Переваги еноксапарину в лікуванні гострого коронарного синдрому

Термін «гострий коронарний синдром» (ГКС) увійшов у широкий вжиток в еру появи активних методів відновлення коронарного кровотоку, які передбачають вирішення питання лікарської тактики ще до встановлення остаточного діагнозу інфаркту міокарда (Крикунова О.В., Стрюк Р.И., 2018).

Основне лікування при ГКС визначається положенням сегмента ST відносно ізолінії: за умов його підйому необхідна термінова коронарна ангіопластика, а при неможливості її проведення у відповідний термін – тромболізис, який є неефективним за відсутності підйому сегмента ST (Руда М.Я. і співавт., 2017). Крім коронарного втручання та тромболізису, пацієнти з ГКС обов'язково потребують антикоагулянтної терапії, спрямованої на швидке пригнічення згортальної системи крові. Одним з найбільш часто застосовуваних антикоагулянтів є низькомолекулярний гепарин (НМГ) еноксапарин.

Є чіткі переваги застосування НМГ замість нефракціонованого гепарину (НФГ). НМГ властива більш прогнозована антикоагулянтна відповідь, покращена біодоступність при підшкірному введенні, незалежний від дози кліренс, довший період напіввиведення, менша частота розвитку тромбоцитопеній та, відповідно, геморагічних ускладнень (Dipiro J.T. et al., 2014; Hirsh J. et al., 2001). Застосування НМГ не потребує лабораторного контролю, а доза підбирається на основі маси тіла пацієнта. Також для цих двох груп антикоагулянтів характерні різні механізми виведення: НМГ в основному виводяться нирками, тоді як НФГ передусім метаболізуються в печінці та ретикулоендотеліальній системі (Boneu B. et al., 1990).

Еноксапарин: механізм дії та контроль ефективності

Еноксапарин є одним з найбільш популярних НМГ, який реалізує антикоагулянтні властивості, зв'язуючись та посилюючи дію антитромбіну III. Останній у подальшому інактивує тромбін (фактор IIa) та фактор Xa. Важливо, що НМГ здійснюють більш потужний та більш специфічний вплив на фактор Xa, ніж на тромбін, тобто блокують каскад коагуляції на більш ранньому етапі, ніж НФГ. Це є наслідком коротшого пентасахаридного ланцюга та меншого розміру молекули (Duplaga B.A. et al., 2001).

Ефективність та безпечність еноксапарину були доведені у багатьох рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з різними клінічними показаннями до антикоагулянтної терапії (ГКС, ішемічний інсульт, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії, запобігання венозним тромбоемболічним ускладненням після хірургічних втручань). Рутинний лабораторний моніторинг ефективності еноксапарину зазвичай не потрібний, однак контроль треба проводити за наявності ожиріння, ниркової недостатності, вагітності.

ГКС без підйому сегмента ST

Було продемонстровано, що антикоагулянтна терапія у поєднанні з антитромбоцитарною терапією покращує прогноз для пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST (NSTEMI) (Eikelboom J.W. et al., 2000). Європейське товариство кардіологів (2016) рекомендує проводити парентеральне введення антикоагулянтів пацієнтам з NSTEMI одразу при постановці діагнозу. Перевагу слід надавати фондапаринуксу, а за його відсутності користуватися еноксапарином чи НФГ. Треба також розглянути застосування еноксапарину при черезшкірному коронарному втручанні (ЧКВ) у пацієнтів, якім раніше підшкірно вводився цей засіб (Rotti M. et al., 2016). Дослідження довели, що еноксапарин асоціюється з нижчим ризиком побічних ефектів лікування, ніж НФГ (Blazing M.A. et al., 2004; Cohen M. et al., 2002; Goodman S.G. et al., 2003).

Класичним дослідженням еноксапарину при NSTEMI є випробування ESSENCE, яке виявило достовірне зниження сумарного ризику смерті, розвитку інфаркту міокарда та рецидивів стенокардії впродовж 30 днів за умов прийому еноксапарину у порівнянні з НФГ (19,8 проти 23,3%, p<0,016). Що стосується показників безпеки, частота значущих кровотеч між групами лікування не відрізнялась (6,5 проти 7,0%) (Cohen M. et al., 1997; Goodman S. et al., 2000). Ці результати були підтвердженні у дослідженні TIMI 11B, а метааналіз двох вищеназваних випробувань остаточно продемонстрував переваги еноксапарину над НФГ як за умов виконання ЧКВ, так і при медикаментозній терапії NSTEMI. Згідно з висновком цього метааналізу, еноксапарин знижує сумарну частоту головних негативних наслідків NSTEMI (смерті, повторного інфаркту міокарда та потреби у невідкладній реваскуляризації міокарда) приблизно на 20%. Цей ефект відзначається з перших 48 год після початку лікування та утримується не менше року (Antman E.M. et al., 1999; 2002). Аналогічний результат було отримано у ще масштабнішому метааналізі, що містив дослідження ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY (n=21946) (Petersen J.L. et al., 2004). Результати ESSENCE та TIMI 11B лягли в основу рекомендації застосовувати еноксапарин при NSTEMI, виданих Американською колегією кардіології / Американською асоціацією серця (2012) та Європейським товариством кардіології (2011) (Hamm C.W. et al., 2011; Jneid H. et al., 2012).

ГКС з підйомом сегмента ST

Отже, у хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) призначення еноксапарину також супроводжується меншими показниками смертності, повторних інфарктів та екстрених реваскуляризацій, ніж прийом НФГ.

У дослідженні ATOLL за участю пацієнтів, що підлягали первинному ЧКВ, болюсна доза еноксапарину 0,5 мг/кг (з подальшим введенням 0,25 мг/кг у разі пролонгованої процедури) забезпечувала результат, аналогічний болюсній дозі НФГ (Montalescot G. et al., 2011).

У нещодавній роботі W. Sumaya та співавт. (2018) пропонують такий режим введення еноксапарину для пацієнтів зі STEMI, що підлягають первинному ЧКВ: болюс 0,75 мг/кг (до втручання) з подальшим введенням 0,75 мг/кг упродовж наступних 6 год. Це інноваційне введення еноксапарину дозволило підтримувати цільові концентрації анти-Xa упродовж 6 год інфузії та сприятливо впливало на властивості фібринового згустку, покращуючи його лізис. Оскільки неповноцінний лізис фібринового згустку є предиктором кардіоваскулярної смерті після інфаркту міокарда, ці результати відкривають нові можливості еноксапарину у зниженні смертності таких хворих (Sumaya W. et al., 2018). Автори відзначають відсутність будь-яких тромботичних чи геморагічних ускладнень даного режиму введення та стверджують, що подібне призначення еноксапарину здатне запобігти гострому тромбозу стента, зокрема у осіб, які отримували морфін, здатний сповільнювати дію прасугрелю та тикагрелору.

Якщо ж первинне ЧКВ не проводилося, методом вибору реперфузійної терапії у перші 12 год від початку захворювання залишається тромболізис. Усім хворим з STEMI призначається подвійна антитромбоцитарна терапія та антикоагулянт упродовж щонайменше 48 год після тромболізису, а оптимально – до 8 днів (середня тривалість стаціонарного лікування). Дослідження ExTRACT TIMI 25 (n=20506) продемонструвало ефективність еноксапарину після тромболізису за допомогою стрептокінази. Введення еноксапарину супроводжувалося зниженням сумарного ризику смерті та нефатального повторного інфаркту міокарда протягом наступних 30 днів на 17% у порівнянні з призначенням НФГ. Окремо підраховано, що ризик інфаркту знижувався на 33% (Antman E.M. et al., 2006).

Випробування ACCENT-3 показало, що після тромболізису за допомогою тенектеплази семиденне підшкірне введення еноксапарину було більш дієвим у зменшенні частоти рецидивів інфаркту міокарда та розвитку рефрактерної ішемії міокарда, ніж короткочасне внутрішньовенне введення НФГ (ACCENT-3 Investigators, 2001).

Висновки

Антикоагулянтна терапія є надзвичайно важливою складовою комплексного лікування ГКС (NSTEMI та STEMI як у разі проведення первинного ЧКВ, так і за умов медикаментозної терапії). Сучасні препарати НМГ характеризуються низкою переваг над НФГ (менша кількість геморагічних ускладнень, відсутність потреби в суворому лабораторному моніторингу, довший період напіввиведення). Крім того, Є.А. Коваль і співавт. (2002) відзначають, що добова вартість терапії НМГ є зіставною з вартістю лікування НФГ за стандартним протоколом.

Один з найпопулярніших НМГ еноксапарин успішно пройшов низку клінічних випробувань, що підтвердило його ефективність у зниженні смертності, частоти повторних інфарктів міокарда та потреби в екстреній реваскуляризації. Кількість значущих геморагічних ускладнень на тлі застосування еноксапарину є меншою, ніж аналогічні показники для НФГ.

Вітчизняним представником молекули еноксапарину є, зокрема, Еноксапарин-Фармекс (ТОВ «Фармекс Груп»). Еноксапарин-Фармекс випускається в дозуваннях 6000 анти-Xa МО/0,6 мл (еквівалентно 60 мг еноксапарину натрію); 8000 анти-Xa МО/0,8 мл (еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію); 10000 анти-Xa МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі, що дозволяє обрати найбільш зручний варіант для кожного пацієнта.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***