрішньовенного болюсу 5000 Од., після чого переходили на внутрішньовенну інфузію в дозі 30 000 Од. за 24 год.; дозу коригували за допомогою АЧТЧ ( $2-2,5 \times N$ ). Низькомолекулярний гепарин призначали шляхом внутрішньовенного болюсу 40 мг еноксапарину (Клексан, компанія "Авентіс"), після чого переходили на підшкірне введення в дозі 40 мг кожні 8 год. Після завершення введення досліджуваних гепаринів призначали аспірин у дозі 75–300 мг/день. Крім того, пацієнти, які мали ризик утворення пристінкового тромбу в лівому шлуночку (передні інфаркти), отримували 5000–10 000 Од. нефракціонованого гепарину внутрішньовенно кожні 6 год. ще протягом додаткових 3 днів. Пацієнтів оцінювали стосовно повторних серцевих подій за час стаціонарного лікування і протягом 90 днів спостереження в динаміці.

## Кінцеві точки дослідження

Первинною кінцевою точкою дослідження було поєднання смерті, нефатального повторного ІМ та повторне поступлення у стаціонар з діагнозом нестабільної стенокардії. Нефатальний повторний ІМ визначали як повторний ішемічний біль у грудній клітці в поєднанні з новою елевацією сегмента ST  $\geq 1$  мм у двох чи більше послідовних відведеннях, яка тривала більше 30 хв. після полегшення болю, і/або повторне підвищення кардіальних ферментів (КК/КК-МВ). Нестабільну стенокардію визначали як повторний приступ ішемічного болю у спокої, який не реагував на сублінгвальні нітрати, але не супроводжувався підвищенням рівня кардіальних ферментів.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Із 300 залучених у дослідження пацієнтів 151 рандомізували у групу нефракціонованого гепарину і 149 — у групу еноксапарину. Обидві групи були подібні щодо вихідних демографічних характеристик, факторів ризику ІХС, попереднього серцевого анамнезу, розміру ІМ і його локалізації, застосування типу фібринолітика, часу затримки до введення фібринолітика та ад'ювантної медикаментозної терапії.

На 90-й день спостереження в динаміці первинна сукупна кінцева точка смерті, нефатального повторного ІМ чи повторного поступлення у стаціонар з нестабільною стенокардією виникла в 55 пацієнтів (36,4%) у групі нефракціонованого гепарину порівняно з 38 пацієнтами (25,5%) у групі еноксапарину. Це означає зни-

ження на 30% відносного ризику виникнення повторних серцевих подій при введенні еноксапарину ( $P = 0,04$ ; ВР 0,7 (95% ДІ 0,49–0,99)). Аналіз вторинних кінцевих точок засвідчив, що кожний елемент первинної сукупної кінцевої точки мав тенденцію до нижчої частоти повторних подій при введенні еноксапарину (див. рис. 1). Крім того, подвійна сукупна кінцева точка фатального і нефатального повторного ІМ засвідчила тенденцію до нижчої частоти повторних подій при введенні еноксапарину (див. рис. 2). Частота виникнення клінічно значущих кровотеч під час періоду дослідження, які визначали як необхідність принаймні тимчасового припинення введення досліджуваного препарату, була подібною у двох групах — шість пацієнтів (4%) у групі нефракціонованого гепарину (4 з ШК кровотечею, один з кровохарканням і один з гематурією) і 5 пацієнтів (3%) у групі еноксапарину (3 з ШК кровотечею, 1 з гематурією і 1 з кровохарканням). Один пацієнт у групі еноксапарину потребував трансфузії крові.

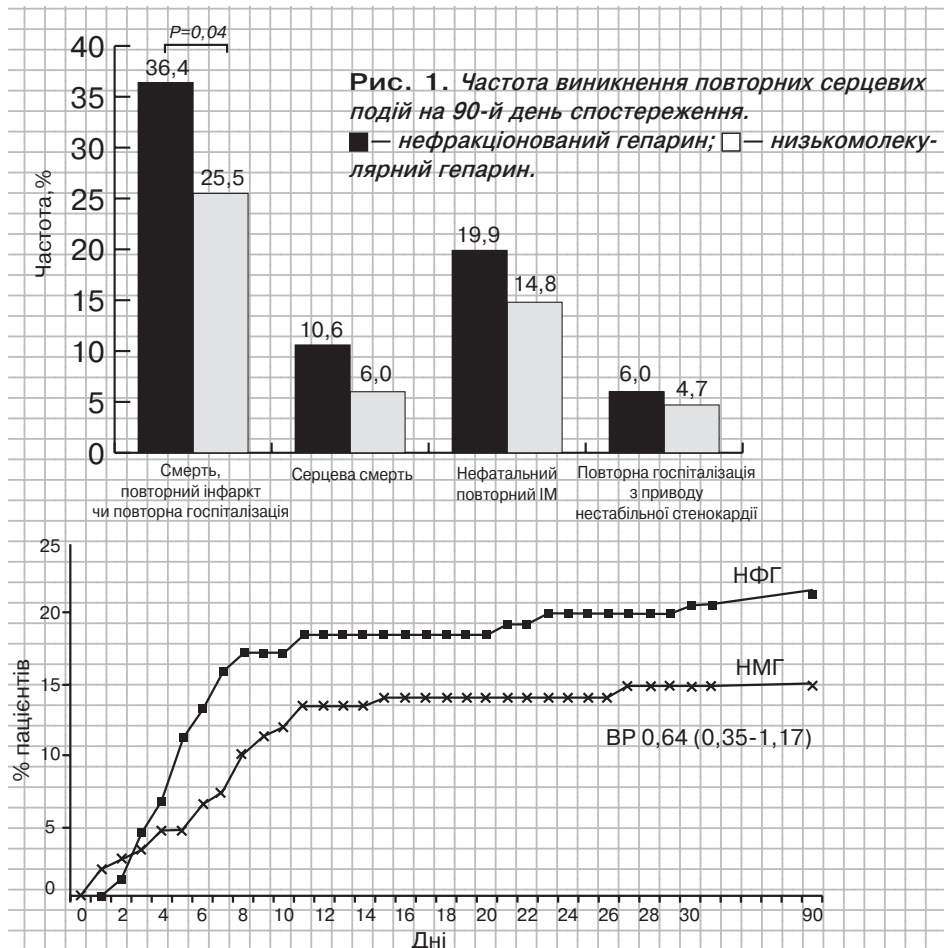


Рис. 2. Частота фатального та нефатального повторного ІМ на 90-й день спостереження. НФГ — нефракціонований гепарин; НМГ — низькомолекулярний гепарин.

### Одномірний аналіз

Хоча еноксапарин асоціювався із суттєвим зниженням частоти виникнення первинної кінцевої точки, ми вважали за необхідне оцінити інші потенційні одномірні предиктори повторних серцевих подій, у тому числі наявність переднього ІМ, анамнез перенесених інфарктів, пікова величина КК-МВ, лівошлуночкова недостатність, серцеві фактори ризику (вік, стать, сімейний анамнез, гіпертензія, діабет, підвищення холестерину, куріння, тип фібринолітика, час затримки до введення фібринолітика, а також застосування до стаціонару і в стаціонарі аспірину, бета-блокаторів та інгібіторів АПФ). На рисунку 3 показано шанси виникнення повторних серцевих подій у кожній індивідуальній підгрупі. Крім застосування нефракціонованого гепарину, на відміну від еноксапарину, одномірними предикторами виникнення первинної кінцевої точки були наявність лівошлуночкової недостатності (46% на противагу 28%;  $P = 0,01$ ), гіпертензія (43% на противагу 27%;  $P = 0,01$ ), а також сімейний анамнез ІХС (37% на противагу 26%;  $P = 0,033$ ). Тенденцію до вищої частоти подій виявили в пацієнтів з переднім ІМ (38% на противагу 28%;  $P = 0,077$ ) і підвищеним рівнем холестерину (42% на противагу 29%;  $P = 0,065$ ). Інші змінні мали менше передбачувальне значення щодо ризику виникнення повторних серцевих подій. Подібно до цього застосування аспірину, бета-блокаторів чи інгібіторів АПФ, пікове значення КК-МВ чи час затримки до введення фібринолітика не передбачали ризику повторних серцевих подій.

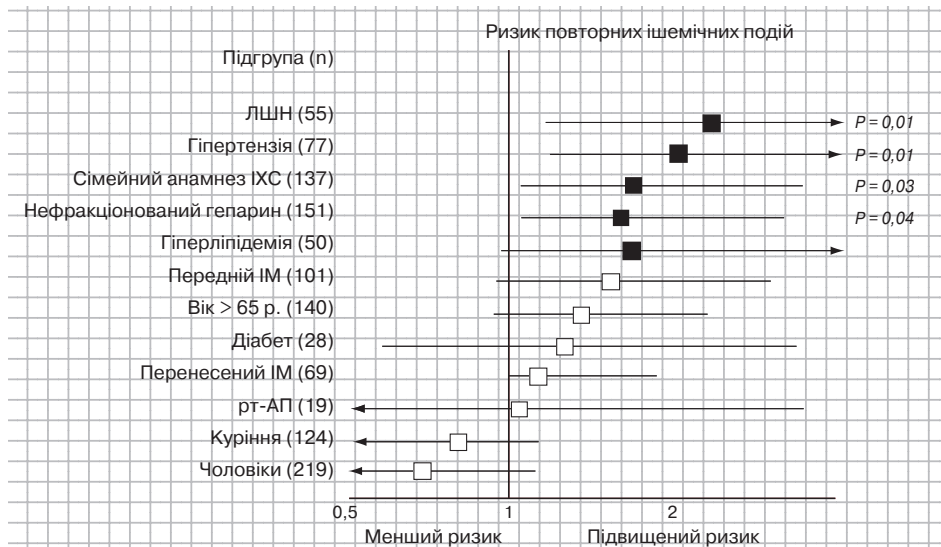


Рис. 3. Шанси настання смерті, виникнення повторного ІМ чи повторної госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії в індивідуальних підгрупах. ЛШН — лівошлуночкова недостатність; рт-АП — рекомбінантний тканинний активатор плазміногену.

### Багатофакторний аналіз

Враховуючи те, що кілька вихідних змінних можуть потенційно сплутати зв'язок між застосуванням нефракціонованого гепарину/еноксапарину і ризиком повторних серцевих подій, ми виконали багатофакторний аналіз, врахувавши всі вихідні, клінічні і терапевтичні змінні. Єдиними незалежними факторами ризику щодо зростання

частоти повторних подій були лівошлуночкова недостатність, гіпертензія і застосування нефракціонованого гепарину на відміну від еноксапарину.

### Аналіз вартості лікування

Було розраховано загальну вартість лікування нефракціонованим гепарином і еноксапарином протягом 4-денного періоду дослідження на підставі вартості пристроїв для внутрішньовенного введення, часу, затраченого персоналом, і лабораторного моніторингу (таблиця). Вартість невдачі антитромботичного лікування і лікування ускладнень (кровотечі) в аналіз не включали.

Таблиця.  
Порівняння витрат на лікування одного пацієнта за 4 дні лікування різними гепаринами

Нефракціонований гепарин	Фунти стерлінгів (£)	Еноксапарин	Фунти стерлінгів (£)
30 000 Од. нефракціонованого гепарину	0,76	Готовий шприц з 40 мг еноксапарину x 3 на день	5,4
Розчин 5% декстрази	0,5		
Система для в/в інфузії	0,85		
Немедикаментозні витрати		Робочий час медсестри (10£ за год.) - зробити підшкірну ін'єкцію (1 хв.) x 3 на день	0,5
Робочий час медсестри (10£ за год.)			
Отримати і послати в лабораторію кров на АЧТЧ (6 хв.)	1,0		
Підготувати і встановити в/в інфузію (20 хв.)	3,33		
Робочий час лікаря-інтерна (12£ за год.)			
Перевірити результати АЧТЧ і скоригувати дозу гепарину (5 хв.)	1,0		
Лабораторний аналіз АЧТЧ	4,21		
Загальні витрати за день	11,65		5,9

### ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження засвідчило, що порівняно з нефракціонованим гепарином застосування еноксапарину після фібринолітичної терапії з приводу гострого ІМ привело до незалежного суттєвого зниження сукупної кінцевої точки смерті, повторного ІМ та нестабільної стенокардії на 90-й день після ІМ, причому це не супроводжувалося збільшенням частоти клінічно значущих кровотеч. Послідовні пацієнти, яких залучали в це дослідження, представляють собою типову популяцію пацієнтів з гострим ІМ, і тому результати нашого дослідження можна сміливо переносити у клінічну практику. Крім того, середня затримка від моменту виникнення болю до призначення фібринолітичної терапії була зіставимою з тими показниками, які було отримано в недавніх клінічних дослідженнях.

Наші результати збігаються з даними наявної літератури. У дослідженні AMI-SK виявили, що еноксапарин порівняно з плацебо після стрептокінази асоціювався з поліпшенням прохідності коронарної артерії і зниженням на 30-й день сукупної кінцевої точки смерті, повторного ІМ і рецидивуючої стенокардії. Дослідження BIOMACS II виявило, що дальтепарин порівняно з плацебо після стрептокінази асоціювався з меншою частотою рецидивуючої ішемії міокарда (ЕКГ-моніторинг) і тенденцією до поліпшення прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії на 20–28-й годині (ступінь кровоплину за TIMI 3). Ангіографічне дослідження HART II, у якому порівнювали еноксапарин з нефракціонованим гепарином після альтеплази, виявило тенденцію до поліпшення ранньої прохідності коронарної артерії і зниження частоти реоклюзії на 5–7 день. Як і в нашому дослідженні, обмеженням цих досліджень була порівняно невелика кількість залучених пацієнтів. Однак однотипність виявлених знахідок у різних дослідженнях і незалежний позитивний ефект еноксапарину в нашому дослідженні свідчать на користь застосування еноксапарину замість нефракціонованого гепарину після фібринолітичної терапії з приводу гострого ІМ.

### Клінічні аспекти

Треба звернути увагу, що в нашому дослідженні аспірин починали давати лише після закінчення введення досліджуваних препаратів, оскільки комбінацію аспірину з еноксапарином і фібринолітичною терапією раніше не перевіряли. Однак 24% пацієнтів уже отримували аспірин перед включенням у дослідження і не було виявлено суттєвого зниження частоти повторних подій у тих пацієнтів, які отримували аспірин. Дослідження AMI-SK і HART II не виявили надмірної частоти серйозних кровотеч після застосування комбінації аспірину з еноксапарином і фібринолітичною терапією. Однак, комбінуючи з аспірином, доцільно зменшувати початковий внутрішньовенний болюс еноксапарину до 30 мг, як це робили в дослідженнях AMI-SK і HART II. Крім того, схема застосування двічі на день у дозі 1 мг/кг (зменшуючи дозу до 60 мг двічі на день у випадку недавнього введення фібринолітика), а не триразове введення, є оптимальною і таку схему ми застосуємо в нашій практиці.

Що стосується новіших фібринолітиків, то нині в дослідженні ASSENT 3 вивчають ефективність і безпечність еноксапарину порівняно з нефракціонованим гепарином після болюсного введення фібринолітика TNK (тенектеплаза). Застосування еноксапарину з комбінованим введенням зниженої дози фібринолітика та інгібітору IIb/IIIa треба перевіряти. Однак додаткове застосування еноксапарину з такою комбінацією препаратів заслуговує подальшого вивчення, оскільки еноксапарин засвідчив подібний профіль безпеки до нефракціонованого гепарину в поєднанні з інгібіторами IIb/IIIa при лікуванні гострих коронарних синдромів і під час черезшкірних коронарних втручань.

### ВИСНОВОК

Наше дослідження засвідчило, що застосування еноксапарину порівняно з нефракціонованим гепарином у пацієнтів, які отримують фібринолітичну терапію з приводу гострого ІМ, привело до нижчої частоти смерті, повторного ІМ чи госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 90-й день. Цей позитивний ефект був незалежним від інших важливих клінічних і терапевтичних факторів.

## ЕНОКСАПАРИН ПРИ ГОСТРОМУ ІМЗ ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST — ЯСКРАВЕ МАЙБУТНЄ (РЕДАКЦІЙНИЙ КОМЕНТАР)

C. P. Cannon  
European Heart Journal 2002; 23:591-592

Виразеним прогресом у застосуванні гепарину стала розробка низькомолекулярних гепаринів, які є комбінацією інгібіторів фактору ІІа (тромбіну) і фактору Ха. Завдяки вищій активності низькомолекулярних гепаринів проти факторів Ха: ІІа (співвідношення 1: 2 для дальтепарину і 1:3,8 для еноксапарину) вони більш ефективно пригнічують утворення тромбіну, ніж нефракціонований гепарин. Низькомолекулярні гепарини також індукують вираженіше вивільнення інгібітору шляху тканинного фактору і він не нейтралізується фактором 4 тромбоцитів. Було виявлено, що низькомолекулярні гепарини рідше викликають тромбоцитопенію, ніж нефракціонований гепарин. Завдяки високій біодоступності їх можна призначати підшкірно, що забезпечує велику тривалість системної антикоагуляції, отже, дозу препарату можна призначати двічі на день. І, насамкінець, низькомолекулярні гепарини менше зв'язуються з білками плазми і тому мають більш постійний антикоагулянтний ефект відповідно до призначеної дози. Тому немає потреби монітувати рівень антикоагуляції (що необхідно робити при застосуванні нефракціонованого гепарину за допомогою АЧТЧ). Ці дві останні відмінності є причиною того, що за допомогою низькомолекулярного гепарину набагато легше проводити антикоагуляцію, ніж за допомогою нефракціонованого гепарину.

У п'яти дослідженнях оцінювали низькомолекулярний гепарин при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда без елевації сегменту ST. В єдиному плацебо контрольованому дослідженні FRISK (Fragmin during instability in coronary artery disease) дальтепарин був більш ефективним протягом перших 6 днів. Порівняно з нефракціонованим гепарином не виявили жодних переваг при призначенні як дальтепарину, так і надропарину. З іншого боку, у двох дослідженнях було виявлено, що еноксапарин викликає суттєве 20% зниження частоти смерті, інфаркту міокарда (і/або рецидивуючої ішемії) порівняно з нефракціонованим гепарином. В єдиному прямому порівнянні двох низькомолекулярних гепаринів призначення еноксапарину асоціювалося з суттєво нижчою частотою смерті, інфаркту міокарда чи рецидивуючої ішемії, ніж тинзапарину, що може свідчити про те, що еноксапарин справді ліпший низькомолекулярний гепарин від інших представників цього класу препаратів.

### Низькомолекулярні гепарини при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST

Низькомолекулярні гепарини також активно досліджують при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST (з або без фібринолітичної терапії). Перше з цих досліджень опубліковане в цьому номері European Heart Journal. У дослідженні виявлено, що 4-денний курс лікування еноксапарином після фібринолітичної терапії викликав суттєве зниження частоти смерті, інфаркту міокарда чи повторних госпіталізацій з приводу гострого коронарного синдрому порівняно з нефракціонованим гепарином. Частота виникнення сукупної кінцевої точки через 3 місяці була 36,4% для гепарину і 25,5% для еноксапарину (P = 0,04). Було зробле-

но припущення, що “рикошетне” зростання частоти клінічних подій відбувалося рідше після припинення антикоагулянтного лікування еноксапарином, при цьому частота виникнення повторних інфарктів з 4 по 6 день була 6,6% для гепарину і 2,2% для еноксапарину ( $P = 0,05$ ).

Що стосується ранньої реперфузії, то в одному з досліджень виявили помірне поліпшення раннього кровоплину через інфаркт-залежну коронарну артерію (ступінь 3 за TIMI) при призначенні еноксапарину після тканинного активатора плазміногену — 53% на противагу 48% для нефракціонованого гепарину, проте був ще вираженіший ефект на зниження частоти реоклюзій — 5,9% на противагу 9,8%. Попередні дані з дослідження ENTIRE-TIMI 23 також виявили подібну тенденцію — не було поліпшення ранньої реперфузії, але знизилась частота повторних ІМ. У пацієнтів, лікованих стрептокіназою, кровоплину 3-го ступеня за TIMI через 20–28 годин після введення тромболітика частіше досягали в пацієнтів, яким паралельно призначали дальтепарин (68% на противагу 51% для нефракціонованого гепарину,  $P = 0,10$ ), і кількість ішемічних епізодів при постійному моніторингу ЕКГ була нижчою (16% на противагу 38%,  $P = 0,04$ ). Аналогічні дані недавно опубліковано і в дослідженні Simoons і співавт.

І, насамкінець, у дослідженні ASSENT-3 порівнювали три стратегії в 6095 пацієнтів з гострим ІМ: 1) повна доза тенектеплази плюс еноксапарин, 2) половинна доза тенектеплази плюс скоригована за вагою і знижена доза нефракціонованого гепарину плюс абциксимаб, 3) повна доза тенектеплази плюс скоригований за вагою нефракціонований гепарин. Обидві нові антитромботичні схеми лікування засвідчили зниження комбінованої кінцевої точки на 30-й день, а саме смерті, повторного ІМ, рецидивуючої ішемії чи серйозної кровотечі (17% для нефракціонованого гепарину, 13,7% для еноксапарину і 14,2% для абциксимабу). Хоча частота виникнення внутрішньочерепних крововиливів була однаковою для кожної групи, спостерігали вищу частоту серйозних кровотеч при схемі з абциксимабом. Отже, найпростіший режим лікування асоціювався з найліпшим профілем ефективності і безпеки — тенектеплаза плюс еноксапарин. Однак у цьому дослідженні наперед не визначали первинної кінцевої точки чи завдання, тому необхідне інше велике проспективне дослідження із застосуванням усіх тромболітичних режимів, щоб повністю визначити роль еноксапарину при гострому ІМ з елевацією сегмента ST. Нині таке дослідження планується групою дослідників TIMI.

Підготував *Володимир Павлюк*