

## Эноксапарин в лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъемов сегмента *ST*: исследование *ENO-INT*\*

Н.А. ГРАЦИАНСКИЙ<sup>1</sup>, А. АЛЕШ ДЕ КОНТО<sup>2</sup>, М.А. ЗУНИГА<sup>3</sup>, Р. ЭНАР<sup>4</sup>, С. АХМЕД ШЕЙХ<sup>5</sup>, К. МАКАРИЕ<sup>6</sup> от имени участников исследования

### Enoxaparin for the Treatment of Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: the ENO-INT Study

N.A. GRATSIANSKY<sup>1</sup>, A. ALVES DE CONTO<sup>2</sup>, M.A. ZUÑIGA<sup>3</sup>, R. ENAR<sup>4</sup>, S. AHMED SHEIKH<sup>5</sup>, C. MACARIE<sup>6</sup> on behalf of ENO-INT investigators

<sup>1</sup>НИИ физико-химической медицины, 119828 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а; Research Institute for Physicochemical Medicine; ul. Malaya Pirogovskaya 1a, 119828 Moscow, Russia; <sup>2</sup>Hospital Universitario Antonio Pedro/UFF e Hospital dos Servidores do Estado/HSE, Ioanema — Rio de Janeiro, Brasil; <sup>3</sup>Centro Medico Nacional de Occidente, IMSS, Guasalaraja, Mexico; <sup>4</sup>Haseki University Institute of Cardiology, Istanbul, Turkey; <sup>5</sup>Punjab Institute of Cardiology, Lahore, Pakistan; <sup>6</sup>Institute of Cardiovascular Diseases, Prof. C.C. Iliescu Hospital, Bucharest, Romania.

**Цель.** Оценить безопасность и эффективность применения низкомолекулярного гепарина эноксапарина у больных нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда без подъемов сегмента *ST* (ИМБП *ST*) в открытом многоцентровом несравнительном исследовании и сопоставить результаты с данными крупных рандомизированных испытаний *ESSENCE* и *TIMI-11B*. **Методы.** Больные, госпитализированные с диагнозом НС/ИМБП *ST*, получали 1 мг/кг эноксапарина каждые 12 ч в течение 2—8 дней. Сложную конечную точку испытания составляли случаи смерти, инфаркта миокарда или повторяющейся стенокардии за 15 дней (или до выписки). Учитывались и данные наблюдения в течение 180 дней. Регистрировались также крупные и мелкие кровотечения. **Результаты.** В 109 центрах 24 стран включено 1902 больных, из них 1901 получил хотя бы 1 инъекцию эноксапарина. Полностью закончили исследование 1785 больных (известна их судьба за 180 дней). За 180 дней 21,4% больных были подвергнуты процедурам реваскуляризации миокарда. Частота конечной точки, характеризовавшей эффективность лечения, была 16,3% за 15 и 27,9% — за 180 дней. Это близко к частотам, наблюдавшимся в группах эноксапарина *ESSENCE* и *TIMI-11B*, и меньше, чем в группах нефракционированного гепарина этих исследований. К 15-му дню или к выписке частота крупных и мелких кровотечений составили соответственно 1,1 и 6,6%, что ниже, чем в *ESSENCE* и *TIMI-11B*. Кровотечения чаще отмечались у больных 75 лет и старше (11,2%) по сравнению с больными моложе 75 лет (7,1%). Независимыми предикторами неблагоприятного исхода к 180-му дню (смерть, инфаркт миокарда, повторяющаяся стенокардия) были возраст (отношение шансов [ОШ] 1,02; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01—1,03), предшествовавшее лечение аспирином (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,15—1,47) и перенесенная ранее коронарная ангиопластика (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,11—1,59). **Заключение.** Результаты проведенного исследования совпадают с полученными ранее в испытаниях *ESSENCE* и *TIMI-11B* и свидетельствуют о безопасности и эффективности использования эноксапарина в лечении нестабильной стенокардии и ИМБП *ST*.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия; острый коронарный синдром без подъемов *ST*; низкомолекулярный гепарин; эноксапарин; прогноз.

**Aim.** To assess safety and efficacy of enoxaparin in patients with UA/NSTEMI in an open-label, multi-centre, non-comparative study and to compare the results with data from large-scale randomized trials *ESSENCE* and *TIMI-11B*. **Methods.** Patients hospitalized with a diagnosis of recent UA/NSTEMI were treated with 1 mg/kg enoxaparin every 12 hours for 2—8 days. The composite endpoint of the study was death, myocardial infarction (MI) or recurrent angina at day 15 (or hospital discharge). Minor and major bleedings were recorded. **Results.** A total of 1902 patients were enrolled in 109 centers across 24 countries, of which 1901 received at least one injection of enoxaparin and 1785 (93.8%) completed the study (follow-up). Throughout the study (day 180) 21.4% of patients underwent at least one revascularization, of which 4.4% were urgent. The incidence of the composite efficacy endpoint was 16.3% after 15 days and 27.9% on day 180, which was comparable with the enoxaparin arm of the *ESSENCE*/*TIMI 11B* studies, and lower than the incidence found in the UFH arm of those studies. At day 15 or hospital discharge the occurrence of major and minor haemorrhages was 1.1 and 6.6%, respectively, which was lower than in *ESSENCE*/*TIMI 11B*. More bleeding complications (major and minor) were noted in patients aged  $\geq 75$  years (11.2%) versus those of  $< 75$  years (7.1%). Independent predictors of 180-day adverse outcome (death, MI, recurrent angina) were: age (OR 1.02, 95% DI: 1.01—1.03), prior aspirin treatment (OR 1.33, 95% DI: 1.15—1.47) and previous PTCA (OR 1.4, 95% DI: 1.11—1.59). **Conclusion.** These results which are highly consistent with those previously reported from *ESSENCE* and *TIMI 11B* trials evidence for safety and effectiveness of enoxaparin in the treatment of UA and NSTEMI.

**Key words:** unstable angina; non-ST elevation acute coronary syndrome; enoxaparin; prognosis.

Kardiologia 2004;6:4—7

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают рядом преимуществ над нефракционированным гепарином (НФГ) в лечении острого коронарного синдрома без подъемов сегмента *ST* на ЭКГ (ОКС БП *ST*): они дают более предсказуемый антикоагулянтный эффект, характеризуются лучшей биодоступностью, при их применении отсутствует необходимость в мониторинговании активированного частичного тром-

бопластинного времени, они более устойчивы к ингибированию активированными тромбоцитами. Кроме того, данные, полученные в крупномасштабных рандомизированных исследованиях *TIMI-11B* и *ESSENCE*, показали, что у больных с ОКС БП *ST* один из НМГ — эноксапарин — более эффективен, чем НФГ, в воздействии на суммарный риск таких событий, как смерть, инфаркт миокарда и повторя-

Таблица 1. Исходная характеристика больных и факторы риска в испытании *ENO-INT*, и в группах эноксапарина исследований *ESSENCE* и *TIMI-11B*

Характеристика	<i>ENO-INT</i>	<i>TIMI-11B</i>	<i>ESSENCE</i>
Возраст, годы. Медианный (средний)	61 (61)	66 (64)	63 (64)
Масса тела, кг. Медианная (средняя)	72 (73)	77 (78)	79 (78)
Мужчины, %	60,0	65,3	67,0
Положительный тест с физической нагрузкой в прошлом, %	12,5	14,4	25,0
Ранее перенесенная чрескожная коронарная ангиопластика, %	7,2	11,4	21,5
Ранее перенесенная операция шунтирования коронарных артерий, %	5,5	13,7	19,7
Предшествующее лечение аспирином, %	54,8	83,2	—
Перенесенный ранее инфаркт миокарда, %	30,4	31,1	45,0
Случаи КБС в семье, %	37,5	34,6	41,9
Курильщик в момент возникновения ОКС БП <i>ST</i> , %	28,1	27,0	24,8
Гипертония, %	66,0	49,6	53,3
Гиперхолестеринемия, %	35,2	33,8	44,8
Сахарный диабет, %	24,3	19,7	22,4
Депрессия <i>ST</i> в двух или более отведениях ЭКГ	48,8	53,0	22,0
Повышенные уровни маркеров некроза миокарда, %	22,1	40,0	21,0

ющая стенокардия, требующая или не требующая процедуры реваскуляризации миокарда [1, 2], причем преимущество эноксапарина над НФГ сохранялось на протяжении 1 года [3]. Объединение же результатов (мета-анализ) *TIMI-11B* и *ESSENCE* показало, что на 14-й и 43-й дни среди больных, рандомизированных к применению эноксапарина, была меньшей общая частота инфарктов миокарда и случаев смерти [4].

Мы оценили эффективность и безопасность эноксапарина при ОКС БП *ST* в многоцентровом несравнительном исследовании *ENO-INT*, проводившемся преимущественно в странах и регионах, в которых не было центров *TIMI-11B* и *ESSENCE* и которые характеризуются меньшей частотой применения инвазивных вмешательств. Полученные результаты были сопоставлены с данными исследований *TIMI-11B* и *ESSENCE*. Данные, полученные в российских центрах *ENO-INT*, были обобщены и подробно рассмотрены ранее [5, 6]

### Материал и методы

*ENO-INT* было открытым несравнительным многоцентровым международным исследованием, проводившимся в 109 центрах 24 стран. Больные получали эноксапарин подкожно по 1 мг/кг каждые 12 ч на протяжении 2—8 сут. Основным показателем эффективности лечения (конечной точкой) исследования была сумма случаев смерти, инфарктов миокарда и повторяющейся (возобновляющейся) стенокардии за 15 сут или к моменту выписки больных из стационара. Безопасность лечения оценивалась по частоте крупных

кровотечений на протяжении всего исследования, т.е. во время введения эноксапарина и затем до 15-х суток. Критерии включения больных в исследование, методика введения препарата, характеристика конечных точек подробно изложены ранее [5].

Для сопоставления клинических характеристик групп больных с благоприятным и неблагоприятным (т.е. с конечной точкой) исходами использовался однофакторный анализ. Параметры, различавшиеся с уровнем значимости  $p < 0,10$ , были включены в многофакторный анализ для выявления прогностического значения разных факторов риска с определением отношений шансов (ОШ — *odds ratios*) и 95% доверительных интервалов (ДИ)<sup>2</sup>. Проведено сравнение полученных результатов с данными исследований *ESSENCE* и *TIMI-11B*.

### Результаты исследования

Всего в исследование были включены 1902 больных, из которых 1901 получил хотя бы одну инъекцию эноксапарина. Закончили исследование, т.е. судьба пациентов была прослежена до 180-го дня после включения в исследование, 1785 (93,8%) больных. Исходные характеристики больных в исследовании *ENO-INT* были близки к характеристикам больных, включенных в *ESSENCE* и *TIMI-11B* (табл. 1). За 180 дней 21,4% больных перенесли по крайней мере одну процедуру реваскуляризации миокарда, из этих вмешательств 4,4% были экстренными (*urgent*).

Результаты *ENO-INT* представлены в табл. 2 и на рис. 1—3. Суммарная частота случаев смерти, инфаркта миокарда и эпизодов повторяющейся стенокардии (т.е. частота возникновения сложной конечной точки) составила 16,3% за 15 сут и 27,9% за 180 сут (см. рис. 1). Эти цифры близки к полученным в группах эноксапарина

<sup>2</sup> Статистическая обработка материала *ENO-INT* произведена сотрудниками фирмы "Aventis", являвшейся спонсором этого исследования.

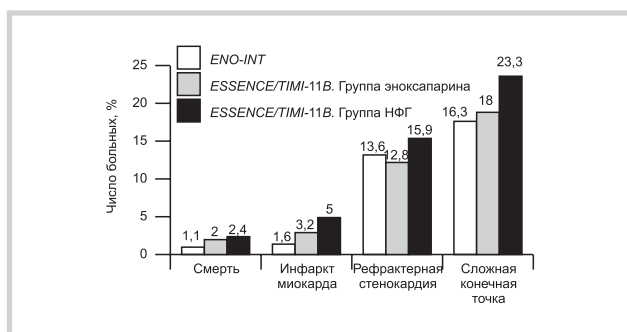


Рис. 1. Конечные точки ENO-INT на 15-е сутки. Сравнение с конечными точками в группах эноксапарина и НФГ в исследованиях ESSENCE и TIMI-11B на 14-е сутки.

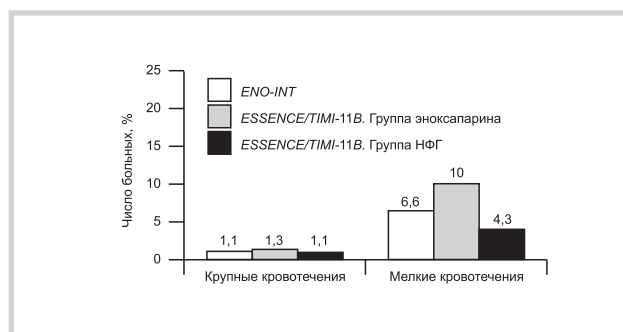


Рис. 3. Кровотечения в исследованиях ENO-INT (за 15 сут), в ESSENCE и TIMI-11B (за 14 сут).

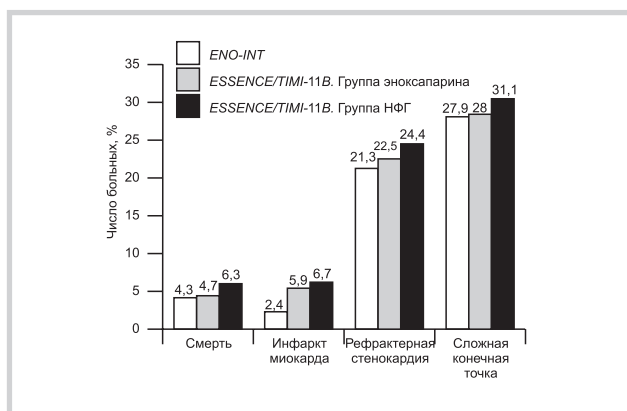


Рис. 2. Конечные точки ENO-INT за 180 сут. Сравнение с конечными точками в группах эноксапарина и НФГ в исследованиях ESSENCE и TIMI-11B за 180 сут.

в ESSENCE и TIMI-11B и меньше частоты событий в группах НФГ в этих же исследованиях [1, 2, 4].

К 15-м суткам или к моменту выписки частота крупных и мелких кровотечений (соответственно 1,1 и 6,6%) была более низкой, чем в ESSENCE и TIMI-11B (см. табл. 2 и рис. 3). Кровотечений (крупных и мелких) было больше у больных в возрасте 75 лет и старше (11,2%), чем у больных моложе 75 лет (7,1%; ОР 1,6; 95% ДИ 1,0—2,4).

Данные, полученные у 1476 больных, были использованы для изучения ассоциаций между некоторыми характеристиками включенных в исследование пациентов и результатами наблюдения в течение 180 сут. По результатам многофакторного анализа, независимо связанными с возникновением сложной конечной точки (смерть, или инфаркт миокарда, или повторяющаяся стенокардия) оказались следующие параметры: возраст, прием аспирина, предшествовавший развитию ОКС БП ST, и перенесенная ранее чрескожная коронарная ангиопластика (табл. 3).

Таблица 2. Основные результаты исследования ENO-INT за 15 и 180 сут, ESSENCE и TIMI-11B за 14 сут

Конечная точка (%)	ENO-INT		ESSENCE	TIMI-11B
	15 сут (или к выписке)	180 сут	14 сут (группа эноксапарина)	
Смерть	1,1	4,3	2,2	2,2
Инфаркт миокарда	1,6	2,4	2,7	4,2
Повторяющаяся стенокардия	13,6	21,3	11,6	9,6°
Сложная конечная точка	16,3 (95% ДИ 14,6—18,0)	27,9 (95% ДИ 25,9—30,0)	16,6	14,2
Кровотечения:				
крупные	1,1 (0,4*)	1,5	1,1*	1,5*
мелкие	6,6	6,7	10,6*	9,4*

Примечание. ° — экстренные процедуры реваскуляризации миокарда; \* — во время лечения в острой фазе (введение эноксапарина).

### Заключение

Полученные в ENO-INT результаты согласуются с данными крупномасштабных исследований ESSENCE и TIMI-11B и свидетельствуют об эффективности и безопасности использования эноксапарина в лечении больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q.

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода к 180-му дню у больных, у которых в комплексном лечении ОКС БП ST применялся эноксапарин, были возраст, развитие ОКС во время приема аспирина и перенесенная ранее процедура коронарной ангиопластики.

Таблица 3. Связь факторов риска с исходами (результаты многофакторного анализа)

Показатель	Все больные	В том числе больные		p	
		имевшие события (смерть, инфаркт миокарда, повторяющаяся стенокардию)	без этих событий	одно-факторный анализ	много-факторный анализ
Всего больных	1476	437	1039		
Возраст, годы (средний±СО)	61,1±11,0	62,8±10,5	60,4±11,2	0,0002	0,0004
Пол:				0,0933	нд
мужчины, n (%)	853 (57,8)	238 (54,5)	615 (59,2)		
женщины, n (%)	623 (42,2)	199 (45,5)	424 (40,8)		
Индекс массы тела (средняя ± СО)	26,5±4,2	26,7±4,3	26,5±4,1	нд	—
Курильщики, n (%)	396 (26,8)	102 (23,3)	294 (28,3)	0,0502	нд
Гиперхолестеринемия, n (%)	537 (36,4)	181 (41,4)	356 (34,3)	0,0092	нд
Сахарный диабет, n (%)	355 (24,1)	107 (24,5)	248 (23,9)	нд	—
Перенесенная ЧКА, n (%)	115 (7,8)	48 (11,0)	67 (6,4)	0,0033	0,0122
Перенесенное КШ, n (%)	91 (6,2)	27 (6,2)	64 (6,2)	нд	—
Подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	488 (33,1)	165 (37,8)	323 (31,1)	0,0130	нд
ИМ БП ST при поступлении, %	354 (24,0)	107 (24,5)	247 (23,8)	нд	—
Депрессии сегмента ST при поступлении, %	741 (50,2)	222 (50,8)	519 (50,0)	нд	—
Прием аспирина до включения в исследование, %	891 (60,4)	297 (68,0)	594 (57,2)	0,0001	0,0011

Примечание. ЧКА — чрескожная коронарная ангиопластика; КШ — коронарное шунтирование; ИМ БП ST — инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST на ЭКГ; СО — стандартное отклонение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al. for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:447—452.
2. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. for the TIMI 11B Investigators. 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. *Circulation* 1999;100:1593—1601.
3. Antman E.M., Cohen M., McCabe C. et al. for the TIMI-11B and ESSENCE Investigators. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up of TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002;23:308—314.
4. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. for the TIMI-11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q wave myocardial infarction: TIMI-11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999;100:1602—1608.
5. Грацианский Н.А., Явелов И.С., Покровская Е.В. (по поручению группы исследователей). Эноксапарин при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q: результаты многоцентрового исследования в России. *Кардиология* 2000;4:4—14.
6. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Покровская Е.В. (по поручению группы исследователей). Результаты 6-месячного наблюдения больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST, получавших эноксапарин. Данные многоцентрового исследования в России. *Кардиология* 2001;12:27—34.

Поступила 10.01.04