

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛЕНОКСА И НФГ У БОЛЬНЫХ ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМУ Украины» (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Вивчення ролі нових біомаркерів та шкали GRACE в стратифікації ризику несприятливих коронарних подій і розробки тактики лікування гострого коронарного синдрому», № гос. регистрации 0114U001164.

Вступление. Европейским кардиологическим обществом с 2012г. и по настоящее время для лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в качестве сопутствующей терапии при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) или без нее рекомендовано введение нефракционированного гепарина (НФГ), эноксапарина (отечественный препарат – фленокс) или арикстры (фондапаринукса) [1].

НФГ больным острым ИМ с подъемом сегмента ST рекомендовано вводить следующим образом: болюс – 60 ЕД/кг массы тела больного (максимум – 4тыс. ЕД) с последующей инфузией 12-15 ЕД/кг/час в течение 48 часов с поддержанием активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) в границах 50-70мс) в течение 2-х суток. Необходимо мониторингирование числа тромбоцитов.

Эноксапарин больным острым ИМ с подъемом сегмента ST вводится по следующей схеме:

- у пациентов моложе 75 лет – 30мг в/в болюсно, последующие инфузии – 1мг/кг веса больного каждые 12 ч до выписки их стационара либо максимум 8 дней, первые 2 дозы не должны превышать 100мг;
- у пациентов старше 75 лет – болюс не вводится, п/к введение 0,75 мг/кг дважды в сутки п/к, максимальная доза – 75 мг для первых двух п/к введений;
- у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, независимо от возраста, первая п/к доза дается 1 раз в сут.

В любом случае доза эноксапарина не должна превышать 100 мг.

Продолжительность введения – 8 суток или до выписки из стационара.

В отсутствие ТЛТ эноксапарин назначается в тех же дозах, что при ТЛТ.

В ГУ Национальный Институт терапии им Л. Т. Малой НАМУ на базе отдела острого инфаркта миокарда и ОРИТ было проведено пробное исследование с целью оценки клинической эффективности

и сравнения частоты больших кардиологических нежелательных явлений (БКНЯ) – возникновение возвратной стенокардии, рецидив ИМ, возникновение или усугубление сердечной недостаточности (СН) ПО NYHA – при применении отечественного препарата – Фленокса (эноксапарин) – в сравнении с препаратом НФГ у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ с подъемом ST).

Целью исследования явилось изучение эффективности и подтверждения безопасности применения Фленокс у больных ИМ с подъемом ST.

Задачами исследования явились:

1. Оценка эффективности Фленокса по клиническим данным (по частоте возникновения возвратной стенокардии и по функциональному классу (ф. к.) сердечной недостаточности (СН) ПО NYHA на 7-й день ОКС.

2. Оценка эффективности Фленокса по функциональным данным (по результатам эхокардиоскопии на 14-й день ОКС).

3. Оценка влияния Фленокса на систему гемостаза (определение количества тромбоцитов, определение показателей свертывающей системы крови, возникновение нежелательных явлений – больших, малых кровотечений).

4. Сравнение показателей летальности в группах Фленокса и препарата сравнения – НФГ.

5. Дизайн исследования – одноцентровое, двойное слепое, рандомизированное, проводимое в параллельных группах.

Объект и методы исследования. Для исследования в качестве 1-й группы был выбран 21 пациент с острым ИМ с подъемом сегмента ST, находившийся на лечении в ОРИТ Института терапии зимой 2003-04г. г. – 18 мужчин (86%) и 3 женщины (14%), средний возраст составил (68±11,39) лет. Больные при поступлении получали ТЛТ стрептокиназой (1,5млн. ЕД) с последующим в/в введением НФГ длительностью 2 суток.

Вторую группу пациентов составили 30 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST, находившихся на лечении в ОРИТ Института терапии в течение 2013г. – 23 мужчин (77%) и 7 женщины (23%), средний возраст составил (63±12,7) лет. Больные при поступлении получали ТЛТ стрептокиназой (1,5млн.

Сравнительная оценка эффективности Фленокса и НФГ у больных ОКС с подъемом сегмента ST

Таблица

Клинические, функциональные, лабораторные показатели	Группа НФГ	Группа Фленокса	t
Возраст (лет)	68 (11,39)	63 (12/7)	0,52
Пол (м/ж)	18/3	23/7	0,55
Диабет: количество случаев – (%)	4 (19%)	4 (13,3%)	0,56
Госпитальная летальность: количество случаев (%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0,33
Фракция выброса (%)	43 (5,3)	43 (9,6)	0,15
Случаи возникновения возвратной стенокардии	2 (9,5%)	1 (3,3%)	0,40
Количество тромбоцитов при поступлении (*10 ⁹ /л)	271,5 (54,7)	225,6 (54,5)	0,12
Количество тромбоцитов на 7-й день ОИМ (*10 ⁹ /л)	168 (41,9)	268 (41,3)	0,0003
Холестерин на 7-й день ОИМ (ммоль/л)	5,1 (1,2)	5,1 (0,87)	0,66
Количество кровотечений	0	0	
Протромбин при поступлении, %	73 (20,8)	68 (47,8)	0,86
Протромбин на 7-й день ОИМ, %	76 (22,3)	77,5 (17,9)	0,79

ЕД) с последующим введением фленокса (эноксапарина) в рекомендуемых выше дозировках.

Пациенты, соответствующие любому из перечисленных ниже критериев, не включались в исследование:

1. Наличие у пациента клинических или лабораторных проявлений ОКС (например, боль в груди, изменения на ЭКГ или повышение уровня сердечных ферментов), который не считается связанным с тромбозом или считается вторичным по отношению к другому отчетливо выраженному заболеванию (например, сепсис, тяжелая анемия, тахикардия, гипертензивный криз с поражением органов-мишеней или декомпенсированная сердечная недостаточность).

2. Наличие у пациента текущего заболевания печени, подтвержденных нарушений со стороны печени или желчевыводящих путей (за исключением синдрома Жильбера или бессимптомного носительства желчных камней) или отклонений от нормы результатов тестов для оценки функции печени (общий билирубин или щелочная фосфатаза >1,54ВГН; или уровень АЛТ или АСТ >2,54ВГН), или других нарушений со стороны печени, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать участию пациента в этом исследовании.

3. Наличие у пациента коагулопатий.

4. Наличие у пациента тяжелого нарушения функции почек (например, пациенты с рассчитанной СКФ <30 мл/мин/1,73 м², или пациенты, находящиеся на хроническом диализе), или наличие у пациента в анамнезе нефрэктомии или трансплантации почек (независимо от функции почек).

5. Наличие у пациента тяжелой бронхиальной астмы, которая плохо контролируется медикаментозной терапией.

6. Положительный результат теста на беременность (у всех женщин, способных к деторождению, в течение 7 дней до рандомизации должен проводиться тест мочи на беременность или тест на беременность с сывороткой крови), кормящие грудью женщины.

7. Наличие в анамнезе у пациента анафилактических, анафилактоидных или тяжелых аллергических реакций.

8. Пациенты, страдающие алкоголизмом или наркоманией в течение последних 6 месяцев, или наличие у пациента текущего патологического состояния психики (психического заболевания, слабоумия или деменции), которое может влиять на соблюдение пациентом требований исследования или препятствовать пониманию пациентом целей, процедур или возможных последствий участия в этом исследовании.

Результаты исследований и их обсуждение.

Результаты представлены в виде среднего значения (стандартное отклонение) – М(δ). Достоверность различий – t – определялась методом Стьюдента для выборки для двухпарного теста с неравным отклонением. Полученные данные указаны в **таблице**.

Статистический анализ показал отсутствие достоверных различий клинических, функциональных и лабораторных показателей между группами сравнения (t-test) по всем параметрам, кроме количества тромбоцитов на 7-й день заболевания. Определялось достоверно меньшее количество тромбоцитов у больных, получавших НФГ, по сравнению с пациентами, получавшими фленокс, на 7-й день ОИМ. Среднее количество тромбоцитов в группе больных, получавших НФГ, не достигало величин, характерных для тромбоцитопении (<10 000/мкл), однако тенденция к уменьшению их количества наблюдалась. Также была отмечена тенденция к снижению частоты возникновения возвратной стенокардии у пациентов, получавших фленокс, по сравнению с лечившимися НМГ.

Сравнение применения эноксапарина с НФГ проведено в многоцентровых клинических исследованиях ESSENCE (1997г.), INTERACT (2006г.), SYNERGY (2005г.), TIMI 11 B (short term) (1998г.).

В исследовании ESSENCE (1997г.) установлено, что антитромботическая терапия эноксапарин + аспирин более эффективна, чем НФГ + аспирин, в снижении частоты ишемических событий у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q на ранней стадии [3].

В исследовании INTERACT (2006г.) установлено, что терапия пациентов с ОКС высокого риска,

получавших аспирин + эптифибатид и эноксапарин, ассоциировалась с лучшими ранними исходами по сравнению с пациентами, получавшими НФГ [6].

В исследовании SYNERGY (2005г.) у пациентов высокого риска с ОКС не было найдено разницы при применении обоих препаратов [2].

В исследовании TIMI 11 B (short term) (1998г.) показано преимущество эноксапарина над НФГ в уменьшении суммарной точки смерти + серьезные кардиальные ишемические события у пациентов с НС или ИМ без зубца Q [4].

Таким образом, в большинстве клинических испытаний обнаружено преимущество эноксапарина над НФГ при применении у больных ОКС.

В нашем исследовании эффективности и подтверждения безопасности применения фленокса у больных ИМ с подъемом ST установлена клиническая эквивалентность фленокса и НФГ при их применении у больных ИМ, получивших ТЛТ стрептокиназой, за исключением снижения уровня тромбоцитов, более выраженного в группе НФГ и уменьшения частоты возникновения возвратной стенокардии (тенденция отмечена у пациентов, получивших фленокс).

Согласно литературным данным Mahaffey K. W. et al., 2005 [5], гепарининдуцированная тромбоцитопения I типа наблюдается у 10-20% пациентов в первые несколько дней (первые 1-4 дня) гепаринотерапии. При этом происходит снижение числа тромбоцитов в пределах нормального уровня (не менее 100 тыс. тромбоцитов на 1 мкл). Уменьшение количества тромбоцитов является результатом их гепарин-индуцированной агрегации, которая носит транзиторный характер и требует только наблюдения. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании.

Выводы. На основании проведенного в Институте терапии пробного исследования с целью оценки клинической эффективности и безопасности фленокса для лечения больных ОКС с подъемом сегмента ST доказана польза и безопасность применения данного препарата.

Перспективы дальнейших исследований. Для дальнейших исследований предлагается изучение эффективности применения препарата арикстра с учетом современных моделей стратификации риска больных ОКС для персонализации проводимой терапии.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Ph. G. Steg, S. K. James, D. Atar [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2012. – № 33. – P. 2569–2619.
2. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial // E. M. Antman, C. H. McCabe, E. P. Gurfinkel [et al.] // *Circulation.* – 1999. – № 100 (15). – P. 1593–1601.
3. Fox K. Low molecular weight heparin (enoxaparin) in the management of unstable angina: the ESSENCE study / K. Fox // *Heart.* – 1999. – № 82(Suppl 1). – P. 112–114.
4. Harenberg J. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology and new treatment options / J. Harenberg, I. Jorg, T. Fenyvess // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2002. – № 32. – P. 289–294.
5. High risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular weight or unfractionated heparins: outcomes in 6 months and 1 year in the SYNERGY Trial / K. W. Mahaffey, M. Cohen, J. Garg [et al.] // *Jama.* – 2005. – № 294. – P. 2594–2600.
6. Schmidt-Lucke C. Enoxaparin injection for the treatment of high risk patients with non-ST-elevation ACS / C. Schmidt-Lucke, H. -P. Schultheiss // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – № 3(2). – P. 221–228.

УДК 616. 127-005. 5-085: 612. 155. 85

ПОРІВНЯННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ФЛЕНОКСА І НФГ У ХВОРИХ ОКС З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТУ ST

Копиця М. П., Литвин О. І., Лещенко О. В.

Резюме. Стаття присвячена пробному дослідженню за оцінкою клінічної ефективності та порівнянні частоти великих кардіологічних небажаних явищ – виникнення зворонької стенокардії, рецидиву інфаркту міокарду, виникнення або посилення серцевої недостатності – при застосуванні вітчизняного препарату – Фленокс (діюча речовина – еноксапарин) – порівняно з препаратом нефракціонований гепарин (НФГ) у хворих на інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST (ІМ з підйомом ST), які отримували тромболітичну терапію стрептокіназою. Метою дослідження: вивчення клінічної ефективності та підтвердження безпеки застосування Фленокса. У 1 -у групу пацієнтів був відібраний 21 хворий гострим ІМ з підйомом сегмента ST, що знаходилися на лікуванні в ВРІТ Інституту терапії взимку 2003–04 р. р. – 18 чоловіків (86%) і 3 жінки (14%), середній вік склав (68±11,39) років. Пацієнти отримували в/в введення НФГ тривалістю 2 доби. Другу групу хворих склали 30 хворих, які перебували на лікуванні взимку 2013р. – 23 чоловіка (77%) і 7 жінок (23%), середній вік склав (63±12,7) років. Хворі отримували терапію Фленоксом: 30мг в/в болюсно, наступні інфузії – 1мг/кг ваги хворого кожні 12 год до виписки їх з стаціонару або максимально 8 днів, перші 2 дози не повинні були перевищувати 100 мг. Пацієнти старше 75 років болюс не отримували, п/шк введення Фленоксу здійснювалося в дозі 0,75 мг/кг двічі на добу п/шк, максимальна доза не перевищувала 75 мг для перших двох п/шк введень. Статистичний аналіз показав відсутність достовірних відмінностей серед

клінічних, функціональних і лабораторних показників між групами порівняння (t – test) по всіх параметрах, крім кількості тромбоцитів на 7 -й день захворювання. Визначалася достовірно менша кількість тромбоцитів у хворих, які отримували НФГ, в порівнянні з пацієнтами, які отримували Фленокс, на 7 -й день ГІМ.

Таким чином, отримане підтвердження ефективності та безпеки і встановлена клінічна еквівалентність Фленоксу і НФГ при застосуванні у хворих ІМ з підйомом ST, які отримали ТЛТ стрептокіназою.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, тромболітична терапія, нефраціонований гепарин, Фленокс (еноксапарин).

УДК 616. 127-005. 5-085:612. 155. 85

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЛЕНОКСА И НФГ У БОЛЬНЫХ ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Копица Н. П., Литвин Е. И., Лещенко А. В.

Резюме. Стаття посвящена пробному исследованию по оценке клинической эффективности и сравнению частоты больших кардиологических нежелательных явлений – возникновение возвратной стенокардии, рецидив ИМ, возникновение или усугубление сердечной недостаточности – при применении отечественного препарата – фленокс (действующее вещество – эноксапарин) – в сравнении с препаратом нефракционированный гепарин (НФГ) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ с подъемом ST), получавших тромболитическую терапию стрептокиназой. Целью исследования явилось изучение клинической эффективности и подтверждения безопасности применения Фленокса. В 1-ю группу был отобран 21 больной острым ИМ с подъемом сегмента ST, находившиеся на лечении в ОРИТ Института терапии зимой 2003-04г. г. – 18 мужчин (86 %) и 3 женщины (14 %), средний возраст составил (68±11,39) лет. Пациенты получали в/в введение НФГ длительностью 2-е суток. Вторую группу больных составили 30 больных, находившихся на лечении зимой 2013 г. – 23 мужчины (77 %) и 7 женщин (23 %), средний возраст составил (63±12,7) лет. Больные получали терапию фленоксом: 30мг в/в болюсно, последующие инфузии – 1мг/кг веса больного каждые 12 ч до выписки их стационара либо максимально 8 дней, первые 2 дозы не должны были превышать 100 мг. Пациенты старше 75 лет болюс не получали, п/к введение фленокса осуществлялось в дозе 0,75 мг/кг дважды в сутки п/к, максимальная доза не превышала 75 мг для первых двух п/к введений. Статистический анализ показал отсутствие достоверных различий клинических, функциональных и лабораторных показателей между группами сравнения (t-test) по всем параметрам, кроме количества тромбоцитов на 7-й день заболевания. Определялось достоверно меньшее количество тромбоцитов у больных, получавших НФГ, по сравнению с пациентами, получавшими фленокс, на 7-й день ОИМ.

Таким образом получило подтверждение эффективности и безопасности и установлена клиническая эквивалентность фленокса и НФГ при применении у больных ИМ с подъемом ST, получивших ТЛТ стрептокиназой.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, нефрационированный гепарин, Фленокс (еноксапарин).

UDC 616. 127-005. 5-085:612. 155. 85

Comparison of Clinical Effectiveness of Flenoks and NFG at Patients with ACS with Lifting ST Segment **Kopytsa N. P., Litvin E. I., Leshchenko A. V.**

Abstract. Article is devoted to a pilot study to assess the clinical efficacy and relative frequency of large cardiac adverse events – recurrent angina, recurrent myocardial infarction (MI), the emergence or exacerbation of congestive heart failure – when applying domestic product – Flenox (active ingredient – enoxaparin) – in comparison with the unfractionated heparin (UFH) in ST-elevation MI patients received thrombolytic therapy with streptokinase. Aim of this study was to confirm the Flenox clinical efficacy and safety compared with unfractionated heparin in ST-elevation MI patients. Objectives of the study were:

1. Rating Flenox efficiency of clinical data (in the incidence of recurrent angina and functional class heart failure in NYHA on the 7th day of ACS).

2. Evaluating the effectiveness of Flenox functional data (results of echocardiography on the 14th day of ACS).

3. Rating Flenox influence on the hemostatic system (platelet count determination, determination of blood coagulation system, the occurrence of adverse events – large, small bleeding).

4. Comparison of mortality in Flenox and UFH groups. Statistical analysis showed no significant differences in clinical, laboratory and functional performance comparisons between groups (t-test) in all respects, except the platelet count on the 7th day of the disease. Significantly fewer platelets in patients receiving UFH compared with patients receiving Flenox determined on the 7th day of AMI.

Methods and result. The 1st investigated group was composed of 21 men (86 %) and 3 women (14 %), mean age (68 ± 11,39) years. ST-elevation MI patients were treated in the ICU of Institute of Therapy at the 2003 year. Patients received 1. 5 million units of streptokinase followed UFH during 2 days. UFH to patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation administered as follows: bolus – 60 U / kg body weight of the patient (maximum – 4000 U) followed by an infusion of 12-15 IU / kg / hour for 48 hours maintaining the activated partial thromboplastin time (aPTT) at 50-70ms within 2 days. Monitoring of the platelet count is necessary every 6 hours.

The 2st investigated group was composed of 30 patients – 23 men (77%) and 7 women (23%), mean age (63 ± 12,7) years. Patients were received streptokinase followed Flenox: 30mg / in bolus, subsequent infusions – 1mg/kg patient's weight every 12 hours until their hospital discharge or a maximum of 8 days, the first two doses should not exceed 100mg. Patients older than 75 years did not receive a bolus, and Flenox administered at a dose of 0.75 mg / kg twice daily intravenously, the maximum dose should not exceed 75 mg for the first two s / c injection.

Statistical analysis showed no significant differences in clinical, laboratory, and functional performance comparisons between groups (t-test) in all respects, except the platelet count on the 7th day of the disease. Significantly fewer platelets in patients receiving UFH, compared with patients receiving flenox, on the 7th day of AMI determined. Mean platelet counts in patients receiving UFH did not reach the values characteristic of thrombocytopenia (<10 000/mkl), but the tendency to decrease in their number was observed.

Thus, the efficacy and safety established clinical equivalence of Flenox to UFH when used in ST-elevation MI patients received thrombolytic therapy with streptokinase.

Prospects for further researches. For further research are invited to study the effectiveness of the drug fondaparinux (Arixtra) with current models of risk stratification of patients with ACS to personalize therapy.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, thrombolytic therapy, unfractionated heparin, Flenox (enoxaparin).

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 27. 03. 2014 р.