**Антитромботическая терапия: нужна осторожность**

Аркадий ВЁРТКИН, Фёдор ВИЛКОВЫСКИЙ, Антон СКОТНИКОВ

Особенности клинического течения, лечения и прогноза острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у пациентов с железодефицитной анемией

Как известно, основой лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСБП-ST) является воздействие на внутрисосудистое тромбообразование с помощью антитромботических лекарственных средств (ВНОК, 2007; ACC/AHA, 2007). Поэтому комбинированное применение антиагрегантов и антикоагулянтов стало повседневной практикой при ОКСБП-ST. В ряде случаев у пациентов с ОКСБП-ST и планируемым назначением антикоагулянтов имеется исходный высокий риск геморрагических осложнений. Наиболее значимыми предикторами их развития являются пожилой возраст, женский пол и почечная недостаточность (ESC, 2007). Кроме того, к факторам риска развития кровотечения по данным шкалы CRUSADE (www. crusadebleedingscore.org) также относятся исходно низкий уровень гематокрита, снижение клиренса эндогенного креатинина, увеличение частоты сердечных сокращений, наличие признаков застойной сердечной недостаточности, указания на предшествующие заболевания сосудов, наличие сахарного диабета, уровень систолического артериального давления ниже 110 мм рт.ст. и выше 180 мм рт.ст. Геморрагические осложнения развиваются вдвое чаще при проведении комбинированной антитромботической терапии по сравнению с изолированным приемом АСК, а положительный эффект антикоагулянтов достигается ценой увеличения частоты геморрагических осложнений.

Наиболее частой локализацией и источником кровотечений являются эрозии слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Фатальные желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) из эрозий или язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявляются у 21% умерших от различных форм ишемической болезни сердца. При этом эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения развиваются у 10% больных с первичным и у 54% - с повторным инфарктом миокарда.

Согласно крупным исследованиям (GUSTO, 1997; ASSENT-3, 2004; CAPRIE, 1996; OASIS-5, 2005), у пациентов с ОКСБП-ST кровотечение приводит к 5-кратному возрастанию летальности в течение первых 30 дней и к 1, 5-кратному - в период от 30 дней до 6 месяцев после состоявшегося кровотечения. Вопрос назначения антикоагулянтов пациентам с ОКСБП-ST, анемией и высоким риском кровотечения, а также выбор групп и доз данного класса лекарственных препаратов до сих пор остается дискутабельным и широко обсуждаемым в отечественной и зарубежной медицинской литературе. Неадекватную дозу антикоагулянтов получают около половины данных пациентов, при этом ввиду высокого риска кровотечения терапия антикоагулянтами зачастую вообще не проводится.

Введение высокой дозы гепарина пациентам с ОКСБП-ST и анемией приводит к увеличению частоты крупных кровотечений и считается неоправданным. Однако в отдельных случаях длительное использование более низкой дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) может оказаться полезным. Так, есть свидетельство, что у больных высокого риска продление подкожных инъекций далтепарина натрия способно по меньшей мере предотвратить реактивацию заболевания в ближайшие 1-1, 5 месяца.

Вместе с тем следует учитывать, что указанные факты были получены до начала широкого использования сочетания аспирина с клопидогрелом. Сохранится ли преимущество длительного введения НМГ в этих новых условиях, неизвестно. Таким образом, на сегодняшний день в неотложной терапии пациентов с ОКСБП-ST и анемией имеется ряд нерешенных вопросов, связанных с высоким риском развития тромботических и геморрагических осложнений у одного и того же больного. Не решен вопрос назначения таким пациентам антитромботической терапии в целом и НМГ в частности, а при их применении подбор одновременно эффективной и безопасной дозировки антикоагулянта представляет определенную трудность. В связи с этим актуальны вопросы внедрения новых методов оценки прогноза ОКСБП-ST, поиска предикторов геморрагических и тромботических осложнений и оптимизации фармакотерапии данной категории больных.

Целью нашего исследования было разработать тактику ведения пациентов с ОКСБП-ST, высоким риском развития кровотечения и железодефицитной анемией.

Программа исследования состояла из 3 частей. Изучение архивных данных включало анализ историй болезни 2473 больных, поступивших в отделение кардиореанимации с направительным диагнозом «ОКСБП-ST». Выделялись группы больных со сниженным уровнем гемоглобина, а также изучался удельный вес железодефицитной анемии в общей структуре анемий.

Авторами детально изучалась фармакотерапия, проводимая в группе пациентов с железодефицитной анемией и проводилось сравнение тяжести течения

ОКСБП-ST, его прогноза и исходов в группах пациентов с железодефицитной анемией и без нее. Исследование лекарственного препарата включало в себя определение эффективности и безопасности адекватной антикоагулянтной терапии далтепарином натрия на фоне коррекции исходной железодефицитной анемии в отношении частоты развития тромботических и геморрагических осложнений, а также прогноза данной категории больных по сравнению с терапией, не предусматривающей прием антикоагулянтов. Из 247 человек с ОКСБП-ST, находившихся на стационарном лечении в отделении кардиореанимации, 97 пациентов полностью соответствовали всем необходимым критериям (железодефицитная анемия, высокий риск развития кровотечения) и были

включены в дальнейшее исследование. Этим больным было проведено общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза с уточнением давности ишемической болезни сердца, особенностей ее фармакотерапии и наличия сопутствующих заболеваний, а также оценку объективного статуса, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. У вошедших в исследование 97 больных с помощью системы TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) определялся риск неблагоприятных событий в ближайшее время, таких как смерть, инфаркт миокарда, повторная тяжелая ишемия миокарда, требующая инвазивного вмешательства.

Суммарное число баллов по системе TIMI более 4 расценивалось как высокий риск неблагоприятных событий, при котором, согласно рекомендациям ВНОК и ESC, всем пациентам показано назначение комплексной фармакотерапии с участием, в том числе НМГ. После анкетирования по системе TIMI и выявления маркеров повреждения миокарда из 97 удовлетворяющих критериям включения в исследование высокий риск неблагоприятных событий обнаружился у 83 пациентов, которые затем методом «случай - контроль» были разделены на две сопоставимые группы (А и В) и продолжили исследование. Для исключения активного кровотечения на момент начала исследования лекарственного препарата все больные с выявленной анемией и высоким риском развития кровотечения были осмотрены хирургом, урологом, гинекологом и лор-врачом.

В дальнейшем консультации больных данными специалистами проводились в динамике и при малейших подозрениях на начавшееся кровотечение той или иной локализации. В случае возникновения первых признаков геморрагических осложнений прием исследуемого препарата должен был незамедлительно прекратиться, а тяжесть кровотечения планировалось оценить по шкалам TIMI и GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries). В соответствии со стандартами медицинской помощи Минздравсоцразвития России (2007) всем пациентам обеих групп на догоспитальном этапе проводилась антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой.

Пациентам группы А (n=37) с момента рандомизации назначали НМГ - далтепарин натрия в дозе 120 МЕ/кг каждые 12 часов подкожно в течение первых 6 суток и более. В связи с высоким риском развития кровотечения в первый раз далтепарин натрия вводился внутривенно болюсно в дозировке, зарегистрированной к назначению у пациентов с высоким риском развития кровотечения, а именно - 5 МЕ/кг, с последующим внутривенным введением 60 МЕ/кг каждые 12 часов. Таким образом, каждый пациент, вошедший в проспективную часть работы, прошел 5-дневный курс терапии далтепарином натрия, суточная доза которого на одного больного массой 80 кг в среднем составила 9600 МЕ, что в 2 раза меньше дозы, одобренной для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. При первом назначении лекарственного препарата учитывались показатели коагулограммы, а также проводимая на догоспитальном этапе антитромботическая терапия. В случае болюсного введения антикоагулянта врачом СМП и при отсутствии патологии системы гемостаза, опасной развитием кровотечения, фармакотерапия в стационаре начиналась с подкожного введения исследуемого лекарства в вышеуказанной дозе (60 МЕ/кг каждые 12 часов). Пациентам группы В (контроль) (n=46) традиционная терапия с использованием антикоагулянтов не назначалась. После отмены дальтепарина натрия пациентам обеих групп проводилась одинаковая традиционная терапия ОКСБП-ST в условиях отделения кардиореанимации с дальнейшей реабилитацией в кардиологических отделениях стационара.

У 1595 пациентов (64, 5% от общего количества больных с ОКСБП-ST) в лабораторных показателях крови было обнаружено снижение уровня гемоглобина (Hb) и количества эритроцитов различной степени тяжести. При этом у 1482 больных (92, 9%) цветовой показатель был меньше единицы, что свидетельствовало о гипохромном характере анемии, у 98 пациентов (6, 2%) анемия носила гиперхромный характер, а у 15 больных (0, 9%) была нормохромной. У пациентов с гипохромной анемией различалась степень ее тяжести. Из 1482 больных ОКСБП-ST со сниженным уровнем гемоглобина (Hb) и эритроцитов анемия легкой степени (90 г/л < Hb < 120 г/л) была выявлена у 758 человек (51, 1%), средней степени тяжести (70 г/л < Hb < 90 г/л) - у 537 больных (36, 2%), а тяжелой степени (Hb < 70 г/л) - у 187 пациентов (12, 7%). В 317 историях болезни (21, 4%) присутствовали анамнестические указания на кровотечения различных локализаций, перенесенные в течение последних лет, что нашло отражение в постановке сопутствующего клинического диагноза постгеморрагической анемии, но только в 171 случае (11, 5%) отразилось на терапии у данных пациентов в виде назначения препаратов соли железа. При этом причиной железо-дефицитной анемии у 1097 человек (74, 1%) являлась скрытая хроническая кровопотеря из эрозив-но-язвенных поражений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта, у 272 больных (18, 3%) - хронические кровотечения других локализаций в анамнезе (носовые (92; 6, 2%), маточные (65; 4, 3%), почечные (52; 3, 4%), легочные (30; 2, 1%), прочие (33; 2, 3%)), а у 113 пациентов (7, 6%) причина гипохромной анемии установлена не была. Из 1482 пациентов с гипохромной анемией препараты железа в стационаре были назначены 717 больным (48, 4%), причем коррекция дефицита железа, начиная с отделения кардио-реанимации, проводилась лишь 348 пациентам (23, 5%). В большинстве случаев пероральные препараты двухвалентного железа назначались больным с тяжелой анемией и анемией средней степени тяжести. Больным со снижением концентрации Hb не ниже 90 г/л, несмотря на тяжесть состояния, обусловленную острой коронарной патологией, коррекция дефицита железа проводилась крайне редко (см. табл. 1).

Таблица 1

Частота назначения препаратов железа больным ОКСБП-ST и анемией

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Степень анемии | Частота назначения препаратов Fe, абс. | | Частота назначения препаратов Fe, % |
| Легкая |  | 49 | 6, 5 |
| Средняя |  | 483 | 89, 9 |
| Тяжелая |  | 185 | 98, 9 |

Таблица 2

Частота назначения антикоагулянтов больным ОКСБП-ST

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Уровень гемоглобина, г/л | | Частота назначения антикоагулянтов, абс. | Частота назначения антикоагулянтов, % |
| Выше 120 |  | 852 | 97, 1 |
| От 90 до 120 |  | 706 | 93, 1 |
| От 70 до 90 |  | 214 | 39, 9 |
| Ниже 70 |  | 8 | 4, 3 |

Таблица 3

Используемые антикоагулянты и препараты железа

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа лекарственного препарата | | Частота назначения, абс. | Частота назначения,  % |
| Гепарин |  | 598 | 64, 4 |
| НМГ |  | 84 | 9, 1 |
| НФГ |  | 221 | 23, 8 |
| Варфарин |  | 27 | 2, 7 |
| Препараты солей 2-валентного железа | | 662 | 92, 3 |
| Препараты солей 3-валентного железа | | 55 | 7, 7 |

Таблица 4

Зависимость неблагоприятных событий от уровня Hb

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Уровень гемоглобина, г/л | Частота развития инфаркта миокарда, абс.(%) | | Смертность,  абс. (%) |
| Выше 120 |  | 688 (74, 4) | 62 (7, 1) |
| От 90 до 120 |  | 638 (84, 2) | 47 (6, 2) |
| От 70 до 90 |  | 503 (93, 7) | 71 (13, 2) |
| Ниже 70 |  | 182 (97, 3) | 146 (78, 1) |

Низкий уровень Hb зачастую расценивался врачами как предиктор высокого риска развития кровотечения, именно поэтому пациентам с ОКСБП-ST в большом проценте случаев в отделении кардиореанимации не назначались антикоагулянты даже в малых дозах. При этом истинный риск развития кровотечения, определяемый по шкале CRUSADE, не оценивался ни у одного больного. Из 1482 пациентов с ОКСБП-ST по причине наличия анемии антикоагулянты в стационаре были назначены 928 больным (62, 6%), в то время как при ОКС без анемии (n=878) - 852 больным (97, 1%). Частота назначения антитромботической терапии пациентам с анемией средней и тяжелой степеней (n=222) и высоким риском кровотечения составляет 30, 7% (см. табл. 2).

Антитромботическая терапия была назначена 1173 больным (79, 1%), при этом ацетилсалициловая кислота использовалась в 69, 2% случаев (n=812), клопидогрел - в 19, 6% случаев (n=230), а двойная антитромботическая терапия в виде их комбинации применялась в 11, 2% случаев (n=131). Спектр и частота назначения больным с анемией антикоагулянтов и препаратов железа представлен в таблице 3.

Таким образом, в группе пациентов с ОКСБП-ST и снижением уровня Hb ниже 90 г/л, которые ассоциированы с плохим прогнозом и большой вероятностью развития неблагоприятных событий в ближайшее время, больные имеют еще и высокий риск ишемических осложнений, обусловленных практически полным отсутствием антитромботической терапии. В результате сопоставления тяжести клинического течения ОКСБП-ST и уровня Hb была выявлена прямая связь между частотой формирования инфаркта миокарда, смертностью больных и уровнем Hb. Так, у больных с анемией тяжелой степени частота развития инфаркта миокарда была на 22, 9% выше, а смертность на 77% выше по сравнению с пациентами без анемии (p<0, 05) (см. табл. 4).

Общая смертность в группе пациентов с анемией составила 17, 8% (n=264) от общего числа пациентов с ОКСБП-ST, а в группе больных с нормальной концентрацией Hb - 7, 1% (n=62). Общая частота развития инфаркта миокарда в группе пациентов с анемией составила 89, 3% (n=1323), а в группе с нормальным уровнем Hb - 74, 4% (n=688) от общего числа больных с ОКСБП-ST. Согласно полученным результатам, наибольший риск смерти и развития инфаркта миокарда имеют пациенты с анемией, а среди них больные со снижением Hb крови средней и тяжелой степени. Таким образом, суммарная частота развития инфаркта миокарда у пациентов с ОКСБП-ST, прошедших через отделение кардиореанимации в 2006-2009 гг., вне зависимости от наличия анемии составила 81, 3% (n=2011), а общая летальность - 13, 2% (n=326). Средний возраст 326 умерших больных, вошедших во вторую часть исследования, на момент смерти составил 61, 3+11, 6 года. Согласно материалам патологоанатомической службы стационара к смерти всех пациентов привела ишемическая болезнь сердца, которая была представлена подтвержденными на секции острым инфарктом миокарда (n=287) и постинфарктным кардиосклерозом (n=39). Частота развития осложнений у больных с ОКСБП-ST различалась в зависимости от наличия и степени тяжести железодефицитной анемии. Наибольшая частота фатальных (22, 1%) и нефатальных (37, 4%) тромботических осложнений имела место у пациентов с ОКСБП-ST и анемией, которым антитромботическая терапия в стационаре по причине сниженного уровня Hb не проводилась.

Заключительная часть исследования состояла в изучении эффективности и безопасности низкомолекулярного гепарина - далтепарина натрия. В данный этап работы были включены 83 пациента с ОКСБП-ST, железодефицитной анемией, высоким риском кровотечения и высоким риском развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда). Все пациенты методом «случай - контроль» были разделены на две группы - А (далтепарин натрия) и В (контроль), сопоставимые по численности, возрасту, тяжести клинических, инструментальных и лабораторных критериев коронарной болезни сердца и железодефицитной анемии.

Коррекция дефицита железа, независимо от степени снижения Hb и тяжести железодефицитной анемии, в составе комплексной фармакотерапии ОКСБП-ST проводилась в 100% случаев. Применение далтепарина натрия на фоне проводимой терапии ОКСБП-ST у пациентов с железодефицитной анемией, высоким риском кровотечения и развития неблагоприятных событий способствовало положительной клинической и лабораторной динамике, которая отразилась в прогнозе и исходах ОКСБП-ST, а также в изменениях параметров коагулограммы, общего и биохимического анализов крови.

Различия показателей считались достоверно значимыми при p<0, 05. Были получены положительные результаты в отношении конечных точек, которыми являлись развитие кровотечения, инфаркт миокарда и смерть от любых причин. В группе А было зарегистрировано 2 случая развития инфаркта миокарда с патологическим зубцом Q, что повлекло за собой отмену у этих больных далтепарина натрия. Остальные 35 больных своевременно закончили прием далтепарина натрия на 5-й день стационарного лечения. В группе В инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q сформировался у 9 больных. Инфаркт миокарда без патологического зубца Q в группе А сформировался в 19 случаях, в то время как в группе В ОКСБП-ST привел к развитию инфаркта миокарда без патологического зубца Q у 32 пациентов.

Ни одного случая кровотечения на фоне антитромботической терапии дальтепарином натрия зарегистрировано не было. Анти-Ха-активность плазмы находилась в пределах 0, 2-0, 4 МЕ/мл. В последующие за отменой препарата 10 дней у 4 больных группы А были отмечены носовые кровотечения (частота 10, 8%), которые по шкале GUSTO соответствовали легкой степени, не вызывали нарушений гемодинамики, были самостоятельно купированы и не требовали проведения гемотрансфузии. В группе В было зарегистрировано два случая носовых кровотечений (частота 4, 3%) легкой степени по шкале GUSTO (p>0, 05). За время, проведенное в отделении кардиореанимации, смертей в группе А зафиксировано не было, между тем в группе В умерло 3 пациента. В последующие 10 дней стационарного лечения в группе А умерло 2 человека, а в контрольной группе В - 3. Таким образом, общая летальность в группе А составила 8, 1%, а в группе В - 13, 1% (p<0, 05). Кроме того, не было зарегистрировано нежелательных явлений, повлекших за собой исключение больных из исследования. В ходе работы ни один из включенных в него пациентов не отказался от приема изучаемого лекарственного средства. Таким образом, полученные результаты позволяют широко использовать далтепарин натрия в специальной дозировке и под лабораторным контролем в терапии пациентов с ОКСБП-ST, железодефицитной анемией и высоким риском кровотечения.

Высокая частота тромботических осложнений у пациентов с ОКСБП-ST является основанием для обязательного определения степени риска развития неблагоприятных событий в ближайшее время (шкала TIMI), что имеет определяющее значение в решении вопроса о назначении антитромботической терапии НМГ данным больным. Кроме того, высокая частота встречаемости железодефицитной анемии у пациентов с ОКСБП-ST диктует необходимость выявления и оценки факторов риска развития кровотечения (шкала CRUSADE), что определяет дальнейшую тактику ведения больного, а также помогает решить вопрос назначения, выбора и дозировки антикоагулянтов. При выявлении высокой вероятности развития неблагоприятных событий в ближайшее время (> 4 баллов по шкале TIMI) и высокого риска кровотечения (от 41 до 50 баллов по шкале CRUSADE) у пациентов с ОКСБП-ST необходимо под строгим клиническим и лабораторным (тромбоциты, анти-Ха-активность плазмы, РФМК) контролем, назначать антитромботическую терапию далтепарином натрия в зарегистрированной при данном состоянии дозировке (5 МЕ/кг внутривенно болюсно с последующим внутривенным введением 60 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 5 суток), что улучшает прогноз этих больных. Негативное влияние железодефицитной анемии, в том числе и ее легкой степени, на тяжесть течения и прогноз ОКСБП-ST подтверждает целесообразность одновременной коррекции дефицита железа препаратом его двухвалентной соли в течение всего времени стационарного лечения (общая продолжительность курса не менее 4 недель). При ОКСБП-ST антитромботическая терапия далтепарином натрия не показана пациентам с низким риском смерти или развития инфаркта миокарда в ближайшее время (<4 баллов по шкале TIMI), а также пациентам с очень высоким риском кровотечения (>51 балла по шкале CRUSADE).

Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета.

**Список литературы**

Медицинская газета № 70 (7080) 15 сентября 2010