

ПОЛІПШЕННЯ РЕПЕРФУЗІЇ І КЛІНІЧНИХ НАСЛІДКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЕНОКСАПАРИНУ* ЯК ДОПОВНЕННЯ ДО ТРОМБОЛІЗИСУ СТРЕПТОКІНАЗОЮ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА. ДОСЛІДЖЕННЯ АМІ-SK Скорочений виклад

M. L. Simoons, A. Alonso, S. G. Goodman et al.
European Heart Journal, 23(16):1282–1290

Вступ

Реперфузійну терапію рекомендують проводити пацієнтам, у яких розвивається гострий інфаркт міокарда (ІМ). При проведенні внутрішньовенної реперфузійної терапії треба брати до уваги три компоненти: фібринолітичний препарат, інгібітор агрегації тромбоцитів і антикоагулянт. Усі схеми фібринолітичної терапії на основі фібрин-специфічних фібринолітичних засобів (альтеплаза, ретеплаза, тенектеплаза) включають аспірин (дезагрегант) і нефракціонований гепарин (антикоагулянт), і така тактика підтримується трьома дослідженнями, які засвідчили поліпшення ранньої і тривалої прохідності коронарних артерій, якщо гепарин додавали до альтеплази. Однак у пацієнтів, яким як фібринолітичний засіб призначають стрептокіназу, гепарин застосовувати не рекомендують, за винятком тих, хто має ризик виникнення системної емболії. Справді, комбінація стрептокінази і підшкірного нефракціонованого гепарину не поліпшила клінічних наслідків порівняно із застосуванням лише стрептокінази в дослідженнях GISSI-2 і ISIS-3. Усі пацієнти в цих дослідженнях отримували аспірин. Мало того, клінічні наслідки не поліпшились, коли внутрішньовенний гепарин порівнювали з підшкірним гепарином як доповнення до стрептокінази (дослідження GUSTO-I).

У світі стрептокіназа є фібринолітичним засобом, який найчастіше застосовують при гострому ІМ, що розвивається. Однак повну ранню реперфузію досягають лише у третини пацієнтів, а реоклюзію коронарної артерії спостерігають приблизно в 10% пацієнтів на госпітальному етапі і приблизно у третини пацієнтів через три місяці. Додавання низькомолекулярного гепарину, такого як еноксапарин, до стрептокінази може полегшити ранню реперфузію оклюзованої коронарної артерії, а також запобігти поширенню тромбу і формуванню нового тромбу і таким чином запобігати реоклюзії.

Ця концепція ґрунтується на властивостях еноксапарину, які забезпечують швидку і надійну антикоагуляцію при наявності довгого часу півіснування цього препарату. У недавньому дослідженні порівнювали еноксапарин з нефракціонованим гепарином у 300 пацієнтів, яким проводили фібринолітичну терапію, переважно стрептокіназою. У цьому дослідженні еноксапарин знизив ризик смерті, реінфаркту і повторної госпіталізації через 3 місяці на 30%.

Метою дослідження АМІ-SK було оцінити безпеку й ефективність еноксапарину на противагу плацебо в пацієнтів з ІМ, що розвивається, і яким призначили лікування стрептокіназою. Первинною кінцевою точкою була прохідність інфаркт-залежної коронарної артерії, яку оцінювали за допомогою ангіографії приблизно через 8 днів після тромболізу. Крім того, за допомогою електрокардіографії

* Оригінальна розробка компанії Авентіс. В Україні препарат зареєстрований під торговою назвою КЛЕКСАН.

оцінювали ранню реперфузію на 90 і 180 хвилині, і через 30 днів реєстрували клінічні наслідки (смерть, реінфаркт, рецидивуючу стенокардію).

Методи

Досліджувана популяція

Пацієнтів у дослідження залучали з червня 1999 року до липня 2000 року у 37 шпиталях п'яти країн: Канади, Німеччини, Угорщини, Польщі та Іспанії. Критеріями включення були: вік понад 18 років, початок симптомів гострого ІМ в межах 12 годин до рандомізації, підйом сегмента ST на 1 мм і більше у двох чи більше відведеннях від кінцівок, або принаймні на 2 мм у двох чи більше грудних відведеннях. Основними критеріями виключення були: протипокази до стрептокінази, кардіогенний шок, АТ понад 180/110 мм рт. ст., необхідність застосування антикоагулянтної терапії, печінкова і ниркова недостатність.

Дизайн дослідження і процедури

Усім пацієнтам вводили стрептокіназу (1,5 млн одиниць внутрішньовенно протягом 1 години) і вони отримували 100–325 мг аспірину перорально один раз на день протягом мінімум 30 днів після рандомізації. Пацієнтів рандомізовано розподіляли на групу еноксапарину чи плацебо, причому лікування еноксапарином/плацебо розпочинали одночасно зі стрептокіназою або в межах 1 години після введення стрептокінази. Спочатку еноксапарин вводили внутрішньовенно болюсно (30 мг) і після цього підшкірно кожні 12 годин (1 мг/кг, причому для перших двох підшкірних ін'єкцій максимальна доза не перевищувала 100 мг). Лікування еноксапарином продовжували мінімум 3 дні, до моменту проведення ангіографії або до 8-го дня, залежно від того, що наставало раніше. Антиангінальні медикаменти застосовували на розсуд дослідника, це ж стосувалося і рішення про необхідність виконання реваскуляризації після коронарографії. За всіма пацієнтами стежили 30 днів.

Параметри ефективності

1. Ангіографію виконували в середньому на 8-й день (з 5-го по 10-й). Первинним параметром ефективності був кровоплин 3-го ступеня по інфаркт-залежній коронарній артерії за TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Вторинними ангіографічними параметрами ефективності були: прохідність коронарної артерії (кровоплин 2-го і 3-го ступеня за TIMI) на 8-й день (ангіографія).

2. Вторинними параметрами ефективності були: частота настання успішної реперфузії, про що свідчило повернення сегмента ST до ізолінії на 90-й і 180-й хвилинах; розмір інфаркту, який обчислювали на підставі вивільнення міокардialьних ферментів; а також частота настання клінічних кінцевих точок, а саме смерті, повторного ІМ чи рецидиву стенокардії протягом 30 днів від моменту виконання фібринолізу.

Параметри безпеки

Первинним параметром безпеки була частота виникнення великої кровотечі, яку визначали як кровотечу, що призвела до смерті, вимагала трансфузії принаймні 2-х одиниць еритромаси чи крові, викликала падіння гемоглобіну більш як на 3 г/дл, чи будь-який ретроперитонеальний, інтракраніальний, внутрішньоочний крововилив чи необхідність дренування закритого простору (наприклад, серцева тампонада).

Результати

Характеристика пацієнтів

Загалом було рандомізовано 496 пацієнтів, з яких 491 отримав лікування стрептокіназою і досліджуваним препаратом. Вихідні характеристики були подіб-

ними серед двох груп лікування. Середній час від початку симптомів до введення стрептокінази був 3,3 години у групі еноксапарину і 2,8 години у групі плацебо. Середній час від початку симптомів до введення першої дози досліджуваного препарату був 3,7 години у групі еноксапарину і 3,3 години у групі плацебо. Середня тривалість лікування була 5 днів, пацієнтів виписували в обох групах лікування в середньому через 11 днів.

Ефективність

Коронарографію виконали в 436 пацієнтів. Інфаркт був пов'язаний з лівою передньою низхідною артерією у 36% пацієнтів, лівою огинаючою — у 15% і з правою коронарною артерією — у 48% пацієнтів.

У 389 пацієнтів вдалось оцінити прохідність інфаркт-залежної коронарної артерії за TIMI. Суттєво більша кількість пацієнтів, які отримували еноксапарин, мали 3-й ступінь кровоплину за TIMI по інфаркт-залежній коронарній артерії порівняно з тими, які отримували плацебо (70,3% на противагу 57,8%, $p = 0,01$). Прогідність коронарної артерії (2-й і 3-й ступінь кровоплину за TIMI) на 5–10-й день також була ліпшою у групі еноксапарину (87,6% на противагу 71,7% у групі плацебо, $p < 0,001$).

За даними електрокардіографії, у 15,7% пацієнтів з групи еноксапарину сегмент ST повністю повернувся до ізолінії на 90-й хвилині порівняно з 11,2% пацієнтів у групі плацебо, відповідними цифрами на 180-й хвилині були 36,6% на противагу 25,4%. Обидві різниці були статистично значущими, що свідчить про поліпшення реперфузії в пацієнтів, у яких стрептокіназу комбінували з еноксапарином. Проте не виявили суттєвої різниці в розмірі ІМ між групами лікування. Фракція викиду лівого шлуночка також суттєво не відрізнялась: відповідно 55% і 51%.

Клінічні події траплялися рідше в пацієнтів з групи еноксапарину. Особливо треба відзначити, що сукупна кінцева точка смерті, повторного ІМ чи рецидивуючої стенокардії у групі еноксапарину була на 36% нижчою на 30-й день, ніж у групі плацебо (13,4% на противагу 21%, $p = 0,03$). Коли ці кінцеві точки аналізували окремо, то статистично значущу відмінність виявили для повторного ІМ. Також менше пацієнтів з групи еноксапарину порівняно з групою плацебо потребували ургентної реваскуляризації.

Безпека

На 30-й день у групі еноксапарину було більше випадків великих кровотеч, ніж у групі плацебо, проте ця відмінність не була статистично значущою. Усі великі кровотечі виникли в межах перших 8-ми днів. У групі еноксапарину не було жодного випадку інсульту (ні геморагічного, ні емболічного), тоді як у групі плацебо це ускладнення виникло в 1,3% пацієнтів.

Профіль серйозних ускладнень був подібним в обох групах. Протягом 30 днів сталося 17 смертей у кожній групі, що становило 6,7% у групі еноксапарину і 7% у групі плацебо.

Обговорення

Результати нашого дослідження свідчать, що в пацієнтів, у яких розвивається ІМ і яких лікують стрептокіназою й аспірином, додаткове призначення еноксапарину полегшує ранню коронарну реперфузію і знижує ризик реоклюзії коронарної артерії, що приводить до поліпшення клінічних наслідків. Про поліпшення ранньої коронарної реперфузії свідчить вираженіше повернення до ізолінії сегмента ST на 90-й і 180-й хвилині після рандомізації. У кількох дослідженнях було засвідчено зв'язок між поверненням сегмента ST до ізолінії і ранньою ангіографічною прохідністю

коронарної артерії, а серед пацієнтів з нормальним кровоплином по епікардіальній інфаркт-залежній коронарній артерії ті, в кого відбулось повне повернення сегмента ST до ізолінії, мали значно ліпші клінічні наслідки, ніж пацієнти з неповним поверненням сегмента ST до ізолінії чи взагалі без нього. Те, що еноксапарин запобігає реоклюзії, впливає зі зниження кількості ускладнень, особливо повторних інфарктів, і ліпшої коронарної перфузії під час ангіографії на 5–10-й день.

Реперфузія і реоклюзія

Це перше дослідження, яке задокументувало поліпшення коронарної реперфузії при застосуванні антикоагулянтної терапії в пацієнтів, які отримували стрептокіназу. У дослідженні GUSTO-I порівнювали раннє внутрішньовенне призначення нефракціонованого гепарину, яке розпочинали паралельно з введенням фібринолітика, і підшкірне введення нефракціонованого гепарину, яке розпочинали через 4 години після введення стрептокінази. Другу схему також оцінювали в дослідженнях GISSI-2 і ISIS-3. Ангіографічні знахідки на 90-й і 180-й хвилинах були подібними серед пацієнтів, яким рано починали вводити внутрішньовенний гепарин, і тих, кому пізніше починали вводити гепарин підшкірно. У недавньому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали дальтепарин (інший низькомолекулярний гепарин) як доповнення до стрептокінази і виявили статистично незначущу тенденцію до збільшення ангіографічної прохідності коронарної артерії, а також неінвазивні ознаки ранньої реперфузії (на 90-й хв.), що свідчило про позитивну роль низькомолекулярного гепарину. Додавання до стрептокінази блокатора глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa ептіфібатиду поліпшило ранню коронарну перфузію, але суттєво збільшило частоту великих кровотеч, тому від такого поєднання препаратів відмовились.

Поєднання нефракціонованого гепарину з фібрин-специфічними фібринолітиками, такими як альтеплаза, засвідчило поліпшення ранньої і пізньої прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії, проте не в усіх дослідженнях. У дослідженні HART II виявили, що еноксапарин у поєднанні з рекомбінантним активатором тканинного плазміногену був принаймні таким же ефективним, як нефракціонований гепарин, у досягненні прохідності інфаркт-залежної коронарної артерії через 90 хвилин після початку лікування, причому була тенденція до ліпшої прохідності у групі еноксапарину (53% на противагу 48%). До того ж було засвідчено тенденцію до нижчої частоти виникнення реоклюзії при застосуванні еноксапарину порівняно з нефракціонованим гепарином (3,1% на противагу 9,1%). Аналогічні тенденції спостерігали в пацієнтів, які отримували дальтепарин або пентасакхарид на противагу нефракціонованому гепарину. Недавно в дослідженні ASSENT-3 оцінювали ефективність і безпеку трьох різних схем тромболітичної терапії (тенектеплаза плюс еноксапарин; низька доза тенектеплази плюс абциксимаб і нефракціонований гепарин; тенектеплаза плюс нефракціонований гепарин) у 6095 пацієнтів. У цьому дослідженні пацієнти, які отримували еноксапарин і тенектеплазу, мали значно нижчу частоту виникнення клінічних подій (комбінована кінцева точка смертності на 30-й день, внутрішньогоспітального реінфаркту і внутрішньогоспітальної рефрактерної ішемії міокарда), ніж ті, хто отримував нефракціонований гепарин (11,4% на противагу 15,4%, $p = 0,0002$). Частота кровотеч була вищою при застосуванні еноксапарину, але несуттєво. Комбінація з абциксимабом супроводжувалась значно вищою частотою кровотеч. Дослідження AMI-SK підтверджує вже раніше отримані дані і з нього можна зробити висновок, що призначення низькомолекулярного гепарину принаймні протягом кількох днів після фібринолітичної терапії знижує ризик поширення тромбу чи реоклюзії і супроводжується ліпшими клінічними наслідками. Інші недавні дослідження свідчать, що довготри-

вала інтенсивна терапія кумарином (антикоагулянт непрямої дії) також знижує ризик реоклюзії коронарної артерії після тромболітичної терапії і поліпшує клінічні наслідки в пацієнтів з ІМ.

Обмеження дослідження

У цьому дослідженні ми не виявили суттєвих відмінностей у фракції викиду лівого шлуночка чи розмірі ІМ. Проте в інших дослідженнях виявляли тісний зв'язок між коронарною реперфузією, фракцією викиду і розміром ІМ. Найімовірніше, що відсутність суттєвих відмінностей у фракції викиду лівого шлуночка чи розмірі ІМ є наслідком відносно невеликої вибірки дослідження і відсутності відповідних даних для деяких пацієнтів.

Клінічні наслідки

У цьому дослідженні еноксапарину ми задокументували поліпшення клінічних наслідків, чого не виявляли при підшкірному чи внутрішньовенному призначенні нефракціонованого гепарину разом зі стрептокіназою в раніше проведених мегатрайлах. Позитивні результати дослідження AMI-SK можуть бути пов'язані з раннім початком антитромботичної терапії шляхом внутрішньовенної болюсної ін'єкції і кількома фармакологічними перевагами низькомолекулярного гепарину над нефракціонованим гепарином. По-перше, досягається стабільна й інтенсивна антикоагулянтна дія без необхідності моніторингу таких параметрів коагуляції, як активований частковий тромбoplastиновий час. По-друге, низькомолекулярні гепарини мають вищу активність проти фактору Ха, порівняно з активністю проти фактору IIa (4:1 на противагу 1:1 для нефракціонованого гепарину). У пацієнтів, у яких розвивається ІМ і яким проводять лікування фібринолітиком, активуються як тромбоцити, так і фактор згортання крові Va, наслідком чого є підвищення активності фактору Ха й утворення тромбіну. Запобігання утворенню тромбіну при введенні низькомолекулярного гепарину може бути більш ефективним, ніж пригнічення утворення тромбіну при введенні нефракціонованого гепарину. Цю гіпотезу довели в дослідженнях тваринних моделей тромбозу, у яких еноксапарин порівняно з гепарином більш ефективно збільшував перфузію і зменшував масу тромбу.

Низькомолекулярні гепарини активно досліджували при гострих коронарних синдромах, особливо в пацієнтів, які прибували у стаціонар з нестабільною стенокардією чи підозрою на ІМ, який розвивається, проте не було в наявності підйому сегмента ST. Результати засвідчили перевагу над плацебо і клінічну ефективність, яка принаймні була еквівалентною нефракціонованому гепарину. У дослідженнях ESSENCE і TIMI 11B еноксапарин порівняно з нефракціонованим гепарином викликав зниження частоти тромботичних ускладнень: смерті, реінфаркту і рецидивуючої стенокардії. Нинішнє дослідження AMI-SK підтвердило аналогічний позитивний ефект еноксапарину в пацієнтів з гострим ІМ, в яких був підйом сегмента ST і які отримували стрептокіназу. Пацієнти, яких лікували нефракціонованим гепарином, можуть мати рикошетну активацію тромбозу після припинення такого лікування. Аналогічні дані було отримано при застосуванні дальтепарину в дослідженні FRISC. На противагу гепарину, ми у своєму дослідженні еноксапарину не виявили рикошетного ефекту після припинення введення препарату.

Кровотечі

Комбінація еноксапарину і стрептокінази дещо збільшила частоту кровотеч, але це збільшення не було статистично значущим. У своєму дослідженні ми не виявили жодного випадку внутрішньочерепного крововиливу в пацієнтів, які отри-

мували комбінацію стрептокінази й еноксапарину, але потрібний більший досвід такого застосування, щоб встановити безпеку і клінічні переваги такої комбінації.

Висновки

Незважаючи на дослідження, які засвідчили переваги фібрин-специфічних фібринолітиків, стрептокіназа залишається тим фібринолітичним засобом, який у світі застосовують найчастіше. Те, що перевагу віддають стрептокіназі, здебільшого пояснюється фінансовими факторами, оскільки фібрин-специфічні фібринолітики є значно дорожчими. Якщо знахідки, отримані в нашому дослідженні, підтвердяться в більшому клінічному дослідженні, то комбінація стрептокінази й еноксапарину може стати ефективною тромболітичною схемою при прийнятній вартості. Підготовка до проведення такого великого дослідження триває.

Підготував *Володимир Павлюк*