

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

А. Л. Верткин, А. С. Скотников

Московский государственный медико-стоматологический университет

Комбинированное применение антиагрегантов и антикоагулянтов стало повседневной практикой при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ). Однако в ряде случаев у пациентов с ОКСБПСТ и планируемым назначением антикоагулянтов, имеется исходный высокий риск геморрагических осложнений.

Цель работы — определение тактики ведения пациентов с ОКСБПСТ, высоким риском развития кровотечения и железодефицитной анемией.

Проведен анализ историй болезни 2473 пациентов, поступивших в отделение кардиореанимации с направительным диагнозом ОКСБПСТ. Исследовали эффективность и безопасность адекватной антикоагулянтной терапии дальтепарином 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. В проспективную часть работы вошли 83 пациента.

У пациентов с ОКСБПСТ продемонстрирована высокая частота тромботических осложнений, что имеет определяющее значение в решении вопроса о назначении антитромботической терапии данным больным. Кроме того, показана высокая частота встречаемости железодефицитной анемии у пациентов с ОКСБПСТ, что диктует необходимость выявления и оценки факторов риска развития кровотечения (шкала CRUSADE) и определяет дальнейшую тактику их ведения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, железодефицитная анемия, риск геморрагических осложнений, низкомолекулярные гепарины

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE, TREATMENT AND PROGNOSTICATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

A.L. Vertkin, A.S. Skotnikov

Moscow State Medical Stomatological University

Combined therapy with antiaggregants and anticoagulants is a routine practice in the management of acute coronary syndrome without ST segment elevation (AC-ST) in patients with iron deficiency anemia. But some of these patients are at high risk of hemorrhagic complications. This work is aimed at choosing the therapeutic strategy for such patients. The retrospective analysis of medical cards of 2473 patients referred to the Department of Cardiac Animation with diagnosis of AC-ST included the estimation of the efficacy and safety of anticoagulant dalteparin sodium introduced in the treatment of iron deficiency anemia in terms of the frequency of thrombotic and hemorrhagic complications and prognosis of the outcome compared with the patients given no anticoagulants. The prospective study included 83 patients. The antithrombotic treatment should be prescribed to such patients taking account of the risk of thrombotic complications. High frequency of iron deficiency anemia in patients with CS-ST necessitates elucidation and assessment of hemorrhage risk factors (CRUSADE scale) the results of which determine the choice of modalities for further treatment.

Key words: acute coronary syndrome, iron deficiency anemia, risk of hemorrhagic complications, low-molecular weight heparins

По современным представлениям основой лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) на электрокардиограмме (ЭКГ) является воздействие на внутрисосудистое тромбообразование с помощью антитромботических лекарственных средств (ВНОК, 2007; АСС/АНА, 2007). Поэтому комбинированное применение антиагрегантов и антикоагулянтов стало повседневной практикой при данном заболевании. В то же время у ряда больных с ОКСБПСТ, в том числе пожилых женщин, при наличии хронической почечной недостаточности (ХПН) повышен риск развития геморрагических осложнений (ESC, 2007). Кроме того, к ука-

занным факторам риска по данным шкалы CRUSADE относят также тахикардию, систолическое артериальное давление (АД) ниже 110 мм рт. ст. и диастолическое — выше 80 мм рт. ст., застойную сердечную недостаточность (ЗСН), сахарный диабет (СД) 2-го типа, указания на предшествующие заболевания сосудов, а также низкие показатели гематокрита и клиренса эндогенного креатинина [1].

При возникновении стресса, в том числе и при остром коронарном синдроме, в роли пускового фактора развития кровотечения, как правило, выступает внезапное ухудшение или прогрессирующее падение систоличе-

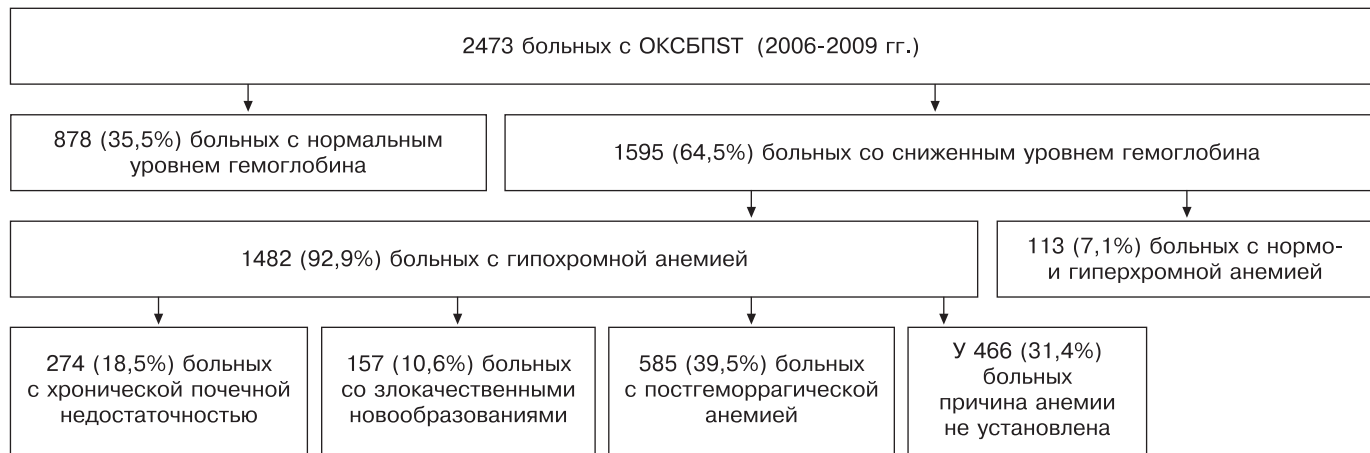


Схема 1. Дизайн I этапа исследования.

ской функции сердца [2]. Возникающая при этом ишемия слизистой оболочки гастроуденальной области, снижая ее факторы защиты, вызывает относительную гиперацидность желудка, на фоне которой развиваются острые эрозивно-язвенные повреждения (ЭЯП) слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с последующим желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) [3—5]. Согласно крупным исследованиям (GUSTO, 1997; ASSENT-3, 2004; CAPRIE, 1996; OASIS-5, 2005), ЖКК и развивающаяся при этом железодефицитная постгеморрагическая анемия в 5 раз повышают летальность у пациентов с ОКСБПСТ в течение первых 30 дней и в 1,5 раза — в последующие 5 мес [6].

В исследованиях N. Menecau и соавт. железодефицитная анемия (ЖДА) встречается у 27% пациентов с ОКСБПСТ, развивается в исходе ЖКК на фоне выраженной сопутствующей патологии и обуславливает 4-кратное увеличение летальности указанной категории больных [7]. Эти кровотечения выявляются при аутопсии у 21% умерших от различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе у 10% больных с первичным и у 54% с повторным инфарктом миокарда (ИМ) [8].

В исследовании FRAXIS (1999) и в наблюдениях I. Anand [10], K. P. Alexander [9] отмечено увеличение частоты ЖКК на фоне антикоагулянтной терапии.

По мнению других авторов, ЖКК или высокий риск их возникновения в половине случаев обуславливают назначение неадекватных доз антикоагулянтов [11]. В то же время S. Husted считает, что в этих условиях можно назначать более низкие дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ), что позволяет предотвращать рецидивы заболевания в ближайшие 1—1,5 мес и не вызывает ЖКК [12]. Таким образом, проблема назначения антикоагулянтов больным с ОКСБПСТ на фоне ЖДА и высокого риска ЖКК остается актуальной.

Окончательно не решен вопрос о соотношении пользы и риска этой терапии, о предпочтении при выборе групп, режимов дозирования и сроков применения антитромботической терапии. Основной целью данного исследования было определить тактику ведения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с железодефицитной анемией и высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения. Авторы ставили перед собой задачу изучить частоту встречаемости железодефицитной анемии и структуру осложнений у пациентов с ОКСБПСТ. Кроме того, планировали оценить зависимость развития геморрагических осложнений от проводимой в стационаре антитромботической терапии у больных с ОКСБПСТ и выявить эффективность и безопасность НМГ у пациентов с ОКСБПСТ с ЖДА и высоким риском развития ЖКК.

Исследование включало 3 этапа. На I этапе был ретроспективно проведен анализ 2473 историй болезни больных с ОКСБПСТ, поступивших в отделение кардиореанимации многопрофильного стационара Москвы в 2006—2009 гг. Среди 2473 пациентов было 1352 (54,7%) мужчины и 1121 (45,3%) женщина. Средний возраст больных $69,3 \pm 12,1$ года.

Проведенный скрининг показал, что у 1595 (64,5%) больных с ОКСБПСТ уровень гемоглобина (Hb) и количество эритроцитов были снижены. При этом у 1482 (92,9%) больных цветовой показатель был меньше единицы, что свидетельствовало о гипохромной анемии, у 98 (6,2%) пациентов анемия была гиперхромная, а у 15 больных (0,9%) — нормохромная (схема 1).

На II этапе исследования проводили изучение протоколов патолого-анатомических вскрытий и историй болезней 326 пациентов с острым ИМ, умерших в отделениях кардиореанимации и неотложной кардиологии многопрофильного стационара Москвы в 2006—2009 гг. (схема 2).

Среди 326 пациентов было 107 (32,8%) мужчин и 219 (67,2%) женщин. Средний возраст больных $73,3 \pm 9,4$ года.

III этап — проспективное исследование эффективности и безопасности лечения больных с ОКСБПСТ и ЖДА и высоким риском ЖКК дальтепарином натрия и препаратами железа. Критериями включения являлись одновременное наличие у больного ОКСБПСТ, ЖДА, высокого риска развития ЖКК (CRUSADE) и неблагоприятных событий в ближайшее время (TIMI). В качестве группы контроля выступали пациенты, не получавшие антикоагулянты (схема 3).

В исследование не включали пациентов с наличием или появлением на ЭКГ признаков трансмуральной ишемии и некроза миокарда (подъема сегмента ST, патологического зубца Q, комплекса QS, впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса), активным и/или перенесенным менее 10 дней назад клинически значимым кровотечением любой локализации, развитием нового кровотечения, выраженными нарушениями свертываемости крови, острой почечной недостаточностью, программным гемодиализом, анамнестическими указаниями на наличие иммунной гепарининдуцированной тромбоцитопении, признаками хронической недостаточности кровообращения III—IV функционального класса по NYHA, острым цереброваскулярным заболеванием, произошедшим менее 6 мес назад, наличием в анамнезе аллергических реакций на дальтепарин натрия или гиперчувствительностью к нему и другим гепаринам.

ОКСБПСТ диагностировали согласно рекомендациям ВНОК (2007—2009) и АСС/АНА (2007). Хрониче-

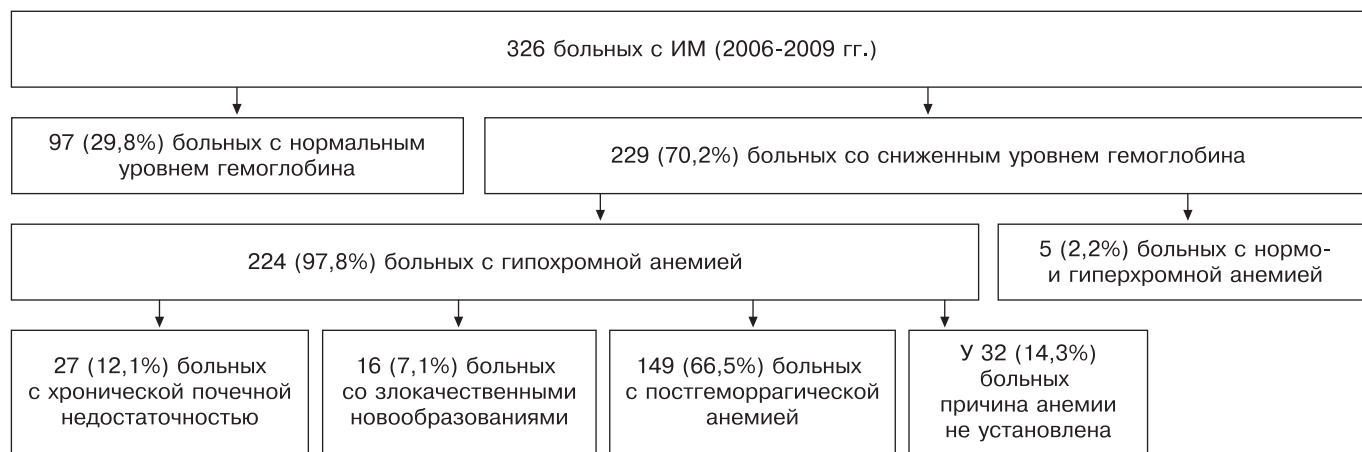


Схема 2. Дизайн II этапа исследования (анализ данных аутопсии).

скую ЖДА диагностировали на основании жалоб, данных анамнеза (выявление хронической кровопотери), а также данных лабораторных показателей крови [снижение уровня Hb, эритроцитов, цветового показателя, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, а также повышение уровня трансферрина, общей (ОЖСС) и латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС)] [13, 14].

Из 247 пациентов с ОКСБПСТ 92 человека полностью соответствовали всем необходимым критериям и были включены в дальнейшее исследование. Им было проведено общеклиническое и лабораторное обследование. Суммарное число баллов по системе TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction, 2000) более четырех расценивали как высокий риск развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт), при котором,

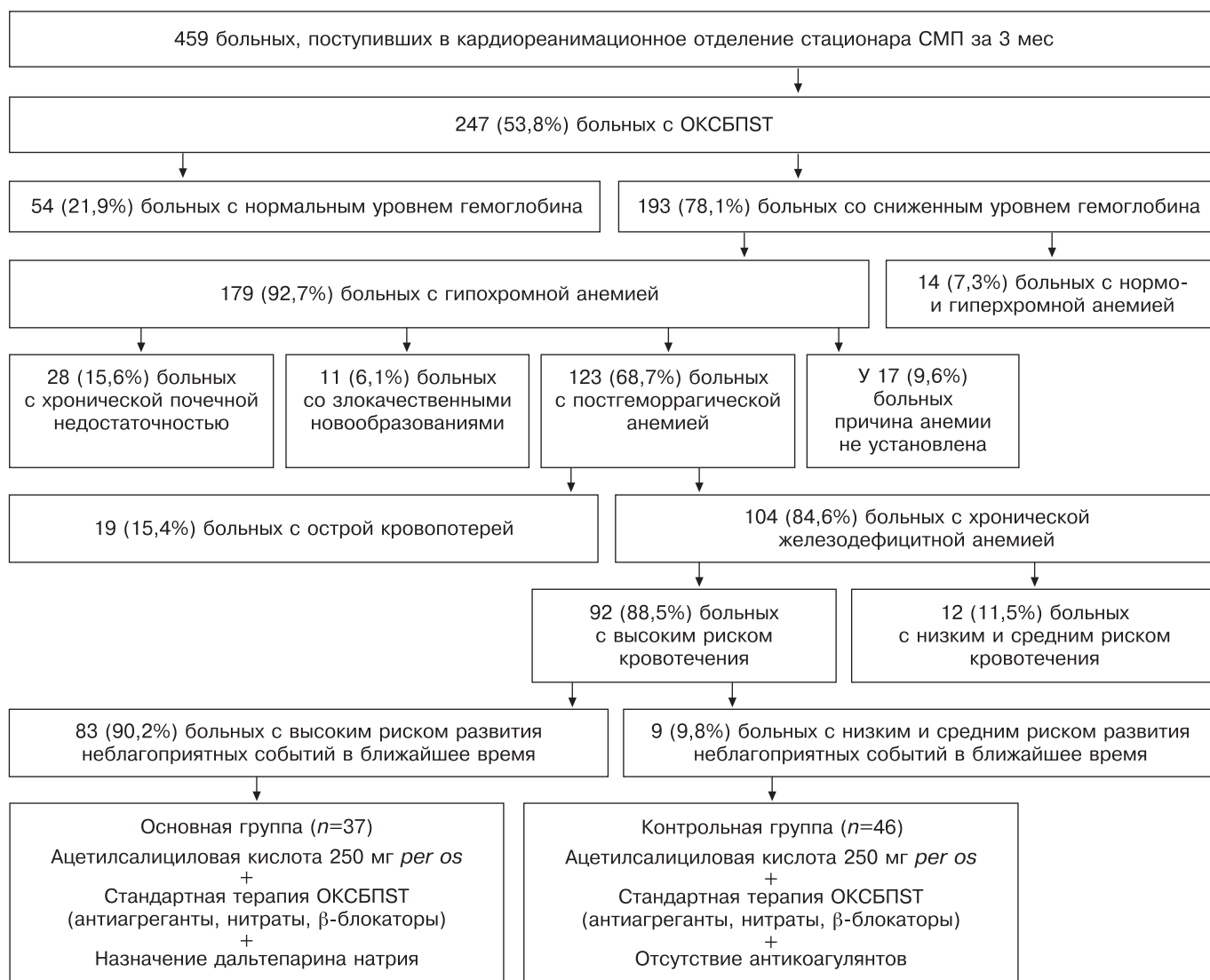


Схема 3. Дизайн III этапа исследования.

Таблица 1. Частота назначения препаратов железа больным с ОКСБПСТ у ЖДА

Степень анемии	Число больных	Частота назначения	
		абс.	%
Легкая	758	49	6,5*
Средняя	537	483	89,9*
Тяжелая	187	185	98,9*
Всего...	1482	717	48,4

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: * $p < 0,05$.

согласно рекомендациям ВНОК и ESC, всем пациентам показано назначение комплексной фармакотерапии, в том числе НМГ.

Уровень тропонина Т определяли при поступлении и через 12 ч после развития ангинозного приступа. Качественное определение тропонина Т в плазме крови пациента проводили посредством полосок экспресс-диагностики инфаркта миокарда «Teco Diagnostics» (США) с помощью иммунохроматографического метода с использованием антител к тропонину Т.

Все лабораторные методики, с помощью которых оценивали показатели обмена железа и функции печени и почек, были выполнены на аппарате для исследования сыворотки крови «Биофизическая аппаратура» (Россия).

Из 92 больных высокий риск неблагоприятных событий обнаружили у 83 (90,2%) пациентов, которые затем методом случай—контроль были разделены на две сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии группы и продолжили исследование.

Для исключения активного кровотечения на момент начала исследования лекарственного препарата все больные с выявленной ЖДА и высоким риском развития ЖКК были осмотрены хирургом.

Больным основной группы ($n = 37$) с момента рандомизации, в дополнение к рекомендуемой ВНОК и ESC неотложной терапии ОКСБПСТ, назначали НМГ — дальтепарин натрия [15, 16]. Разработана особая методика данной антитромботической терапии, основанная на рекомендациях компании-изготовителя. В связи с высоким риском развития ЖКК первую дозу дальтепарина натрия вводили внутривенно болюсно в дозе 5 МЕ/кг с последующим внутривенным введением 60 МЕ/кг каждые 12 ч. Таким образом, пациенты основной группы получили пятидневный курс терапии дальтепарином 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 ОКСБПСТ. При первом назначении лекарственного препарата учитывали показатели коагулограммы, а также проводимую на догоспитальном этапе антитромботическую терапию.

Больным контрольной группы ($n = 46$) терапию ОКСБПСТ проводили в полном объеме, но без антикоагулянтов.

Пациентам обеих групп, согласно рекомендациям ВНОК и ESC, продолжали проводить терапию ОКСБПСТ в полном объеме в условиях отделения кардиореанимации с дальнейшей реабилитацией в кардиологических отделениях стационара.

Статистическую обработку результатов осуществляли в программах Microsoft Excel и Statistica (Version 6.0). Использовали следующие статистические методики: вычисление среднего значения, вычисление стандартного отклонения, расчет достоверности и t -критерия Стьюдента, построение диаграмм и гистограмм. Различия между группами считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Частота назначения антикоагулянтов больным с ОКСБПСТ

Уровень гемоглобина, г/л	Число больных	Частота назначения	
		абс.	%
Выше 120	878	852	97,1
От 90 до 120	758	706	93,1
От 70 до 90	537	214	39,9*
Ниже 70	187	00	4,3*
Всего...	2360	1780	75,4

Результаты и обсуждение

На I этапе в результате скрининга у 1482 (92,9%) больных ОКСБПСТ была выявлена гипохромная анемия, в том числе легкая ($90 \text{ г/л} < \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$) — у 758 (51,1%) больных, средней тяжести ($70 \text{ г/л} < \text{Hb} < 90 \text{ г/л}$) — у 537 (36,2%) пациентов и тяжелая ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$) — у 187 (12,7%).

Все 1482 пациента были отнесены к 4 категориям: у 274 (18,5%) причиной гипохромной анемии была хроническая почечная недостаточность вследствие артериолонефроэрозивного на фоне гипертонической болезни, у 157 (10,6%) — злокачественные новообразования различных локализаций, у 585 (39,5%) — имелись анамнестические указания на различные кровотечения, в том числе у 446 (30,1%) ЖКК из эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. У 466 (31,4%) пациентов установить генез гипохромной анемии не удалось.

Среди 1482 больных с гипохромной анемией исследование уровня сывороточного железа врачи провели 869 (58,6%). Другие показатели обмена железа (ферритин, трансферрин, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки крови) были исследованы лишь в 139 (9,4%) случаях. В связи с низкой частотой проведения исследований обмена железа анамнестические указания на кровопотерю, наличие злокачественных новообразований и поражения почек, а также выявленная гипохромия расценивались автором как проявление дефицита железа. Таким образом, доля больных с ОКСБПСТ и ЖДА составила 59,9% от общего числа больных ОКСБПСТ. Среди 1482 больных с ОКСБПСТ и ЖДА препараты железа (табл. 1) в стационаре получали только 717 (48,4%) больных, а в первый день заболевания в отделении кардиореанимации — 348 (23,5%) человек.

Как видно из табл. 1, больным ОКСБПСТ и ЖДА коррекцию дефицита железа проводят только при значительном снижении уровня Hb (в 89,9% случаев при анемии средней тяжести и в 98,9% случаев при тяжелой анемии). Частота назначения препаратов железа пациентам с легкой гипохромной анемией достоверно ниже (6,5%) ($p < 0,05$). Среди 1482 пациентов с ОКСБПСТ и

Таблица 3. Используемые антикоагулянты и препараты железа

Группа лекарственного препарата	Частота назначения	
	абс.	%
НФГ	819	88,2*
НМГ	84	9,1
Непрямые антикоагулянты	27	2,7
Препараты соли Fe^{2+}	662	92,3*
Препараты соли Fe^{3+}	55	7,7

Таблица 4. Частота развития инфаркта миокарда у больных с ОКСБПСТ в зависимости от наличия и тяжести ЖДА

Уровень гемоглобина, г/л	Число больных с ОКСБПСТ	Частота развития инфаркта миокарда
Выше 120	878	688 (78,4)
От 90 до 120	758	638 (84,2)
От 70 до 90	537	503 (93,7)
Ниже 70	187	182 (97,3)
Всего ...	2360	2011 (85,2)

Примечание. В скобках процент.

ЖДА антикоагулянты в стационаре были назначены 928 (62,6%) больным, в то время как 878 больным ОКСБПСТ без анемии — в 852 (97,1%) случаях (табл. 2).

Как следует из табл. 2, частота назначения антикоагулянтов пациентам с ОКСБПСТ и больным ОКСБПСТ с легкой гипохромной анемией составляет 97,1 и 93,1%, что достоверно выше, чем пациентам с анемией средней тяжести и тяжелой ЖДА (39,9 и 4,3% соответственно) ($p < 0,05$).

Спектр назначения больным ОКСБПСТ и ЖДА антикоагулянтов и препаратов железа представлен в табл. 3.

Как видно из табл. 3, наибольшее предпочтение в выборе антитромботического препарата клиницисты отдадут НФГ (88,2%), в то время как НМГ используют лишь в 9,1% случаев ($p < 0,05$). Коррекцию дефицита железа в 92,3% случаев проводят препаратами соли двухвалентного железа ($p < 0,05$). Из 1482 больных ацетилсалициловая кислота была назначена 812 (69,2%) пациентам, клопидогрел — 230 (19,6%), а их сочетание — 131 (11,2%) больному. Таким образом, в группе пациентов с ОКСБПСТ и снижением уровня Hb, ассоциированным с плохим прогнозом и большой вероятностью развития неблагоприятных событий в ближайшее время, 1/3 пациентов не получает антикоагулянты, а каждый пятый — антиагреганты. В завершении первой части исследования была сопоставлена тяжесть клинического течения ОКСБПСТ с уровнем гемоглобина и частотой развития ИМ (табл. 4).

Общая частота развития инфаркта миокарда в группе пациентов с ОКСБПСТ и ЖДА составила 89,3%, а в группе пациентов с ОКСБПСТ и нормальным уровнем Hb — 78,4%. Как следует из табл. 4, у пациентов с ЖДА средней и тяжелой степеней риск развития ИМ достоверно выше, чем у больных с легким снижением Hb или его нормальным уровнем (93,7 и 97,3% против 84,2 и 78,4% соответственно) ($p < 0,05$). Таким образом, риск развития ИМ у больных с ОКСБПСТ прямопропорционален степени снижения уровня Hb.

Во II этап исследования вошли 326 больных, поступивших в отделение неотложной кардиологии с направительным диагнозом «ОКС без подъема сегмента ST» и умерших в отделении в связи с развившимся инфарктом миокарда. У всех на секции диагноз инфаркта миокарда был подтвержден. При анализе историй болезни из 326 умерших больных у 229 (70,2%) при жизни было выявлено снижение концентрации Hb, из них

у 224 (97,8%) больных — гипохромная анемия. Анемия легкой степени была выявлена у 47 (20,9%) человек, средней степени — у 71 (31,7%) пациента, а тяжелой степени — у 106 (47,4%) больных. При патолого-анатомическом исследовании у всех 224 больных были выявлены косвенные признаки малокровия, однако точную причину возникновения ЖДА морфологам удалось выявить в 192 (85,7%) случаях. У 27 (12,1%) из 224 больных при аутопсии был выявлен нефроангиосклероз, у 16 (7,1%) — злокачественные новообразования (рак желудка — у 2, кишечника — у 2, матки и придатков — у 4, предстательной железы — у 3, мочевого пузыря — у 3, легкого — у 1, молочной железы — у 1). В 32 (14,3%) случаях субстрат для развития ЖДА на секции обнаружен не был.

Из 224 пациентов с ЖДА у 149 (66,5%) были выявлены признаки состоявшегося кровотечения: остро — у 94 (63,1%) и хронической скрытой кровопотери — у 55 (36,9%) больных. Среди причин состоявшегося ЖКК у 73 (77,6%) из 94 больных источником служили эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, у 16 (17,1%) — хроническая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, у 5 (5,3%) — эрозивное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря с развитием гематурии. В пользу скрытой хронической кровопотери с развитием ЖДА свидетельствовало обнаружение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ или других локализаций без признаков состоявшегося кровотечения. Частота развития осложнений у больных с ОКСБПСТ различалась в зависимости от наличия и степени тяжести ЖДА (табл. 5).

Как видно из представленной таблицы, у больных с ОКСБПСТ и тяжелой ЖДА, частота развития кардиогенного шока достоверно выше, чем у больных с анемией средней и легкой степеней, а также при нормальном уровне Hb (93,4% против 59,2, 51,1 и 53,6% соответственно) ($p < 0,05$). Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей у больных с ОКСБПСТ и ЖДА развиваются чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (36,2, 64,8 и 68,8% против 17,5% соответственно) ($p < 0,05$) и не зависят от тяжести ЖДА ($p > 0,05$).

У умерших 326 больных в зависимости от тяжести ЖДА различалась и частота назначения врачами антикоагулянтов. Так, в группе пациентов с ЖДА ($n = 224$) антитромботические препараты были назначены в 101 (45,1%) случае, а в группе пациентов с нормальным уровнем Hb ($n = 97$) — в 93 (95,2%) случаях. Частота развития осложнений различалась в зависимости от наличия антитромботических препаратов в составе комплексной фармакотерапии. У пациентов с ОКСБПСТ и ЖДА, которым антитромботическую терапию в стационаре не проводят, частота развития кардиогенного шока составляет 83,7% против 61,4% в группе больных, получающих антикоагулянты ($p < 0,05$). ТЭЛА у больных с ОКСБПСТ и ЖДА при отсутствии антитромботической терапии развивается на 50,2% чаще, чем при назначении антикоагулянтов ($p < 0,05$). В то же время у больных с ЖДА, которым по поводу ОКСБПСТ проводили анти-

Таблица 5. Осложнения при ОКСБПСТ в зависимости от уровня Hb

Осложнения	ОКС + анемия легкой степени ($n = 47$)	ОКС + анемия средней тяжести ($n = 71$)	ОКС + анемия тяжелой степени ($n = 106$)	ОКС без анемии ($n = 97$)
Кардиогенный шок ($n = 217$)	2 (51,1%)	42 (59,2%)	99 (93,4%)*	52 (53,6%)
Наружный разрыв сердца ($n = 217$)	2 (4,3%)	4 (5,6%)	7 (6,6%)	4 (4,1%)
ТЭЛА ($n = 153$)	17 (36,2%)*	46 (64,8%)*	73 (68,8%)*	17 (17,5%)

Примечание. ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

тромботическую терапию, частота развития геморрагических осложнений на 12,4% выше, чем у больных с ОКСБПСТ, которым терапию антикоагулянтами в стационаре не проводили ($p < 0,05$). Однако предотвращение тромботических осложнений острого коронарного синдрома превосходит риск развития кровотечения. Таким образом, у больных с ОКСБПСТ и тяжелой ЖДА высока опасность тромботических и геморрагических осложнений, что подтверждает наличие трудностей в тактике их лечения.

Заключительный этап исследования заключался в изучении эффективности и безопасности дальтепарина натрия у 83 пациентов с ОКСБПСТ, ЖДА, высоким риском развития кровотечения и высоким риском развития неблагоприятных событий (смерть, ИМ). Коррекцию дефицита железа независимо от степени снижения Hb и тяжести ЖДА в составе комплексной фармакотерапии ОКСБПСТ проводили в 100% случаев. Были получены положительные результаты в отношении конечных точек, которыми являлись развитие кровотечения, инфаркт миокарда и смерть от любых причин. В основной группе было зарегистрировано 2 случая развития ИМ с патологическим зубцом Q, что повлекло за собой отмену у этих больных дальтепарина натрия.

Остальные 35 больных своевременно закончили прием дальтепарина натрия на 5-й день стационарного лечения. В контрольной группе ИМ с патологическим зубцом Q сформировался у 9 больных. ИМ без патологического зубца Q в основной группе развился в 19 случаях, в то время как в контрольной группе ОКСБПСТ привел к развитию ИМ без патологического зубца Q у 32 пациентов. У больных с ОКСБПСТ и ЖДА, получавших терапию НМГ, частота развития ИМ с патоло-

гическим зубцом Q была на 14,2% меньше ($p < 0,05$), а частота развития ИМ без патологического зубца Q на 18,2% меньше ($p < 0,05$), чем в группе больных, которым не проводили терапию НМГ. Ни одного случая кровотечения на фоне терапии дальтепаринем 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 основной группы были отмечены носовые кровотечения (частота 10,8%), которые по шкале GUSTO соответствовали легкой степени, не вызвали нарушений гемодинамики, прошли самостоятельно и не требовали проведения гемотрансфузии.

В контрольной группе 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 основной группе зафиксировано не было, между тем в контрольной группе умерли 3 больных. В последующие 10 дней стационарного лечения в основной группе умерли 2, а в контрольной — 3 больных. Таким образом, общая летальность в основной группе составила 8,1%, а в контрольной группе — 13,1% ($p < 0,05$). На фоне коррекции ЖДА препаратом двухвалентного железа в обеих группах увеличилась концентрация Hb ($p < 0,05$), сывороточного железа ($p < 0,05$), ферритина ($p < 0,05$), а также уменьшился уровень трансферрина ($p < 0,05$) и ЛЖСС ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты позволяют широко использовать дальтепарин натрия в терапии больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, железодефицитной анемией и высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения.

Сведения об авторах:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Верткин Аркадий Львович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой; e-mail: kafedrakf@mail.ru

Скотников Антон Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Subherwal S., Bach R. G., Chen A. Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119 (14): 1873—1882.
2. Oler A., Whooley M. A., Oler J., Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *J.A.M.A.* 1996; 276: 811—815.
3. van der Hulst R. W., Zandstra D. F., Geraedts A. A. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in stress-induced gastric mucosal injury. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (1): 68—73.
4. Yang X., Alexander K. P., Chen A. Y. CRUSADE Investigators. The implications of blood transfusions for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1490—1495.
5. Ix J. H., de Boer I. H., Wassel C. L. et al. Urinary creatinine excretion rate and mortality in persons with coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Circulation* 2010; 121 (11): 1295—1303.
6. Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S. et al. Impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774—782.
7. Meneveau N., Schiele F., Seronde M. F. et al. Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103 (4): 442—447.
8. Верткин А. Л., Зайратьянц О. В., Вовк Е. И. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом. *Лечащий врач* 2006; 1: 66—70.
9. Alexander K. P., Peterson E. D. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. *Circulation* 2010; 121 (17): 1960—1970.
10. Anand I., McMurray J. J., Whitmore J. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110: 149—154.
11. Nancy M., LaPointe A., Pharm D. et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch. Internj. Med.* 2007; 167 (14): 1539—1544.
12. Musted S. Evidence-based prescribing and adherence to antiplatelet therapy—how much difference do they make to patients with atherothrombosis? *Int. J. Cardiol.* 2009; 134 (2): 150—159.
13. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 2-х томах. М.: Медицина; 1985.
14. Дворецкий Л. И. Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта. М.: Литерра; 2010.
15. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347 (9001): 561—568.
16. Lagerqvist B., Kontny F. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368: 998—1004.

Поступила 17.11.12