

ТИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАРИНІВ ПРИ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМАХ. КОРЕЛЯЦІЇ І НАСЛІДКИ ГОСПІТАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ: ДОСЛІДЖЕННЯ GRACE (THE GLOBAL REGISTRY OF ACUTE CORONARY EVENTS)

Скорочений виклад

W. Klein, W. Kraxner, R. Hodl et al.
Thromb Haemost 2003;90:519-27

Вступ

Гострі коронарні синдроми (ГКС) є суттєвим навантаженням на ресурси системи охорони здоров'я в індустріалізованих країнах і частою причиною ургентного поступлення пацієнтів у стаціонари. Захворюваність і смертність залишаються високими як серед пацієнтів з нестабільною стенокардією або гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST (НС/ІМбезЕлST), так і після гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (ІМзЕлST). Тому важливим завданням залишається оптимізація лікування з метою поліпшення клінічних наслідків. В останні десятиліття ми стали свідками важливих досягнень у фармакологічних та інвазивних методах лікування ГКС, прогрес у розробці тромболітичних, антитромботичних і антитромбоцитарних препаратів дає змогу знизити смертність та інші негативні клінічні наслідки. Завдяки великомасштабним рандомізованим клінічним дослідженням отримано докази, які свідчать про ефективність цих нових лікувальних підходів при різних спектрах ГКС, але при певних клінічних станах і в вибраних популяціях пацієнтів. І навпаки, є значно менше даних про те, як ці нові методи лікування впливають на клінічні наслідки в щоденній клінічній практиці. На нинішній день немає систематичного дослідження, яке би провели в реальних клінічних умовах, порівнюючи типи застосування нефракціонованого гепарину (НГ) і низькомолекулярного гепарину (НМГ) і клінічні наслідки цього застосування на всьому спектрі пацієнтів, яких госпіталізують з ГКС.

Дослідження GRACE є великим триваючим проспективним мультинаціональним обсерваційним дослідженням пацієнтів, яких госпіталізують з ГКС. Мета цього дослідження — поліпшити якість допомоги пацієнтам з ГКС, забезпечуючи інформацію про відмінності і взаємозв'язок між характеристиками пацієнтів, особливостями лікувальної практики і клінічними наслідками. У цій статті ми намагались ідентифікувати типи застосування НГ і НМГ у широкого спектра пацієнтів з ГКС, яких було залучено в дослідження GRACE.

Матеріал і методи

Дослідження GRACE сконструйовано таким чином, щоб воно могло відображати загальну популяцію пацієнтів з ГКС незалежно від географічного регіону. Нині в цьому обсерваційному дослідженні беруть участь 94 шпиталі в 14 країнах світу (Аргентина, Австралія, Австрія, Бельгія, Бразилія, Канада, Франція, Німеччина, Італія, Нова Зеландія, Польща, Іспанія, Об'єднане Королівство, США). Ці регіони було обрано таким чином, щоб репрезентувати медичну допомогу, яку отриму-

ють пацієнти з ГКС в популяціях, які відрізняються за демографічними, клінічними і терапевтичними характеристиками.

Щоб потрапити в реєстр, пацієнти повинні мати принаймні 18 років і бути живими на момент надходження у шпиталь, мати попередній діагноз гострого коронарного синдрому на момент поступлення (наприклад, пацієнт повинен мати симптоми, які свідчать про гостру ішемію міокарда) і принаймні одне з перерахованого: електрокардіографічні зміни, які відповідають діагнозу ГКС, зростання в динаміці сироваткових біохімічних маркерів некрозу міокарда і/або задокументовану ІХС. Пацієнт не повинен був мати суттєвих інших захворювань, травми чи хірургічного втручання. Дані в кожному шпиталі збирає навчений координатор за допомогою стандартизованого протоколу. Застосовують стандартизовані визначення усіх пов'язаних з пацієнтом змінних і клінічних діагнозів. Усі випадки зараховують до однієї з категорій: ІМзЕлST, ІМбезЕлST, нестабільна стенокардія та інші серцеві/несерцеві. При встановленні діагнозу беруть до уваги клінічні дані, електрокардіографічні дані і результати визначення сироваткових біохімічних маркерів некрозу:

- ІМзЕлST: новий (або припускають, що новий) підйом сегмента ST у будь-якій електрокардіографічній зоні міокарда або нова блокада лівої ніжки пучка Гіса з принаймні одним позитивним біохімічним маркером серцевого некрозу (у тому числі визначення тропоніну);
- ІМбезЕлST: наявність принаймні одного позитивного біохімічного маркера серцевого некрозу за відсутності нового підйому сегмента ST;
- нестабільна стенокардія: відсутність підйому сегмента ST на електрокардіограмі і сироваткових біохімічних маркерів, які б свідчили про некроз міокарда, проте з діагнозом ГКС при виписуванні. Пацієнтів, яким при поступленні встановили діагноз нестабільної стенокардії, але в яких у шпиталі розвинувся ІМ, зараховують до категорії гострого ІМ;
- інші серцеві/несерцеві діагнози: випадки, коли при поступленні ставили діагноз ГКС, але після цього довели іншу серцеву/несерцеву причину стану.

Результати

Тип застосування гепарину (НГ чи НМГ) проаналізували в 16116 пацієнтів з ГКС, яких залучили в дослідження GRACE з квітня 1999 року. З аналізу виключили 2885 пацієнтів. Дані про 13231 пацієнта проаналізували відповідно до анамнезу, супутнього лікування і виконання інвазивних процедур.

З вказаної популяції 4450 (34%) пацієнтів мали діагноз ІМзЕлST і 8781 (66%) — діагноз НС/ІМбезЕлST. Загалом 5660 (43%) пацієнтів отримали НГ, 4496 (34%) — НМГ і 3075 (23%) пацієнтів отримували обидва види гепаринів протягом госпіталізації. Частота застосування НМГ суттєво коливалась залежно від географічного регіону та інших факторів. Пацієнти, які отримували НГ, з більшою ймовірністю мали діагноз ІМбезЕлST чи нестабільної стенокардії, ніж діагноз ІМзЕлST, були молодшими (< 60 років), отримували супутнє лікування за допомогою антитромбоцитарних засобів, тромболітиків, бета-блокаторів чи інгібіторів АПФ, а також їм виконували інвазивні процедури. Пацієнтам, які отримували обидва види гепаринів, також з більшою ймовірністю виконували інвазивні процедури. НМГ застосовували рідше, ніж НГ, у шпиталях США і Аргентини/Бразилії, проте частіше за НГ в європейських шпиталях. З однаковою частотою ці два види гепаринів застосовували в Австралії/Новій Зеландії/Канаді (див. рис. 1). Лише НМГ частіше застосовували у шпиталях, де не було можливості виконати черезшкірні інвазивні втручання (див. рис. 2). З пацієнтів, які отримували НМГ, 80,1% отримували еноксапарин*.

* В Україні препарат зареєстрований компанією "Авентіс" під назвою КЛЕКСАН.

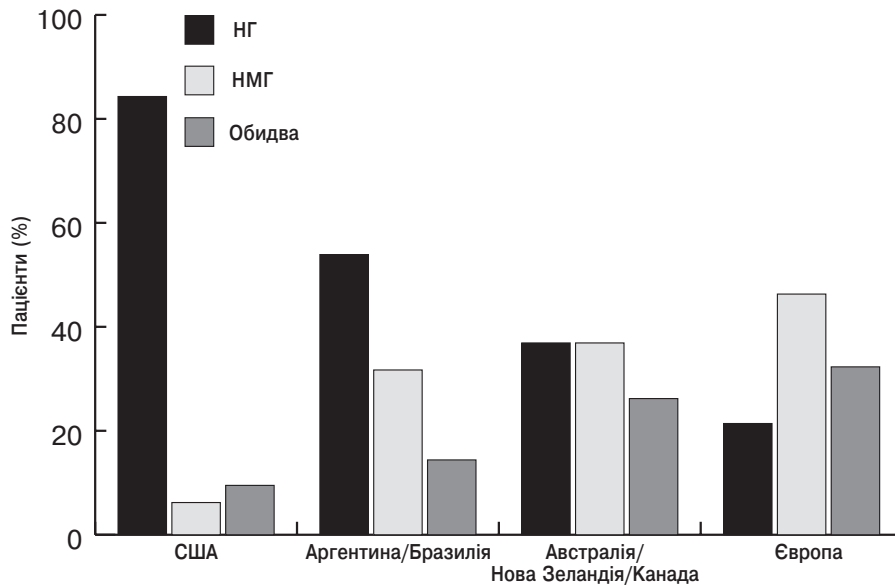


Рис. 1. Географічні відмінності в застосуванні нефракціонованого гепарину (НГ) і низькомолекулярного гепарину (НМГ).

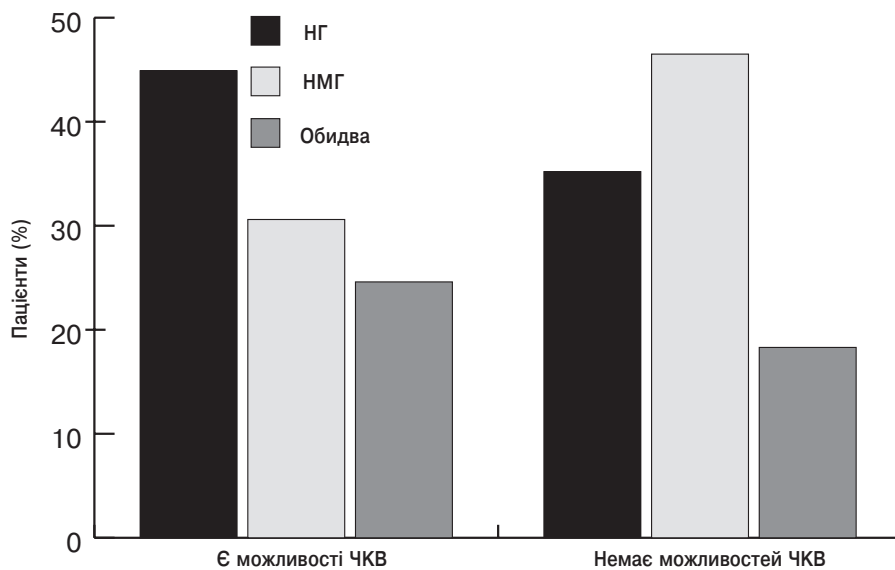


Рис. 2. Застосування нефракціонованого гепарину (НГ) і низькомолекулярного гепарину (НМГ) у госпіталях, які мають можливість або не мають можливості виконати черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ)

Для всіх проаналізованих пацієнтів частота інсульту, суттєвої кровотечі і смертність наведено в таблиці. Після корекції за іншими змінними застосування низькомолекулярного гепарину, на відміну від нефракціонованого гепарину, асоціювалось з 37% зниженням

Таблиця.
Наслідки госпітального лікування: смертність,
частота важких кровотеч та інсульту

Клінічні наслідки	Всі ГКС				ІМ з ЕлST				НС/ІМ без ЕлST			
	НГ	НМГ	Оби- два	P	НГ	НМГ	Оби- два	P	НГ	НМГ	Оби- два	P
Смертність	6,0	3,9	3,6	<0,0001	7,7	6,7	5,3	0,025	5,0	3,1	2,4	<0,0001
Важкі кровотечі	4,9	2,1	3,7	<0,0001	5,8	3,0	4,6	0,0021	4,4	1,9	3,2	<0,0001
Інсульт	1,2	0,7	1,0	0,0167	1,9	1,2	1,5	0,3869	0,8	0,5	0,7	0,286
Повторний ІМ	3,0	1,6	2,8	0,0012	3,7	2,3	3,5	0,136	2,1	1,0	2,0	0,0521

ГКС — гострий коронарний синдром; ІМ — інфаркт міокарда; ІМзЕлST — ІМ з елевацією сегмента ST; НС/ІМбезЕлST — нестабільна стенокардія/ІМ без елевації сегмента ST.

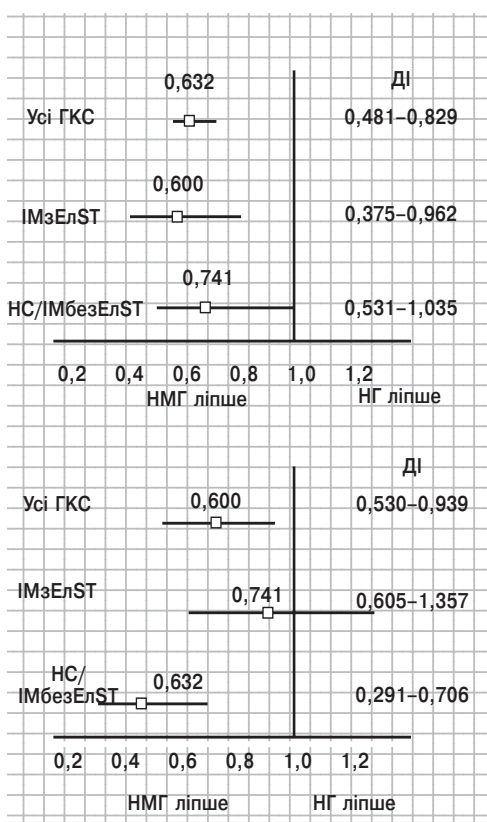


Рис. 3. Госпітальні клінічні наслідки — смерть: скориговане співвідношення ризиків і 95% довірчий інтервал щодо смертності в пацієнтів, яких лікували за допомогою: а) низькомолекулярного гепарину (нефракціонований гепарин у референтній групі) і б) низькомолекулярного і нефракціонованого гепарину

* Вік; стать; анамнез ІМ, стенокардії, діабету, застійної серцевої недостатності, гіперліпідемії, гіпертензії, попередніх ангиографій, діагностичних щодо ІХС; вага; курить; госпітальні процедури, у тому числі: катетер у легеневій артерії, серцева катетеризація, ЧКВ, АКШ; медикаменти, у тому числі: аспірин, варфарин, тієнопіридици та інші антитромбоцитарні і антитромбінові препарати, інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІа, бета-блокатори і тромболітики.

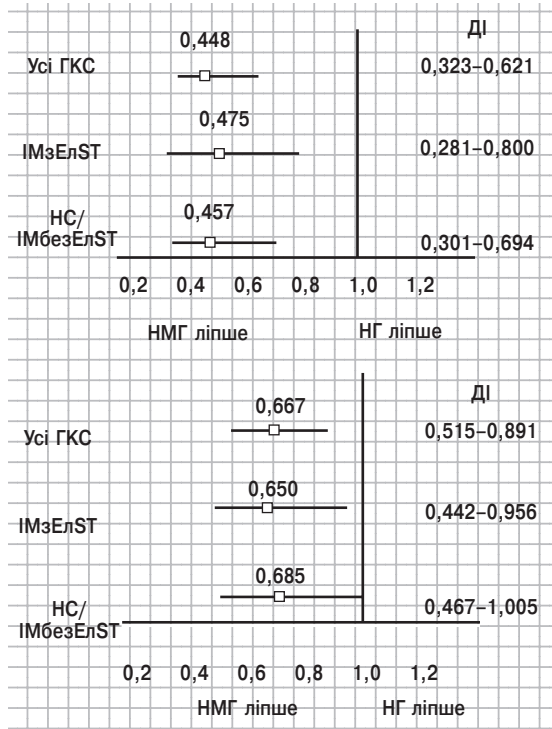


Рис. 4. Госпітальні клінічні наслідки — важкі кровотечі: скориговане співвідношення ризиків і 95% довірчий інтервал щодо важких кровотеч у пацієнтів, яких лікували за допомогою: а) низькомолекулярного гепарину (нефракціонований гепарин у референтній групі) і б) низькомолекулярного і нефракціонованого гепарину

* Вік; стать; анамнез ІМ, стенокардії, діабету, застійної серцевої недостатності, гіперліпідемії, гіпертензії, попередніх ангіографій, діагностичних щодо ІХС; вага; курить; госпітальні процедури, у тому числі: катетер у легеневій артерії, серцева катетеризація, ЧКВ, АКШ; медикаменти, у тому числі: аспірин, варфарин, тієнопіридици та інші антитромбоцитарні і антитромбінні препарати, інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІа, бета-блокатори і тромболітики.

ризик смерті ($p = 0,009$) і 55% зниженням частоти кровотечі ($p < 0,0001$) при всіх категоріях ГКС. Подібні результати було отримано в підгрупах ІМзЕлST і НС/ІМбезЕлST (рис 3а і 4а). Нижчий ризик смертності і частоти кровотечі виявили також у пацієнтів, які отримували НМГ і НГ, на противагу самому лише НГ (рис. 3б і 4б). Ризик суттєвих кровотеч у пацієнтів у віці ≥ 75 років був подібним до ризику в пацієнтів у віці до 75 років.

Обговорення

Результати великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень свідчать на користь застосування низькомолекулярних гепаринів як альтернативи нефракціонованому гепарину при лікуванні ГКС, які не супроводжуються елевациєю сегмента ST. Тоді як два дослідження — FRIC (Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease, dalteparin) і FRAXIS (Fraxiparin Versus Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes, nadroparin) довели еквівалентність НМГ і НГ, наступні два дослідження засвідчили поліпшення клінічних наслідків при застосуванні НМГ порівняно з НГ. Дослідження ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) і TIMI IIB (Thrombolysis in Myocardial Infarction) засвідчили суттєве зниження частоти виникнення сукупної кінцевої точки смерті, інфаркту міокарда і рецидивуючої стенокардії, яка призводила до ревазуляризації у пацієнтів з нестабільною стенокардією, чи інфаркту міокарда без зубця Q при застосуванні еноксапарину на противагу НГ, при цьому не зростає ризик виникнення важкої кровотечі. Переваги в ефективності підтримувались протягом одного року. Треба зазначити, що в дослідженні TIMI IIB тривалість двох схем лікування була різною (середня тривалість 4,6 дня для еноксапарину на противагу 3 дням

для НГ). Однак відмінності в частоті виникнення кінцевих точок між двома групами з'явилися уже в перші 48 годин лікування, що свідчить про те, що різницю в частоті виникнення кінцевих точок можна пояснити, принаймні частково, дією різних типів гепарину. Кілька клінічних досліджень також вивчали роль НМГ при ІМ з елевацією сегмента ST як доповнення до тромболітичної терапії, а також у пацієнтів, які не були відповідними кандидатами для фармакологічної реперфузії. Наявні дані свідчать про те, що НМГ забезпечує ефективну анти коагуляцію в таких ситуаціях, причому є чіткі докази поліпшення реперфузії при застосуванні НМГ еноксапарину як доповнення до тромболітизму при гострому ІМ з елевацією сегмента ST. Деякі результати застосування еноксапарину також свідчать про його вищу ефективність перед НГ в таких ситуаціях.

Залишається непевність щодо того, чи клінічні наслідки, які спостерігали при визначених клінічних станах рандомізованих досліджень, де був чіткий добір популяції пацієнтів, можна безпосередньо переносити на "реальний світ" невідкладної кардіологічної допомоги. Попередні дослідження засвідчили широкі коливання лікувальних підходів між різними центрами і різними країнами, що може впливати на клінічні наслідки і потенційно нівелювати відмінності між лікувальними стратегіями. Крім того, спектр пацієнтів, які поступають у стаціонар з ГКС, неминуче включає багатьох пацієнтів з характеристиками і супутніми патологіями, з якими їх би не включили в рандомізовані контрольовані дослідження.

Наше дослідження було сконструйоване таким чином, щоб дати відповідь на ці запитання шляхом аналізу застосування НМГ і НГ і клінічних наслідків у невідібраної популяції пацієнтів, яких було включено в реєстр дослідження GRACE. У це дослідження потрапив широкий спектр пацієнтів, які прибували в різноманітні шпиталі з різними лікувальними можливостями і лікувальними підходами. У пацієнтів з ГКС, яких лікували в умовах реальної клінічної практики, застосування НМГ, на відміну від нефракціонованого гепарину, асоціювалось із суттєво нижчою госпітальною смертністю, частотою важких кровотеч, інсульту і повторних ІМ у всьому спектрі пацієнтів з ГКС. Багато пацієнтів, яких лікували НМГ, могли також отримувати НГ (наприклад, якщо їм пізніше виконували черезшкірну коронарну пластику або АКШ), і це могло би бути причиною добору легших пацієнтів у когорті лікованих лише НМГ, оскільки пацієнти з групи високого ризику частіше отримували обидва типи гепарину. Тому ми включили в наш аналіз групу пацієнтів, які отримували обидва типи гепаринів. Коли порівняли пацієнтів, які отримували НМГ і НГ, з групою пацієнтів, що отримували лише НГ, також було виявлено, що перші мали суттєво нижчу смертність і частоту важких кровотеч. Щодо інсульту і повторного ІМ, то тенденція також була на користь поєднаного застосування НМГ і НГ, хоча статистичної значущості і не досягли. Зниження смертності було більш вираженим при застосуванні НМГ на противагу НГ у групі НС/ІМбезЕлST (табл.). Однак коли виконали корекцію за широким спектром клінічно значущих змінних, то суттєві переваги НМГ було виявлено в обох групах, що свідчить про перевагу НМГ при різних типах ГКС. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи зберігаються переваги лікування НМГ після періоду госпіталізації.

Раніше робили припущення, що переваги НМГ переважно обмежуються групою пацієнтів з ГКС високого ризику; у цьому дослідженні вивчається роль НМГ у невідібраній популяції пацієнтів, яка є достатньо великою, щоб включити весь спектр пацієнтів з ГКС як низького, так і високого ризику.

Треба відзначити важливий момент: 80% пацієнтів, яких в нашому дослідженні лікували НМГ, отримували той самий препарат — еноксапарин. Тому не мо-

жна переносити отримані результати на інші низькомолекулярні гепарини.

Суттєва відмінність у географічних коливаннях щодо застосування НМГ, яку ми виявили в нашому дослідженні, підтверджує попередні повідомлення про значні коливання в лікувальних підходах до пацієнтів з ГКС. Групи лікування в нашому дослідженні не були рандомізовані, тому дані треба інтерпретувати дещо обережно. Однак суттєве поліпшення клінічних результатів при застосуванні НМГ в нашому дослідженні дає змогу зробити припущення, що НМГ мають перевагу над НГ у всьому спектрі дуже гетерогенної популяції пацієнтів, незалежно від локальних підходів до лікування. Недавні дослідження, у яких вивчали застосування НМГ у контексті черезшкірних коронарних втручань і супутнього застосування антагоністів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, засвідчили, що НМГ є безпечним методом антикоагулянтної терапії як доповнення до цих різноманітних підходів. Отже, дані різних досліджень свідчать, що НМГ можна застосовувати як початкове невідкладне лікування в широкого спектра пацієнтів, не компрометуючи подальший вибір лікування.

Xiao і Theroux засвідчили, що в експериментальних умовах еноксапарин на відміну від НГ здатний пригнічувати активацію тромбоцитів. Ця знахідка може пояснити переваги НМГ над НГ при лікуванні ГКС і підтримується даними дослідження ASSENT-3 (Assessment of the safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen III), що еноксапарин був більш ефективний за НГ. Попередні дослідження засвідчили, що НМГ має практичні переваги над НГ. На відміну від НГ, більша біодоступність, більш передбачувана реакція на введену дозу і довший час півіснування НМГ дає змогу виконувати підшкірну ін'єкцію кожні 12 годин у фіксованій дозі, яка коригується за вагою тіла, без необхідності моніторингу чи подальшої корекції дози. Ці логічні переваги є додатковою підтримкою на користь застосування НМГ при невідкладному лікуванні пацієнтів з ГКС.

Обмеження дослідження

Треба зазначити, що цей аналіз був обсерваційним і нерандомізованим, отже, він не може замінити рандомізовані контрольовані дослідження. У нашому аналізі дуже мало пацієнтів (<25%) отримували інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa, що може не відображати лікувальні підходи в деяких регіонах світу, особливо в інвазивних центрах. Чотири п'яті пацієнтів, яких лікували НМГ в цьому дослідженні, отримували еноксапарин, отже, отримані результати не можна переносити на весь клас НМГ.

Висновки

У пацієнтів, які потрапили в дослідження GRACE з діагнозом нестабільної стенокардії чи ІМ без елевації сегмента ST, НГ і НМГ застосовували приблизно з однаковою частотою. НГ застосовують частіше за НМГ у пацієнтів з діагнозом ІМ з елевацією сегмента ST. Одночасно обидва типи гепаринів застосовують у 23% пацієнтів, особливо це стосується пацієнтів, яким виконують черезшкірні коронарні втручання або АКШ. Тип застосування НМГ на противагу НГ широко коливається залежно від географічної локалізації й інших факторів. Порівняно з НМГ нефракціонований гепарин застосовують набагато частіше у США, а також в Аргентині і Бразилії. НМГ застосовують частіше за НГ в Європі; з однаковою частотою ці два типи гепаринів застосовують в Австралії, Канаді і Новій Зеландії.

Госпітальна смертність для всієї групи пацієнтів з ГКС і в підгрупі НС/ІМбезЕлST була суттєво нижчою при застосуванні НМГ або комбінації НМГ з НГ, ніж при застосуванні самого НГ. Ця відмінність є значущою як для підгрупи ІМзЕлST, так і

НС/ІМбезЕлST після корекції за клінічними змінними, які реєстрували в дослідженні GRACE. Загальна частота важких кровотеч і інсульту була суттєво нижчою при застосуванні НМГ, ніж НГ.

Наші результати підтримують дані, отримані в попередніх контрольованих клінічних дослідженнях, що засвідчили переваги енокаспарину над НГ при невідкладному лікуванні гострих коронарних синдромів, які не супроводжуються елевацією сегмента ST. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи відносно зниження смертності при застосуванні НМГ виходить і за межі госпітального періоду і чи не з'являються пізніше інші відмінності в наслідках лікування.

Підготував *Володимир Павлюк*