

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

Осложнения острого инфаркта миокарда и антитромботической терапии у больных с анемией

Т.Ю. Калюта, Р.Е. Любезнов, О.В. Орликова, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Complications of acute myocardial infarction and antithrombotic therapy in patients with anemia

T.Yu. Kalyuta, R.E. Lyubeznov, O.V. Orlikova, Yu.G. Schwarz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Исследовать взаимосвязь анемии и развития осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ), в том числе проводимой при нем антитромботической терапии.

Материалы и методы. Проанализирован госпитальный этап болезни 146 больных ИМ. Средний возраст мужчин 59 лет (94 пациента), женщин 69 лет (52 пациентки). Все больные получали стандартную терапию аспирином, тромболитическую терапию (ТЛТ) и гепарин в течение 48 часов. Из исследования исключались пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями и кровотечениями в анамнезе. Учитывались: развитие реинфаркта, постинфарктной стенокардии, существенных осложнений антитромботической терапии; смертельный исход, его причина и время; некоторые другие параметры. Определялось количество эритроцитов и уровень гемоглобина в капиллярной крови. Для сравнения групп пациентов использовался многофакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Анемия была выявлена у 42 (28%) пациентов. У больных, умерших позднее 72 часов с момента поступления, уровень гемоглобина был достоверно ($p=0,0026$) ниже ($119,8 \pm 5,4$ г/л), чем у больных, умерших в первые дни пребывания в стационаре ($137,1 \pm 3,2$ г/л) или у выживших ($133,1 \pm 1,2$ г/л). У пациентов, умерших от кардиогенного шока, отмечался наиболее низкий средний уровень гемоглобина ($128,6 \pm 4,1$ г/л), по сравнению с больными, умершими от других причин ($135,3 \pm 5,7$ г/л). Случаи геморрагических осложнений ассоциировались с относительно низким количеством эритроцитов и гемоглобина ($3,89 \pm 0,12$ в/мкл и $124,09 \pm 3,72$ г/л соответственно) по отношению к другим пациентам ($4,17 \pm 0,06$ в/мкл и $134,25 \pm 1,22$ г/л соответственно).

Заключение. Сниженные уровни гемоглобина и эритроцитов могут служить факторами риска фатального кардиогенного шока, "поздней" госпитальной смерти при ОИМ и геморрагических осложнений антитромботической терапии.

Ключевые слова: Острый инфаркт миокарда, анемия, гемоглобин, тромболитическая терапия, геморрагические осложнения, кардиогенный шок.

Aim. This study evaluates the role of anemia in acute myocardial infarction as a predictor of serious adverse events, including complications of antithrombotic therapy.

Methods. Patients ($n=146$) admitted with acute myocardial infarction underwent clinical observation for 30 days. Mean age was $59 \pm 1,1$ years in male (95 patients), and $69 \pm 1,1$ years in women (51 patients). All received appropriate acute myocardial infarction treatment, including aspirin, streptokinase and heparin for at least 48 hours. Patients with underlying concomitant diseases or hemorrhage in anamnesis were excluded. Reinfarction, unstable angina, death, the reasons and time of their approach, essential complications of antithrombotic therapy and some others were considered as clinical endpoints. Hemoglobin level and number of red blood cells in capillary blood were measured at study entry. Groups of patients were compared by univariate and multivariate analysis.

Results. 26 deaths have occurred (17%). Hemorrhage occurred in 22 patients (13%). Anemia was identified in 42 (28%) patients. Death within 72 hours from the admission was associated with lower level of hemoglobin ($119,8 \pm 5,4$ g/L) than "earlier" death ($137,1 \pm 3,2$ g/L), or favourable outcome ($133,1 \pm 1,2$ g/L; $p = 0,0026$). In cases of fatal cardiogenic shock ($128,6 \pm 4,1$ g/L) hemoglobin was lower then in cases of cardiac tamponade or

© Коллектив авторов, 2003

г. Саратов, ул. М. Горького, 28, кв.23.

Шварц Юрий Григорьевич

Тел.: 27-10-53; E-mail: shwartz@forpost.ru

asystolic arrest ($135,3 \pm 5,7$ g/L). We didn't reveal any association between anemia and reinfarction and unstable angina. Hemorrhages were associated with relative reduction of number of erythrocytes and hemoglobin ($(3,89 \pm 0,12) \times 10^{12}$ cells per liter and $124,09 \pm 3,72$ g/L accordingly), in comparison with other patients ($(4,17 \pm 0,06) \times 10^{12}$ cells per liter and $134,25 \pm 1,22$ g/L).

Conclusion. This study demonstrates that low hemoglobin level in patients with acute myocardial infarction may be associated with fatal cardiogenic shock, "later" fatal outcome, and increased incidence of post-antithrombotic-therapy hemorrhage.

Key words: Acute myocardial infarction, anemia, haemoglobin, thrombolytic therapy, cardio-genic shock, hemorrhagic complications.

Введение

По данным ВОЗ анемией в мире в среднем страдают 18 % мужчин и 35% женщин, в развивающихся странах 26% и 47% соответственно, в странах Европы 12% и 64% соответственно [1, 2, 3]. Наиболее частой причиной анемии является дефицит железа [4, 5]. Частота скрытого дефицита железа в некоторых регионах России (Север, Восточная Сибирь, Северный Кавказ) достигает 50-60% [3, 6, 7]. По некоторым данным анемия имеет место у 40% женщин и у 23% мужчин старше 60 лет [8, 9], а железодефицитные состояния отмечаются у 30-40% пожилых людей [10]. Среди всех госпитализированных больных позднего возраста частота диагностики анемии достигает 50%, а среди амбулаторных пациентов 20% [11]. Поскольку среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), преобладают люди старших возрастных групп, то многие из них могут иметь сниженные уровни гемоглобина и эритроцитов. Анемия у таких больных, очевидно, является экстракардиальным фактором, усиливающим ишемию [12] и провоцирующим развитие сердечной недостаточности (СН) [10], что может иметь фатальный характер при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Немало работ посвящено нарушениям в системах гемостаза и микроциркуляции на фоне железодефицитной анемии, которые predispose к повышенной кровоточивости [13]. Опубликованные данные о распространенности анемии среди больных ИМ в России относятся к 60-м и 70-м годам прошлого столетия [14]. Публикации о состоянии сердечно-сосудистой системы у больных анемией единичны [12], а исследования, касающиеся изучения особенностей течения ИМ, развития его осложнений, а также риска смерти и риска возникновения кровотечений при тромболитической терапии (ТЛТ) у больных ИМ на фоне анемии практически отсутствуют. В этой связи

представляется актуальным изучение особенностей течения острого периода ИМ, в частности развития его осложнений, а также осложнений анти тромботической терапии у больных с признаками анемии.

Материалы и методы

В исследование были включены 138 больных, последовательно поступивших в первые 6 часов развития ИМ, сопровождающегося подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), в кардиологическое отделение Клинической больницы №3 СГМУ в 1999-2002 гг. Дополнительно проанализированы истории болезней 8 умерших пациентов с ИМ, получавших ТЛТ в 1997-1998 гг. Всего, изучены данные 146 пациентов, из которых 94 мужчины, средний возраст $59,6 \pm 1,1$ лет, 52 женщины, средний возраст $69,2 \pm 1,1$ года. Диагноз ИМ был подтвержден повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в два раза. В исследование включены только больные, у которых отсутствовали признаки других хронических заболеваний в стадии обострения, злокачественных новообразований, туберкулеза, кровотечений в анамнезе, противопоказания к применению тромболитических препаратов. Всем больным назначался аспирин, проводилась ТЛТ стрептокиназой в дозе 1500000 ЕД с последующей стандартной антикоагулянтной терапией путем внутривенной инфузии гепарина в течение 48 часов под контролем активированного частичного тромбопластинового времени [15]. Учитывались длительность анамнеза ИБС, наличие перенесенных ИМ, артериальной гипертензии (АГ). В стационаре фиксировались класс сердечной недостаточности по Killip T, et al. 1967 [16] при поступлении; рецидивы ИМ по стандартным критериям [15]; появление постинфарктной стенокардии; развитие летального исхода, его причину и время наступления; возникновение геморрагических осложнений. Все случаи явных геморрагических осложнений: геморрагические инсульты, желудочные кровотечения, гематурия, выраженные кровотечения из мест инъекций, требующие врачебного вмешательства, и др., были объединены в одну группу.

Умерших по сроку наступления летального исхода разделили на две группы: на умерших в первые 72 часа пребывания в стационаре и на умерших в поздние сроки. До начала ТЛТ проводился забор крови на гематологический анализ, по которому судили о содержании эритроцитов и гемоглобина; учитывались результаты еще 2 заборов крови в течение первых 3 суток нахождения в клинике. Результаты исследования крови после развития кровотечения в работе не использовались. При анализе

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

взаимосвязи показателей "красной" крови и ранних осложнений ИМ учитывались данные, полученные до начала лечения; в остальных случаях использовались результаты усреднения трех анализов, при этом принимали во внимание возможность сгущения крови в первые часы ИМ [17]. В соответствии с критериями ВОЗ анемия диагностировалась при гемоглобине ниже 120 г/л у женщин и ниже 130 г/л у мужчин и количестве эритроцитов менее 3,9 в 1 мкл.

Статистическая обработка данных проведена с использованием многофакторного дисперсионного анализа. В многомерной модели всегда учитывались пол и возраст. Для сравнения распространенности признаков применялся критерий χ^2 .

Результаты

Длительность анамнеза у больных ИБС составила в среднем 5 лет. ИМ в прошлом перенесли 43 больных. Повторный ИМ имел место у 15 больных, а эпизоды нестабильной стенокардии в период пребывания в стационаре у 54 (36,98%) больных.

Геморрагические осложнения наблюдались у 22 больных, из них: существенные кровотечения из мест инъекций отмечались у 5 (изолированные — у 4); кровохарканье и гематурия у 14 больных; легочное кровотечение у 1 больной на фоне кардиогенного шока; желудочно-кишечное кровотечение у 1 больного; геморрагические инсульты у 2 больных.

Из последовательно включенных в исследование умерли за время пребывания в стационаре 26 пациентов (17,80%). Из общего числа умерших (34): от кардиогенного шока умер 21 больной; от разрыва миокарда 5; от геморрагического инсульта 2; от ишемического 1; у 5 пациентов смерть наступила при явлениях быстро развившейся электромеханической диссо-

циации и асистолии, аутопсия в этих случаях не проводилась.

Анемией страдали 28 мужчин и 14 женщин. По основным исходным характеристикам больные с анемией не отличались от остальных пациентов (таблица 1). Среднее количество эритроцитов у женщин было ниже нормы ($3,99 \pm 0,12$ в/мкл), а гемоглобина ближе к нижней границе нормы ($125,3 \pm 1,6$ г/л). У мужчин содержание эритроцитов и гемоглобина находилось ближе к нижней границе нормы ($4,19 \pm 0,04$ в/мкл и $136,4 \pm 1,5$ г/л соответственно). 10 больных имели в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Уровни гемоглобина и эритроцитов у этих больных существенно не отличались. Показатели крови не зависели от наличия в анамнезе ИМ, АГ и сахарного диабета (СД). Степень левожелудочковой недостаточности по Killip T et al. при поступлении, развитие реинфаркта и ранней постинфарктной стенокардии не были связаны с анемией.

У больных, умерших после 72 часов пребывания в стационаре, гемоглобин при поступлении, до начала ТЛТ, был достоверно ($p = 0,0026$) ниже ($119,8 \pm 5,4$ г/л), чем у больных, умерших в первые часы пребывания в стационаре ($137,1 \pm 3,20$ г/л), или у оставшихся в живых ($133,1 \pm 1,2$ г/л). При этом сохранялись межполовые различия: женщины имели более низкие показатели, чем мужчины. При анализе причин смерти относительно низкий средний уровень гемоглобина зафиксирован у пациентов, умерших от кардиогенного шока ($128,6 \pm 4,1$ г/л), по сравнению с содержанием

Таблица 1
Основные исходные клинические характеристики пациентов в зависимости от наличия анемии

Показатель	Всего (n=146)	Анемии нет (n=104)	Анемия есть (n=42)	Достоверность различий
Женщины	51(34,9%)	37(35,6%)	14(33,3%)	> 0,05
Мужчины	95(65,1%)	67(64,4%)	28(66,7%)	> 0,05
Возраст	62,7 $\pm$ 0,9	63,2 $\pm$ 1,0	61,6 $\pm$ 1,6	> 0,05
Артериальная гипертензия	117(80,1%)	83(80,4%)	34(80,0%)	> 0,05
Сахарный диабет	14(9,6%)	8(7,7%)	6(14,3%)	> 0,05
Перенесенный инфаркт	47(32,2%)	28(26,2%)	19(45,2)	> 0,05
Killip III-IV	36(24,6%)	7(16,7%)	29(19,9%)	> 0,05
Холестерин, ммоль/л	5,8 $\pm$ 0,11	5,83 $\pm$ 0,1	5,73 $\pm$ 0,2	> 0,05

Таблица 2

Взаимосвязь уровня гемоглобина и количества эритроцитов у больных ОИМ и развития у них геморрагических осложнений антитромботической терапии

	Есть геморрагические осложнения			Нет геморрагических осложнений			Достоверность межгрупповых различий		
	Мужчины (n=11)	Женщины (n=11)	Всего (n=22)	Мужчины (n=83)	Женщины (n=41)	Всего (n=124)			
	1	2	3	4	5	6	1-4	2-5	3-6
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,95±0,16	3,83±0,18	3,89±0,12	4,23±0,05	4,05±0,16	4,17±0,06	<0,05	>0,05	<0,1
Гемоглобин г/л	127,39±6,03	120,8±4,44	124,09±3,72	137,75±1,46	126,97±1,72	134,25±1,22	<0,05	>0,05	<0,05

гемоглобина у больных, умерших от других причин ($135,3 \pm 5,7$ г/л). Количество эритроцитов и гемоглобина в крови при поступлении у пациентов, имевших впоследствии геморрагические осложнения, было достоверно снижено (таблица 2). Самое низкое количество эритроцитов и гемоглобина (ниже нормы) было у женщин, у которых возникли геморрагические осложнения ТЛТ, причем даже среднегрупповые значения этих показателей были ниже границы нормы. При этом исходное количество эритроцитов у женщин с и без геморрагических осложнений не отличалось, тогда как у мужчин различия были достоверными.

Обсуждение

В настоящем исследовании летальность была несколько выше, чем в аналогичных по составу и лечению больших зарубежных клинических испытаниях [18], что может быть связано с хорошо известным фактом достоверно большей смертности пациентов с ОИМ в российских клиниках [19], чем в клиниках "западных" стран. По остальным основным клиническим параметрам, в том числе по соотношению причин смерти, результаты этого исследования существенных особенностей не имели [20].

Относительно низкие средние уровни гемоглобина и эритроцитов у больных ИМ отражают общую тенденцию, касающуюся анемии среди лиц пожилого возраста [8,9,11]. Полученные средние величины гемоглобина и распространенность анемии достоверно не отличались от показателей, характерных для населения Саратовской области [9]. Используя полученные в работе результаты, нельзя однозначно судить об этиологии анемии. Известно, что у больных пожилого и старческого возраста в возникновении анемии принимает участие сочетание различных патогене-

тических и этиологических факторов [8,9,22]. У части больных развивается "железоперерапределительная" анемия, устойчивая к терапии препаратами железа [21], частота которой в пожилом и старческом возрастах по некоторым данным составляет 35-50% [8,9,11]. Нельзя не учитывать сведений о негативной роли перегрузки железом в развитии ИБС [23-36]. В этой связи вопросы о влиянии уровня железа в организме на течение ИМ и необходимости использования препаратов железа для быстрой коррекции анемии остаются открытыми. У большинства больных анемия была связана с дефицитом железа, если учитывать эпидемиологические данные [3,4,5,7]. Частоту анемии среди обследованных с ИМ можно считать весьма высокой; у многих пациентов уровень гемоглобина близок к нижней границе нормы. Если в первые часы в 25,8-54% случаев нефатального ИМ и у 80% больных с летальным исходом развивается эритроцитоз [17], то близкие к нижней границе нормы показатели гемоглобина и эритроцитов могут быть проявлением имевшейся до ИМ легкой анемии. Возможно, что у этих пациентов не было явной анемии, но имел место латентный дефицит железа, что служит причиной тканевой гипоксии [3,8,10] и вызывает компенсаторную гипердинамию кровообращения. Можно полагать, что при сниженном уровне эритроцитов и гемоглобина повышенный риск смерти после третьих суток пребывания в стационаре связан с работой сердечной мышцы в условиях перенапряжения компенсаторных механизмов [12,37-41]. В связи с уменьшением количества депонированной крови, низким общим периферическим сосудистым сопротивлением, развитием в микроциркуляторном русле сладж-феномена, ухудшающего микроциркуляцию в тканях [10,39-41], и возможным раз-

Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда

витием миокардиодистрофии со снижением сократительной функции сердца при железодефицитной анемии [10,12,37], у больных даже с легкой степенью данной патологии тяжелее протекает кардиогенный шок. Этим можно объяснить более низкое содержание гемоглобина у больных, умерших от кардиогенного шока. Несмотря на отсутствие полной ясности в этиологии анемии и возможных путях ее коррекции у больных ОИМ, следует отметить, что пониженные уровни гемоглобина и эритроцитов явно связаны с госпитальной летальностью при ОИМ. Это может иметь определенное значение для прогноза исхода заболевания.

Относительно низкое исходное количество эритроцитов и гемоглобина у пациентов с геморрагическими осложнениями, видимо, связано с нарушениями в системе гемостаза, характерными для анемии: изменением функции тромбоцитов, угнетением образования тромбоцитов в красном костном мозге, усилением фибринолитической активности, повышенным содержанием антитромбина-III, нарушением микроциркуляции [13,38] и снижением толерантности к кровопотере [38]. Поскольку анемия у тех, кто получает ТЛТ, встречается весьма часто, а тенденция к повышенной кровоточивости у этих больных, особенно у женщин, подтверждена клинически, следует думать об оптимизации антитромботической терапии в этих случаях. Польза от введения гепарина больным, получившим

стрептокиназу и аспирин, давно подвергается сомнению [15,42], при этом гепарин продолжают широко использовать на практике и в клинических испытаниях [15,16]. Очевидно, при наличии у больной даже легкой анемии целесообразно отказаться от рутинного введения гепарина после ТЛТ.

Предположения и выводы, сделанные в этой статье, вероятно касаются только больных, проживающих в средней полосе России, так как распространенность анемии и ее возможная связь с течением ОИМ в других регионах и странах могут существенно отличаться. Необходимы специальные проспективные исследования для уточнения прогностической роли анемии и путей ее коррекции при ОИМ.

Выводы

1. Среди больных острым инфарктом миокарда у большинства пациентов уровни гемоглобина и эритроцитов находятся ниже средних значений, а также достаточно часто диагностируется анемия.
2. Низкий уровень гемоглобина у больных инфарктом миокарда может служить прогностически неблагоприятным признаком "поздней" госпитальной летальности и фатального кардиогенного шока.
3. Низкие уровни эритроцитов и гемоглобина при поступлении в стационар у больных инфарктом миокарда ассоциируются с развитием геморрагических осложнений при антитромботической терапии.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила 27/11-2002