


Геморрагические осложнения при лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

 М.Н. Замятин

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Москва

В последнее время значительно возросло внимание к геморрагическим осложнениям, возникающим при лечении у больных **острым коронарным синдромом (ОКС)** без подъема сегмента ST. Предупреждение кровотечений теперь рассматривается как задача не менее важная, чем предупреждение коронарного тромбоза. Современные стандарты, включая последнюю редакцию протоколов Европейского общества кардиологов (2007 г.), рекомендуют считать определение риска кровотечений обязательным элементом при выборе метода лечения ОКС [1, 2].

Такая позиция понятна: в условиях примерно равной эффективности различных комбинаций дезагрегантов и антикоагулянтов основным фактором, определяющим результаты лечения и, следовательно, целесообразность применения определенной схемы, становится ее безопасность. Критерием безопасности и служит риск кровотечений, которые остаются одним из наиболее частых осложнений при лечении больных ОКС без подъема сегмента ST, при этом существенно ухудшая прогноз. Частота летальных исходов непосредственно зависит от интенсивности кровотечения, составляя в первые 30 дней при малых, умеренных и “больших” кровотечениях 1,6; 2,7 и 10,6%, в течение 6 мес — 1,4; 2,1 и 7,5% [3]. По данным метаанализа “большие” кровотечения в 4 раза увеличивают риск летального исхода, в 5 раз — риск повторного инфаркта миокарда, в 3 раза — риск

инсульта в течение 30 дней [3–6]. Влияние кровотечений на результаты лечения может быть связано с нарушением системного и коронарного кровотока при массивной кровопотере, активизацией протромботического и провоспалительного ответа на кровопотерю и гемотрансфузию, а также с отменой антикоагулянтов и дезагрегантов. Последняя причина объясняет, почему даже умеренное и не угрожающее жизни пациента кровотечение ухудшает отдаленный прогноз. Поэтому стратегия лечения ОКС, которая предполагает уменьшение риска кровотечений, безусловно, будет способствовать улучшению его результатов.

Предупреждение кровотечений требует использования только таких комбинаций антитромботических и антикоагулянтных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана, а также сокращения продолжительности антитромботической терапии. Кроме того, необходимо применять индивидуально подобранные дозы препаратов: с учетом возраста (увеличение возраста на каждые 10 лет повышает риск кровотечений в 1,22 раза), пола (у женщин вероятность кровотечений выше в 1,36 раза), наличия почечной недостаточности (повышает риск кровотечений в 1,53 раза) [5].

В качестве антикоагулянтов для лечения ОКС без подъема сегмента ST рекомендуются:

- **нефракционированный гепарин (НФГ)** в виде постоянной внутривенной инфу-

зии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ);

- **низкомолекулярные гепарины (НМГ)** – эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в день подкожно), далтепарин (120 МЕ/кг 2 раза в день подкожно), надропарин (86 МЕ/кг 2 раза в день подкожно);
- бивалирудин (0,1 мг/кг болюсно, затем 0,25 мг/кг/ч в виде инфузии);
- фондапаринукс (по 2,5 мг подкожно 1 раз в день) [1].

Среди этих препаратов в повседневной практике наиболее часто по-прежнему используется **НФГ**. По эффективности и безопасности **НФГ** практически не уступает **НМГ**, но из-за непредсказуемого связывания **НФГ** с белками плазмы быстро достичь определенного уровня гипокоагуляции и поддерживать его с помощью инфузии **НФГ** удается далеко не всегда даже при систематическом определении АЧТВ и неоднократной коррекции дозы. С другой стороны, особенности фармакокинетики **НФГ**, относительно короткая продолжительность действия, наличие антидота (протамина сульфат) и простых методов оценки его действия делают **НФГ** препаратом выбора при лечении больных с очень высоким риском кровотечений, с избыточной массой тела или с почечной недостаточностью.

НМГ при первичном лечении больных с ОКС являются не менее (или даже более) эффективными, чем **НФГ**, и не приводят к повышению риска геморрагических осложнений [7]. С практических позиций терапия **НМГ** представляется более привлекательной, чем инфузия **НФГ**, потому что **НМГ** вводятся подкожно, в фиксированных дозах (с учетом массы тела пациента) и практически не требуют лабораторного контроля. Более простая схема назначения **НМГ** может быть очень важным фактором, определяющим эффективность и безопасность терапии, поскольку ведет к уменьшению числа ошибок и снижает вероятность

передозировки препарата. При проведении сравнительных рандомизированных исследований влияние этих факторов минимально, однако в повседневной практике ситуация может быть иной.

Например, при лечении 208 больных с ОКС без подъема сегмента ST в стационаре, где терапия эноксапарином является стандартом, частота геморрагических осложнений составила 17%, а “больших” кровотечений – 4%, что существенно выше, чем в исследованиях TIMI IIВ и TIMI IIIА (1,5 и 1,9%), сопоставимых по дозам и продолжительности антикоагулянтной терапии [8]. В качестве главной причины этих отличий авторы выделили ошибки, которые допускали врачи при назначении эноксапарина: у 9% больных в истории болезни вообще не была отмечена масса тела; 23% пациентов получали эноксапарин в дозе, которая на 10% и более отличалась от рекомендованной (1 мг/кг 2 раза в сутки); 8% больных получали стандартные дозы препарата, несмотря на повышенный (>150 мкмоль/л) уровень креатинина крови.

По данным Alexander K.P. et al. (2005), назначение избыточных доз антикоагулянтов в повседневной практике является распространенным явлением, а частота таких ошибок зависит от возраста пациентов и схемы лечения [9]. Наиболее часто чрезмерные дозы получают больные старше 75 лет: 64,5% больных, получавших ингибиторы GP IIb/IIIa (гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов), 38,5% – **НФГ**, 16,5% – **НМГ**. В других возрастных группах частота ошибок меньше и находится в интервале от 12,5% (среди больных моложе 65 лет, получающих **НМГ**) до 37% (среди пациентов в возрасте 65–75 лет при лечении **НФГ**). Как видно из результатов этого исследования, применение **НМГ** сопровождается меньшим числом ошибок, поэтому использование **НМГ** является более предпочтительным, чем назначение **НФГ** в виде инфузии. Это обстоятельство является одной из основных причин того, что в последние годы

во многих медицинских центрах эноксапарин стал препаратом выбора для лечения больных ОКС и полностью вытеснил НФГ из стандартных схем лечения.

Еще более перспективным для практической работы представляется использование при лечении больных ОКС без подъема сегмента ST **фондапаринукса**, поскольку доза этого препарата не зависит от массы тела и возраста пациента. Кроме того, применение фондапаринукса реже сопровождается геморрагическими осложнениями, чем терапия эноксапарином, что было установлено в крупнейшем многоцентровом **исследовании OASIS-5** (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) [10]. В процессе этого исследования 20078 больных ОКС без подъема сегмента ST были рандомизированы в группы для лечения фондапаринуксом (2,5 мг в день подкожно) или эноксапарином (1 мг/кг 2 раза в день подкожно), в среднем в течение 6 дней. При выполнении эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях больным, получившим эноксапарин более чем за 6 ч до вмешательства, дополнительно вводили НФГ – 65 ЕД/кг (если больной получал ингибиторы ГР Пб/Ппа) или 100 ЕД/кг (если больной не получал ингибиторы ГР Пб/Ппа). Больным, получившим фондапаринукс более чем за 6 ч до вмешательства, дополнительно вводили 2,5 или 5 мг фондапаринукса (в зависимости от использования ингибиторов ГР Пб/Ппа).

При оценке безопасности фондапаринукса и эноксапарина оказалось, что через 9 дней после начала лечения отмечается достоверное уменьшение частоты “больших” кровотечений в группе больных, получавших фондапаринукс (2,2 и 4,1%, отношение рисков 0,52; $p < 0,001$). Это отличие сохранялось и в более поздние сроки. Применение фондапаринукса привело к достоверному уменьшению частоты фатальных кровотечений (7 и 22 случая; $p = 0,005$) и “больших” кровотечений по шкале ТИМІ (70 и 126 случаев; отношение рисков 0,55; $p < 0,001$).

Еще более значимыми оказались отличия по частоте небольших кровотечений (1,1% в группе фондапаринукса и 3,2% в группе эноксапарина), соответственно и общая частота кровотечений при использовании фондапаринукса оказалась существенно ниже (3,3 и 7,3%; отношение рисков 0,44).

Таким образом, уменьшение частоты геморрагических осложнений при применении фондапаринукса в сравнении с эноксапарином отмечено для всех эпизодов кровотечений – фатальных, “больших” и малых. Последняя категория включала наблюдения, при которых из-за кровотечения больному переливали одну дозу эритроцитарной массы или отменяли используемые антикоагулянты.

Число больных с внутримозговыми гематомами в группе фондапаринукса и в группе эноксапарина было одинаковым (по 7 наблюдений), в то время как число больных, нуждавшихся в хирургическом вмешательстве по поводу кровотечения (41 и 77) или в гемотрансфузиях (164 и 287), было достоверно ($p < 0,001$) меньше при использовании фондапаринукса, как и частота фатальных кровотечений за весь период наблюдения (38 и 79 пациентов)

Среди пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин частота “больших” кровотечений составила 2,4% в группе фондапаринукса и 9,9% в группе эноксапарина ($p = 0,001$), у больных с клиренсом креатинина > 30 мл/мин – 2,2 и 4% ($p < 0,001$).

Не менее важен и тот факт, что различия между группами фондапаринукса и эноксапарина по частоте кровотечений не зависели от того, вводился ли до рандомизации НФГ: среди не получавших НФГ пациентов она составляла 2,0 и 4,0%, а у получавших НФГ – 3,0 и 5,0%.

Более высокая безопасность фондапаринукса сохранялась и при выполнении чрескожных коронарных вмешательств: частота “больших” кровотечений в течение 48 ч после процедуры была достоверно ниже в этой группе (1,6% по сравнению с 3,6%).

Различия между группами оставались значимыми и после введения поправки, когда при выполнении эндоваскулярных процедур больным, получавшим ранее фондапаринукс, стали вводить НФГ (1,4% по сравнению с 3,4%).

Таким образом, при лечении больных ОКС без подъема сегмента ST применение фондапаринукса в дозе 2,5 мг однократно в сутки является более безопасным, чем применение эноксапарина. Снижая частоту геморрагических осложнений, фондапаринукс в конечном итоге улучшает отдаленные результаты лечения.

Исследование OASIS-5 еще раз показало влияние кровотечений на результаты терапии больных ОКС без подъема сегмента ST. Независимо от схемы лечения среди пациентов с “большими” кровотечениями отмечался достоверно более высокий (в сравнении с пациентами без геморрагических осложнений) уровень смертности (13,2 и 2,8%), повторного инфаркта миокарда (11,9 и 3,6%), инсульта (3,5 и 0,7%) — как во время госпитализации, так и в течение 30 и 180 дней. У больных с малыми кровотечениями летальность тоже была выше, чем у пациентов без этих осложнений — 6,9 и 2,8%. Эта закономерность сохранялась и после исключения влияния других клинических факторов, связанных с кровотечениями.

При анализе результатов исследования OASIS-5 необходимо отметить еще один очень важный факт. Через 180 дней после начала лечения частота летальных исходов в группе больных, получавших фондапаринукс, оказалась достоверно ниже, чем в группе эноксапарина ($p = 0,05$). В абсолютных цифрах это отличие означало дополнительное предупреждение в процессе исследования 64 неблагоприятных исходов. При этом в группе больных, получавших фондапаринукс, умерло на 41 человека меньше после “больших” кровотечений и на 20 человек меньше после малых кровотечений, чем в группе пациентов, получавших эноксапарин. Таким образом, сниже-

ние летальности, отмеченное при лечении больных фондапаринуксом, было в значительной степени связано со снижением частоты кровотечений.

Эти результаты позволили обоснованно изменить общую концепцию лечения больных ОКС без подъема сегмента ST, когда в алгоритм выбора терапии вводится определение риска геморрагических осложнений. Снижение этого риска представляется одним из наиболее перспективных способов для улучшения результатов лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Список литературы

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. P. 1598–1660.
2. Cohen M., Diez J., Fry E. et al. Strategies for Optimizing Outcomes in the NSTEMI-ACS Patient: The CATH (Cardiac Catheterization and Antithrombotic Therapy in the Hospital) Clinical Consensus Panel Report // *The Journal of Invasive Cardiology.* 2006. V. 18. P. 617–639.
3. Rao S.V., O’Grady K., Pieper K.S. et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes // *Amer. J. Cardiol.* 2005. V. 96. P. 1200–1206.
4. Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S. et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2006. V. 114. P. 774–782.
5. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 1815–1823.
6. Rao S.V., Eikelboom J.W., Granger C.B. et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* 2007. V. 28. P. 1193–1204.
7. Eikelboom J.W., Anand S.S., Malmberg K. et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in unstable angina and non-Q-

- wave myocardial infarction: a meta-analysis // Lancet. 2000. V. 355. P. 1936–1942.
8. Macie C., Forbes L., Foster G.A. et al. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome // Chest. 2004. V. 125. P. 1616–1621.
9. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // JAMA. 2005. V. 294. P. 3108–3116.
10. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 1464–1476.

Книги Издательского дома “Атмосфера”



Амелина Е.Л. и др. Мукоцилиарная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского

В монографии суммированы современные представления о строении и функционировании мукоцилиарного клиренса, его нарушениях при различных заболеваниях органов дыхания, методах исследования; рассматриваются основные лекарственные и нелекарственные способы коррекции мукоцилиарного клиренса при бронхолегочной патологии. 128 с., ил.

Для врачей широкого профиля, терапевтов, пульмонологов, студентов медицинских вузов.



Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной

Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга.

Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.