



**І. П. Катеренчук¹, І. В. Циганенко¹,
О. І. Катеренчук²**

¹ Українська медична стоматологічна академія,
м. Полтава

² Полтавський обласний клінічний
кардіологічний диспансер

Ефективність і безпека застосування низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому

Упродовж тривалого часу основним препаратом для лікування і профілактики тромботичних ускладнень був нефракціонований гепарин (НФГ). Однак, попри високу ефективність, НФГ має низку недоліків і побічних ефектів. Значні переваги перед НФГ мають гепарини з низькою молекулярною масою, або низькомолекулярні гепарини (НМГ).

НМГ – продукти ферментативної або хімічної деполімеризації звичайного гепарину. Отримані в процесі полімеризації низькомолекулярні фракції гепарину володіють новими фармакодинамічними властивостями.

Механізм дії НМГ полягає у взаємодії з α_2 -глобуліном плазми антитромбіном III та інгібуванні, таким чином, факторів плазмового гемостазу, передусім тромбіну (фактор IIa) і фактора Ха. У цьому випадку співвідношення інгібувального ефекту (анти-IIa/анти-Ха), що становить для звичайного гепарину 1:1, для низькомолекулярних фракцій гепарину міститься в діапазоні 1:2–1:6, тобто вони володіють здатністю блокувати процес тромбоутворення на більш ранній стадії. Із огляду на існування позитивного зворотного зв'язку на ранніх стадіях коагуляційного каскаду можна очікувати, що НМГ безпосередньо протидіють процесу утворення тромбіну.

У численних дослідженнях визначені такі особливості фармакокінетики і фармакодинаміки НМГ:

1. НМГ володіють більш тривалою анти-тромботичною активністю, ніж НФГ. Тоді як період напівжиття у плазмі крові ($T_{1/2}$) НФГ становить, якщо судити за його ак-

тивністю проти фактора Ха, 50–60 хв, $T_{1/2}$ НМГ після внутрішньовенного введення є в межах 1,5–4,5 год. Значна тривалість анти-тромботичної дії НМГ дозволяє призначати їх один-два рази на добу.

2. Біодоступність більшості НМГ після глибокої підшкірної ін'єкції становить близько 90,0 %, тоді як у НФГ – 15,0–20,0 %. НМГ, на відміну від НФГ, можна призначати підшкірно не лише з профілактичною, але й з лікувальною метою.

3. Механізми і шляхи виведення НФГ та НМГ суттєво відрізняються. Елімінація НФГ після його внутрішньовенного введення має дві фази – швидку і повільну. Швидка елімінація НФГ з крові, як припускають, зумовлена його зв'язуванням з мембранними рецепторами ендотеліальних клітин і макрофагів. У цих клітинах відбувається часткова деполімеризація і десульфатування гепарину. Після цього невеликі його фрагменти вивільняються у кровоплин, а потім частково руйнуються в печінці під дією гепаринази або виводяться нирками. Фаза повільного кліренсу розпочинається тоді, коли відбувається насичення всіх клітинних рецепторів до гепарину. Цими особливостями кліренсу НФГ пояснюють той факт, що його $T_{1/2}$ залежить від дози препарату, що вводиться. Так, після внутрішньовенного болюсного введення гепарину у дозі 25,0 ОД/кг $T_{1/2}$ дорівнює приблизно 30 хв, після введення 100,0 ОД/кг – 60 хв, а після введення 400,0 ОД/кг – 150 хв. Кліренс НМГ більш повільний і більш рівномірний, ніж НФГ, адже НМГ менш сульфатовані й тому гірше зв'язуються з мембранами ендотеліальних клітин і білками плазми крові.

Основний шлях виведення НМГ – нирки. За ниркової недостатності $T^{1/2}$ НМГ значно подовжується.

4. НМГ значно меншою мірою, ніж НФГ, зв'язуються з білками плазми крові, які здатні нейтралізувати їх антитромботичну активність. Низькою спорідненістю НМГ до білків плазми крові, що нейтралізують гепарин, пояснюється їх висока біодоступність низьких доз і більша передбачуваність антикоагулянтної відповіді на високі дози.

Усі розглянуті особливості фармакокінетики і фармакодинаміки НМГ свідчать про їх безперечну перевагу над НФГ, яка полягає в тому, що як з профілактичною, так і з лікувальною метою можна призначати підшкірно постійну дозу. Крім цього, НМГ резистентні до інактивувального впливу фактора 4 тромбоцитів і не посилюють їх агрегацію під впливом різноманітних індукторів. У разі застосування НМГ значно меншою є частота виникнення тромбоцитопенії.

Сьогодні використовується близько 10 препаратів НМГ. Їх отримують різними способами деполімеризації НФГ, внаслідок чого утворюються фрагменти з більш низькою молекулярною масою (від 4000 до 6500 дальтон) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика низькомолекулярних гепаринів

Препарат (фірма виробник, країна)	Молекулярна маса, Д	Відношення активності до фактора Ха і до фактора Па	$T^{1/2}$, хв
Ардепарин ("Wyeth-Ayerst", США)	6200,0	2,0:1,0	200,0
Дальтепарин ("Kabi"), Швеція)	5000,0	2,0:1,0	119,0-139,0
Надропарин ("Sanofi", Франція)	4500,0	3,2:1,0	132,0-162,0
Парнапарин ("Alfa Wassermann", Італія)	5000,0	2,4:1,0	?
Ревіпарин ("Knoll", Німеччина)	4000,0	3,5:1,0	?
Сандопарин ("Sandoz", Швейцарія)	6300,0	?	?
Тинзапарин ("Novo Nordisk", Данія)	4850,0	1,9:1,0	111,0
Еноксапарин ("Rhône-Poulenc Roger", Франція)	4500,0	3,7:10	129,0-180,0

Примітка. ? – немає інформації в літературі.

Кількісні структурні зміни гепарину (зменшення молекулярної маси майже втричі) зумовлюють зміни його фармакодинаміки і фармакокінетики. На відміну від НФГ, НМГ більше інгібують фактор Ха згортання і менше впливають на тромбін (фактор II) [4].

Уточнення дози і контроль за лікуванням НМГ, який проводиться визначенням анти-Ха-активності в плазмі крові, рекомендується, головним чином, для хворих з нирковою недостатністю і в разі введення великих доз препарату хворим із надмірною масою тіла. Якщо відсутня можливість такого контролю у хворих з нирковою недостатністю, то перевага надається НФГ, який переважно метаболізується в печінці.

Найбільш серйозним ускладненням НФГ і НМГ є кровотеча. Аналіз значного клінічного матеріалу свідчить, що важкі й фатальні кровотечі значно рідше реєструються після підшкірного введення НМГ, ніж у разі внутрішньовенного застосування НФГ (для гепаринів з низькою молекулярною масою вони становлять 0,0–3,0 % і близько 0,8 %) [4]. За інформацією С. S. Kitchens (огляд геморагій у 474 пацієнтів, які отримували НФГ або НМГ) [9], найчастіше відзначаються носові кровотечі (31,0 %), кровотечі зі шлунково-кишкового каналу (27,0 %), сечової і статеві систем (19,0 %). Рідше (близько 2,0 %), але з важкими наслідками, діагностуються кровотечі в центральній нервовій системі, надниркових залозах.

Лікування НМГ може ускладнитися імуноопосередкованою тромбоцитопенією. У разі використання гепаринів з низькою молекулярною масою гепарин-індукована тромбоцитопенія трапляється приблизно в 10 разів рідше, ніж у разі застосування НФГ.

Інші побічні ефекти гепаринів включають остеопороз (діагностується значно рідше під час використання гепаринів із низькою молекулярною масою), некроз шкіри, алопецію і гіпоальдостеронізм, який інколи, особливо у хворих з наднирковою недостатністю, може призвести до клінічно значимої гіперкаліємії.

Таким чином, можна констатувати, що широке використання НМГ впродовж останніх 15 років зумовлене не лише їх вираженою антитромботичною активністю і невеликою кількістю ускладнень, але й зручністю практичного застосування, яка визначається:

- підшкірним уведенням фіксованих доз препаратів;
- відсутністю необхідності лабораторного контролю навіть за тривалого застосування препаратів із терапевтичною і профілактичною метою.

Найшвидше у багатьох рандомізованих дослідженнях доведено ефективність і безпеку НМГ для запобігання й лікування венозних тромбозів.

Більш пізні дослідження засвідчили також, що деякі НМГ можна з успіхом засто-

совувати у хворих не лише з тромбоемболією легеневої артерії, але й у разі гострого коронарного синдрому (ГКС) та інших захворювань і синдромів.

Доведено, що всі гострі прояви ішемічної хвороби серця – нестабільна стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ) з зубцем Q і без зубця Q – мають загальні патогенетичні механізми. У їх основі лежить поверхнева ерозія ендотелію вінцевої артерії над атеросклеротичною бляшкою з подальшою активацією тромбоцитів і формуванням на поверхні розриву спочатку тромбоцитарного, а потім фібринового пристінкового тромбу. Вирішальним чинником виникнення того чи іншого варіанта ГКС є виключно кількісні характеристики процесу тромбоутворення, які визначають тривалість і ступінь тромботичної оклюзії вінцевої артерії.

Термін "гострий коронарний синдром" використовується на тій стадії, коли ще немає діагностичних ознак наявності або відсутності некрозу міокарда. Однак саме на цій стадії потрібно приймати рішення щодо методу лікування, який визначається положенням сегмента ST відносно ізоелектричної лінії на ЕКГ. Якщо у пацієнта з загостренням ІХС відзначається підняття сегмента ST, необхідне термінове тромболітичне лікування.

Незважаючи на різноманітність клінічних проявів ГКС, підняття ST більш ніж у 80,0 % випадків асоціюється з гострим ІМ. Навпаки, хворі з ГКС без підняття сегмента ST на ЕКГ утворюють гетерогенну як у діагностичному, так і в прогностичному відношенні групу.

Значення стандартної ЕКГ для прогнозування вказане у дослідженнях GUSTO Ів [12] і RISC [16]. Ризик смерті й ІМ високий у випадку підняття і депресії сегмента ST одночасно, дещо нижчий – якщо є ізольована депресія та ізольоване підняття сегмента ST. Прогноз у хворих з ГКС з негативним зубцем T або незміненою ЕКГ найбільш сприятливий. Таким чином, депресія сегмента ST на ЕКГ не лише не поступається, але і за несприятливою прогностичною значущістю переважає його підняття. Мають значення вираженість і поширеність депресії [19].

Досить важливу прогностичну інформацію дає дослідження деяких тропонінів (білків, що локалізуються у скоротливому апараті кардіоміоцитів) крові. Тропоніновий комплекс складається з тропонінів С, Т, І. Специфічними для ушкодження кардіоміоцитів є тропоніни Т і І. Підвищення рівня тропонінів є наслідком мікронекрозів у міокарді через мікроемболії компонентів нестабільної атеросклеротичної бляшки і тромбу,

що утворюється в ній, у дистальне коронарне русло. Підвищення рівня тропонінів у системному кровоплинні є маркером внутрішньокоронарного тромбозу і дає змогу виокремити групу хворих із тромбозами вінцевої артерії, тобто субстрату для антитромботичного лікування [18].

Подальший ризик коронарних подій (смерть, ІМ) серед пацієнтів цієї категорії різний. Річний показник серцевої летальності у хворих із депресією ST на ЕКГ може сягати 39,0 %. Водночас прогноз хворих із негативним зубцем T або незміненою ЕКГ зазвичай сприятливий [11].

Мета лікування ГКС без зубця Q – насамперед запобігти виникненню великовогнищцевого ІМ (із зубцем Q). В основі такого лікування лежить антитромботичне лікування, яке полягає в застосуванні аспірину й антитромбіну. З'ясовано, що у випадку ГКС аспірин (доза 160,0–500,0 мг) зменшує частоту виникнення великовогнищцевого ІМ і випадків коронарної смерті впродовж перших 48 год. на 71,0 %, перших 3 міс. – на 60,0 %, впродовж 2 років – на 52,0 % [14].

Антитромбоцитарними препаратами резерву для пацієнтів із непереносимістю або неможливістю призначення аспірину є тиклопідин і клопідогрель. Але навіть у разі застосування аспірину ризик повторних ішемічних атак становить 5,0–10,0 % упродовж першого тижня, близько 20,0 % – у наступних 40 днів і 40,0 % – у період до 150 днів [9]. Основною причиною ішемії може бути неконтрольоване утворення тромбіну.

Той факт, що в процес тромбоутворення у випадку ГКС залучені як активація тромбоцитів, так і утворення фібрину під впливом тромбіну, став підставою для включення до лікування ГКС одночасно з аспірином і гепарину. Клінічне значення застосування НФГ та НМГ для лікування ГКС обговорюється.

НФГ вважаються класичними засобами для лікування всіх проявів ГКС, хоча переконливих доказів для цього не вистачає. Так, за інформацією великого рандомізованого дослідження RISC [15], частота ІМ на 5-ту, 30-ту і 90-ту добу у хворих, яким проводили лікування аспірином по 75,0 мг щоденно, була нижча, ніж у тих, які отримували НФГ внутрішньовенно по 7500,0–10 000,0 МО 4 рази на добу впродовж 5 днів; у останньому випадку ефект гепарину був зіставний із плацебо. Ця інформація засвідчує, що НФГ, якщо призначати його з перервами, не забезпечує адекватної антикоагуляції. Що більше перериване призначення НФГ, тим більшою є небезпека реактивації тромботичного процесу в ділянці пошкодження через декілька годин після

припинення інфузії гепарину [14]. Додавання ж до аспірину безперервної внутрішньовенної інфузії НФГ додатково знижує коронарний ризик у гострому періоді ГКС, завдяки зменшенню частоти нефатальних ІМ, які є більш поширеним ускладненням ГКС без підняття сегмента ST, ніж випадки смерті [14].

Однак безперервне введення НФГ має багато труднощів. У цьому випадку з метою контролю ефективності й безпеки лікування необхідне визначення часткового активованого тромбoplastинового часу (ЧАТЧ), а також потрібна інфузійна помпа. ЧАТЧ слід підтримувати в діапазоні 1,5–2,5 від контролю впродовж усього часу інфузії й визначати після початку введення гепарину або зміни його дози, потім через кожних 6 год., поки бажаний показник не буде отриманий у двох наступних аналізах. Після цього ЧАТЧ досить контролювати раз на добу. Крім цього, лікування НФГ обмежене термінами шпитального періоду, тоді як патофізіологічне обґрунтування вимагає більш тривалого антитромбінового лікування.

Реальною альтернативою НФГ є НМГ, які не потребують визначення ЧАТЧ, застосовуються підшкірно і забезпечують достатній антитромботичний ефект з дворазовим введенням. Потенційні переваги НМГ стали підґрунтям для проведення великих багаточентрових досліджень, у яких оцінювалась їх ефективність. Сьогодні використовують близько 10 препаратів НМГ, однак їх ефективність для лікування ГКС в умовах великих рандомізованих досліджень доведена лише для трьох. У цих дослідженнях вивчали дальтепарин (FRISC I, FRIC, FRISC II), еноксапарин (ESSENCE, TIMI 11B) і надропарин (FRAXIS).

Суттєву роль у веденні хворих із гострим ІМ без зубця Q відіграє лікування антикоагулянтами, яке забезпечує зменшення прогресування патологічного процесу і зниження смертності. Докази доцільності одночасного використання НФГ з аспірином одержані понад 10 років тому: аналіз шести рандомізованих досліджень (1353 хворих із нестабільною стенокардією та ІМ без підняття сегмента ST) засвідчили достовірне (на 33,0 %) зниження ризику смерті й ІМ [17].

В останні роки поряд із НФГ рекомендують гепарини з низькою молекулярною масою впродовж 2–8 діб, позаяк метааналіз чотирьох великих рандомізованих досліджень (FRIC, FRAXIS, ESSENCE, TIMI II) засвідчив приблизно однакову ефективність і безпеку НМГ і НФГ у хворих на гострий ІМ без зубця Q [14]. Таким чином, НМГ з

успіхом можуть замінити НФГ у випадку нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без зубця Q.

У разі гострого ІМ рекомендується призначати гепарини з низькою молекулярною масою [2]:

- надропарин – 86,0 МО/кг внутрішньовенно струминно, потім 86,0 МО/кг підшкірно через кожних 12 год.;
- еноксапарин – 1,0 мг/кг підшкірно через кожних 12 год. Першому підшкірному введенню препарату може передувати внутрішньовенне струминне введення 30,0 мг еноксапарину;
- дальтепарин – 120,0 МО/кг підшкірно через кожних 12 год. Максимальна доза не повинна перевищувати 10 000,0 МО двічі на добу.

Дотепер відсутні переконливі докази того, що тривале використання НМГ (30–90 днів) у всіх хворих із ГКС без підняття сегмента ST підвищує ефективність лікування. Однак, узявши до уваги результати дослідження FRISC II, можна рекомендувати пролонговане лікування НМГ пацієнтів групи високого ризику, які отримують лише консервативне лікування, а також у випадках відкладеної реваскуляризації міокарда.

Сучасне антитромботичне лікування гострого ІМ без зубця Q включає антикоагуляцію (підшкірне введення НМГ або внутрішньовенне введення НФГ) і комбінацію двох дезагрегантів (аспірину і клопідогрелю), яка більш ефективна, ніж монолікування аспірином. Доведено ефективність і безпечність одночасного застосування НМГ і антагоністів глікопротеїнів IIb/IIIa тромбоцитів.

Дослідження FRISC I [10] – перше велике плацебо-контрольоване дослідження ефективності низькомолекулярного гепарину дальтепарину у хворих з ГКС, яке показало високовірогідне зниження (порівняно з монолікуванням аспірином) кумулятивної частоти випадків смерті та ІМ у разі лікування ним (доза 120,0 МО/кг двічі на добу підшкірно) у поєднанні з аспірином.

У дослідженні FRIC [7] уперше порівнювали ефективність НМГ і НФГ у пацієнтів з ГКС. Протокол передбачав дві фази дослідження. Перша (відкрита) фаза – впродовж перших 6 діб захворювання застосовували або дальтепарин (120,0 МО/кг з інтервалом 12 год.), або внутрішньовенну інфузію НФГ впродовж щонайменше 48 год. з підтриманням ЧАТЧ на рівні 1,5 від висхідних значень і продовження гепаринолікування до 6 діб – 12 500,0 ОД двічі на добу. Всім хворим призначали аспірин – 75,0–165,0 мг/ добу. Друга фаза дос-

лідження (подвійний сліпий метод) – з 6-ї по 45-ту добу застосовували або дальтепарин (добова доза 7 500,0 МО), або плацебо. Різниця в кумулятивній частоті основних коронарних подій (смерть, виникнення ІМ, рецидиви ангінозних нападів упродовж перших 6 днів спостереження) не виявила жодних переваг дальтепарину перед НФГ. Друга фаза дослідження також не показала будь-яких переваг дальтепарину – 7 500,0 МО на добу впродовж 45 днів перед 6-денним лікуванням (доза 120,0 МО/кг): кумулятивна частота випадків смерті й ІМ серед хворих, що отримували дальтепарин, склала 4,3 %, плацебо – 4,7 %.

Рандомізоване дослідження FRAXIS [20] виконували з метою порівняння трьох лікувальних стратегій. Виділили три групи хворих з ГКС: групу, яка отримувала НФГ, і дві групи, які отримували надропарин. Хворим групи з НФГ внутрішньовенно болюсно вводили гепарин (доза 5 000 ОД), а потім безперервною інфузією впродовж 6±2 днів із підтриманням ЧАТЧ у межах 1,5–2,5 від контролю. Після болюсного введення надропарину (86 МО/кг) одна група отримувала таку ж дозу цього препарату двічі на день, підшкірно впродовж 6±2 днів, у другій групі підшкірне введення надропарину тривало 14 днів. Дослідження не виявило переваг надропарину перед НФГ у частоті первинних кінцевих точок ні через 6, ні через 14 днів лікування. Дослідження FRIC і FRAXIS засвідчили, що НМГ і НФГ однаково ефективні у випадку ГКС у гострому періоді захворювання.

Проведені дослідження, в яких переконливо доведено клінічну ефективність, безпечність і переваги застосування еноксапарину в разі ГКС порівняно з НФГ [1].

Особливий інтерес становлять результати іншого дослідження порівняльної ефективності еноксапарину і НФГ (ESSENCE [6], TIMI II B [3]). Вони передбачали порівняння двох лікувальних стратегій: застосування еноксапарину з розрахунку 1,0 мг (100,0 МО/кг) підшкірно двічі на добу і безперервна інфузія НФГ (перше введення болюсом 5 000,0 ОД) під контролем ЧАТЧ, яке збільшували у 1,5–2,5 разу. Пацієнтам усіх груп призначали аспірин – 100,0–325,0 мг/добу. Тривалість антикоагулянтного лікування НФГ коливалась від 48 год. до 8 діб (у середньому 3 доби), еноксапарином – 2–8 діб у дослідженні ESSENCE і 3–8 днів у стаціонарі, а потім 35 днів по 40,0–60,0 мг двічі на день амбулаторно в дослідженні TIMI II B.

Терапевтичний ефект еноксапарину порівнювали на 8-й, 14-й і 43-й день за суттєво більш м'якою кумулятивною кінцевою точ-

кою, ніж у дослідженнях FRISC I, FRIC і FRAXIS (брали до уваги не лише випадки смерті та ІМ, але й рецидивування стенокардії зі змінами на ЕКГ). До 14-ї доби в дослідженні ESSENCE зафіксовано переважання еноксапарину перед НФГ. Слід мати на увазі, що насправді це було порівняння 8-денного застосування еноксапарину з 3-денним лікуванням НФГ. У цьому випадку більш значне зменшення кількості комбінованих первинних наслідків виявлено вже після завершення лікування, а не в період активного лікування. Дати цьому переконливе пояснення неможливо, оскільки відомо, що перерва у введенні НМГ, НФГ та прямих інгібіторів тромбіну може викликати клінічно значущі рикошетні тромботичні реакції.

У дослідженні TIMI II B в амбулаторну фазу лікування еноксапарином на 43-й день також зіставляли з результатами 3-денного лікування НФГ. Після завершення однакових періодів лікування НМГ і НФГ ні в дослідженні ESSENCE, ні в дослідженні TIMI II B не відбулося зниження частоти смерті і великовогнищевих ІМ.

Таким чином, судити про перевагу будь-якого НМГ на основі побічного зіставлення з НФГ, коли адекватна антикоагуляція утруднена, некоректно.

У березні 2002 р. опубліковано перші результати прямого порівняльного дослідження впливу дальтепарину і еноксапарину на показники плазмово-коагуляційного гемостазу і активність системи фібринолізу у хворих на ГКС. Як і варто було очікувати, ефект від дальтепарину і еноксапарину щодо гемостатичних параметрів у них був однаковим [8].

Отже, сучасна стратегія ведення хворих з ГКС без підняття сегмента ST може виглядати так:

1. Виділення хворих, що потребують гострого інвазивного втручання.
2. Стратифікація ризику ІМ і смерті у решти хворих.
3. Тривале антитромботичне лікування до стабілізації стану.
4. Визначення заходів вторинної профілактики після стабілізації стану, в тому числі реваскуляризація (імплантація стента або аортокоронарне шунтування).

Ознаки, за якими хворих слід відносити до тієї чи іншої групи ризику, визначені в результаті великих міжнародних досліджень, що передбачали проспективне спостереження за пацієнтами. Ризик серцевої смерті у випадку ІМ може бути низьким (частота коронарних подій упродовж найближчих 30 днів не перевищує 1,0 %), проміжним (ризик ІМ і смерті становить

1,0–5,0 %) і високим (5,0 % і більше). Ступінь ризику визначають на основі клінічної інформації, результатів ЕКГ і вмісту в крові деяких біохімічних компонентів.

Клінічно найбільш важливим є розподіл хворих за ступенем важкості, який враховує дві кардинальні ознаки – давність виникнення захворювання і характер стенокардії. До I класу важкості (найбільш сприятливого) належать хворі з ознаками прогресивної стенокардії навантаження, до II класу – хворі з нападами стенокардії спокою давністю понад 48 год., до III класу (найбільш несприятливого) – хворі зі стенокардією спокою, що виникла у межах 48 год. Ризик кардіальних ускладнень зростає зі збільшенням ступеня важкості. Незалежним предиктором високого ризику смерті та ІМ є збереження, незважаючи на лікування, рецидивних нападів стенокардії впродовж перших 48 год. шпиталізації. Крім цього, клінічними маркерами високого ризику ІМ і смерті впродовж найближчих 30 днів є вік, частота серцевих скорочень, рівень артеріального тиску, раніше перенесений ІМ (або реваскуляризація).

Єдине дослідження, у якому вивчено три-валі лікування НМГ, – це дослідження FRISC II [13]. Усі хворі отримували 75,0–320,0 мг аспірину щоденно і 5 днів дальтепарин – 120,0 МО/кг двічі на добу. Потім виокремили групу для раннього інвазивного втручання і групу для неінвазивного лікування. Першу групу після стабілізації стану скеровували для реваску-

ляризації (у багатьох випадках до іншого центру). Після рандомізації пацієнти з другої групи отримували впродовж наступних трьох місяців подвійним сліпим методом дальтепарин у дозі 5 000,0 МО (жінки з масою тіла менш ніж 80,0 кг і чоловіки – менш ніж 70,0 кг) і 7 500,0 МО (з масою тіла відповідно понад 80,0 і 70,0 кг) підшкірно двічі на день та аспірин або аспірин і плацебо. Через 30 і 45 днів у основній групі спостерігалось достовірне зниження частоти смертельних наслідків та ІМ. Кумулятивна частота випадків смерті й екстреної реваскуляризації у групі хворих, яким призначали дальтепарин, була достовірною нижче і через 90 днів. У підгрупі хворих з ГКС, стратифікованих за рівнем тропоніну (понад 0,1 мг/л), достовірні відмінності в результаті лікування дальтепарином порівняно з контролем через 90 днів спостереження відбулися і в частоті важких коронарних подій – серцевих смертей та ІМ.

Шестимісячне спостереження за хворими з групи неінвазивного лікування нівелювало відмінності у частоті коронарних подій у обох групах. Водночас сумарний показник частоти випадків смерті й ІМ у групі раннього інвазивного втручання виявився статистично значимо меншим, ніж у групі консервативного лікування з інвазивним втручанням за чіткої потреби.

Сьогодні є всі підстави стверджувати, що НМГ – ефективний і безпечний засіб лікування ГКС і запобігання коронарних подій у пацієнтів різного ступеня ризику.

Список літератури

1. Нетяженко В. З., Мальчевська Т. Й. Ефективність та безпечність низькомолекулярного гепарину еноксапарин у лікуванні гострого коронарного синдрому / В. З. Нетяженко, Т. Й. Мальчевська // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 79–83.
2. Рекомендації ВНОК "Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ" // Сердце.– 2005. – № 4.– С. 93–103.
3. Antman E. M., McCabe C. H., Gurfinkel E. P. [et al.]. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Results of thrombolysis of myocardial infarction (TIMI) 11B trial / E. M. Antman, C. H. McCabe, E. P. Gurfinkel [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1593–1601.
4. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy / R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green // Third edition. Professional communications. – 2004. – P. 36–40.
5. Becker R. C., Fintel D. J., Green D. Antithrombotic therapy. R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green // Third edition. Professional communications. – 2004. – P. 253.
6. Cohen M. ., Demers C., Gurfinkel E. P. [et al.]. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group / M. Cohen, C. Demers, E. P. Gurfinkel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 447–452.
7. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 461–568.
8. Hoedl R., Huber K., Kraxner W. [et al.]. Comparison of effects of dalteparin and enoxaparin on hemostatic parameters and von Willebrand factor in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction / R. Hoedl, K. Huber, W. Kraxner [et al.] // Amer. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 89. – P. 589–592.
9. Kitchens C. S. Evaluation and treatment of bleeding associated with heparin and low-molecular-weight heparin administration. In: Alving B.M., ed. Blood components and pharmacologic agents in the treatment of congenital and acquired bleeding disorders / C. S. Kitchens AABB press. – 2000. – P. 167–184.

10. Klein W., Buchwald A., Hillis S. E. [et al.]. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractonated and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) / W. Klein, A. Buchwald, S. E. Hillis [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 61–68.
11. Kuijjer P. M. M., Prins M. H., Buller H. R. Low-molecular-weight heparins: treatment of venous thromboembolism. *Advances in therapeutic agents in thrombosis and thrombolysis* / P. M. M. Kuijjer, M. H. Prins, H. R. Buller. – New York, 1997. – P. 129–147.
12. Lee K. L., Woodlief L. H., Topol E. A. [et al.]. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41021 patients / K. L. Lee, L. H. Woodlief, E. A. Topol [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1659–1668.
13. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 701–707.
14. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (European society of cardiology) // *Europ. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1809–1840.
15. Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. [et al.]. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomized clinical trials / P. Mismetti, S. Laporte-Simitsidis, B. Tardy [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol. 83. – P. 14–19.
16. Nyman I., Areskog M., Areskog N. H. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISK Study Group / I. Nyman, M. Areskog, N. H. Areskog // *J. Intern. Med.* 1993. – Vol. 234. – P. 293–301.
17. Oler A., Whooley M. A., Oler J. [et al.]. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis / A. Oler, M. A. Whooley, J. Oler [et al.] // *JAMA*. – 1996. – Vol. 276. – P. 811–815.
18. Ravkilde J., Horder M., Gerhardt W. [et al.]. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction / J. Ravkilde, M. Horder, W. Gerhardt [et al.] // *Scand. J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 53. – P. 677–685.
19. Savonitto S., Ardissino D., Granger C. B. [et al.]. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndrome / S. Savonitto, D. Ardissino, C. B. Granger [et al.] // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281. – P. 707–713.
20. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment duration (6 days and 14 days) of low-molecular-weight heparin with 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparin in Ischemic Syndrome) // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1553–1562.

Стаття надійшла до редакції журналу 05.12.2012 р.

Ефективність і безпека застосування низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому

І. П. Катеренчук, І. В. Циганенко, О. І. Катеренчук

Наведено аналіз ефективності й безпечності використання низькомолекулярних гепаринів для лікування та профілактики гострого коронарного синдрому. Здійснено порівняння ефективності різних препаратів низькомолекулярних гепаринів з урахуванням результатів проведених багатоцентрових досліджень. Результати аналізу свідчать про те, що низькомолекулярні гепарини – ефективні та безпечні засоби лікування гострого коронарного синдрому і профілактики коронарних подій у пацієнтів із різним ступенем ризику.

Ключові слова: низькомолекулярні гепарини, гострий коронарний синдром, лікування, профілактика.

Efficacy and Safety of the Low-molecular Heparin in Treatment and Prevention of the Acute Coronary Syndrome

I. Katerenchuk, I. Tsyhanenko, O. Katerenchuk

The article represents the efficacy and safety of application of the low molecular weight heparins for treatment and prevention of the acute coronary syndrome. The comparative analysis of the effectiveness of various low molecular weight heparins considering the results of multi-center studies was performed.

Results of the analysis indicate that low molecular weight heparins are effective and safe remedies for the acute coronary syndrome treatment and prevention of the coronary events in patients with different levels of risk.

Key words: low molecular weight heparins, acute coronary syndrome, treatment, prevention.