

І.П. Катеренчук, д. мед. н., професор, Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Можливості та перспективи використання еноксапарину при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ



І.П. Катеренчук

Нині в лікуванні гострого інфаркту міокарда (ГІМ) активно впроваджують нові стандарти й інтервенційні технології (стентування коронарних артерій та аортокоронарне шунтування), вдосконалюється тромболітична й антикоагулянтна терапія. З'являються нові антикоагулянтні засоби та вдосконалюється терапія відомими ефективними антикоагулянтами.

Одночасно з нефракціонованим гепарином (НФГ) широко впроваджують у клінічну практику низькомолекулярні гепарини (НМГ), з яких часто використовують еноксапарин, оскільки він:

- має подібну до гепарину активність щодо інгібування фактора Ха, але його активність щодо пригнічення фактора Па знижена;
- пригнічує протромбіназний комплекс, блокуючи утворення тромбіну, тобто напряду пригнічує тромбін;
- практично не чинить помітної дії на функції тромбоцитів, слабкіше зв'язується з ендотеліальними клітинами, що зумовлює зниження частоти геморагічних ускладнень і покращує біодоступність порівняно з гепарином.

Антитромботична терапія різних форм загострення ішемічної хвороби серця – ІХС (або гострого коронарного синдрому – ГКС) починається з призначення антитромбоцитарних засобів. Особливості застосування антитромботичних препаратів з іншим механізмом дії залежать від

патогенетичного варіанта ГКС і часу, що минув після погіршення клінічної симптоматики захворювання.

За наявності неінвазивних свідчень стійкої оклюзії великої епікардіальної коронарної артерії (досить виражених стійких підйомів сегмента ST на електрокардіограмі – ЕКГ) основною метою лікування є максимально швидке, повне й стійке відновлення кровотоку судиною (медикаментозне за допомогою тромболітичної терапії (ТЛТ) або механічне, з використанням інтервенційних втручань). Гепарини в цих випадках відіграють допоміжну роль, сприяючи реканалізації коронарної артерії та зменшуючи ймовірність подальшої реоклюзії. Крім того, при широкому ураженні міокарда й особливо за наявності тромбу в порожнині лівого шлуночка призначення гепарину покликане зменшити ризик тромбоемболічних ускладнень.

Безперечною умовою ефективною терапії ГІМ із підйомом сегмента ST на ЕКГ є своєчасне призначення ТЛТ

або виконання черезшкірних коронарних втручань.

Результати вивчення застосування еноксапарину на додаток до ТЛТ представлено в низці наукових публікацій і наведено в таблиці.

Як свідчать дані таблиці, загалом еноксапарин:

- сприяє прискоренню реперфузії міокарда (що визначається за прискореним зниженням сегмента ST);
- забезпечує більш високу прохідність артерій, які живлять зону ІМ;
- зменшує частоту реоклюзії та рецидиву ІМ під час лікування.

При цьому частота серйозних кровотеч не збільшується.

У низці досліджень НМГ виявилися ефективніші за внутрішньовенну інфузію НФГ. Продовження підшкірних ін'єкцій НМГ аж до 1 міс після початкової внутрішньовенної інфузії НФГ забезпечувало зниження частоти розвитку повторних ІМ.

Результати дослідження ASSENT 3 (6095 хворих) засвідчили перевагу

поєднання одного з похідних тканинного активатора плазміногена – TNK-tPA (тенектеплази) з підшкірним введенням еноксапарину до виписки чи ревазуляризації міокарда, але не більше 7 діб перед комбінацією TNK-tPA з внутрішньовенною інфузією НФГ протягом 48 год. При цьому поєднання TNK-tPA з еноксапарином виявилось безпечнішим, аніж комбінація половинної дози тромболітика з абциксимабом і зменшеною дозою НФГ.

Доцільність використання НФГ, еноксапарину та їх поєднання з блокаторм глікопротеїнового рецептора ІІb/ІІІa тирофібаном у хворих на ГІМ, не придатних для ранньої реперфузійної терапії, вивчали в дослідженні ТЕТАМІ.

Швидкість реканалізації коронарної артерії, яка живить зону інфаркту, залишається основним фактором успіху лікування й у випадках, коли існує можливість виконати невідкладну ревазуляризацію міокарда. З цієї метою

Таблиця. Еноксапарин і ТЛТ при ГКС із підйомом сегмента ST

Дослідження	Препарат НМГ / група порівняння	Кількість хворих	Тромболітик	Спосіб введення еноксапарину	Основні результати
S. Baird	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ (відкрите)	300	Стрептокіназа чи альтеплаза	Після закінчення введення тромболітика внутрішньовенно 40 мг, потім підшкірно 40 мг кожні 8 год протягом 4 діб	<ul style="list-style-type: none"> • Сума випадків серцевої смерті, не смертельного reIM і повторної госпіталізації з приводу стенокардії за 3 міс менша в групі еноксапарину • Стійка тенденція до меншої частоти reIM із другої доби введення еноксапарину • Рідше reIM у перші 48 год • Частота клінічно значущих кровотеч не відрізнялася
A. Glick	Еноксапарин / контроль (відкрите). Рандомізація після внутрішньовенної інфузії НФГ усім хворим протягом 5 діб	103	Стрептокіназа	Підшкірно 40 мг 1 раз на добу протягом 25 діб після 5 діб внутрішньовенної інфузії НФГ	<ul style="list-style-type: none"> • Нижча частота reIM, а також виникнення стенокардії протягом 1 міс (ефект зберігався через 6 міс) • Сильних кровотеч не було
HART II	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ протягом 4 діб	400	Тканинний активатор плазміногена (не більш як 100 мг за 90 хв)	Внутрішньовенно 30 мг, потім підшкірно 1 мг (100 анти-Ха ОД/кг кожні 12 год не менше 3 діб)	<ul style="list-style-type: none"> • Прхідність інфарктзалежної артерії в ранні терміни аналогічна такій у групі НФГ • Менша частота реоклюзій через 1 рік • Подібні частота кровотеч і смертність
I. Menovn і співавт.	Еноксапарин / внутрішньовенна інфузія НФГ протягом 4 діб	300	Різні	Внутрішньовенно 40 мг, потім підшкірно 40 мг кожні 8 год протягом 4 діб	<ul style="list-style-type: none"> • Менше коронарних подій (смерть, reIM або госпіталізація з нестабільною стенокардією) протягом 4 міс • Немає різниці щодо частоти великих кровотеч
AMI-SK	Еноксапарин / плацебо	496	Стрептокіназа	30 мг внутрішньовенно, потім підшкірно 1 мг (100 анти-Ха ОД/кг кожні 12 год протягом 5-8 діб)	<ul style="list-style-type: none"> • Частіше неінвазивна ознака ранньої реперфузії (швидке зниження сегмента ST) • Більше хворих зі збереженою прохідністю інфарктзалежної артерії через 5 діб • Нижча сума випадків смерті, reIM і стенокардії до 30-ї доби • Частота внутрішньочерепних і таких, що потребують переливання, кровотеч не збільшувалася, більше випадків зниження гемоглобіну понад 3 г/дл
G. Tatu-Chitoiu	Еноксапарин (порівняльне)	52	Стрептокіназа 750 тис. ОД за 10 хв	Внутрішньовенно 40 мг після стрептокінази, потім внутрішньовенно 40 мг 2 рази на добу протягом 48 год	<ul style="list-style-type: none"> • Побічні ознаки коронарної реперфузії у 80,7% хворих • Відсутні значні геморагічні ускладнення • У 32,7% хворих минула симптоматична гіпотензія, контрольована стандартною медикаментозною терапією
ENTRIE-TIMI	Еноксапарин	456	Тенектеплаза	Внутрішньовенно болюсно чи без нього	<ul style="list-style-type: none"> • Відсутня різниця щодо ранньої прохідності інфарктзалежної коронарної артерії • Частіше швидке зниження сегмента ST • Рідше reIM

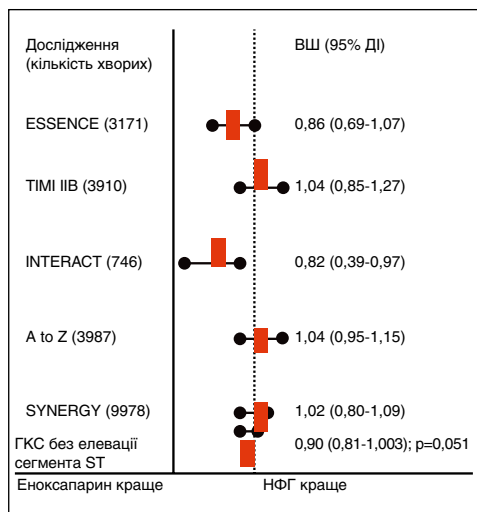


Рис. 1. Порівняльна оцінка ефективності еноксапарину та НФГ щодо запобігання несприятливим подіям (смерть + реінфаркт + великі кровотечі) у хворих із ГКС без елевації сегмента ST

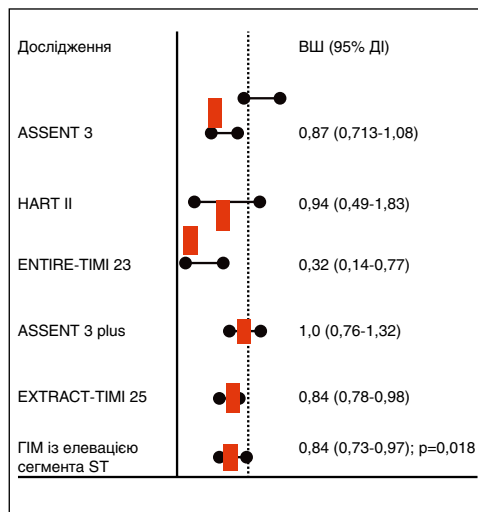


Рис. 2. Порівняльна оцінка ефективності еноксапарину та НФГ щодо запобігання несприятливим подіям (смерть + реінфаркт + великі кровотечі) у хворих на ГІМ із елевацією сегмента ST

пропонують одночасне введення високих доз гепарину, яке можна легко здійснити на догоспітальному етапі. За попередніми даними, отриманими на малій кількості хворих (100 осіб) у дослідженні SHEAPER, внутрішньовенне введення 80 мг еноксапарину в перші 12 год після виникнення ГКС із наявністю показань для реперфузії призвело до значно частішої швидкої реканалізації коронарної артерії порівняно з ізольованим використанням ацетилсаліцилової кислоти (приблизно 60 проти 13%; $p=0,01$). Хоча всім хворим у середньому через 75 хв виконували коронарну ангіографію з подальшою ангіопластикомією приблизно в половині випадків і частим встановленням внутрішньосудинного протеза (стента), число геморагічних ускладнень виявилось невеликим.

Окрім впливу на прохідність артерій, які живлять зону інфаркту, й частоту ішемічних ускладнень, гепарин іноді використовують у хворих із високим ризиком артеріальних тромбоемболій (із великим/переднім ІМ, документованим тромбом у порожнині лівого шлуночка, артеріальними тромбоемболіями в анамнезі, миготливою аритмією). Очевидно, в цих ситуаціях НМГ можуть служити хорошою альтернативою НФГ. При цьому, як і для НФГ, призначення занадто високих доз НМГ здатне призвести до збільшення числа геморагічних ускладнень.

Деякі великі рандомізовані дослідження, присвячені проблемі лікування ГІМ з елевацією сегмента ST або без неї, показали покращання наслідків лікування при застосуванні еноксапарину порівняно з НФГ.

Баланс між ефективністю та безпекою еноксапарину й надалі обговорюють у вітчизняній і зарубіжній науковій літературі, оскільки це чи не єдиний препарат, що показав свою перевагу над НФГ при лікуванні хворих із ГКС іще в 1997 році. Еноксапарин – перший із НМГ, ухвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для медичного застосування в США в 1993 році.

У сучасній літературі є результати 13 досліджень, у ході яких порівнювали антикоагулянтну терапію еноксапарином і НФГ, загальна кількість хворих – 49088.

Призначення еноксапарину проводили за такою схемою: 30 мг внутрішньовенно болюсно, далі – 1,0 мг/кг 2 рази на добу підшкірно протягом 3-8 днів. Схема призначення НФГ була стандартною: 60 ОД/кг внутрішньовенно болюсно (або 5000 ОД), з одночасною інфузією препарату з розрахунку 12 ОД/кг за годину (або 1000 ОД/год) протягом 2-4 днів.

У дослідженні HEART II (2001) інфузійна доза гепарину була більшою – 15 ОД/кг за годину. Обов'язковою умовою гепаринотерапії вважався контроль частково активованого тромбопластинового часу, що мав бути більшим за нормальне значення в 1,5-2 рази.

У дослідженні INTERACT (2003), SYNERGY (2004), A to Z (2004) були включені хворі з ГКС без елевації сегмента ST, 80% із них мали позитивний тропоніновий тест, що свідчило про високий ризик несприятливих подій.

За результатами аналізу, комбінована кінцева точка (смерть або нефатальний ІМ) серед хворих із ГКС, які отримували еноксапарин, була меншою порівняно з НФГ (9,8 проти 11,4%; відношення шансів (ВШ) 0,84; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,76-0,92; $p<0,001$).

Інша комбінована кінцева точка, що включала поряд зі стандартними подіями смерть, нефатальний ІМ та негативний клінічний наслідок – нефатальні великі кровотечі, була також нижчою в групі еноксапарину: 12 проти 13,5%; ВШ 0,90; 95% ДІ 0,81-1,003; $p=0,051$ (рис. 1).

Низька вірогідність може бути пов'язана з певною гетерогенністю результатів досліджень щодо кількості кровотеч або залежить від дизайну дослідження: у хворих на ГІМ без елевації сегмента ST призначення НФГ характеризувалося дещо більшими ініціальним болюсом і загальною інфузійною дозою.

Серед 27 131 хворого на ГІМ з елевацією сегмента ST загальна частота несприятливих подій визначалася рідше в разі призначення еноксапарину (11,1 проти 12,9%; ВШ 0,84; 95% ДІ 0,73-0,97; $p=0,018$) (рис. 2).

Більшість хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST отримували ТЛТ (переважно фібринспецифічну). Зменшення частоти смертей, реінфарктів або великих кровотеч визначалося навіть у разі

виключення результатів досліджень із великою вибіркою хворих (наприклад, EXTRACT-TIMI 25 – 20 479 осіб).

Майже вірогідна 20% перевага еноксапарину над НФГ щодо зменшення несприятливих подій зберігалася тривалий час (11,5 проти 13,2%; ВШ 0,80; 95% ДІ 0,62-1,04; $p<0,09$).

Зважаючи на розбіжності порівняльного впливу еноксапарину на ранній прогноз ГІМ з елевацією сегмента ST та без неї, В.З. Нетяженко та Т.Й. Мальчевська проаналізували вплив досліджуваного препарату на кожний окремий компонент – смерть, рецидив ІМ, велику кровотечу. Загалом у групі хворих на ГІМ без елевації сегмента ST не було знайдено вірогідних відмінностей щодо смертності між хворими, які отримували еноксапарин і НФГ (5,0 проти 5,3%; ВШ 0,94; 95% ДІ 0,87-1,02; $p=0,14$); кількість реінфарктів була вірогідно меншою в групі еноксапарину на 25,0% (5,5 проти 6,9%; ВШ 0,75; 95% ДІ 0,65-0,86; $p<0,001$), тоді як частота великих кровотеч була вірогідно вищою при застосуванні еноксапарину (4,3 проти 3,4%; ВШ 1,25; 95% ДІ 1,04-1,5; $p=0,019$).

Призначення еноксапарину хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST похилого чи старечого віку в зменшеній дозі 0,75 мг/кг 2 рази на добу протягом 4-5 днів дає змогу знизити частоту несприятливих подій – серцево-судинна смерть + реінфаркт + післяінфарктна

стенокардія – на 32,0% ($p=0,0403$) порівняно з НФГ упродовж 1 міс, відносний ризик великих кровотеч – на 62,5% ($p=0,01$) і на 60,4% ($p=0,01$) порівняно з НФГ та еноксапарином у стандартному дозуванні відповідно.

Останніми роками в Україні успішно використовується еноксапарин вітчизняного виробництва – Еноксапарин-Фармекс виробництва ТОВ «Фармекс Груп».

Результати порівняльної оцінки генеричного препарату Еноксапарин-Фармекс і брендового препарату Клексан, проведеної у 2014 році в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова, засвідчили високу клінічну й антитромботичну ефективність Еноксапарину-Фармекс, яка не поступалась аналогічній препаратів Клексан.

Доведено ефективність препарату Еноксапарин-Фармекс у профілактиці тромбоемболічних ускладнень у акушерській практиці.

Проведені нами дослідження засвідчили ефективність вітчизняного препарату Еноксапарин-Фармекс у комплексній терапії різних клінічних варіантів ІХС, у тому числі при ІМ із підйомом сегмента ST на ЕКГ, що обґрунтовує доцільність його подальшого впровадження в комплексну терапію різних клінічних варіантів ІХС.

Список літератури знаходиться в редакції.

3




Еноксапарин-Фармекс –

ВАЖЛИВИЙ КОМПОНЕНТ У ЗБЕРЕЖЕННІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ГКС



* Еноксапарин-Фармекс, р-н діл. 10 000 анти-Ха МО/мл, по 0,6 та 0,8 мл у попередньо наповн. шпр. №1

* Еноксапарин-Фармекс, р-н діл. 10 000 анти-Ха МО/мл, по 3 мл у багатодозовому флаконі, №1

ЕФЕКТИВНІСТЬ: перевершує нефракціонований гепарин у зниженні ризику ускладнень ішемічної хвороби серця

БЕЗПЕКА: мінімальний ризик розвитку побічних ефектів і ускладнень

ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ: 1 мг/кг ваги підшкірно кожні 12 годин у готових до вживання попередньо наповнених шприцах

Р.Л. № UA142049101. Назва МОЗУ №436 від 12.05.2016. Р.П. № UA143249101. Назва МОЗУ №222 від 16.04.2015. Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Інформаційний матеріал виключно для фахівців охорони здоров'я. Більш детальна інформація – в інструкції для медичного застосування препарату.