



Применение низкомолекулярных гепаринов при ОКС с подъемом сегмента ST: историческая обоснованность и оптимизация выбора

По материалам XIII Национального конгресса кардиологов Украины (26-28 сентября, г. Киев)

Антикоагулянтная терапия – эффективный инструмент в руках врача, борющегося за жизнь пациента с инфарктом миокарда (ИМ), и одним из наиболее важных аспектов ведения таких больных является использование гепаринов, среди которых наибольшую актуальность на сегодняшний день приобрели низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Истории клинического применения гепаринов и роли НМГ в современной стратегии лечения ИМ был посвящен доклад, сделанный в рамках сателлитного симпозиума научным руководителем отдела реанимации и интенсивной терапии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», президентом Всеукраинской общественной организации «Ассоциация по неотложной кардиологии», членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Александром Николаевичем Пархоменко, прозвучавший в ходе сателлитного симпозиума компании Sanofi.



Нефракционированный гепарин (НФГ) нашел применение в клинической практике в конце 30-х гг. XX столетия, получив статус препарата для лечения тромботических осложнений в хирургии. Применять гепарин при ИМ начали приблизительно на 40 лет позже

– к этому времени изменились представления о патогенезе этого заболевания и причинно-следственных связях, приводящих к тромбозу коронарных артерий. На первых же этапах работы с НФГ стали очевидны недостатки этого препарата, существенно затруднявшие и ограничивавшие его применение в широкой клинической практике: часто непредсказуемая антикоагулянтная активность с колебанием терапевтического ответа в широких пределах, необходимость лабораторного контроля при подборе дозы (определение значений активированного частичного тромбопластинового времени, времени свертывания крови по Ли-Уайту). Кроме того, при его применении длительностью свыше 48 ч был обнаружен риск развития тромбоцитопении, которая способна увеличить возможность развития не только кровотечений, но и тромботических осложнений. Более привлекательная альтернатива НФГ появилась в 80-е годы, когда были созданы НМГ. Последние являются фрагментами стандартного гепарина с молекулярной массой от 2 до 9 килодальтон и содержат не только активную в плане антикоагулянтного действия фракцию (около 30%), но и неактивную, относящуюся к категории гепаран-сульфатов с мощным противовоспалительным, антиангиогенным действием. НМГ в отличие от НФГ, оказывающего преимущественное воздействие на антиромбин Па, обладают большей способностью катализировать инактивацию фактора Ха и, как следствие, большей антикоагулянтной активностью. Однако выраженный антиромботический эффект НМГ обусловлен не только преобладанием анти-Ха активности, но и взаимодействием со стенкой сосудов. Следствием такого взаимодействия является угнетение образования протеаз и эластазы, угнетение активации тромбоцитов и макрофагов, модулирование эндогенных гликозаминогликанов и нейтрализация эндогенного тканевого фактора.

Взаимодействуя таким образом с эндотелием, НМГ, кроме антикоагулянтного действия, оказывают дополнительный позитивный эффект на сосудистую стенку, препятствуя прогрессированию эндотелиальной дисфункции, которая стремительно нарастает при острых тромботических состояниях. Вместе с тем усиление антикоагулянтного эффекта НМГ было сопряжено с не менее важной клинической проблемой – увеличением риска кровотечений.

Следует отметить, что в конце 80-х годов при острых коронарных синдромах (ОКС) было начато клиническое изучение сразу

нескольких НМГ, но один из них (эноксапарин) исследовался наиболее интенсивно. В связи с этим сегодня для лечения этой категории больных согласно международным и национальным рекомендациям экспертов рекомендован именно этот препарат.

Эноксапарин обладает более высокой (в 3 раза) и более стабильной по сравнению с НФГ биодоступностью (>90%) и более длительным (в 2-3 раза) периодом полувыведения. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности эноксапарина обуславливают отсутствие при его применении колебаний терапевтического ответа и предсказуемое действие препарата. Антикоагулянтная активность эноксапарина превосходит таковую не только НФГ, но и его предшественников из группы НМГ.

Однако, следует помнить, что увеличение антикоагулянтной активности может быть сопряжено с увеличением риска развития кровотечений.

В то же время эноксапарин обладает более выраженным благоприятным влиянием на эндотелиальную функцию по сравнению с НФГ и более «старыми» НМГ. Это подтвердили и результаты исследования, проведенного Montalescot и соавт., в которых при использовании НФГ наблюдалось увеличение концентрации тромбoplastического фактора плазмы – фактора Виллебранда (vWF) – маркера свертывания крови и дисфункции эндотелия, имеющего прогностическое значение. Использование НМГ дальтепарина в этом исследовании приводило к достоверному снижению уровня vWF, тогда как на фоне эноксапарина этот показатель снижался достоверно и отчетливо, свидетельствуя об уменьшении прогрессирования эндотелиальной дисфункции и выраженности воспаления.

Эти данные являются одним из доказательств того, что НМГ – достаточно гетерогенная группа лекарственных средств, и, обсуждая вопросы их применения в клинической практике, следует говорить о конкретном препарате, а не о группе в целом. Особенно это относится к применению НМГ при острых состояниях, например при ИМ, когда замена препарата, для которого получены убедительные доказательства эффективности и безопасности, другим представителем этой же группы является недопустимой.

В Украине эноксапарин (оригинальный препарат Клексан) уже давно и широко изучен не только благодаря участию нашей страны в крупных международных проектах, но и в ходе проведения собственных многоцентровых исследований. В украинском исследовании, завершившемся в 2006 г. и в котором приняли участие 12 центров, при сравнении результатов применения эноксапарина и НФГ у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) в первые часы заболевания, у которых не проводилась по разным причинам реваскуляризация миокарда (тромболитическая или стентирование), было обнаружено снижение риска смерти в первые 30 дней заболевания. При этом, если прогрессирование внутрикоронарного тромбообразования становилось причиной летальных исходов в обеих группах приблизительно с одинаковой частотой, то тромбоэмболия легочной артерии – в 11% случаев в группе пациентов, получавших НФГ, и ни в одном случае – в группе эноксапарина.

В доказательной базе эноксапарина в области лечения пациентов с ИМ можно выделить несколько ключевых исследований, результаты которых повлияли на наши представления о роли и возможностях адьювантной

антиромботической терапии в лечении ИМ и на клиническую практику в этой области.

Одним из них является исследование AMI-SK, в котором эноксапарин оценивали как препарат для дополнительного антиромботического лечения при ИМ. Это исследование стало важным шагом в определении оптимальной адьювантной терапии при проведении тромболитической стрептокиназой, что особенно актуально для Украины в условиях недоступности дорогостоящих тромболитических препаратов.

В исследовании AMI-SK применение эноксапарина привело к улучшению клинического течения ИМ, а также увеличению времени до развития первого события (смерти, рецидива тромбоза, стенокардии) по сравнению с плацебо.

В исследовании ASSENT-III, в которое были включены около 6 тыс. больных ИМпST, эффективность эноксапарина как антиромботического средства сравнивали с эффективностью НФГ и мощного ингибитора гликопротеиновых рецепторов П2/3а тромболитов абиксимаба.

В исследовании ASSENT-III при проведении тромболитической терапии эноксапарин продемонстрировал большую эффективность в снижении уровня 30-дневной летальности, частоты рецидивов ИМ и развития рефрактерной ишемии миокарда в стационаре.

Важными этапами на пути становления эноксапарина как привлекательной альтернативы НФГ в лечении ИМ стали исследования, посвященные совершенствованию тактики адьювантной антикоагулянтной терапии у пациентов с ИМпST и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Поиск оптимального алгоритма использования эноксапарина в лечении таких больных стал одним из направлений, которые привели к пониманию важности осуществления ранней инвазивной стратегии лечения ИМ.

Результаты метаанализа, включившего такие исследования, как ASSENT III, HART II, ENTIRE (всего 4717 пациентов с ИМпST, из которых 805 перенесли ЧКВ в первые сутки развития заболевания), не только продемонстрировали преимущества эноксапарина перед НФГ как средства адьювантной антиромботической терапии при тромболитическом, но и указали на еще одну важную нишу его применения – ИМпST с проведением ЧКВ.

Результаты другого рандомизированного контролируемого исследования EXTRACT-TIMI 25 окончательно подтвердило эффективность эноксапарина (Клексан) и изменило наши представления об оптимальной тактике ведения пациентов с ИМпST, включая и проведение отсроченного ЧКВ.

В исследовании EXTRACT-TIMI 25 использование эноксапарина у пациентов с ИМпST, получавших тромболитическую терапию (ТЛТ) и в последующем перенесших ЧКВ, обеспечило снижение жесткой конечной точки – риска смерти или рецидива ИМ на протяжении периода лечения до ЧКВ на 17% по сравнению с НФГ, и это преимущество сохранялось после ЧКВ в течение 30 дней, а также при дальнейшем наблюдении – на протяжении года.

Показательны результаты анализа данных в подгруппах пациентов, согласно которым у женщин, характеризующихся исходно

более высоким риском смерти при ИМ, степень снижения конечной точки была сопоставимой с таковой у мужчин. Кроме того, у пожилых пациентов (>75 лет) благоприятное влияние эноксапарина на исходы оказалось более выраженным по сравнению с остальной популяцией. При этом преимущества эноксапарина не были сопряжены с более высоким риском крупных кровотечений по сравнению с НФГ.

Исследование EXTRACT-TIMI 25 продемонстрировало, что применение эноксапарина в качестве антикоагулянта не только возможно в реальных клинических ситуациях, когда ЧКВ выполняется через некоторое время после проведения ТЛТ, но и является предпочтительным в связи с наличием важных преимуществ в виде снижения риска смерти и рецидива ИМ, а также расширения интервала времени для проведения ЧКВ после введения тромболитика.

Результаты исследования EXTRACT-TIMI 25 были подтверждены данными реальной клинической практики, представленными в регистре ACOS, в который были включены более 6 тыс. пациентов с ИМпST с первичным ЧКВ, ТЛТ и без реперфузионного лечения. Интересно, что улучшение исходов (снижение риска смерти и рецидива ИМ) при применении эноксапарина наблюдалось не только в группе первичного ЧКВ, но и в группе пациентов, не получавших никакой реперфузионной терапии.

В международном исследовании ATOLL, в котором у пациентов с ИМпST использовали наиболее современные методы интервенционного вмешательства и базисной медикаментозной терапии, отмечена высокая безопасность применения эноксапарина, которое сопровождалось более выраженным по сравнению с НФГ снижением частоты смерти, рецидивов ИМ и его осложнений (в том числе потребности в urgentной реваскуляризации) в течение первых 30 дней (6,7% – в группе эноксапарина против 11,3% – в группе НФГ).

После получения вышеперечисленных данных эноксапарин рассматривается в качестве более практичной альтернативы НФГ у пациентов с ИМпST и ЧКВ, преимуществом которой состоит не только в повышении надежности и упрощении проведения антикоагулянтной терапии, но и улучшении исходов заболевания.

Эноксапарин занимает важное место в современных международных рекомендациях по ведению пациентов с ИМпST. Согласно европейским руководствам, НМГ эноксапарин, как и НФГ, может применяться при любой тактике ведения пациентов с ИМпST, в том числе при плановом ЧКВ и при использовании как фибринспецифических, так и фибринспецифических тромболитиков (в последнем случае эноксапарин является препаратом выбора).

Антикоагулянтную терапию после проведения ТЛТ или первичного ЧКВ следует назначать на срок до восьми суток.

Следует отметить, что по состоянию использования НМГ при ОКС Украина значительно отстает от западных государств, несмотря на то что в нашей стране приобретен достаточный опыт применения эноксапарина. В связи с этим сегодня важной задачей является преодоление врачебной инертности и нередко оправданных опасений развития кровотечений, связанных с применением антикоагулянтов в лечении острых состояний в кардиологии. Однако оценка больных с высоким риском этих осложнений и способы его снижения требуют отдельного обсуждения.

Подготовила Наталья Очеретяна

