

А.Л.ВЁРТКИН, д.м.н., профессор, Ф.А.ВИЛКОВСКИЙ, д.м.н., профессор, А.С.СКОТНИКОВ, МГМСУ, Москва

Особенности течения, лечения и прогноза

ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКМ КРОВОТЕЧЕНИЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Назначение антикоагулянтов пациентам с острым коронарным синдромом снижает частоту развития инсультов и тромбоэмболий легочных артерий, возникновения повторных инфарктов и смертельных исходов, однако до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по режиму дозирования и срокам их применения. В статье представлены обзор литературы и результаты собственного исследования авторов по тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом, высоким риском развития кровотечения и железодефицитной анемией. Полученные результаты обосновывают целесообразность назначения низкомолекулярных гепаринов данным больным.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбообразование, анемия, кровотечение, антиагреганты, антикоагулянты, низкомолекулярные гепарины

Больные с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST) представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних данное заболевание может протекать весьма благоприятно, у других же — сопровождаться высокой смертностью, достигая в течение первого года почти 40% (D.H.Kim, 2003; T.Jernberg, 2004). В настоящее время основой лечения ОКСБПST является воздействие на внутрисосудистое тромбообразование с помощью антитромботических лекарственных средств (ВНОК, 2007; АСС/АНА, 2007). В связи с этим для лечения данной патологии часто назначают комбинацию антиагрегантов и антикоагулянтов. Доказано, что назначение антикоагулянтов пациентам с ОКСБПST снижает частоту развития инсультов и тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА), возникновения повторных инфарктов и смертельных исходов (S.MacMahon, R.Collins, 1988).

Однако у ряда пациентов с ОКСБПST повышен риск развития геморрагических осложнений, развитие которых ассоциируют с пожилым возрастом, женским полом и почечной недостаточностью (ESC, 2007). Факторами риска развития кровотечения, по данным шкалы CRUSADE, являются исходно низкий уровень гематокрита, снижение клиренса эндогенного креатинина, тахикардия, застойная сердечная недостаточность (ЗСН), сахарный диабет (СД), уровень систолического артериального давления (САД)

ниже 110 мм рт.ст. и выше 180 мм рт.ст., а также указания на предшествующие заболевания сосудов (R.G.Bach, A.Y.Chen, B.F.Gage, S.V.Rao, T.Y.Wang, M.T.Roe, E.D.Peterson, 2001).

Постгеморрагическая анемия, по данным N.Meneveau и F.Schiele (2008), встречается у 27% пациентов с ОКСБПST. Как правило, эти больные имеют тяжелую сопутствующую патологию, менее комплаентны, а уровень смертности у них в 4 раза превышает смертность пациентов с ОКСБПST без анемии.

В зависимости от особенностей клинического течения ОКСБПST и проводимой терапии существенно различается частота развития крупных кровотечений. Так, по данным регистра GRACE, она составляет 2—8%, но может быть значительно выше при более агрессивном подходе к ведению больных (A.Budaj, K.Flasinska, 2005).

В настоящее время большие или клинически значимые кровотечения являются наиболее распространенным внесердечным осложнением терапии больных ОКС, и ОКСБПST в частности [1]. По данным ряда рандомизированных клинических исследований, частота кровотечений у больных ОКС варьирует от 4% в исследовании E.Bovill и до 15% в рабо-

■ Основой лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) является воздействие на внутрисосудистое тромбообразование с помощью антитромботических лекарственных средств. При этом клинически значимые кровотечения являются наиболее распространенным внесердечным осложнением антитромботической терапии.

тах A.Rao [2, 3]. A.Gutierrez утверждает, что в зависимости от ряда факторов частота развития кровотечений на фоне лечения ОКСБПСТ находится в пределах от 1 до 10% [4, 5]. В зарубежной литературе, в связи с широкой распространенностью геморрагических осложнений терапии ОКС, используется термин «Внутрибольничная или нозокомиальная анемия (hospital-acquired anemia)». По мнению A.Salisbury, основанному на исследовании TRIUMPH (2010), риск смерти достоверно повышает даже незначительное кровотечение с развившейся умеренной постгеморрагической анемией, а рост смертности больных ОКС в течение года после госпитализации тесно связан с тяжелой постгеморрагической анемией [6].

Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (31,5%) и из места сосудистого доступа (23,8%) являются наиболее распространенными. Ишемия слизистой оболочки гастродуоденальной области снижает факторы ее защиты, вызывает относительную гиперацидность желудка, на фоне которой развивается острое эрозивно-язвенное поражение с последующим желудочно-кишечным кровотечением (N.A.Rockall, 1998). У 21% умерших от различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), в т.ч. у 10% больных с первичным и у 54% — с повторным инфарктом миокарда, выявляют фатальные желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) из эрозий или язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (А.Л.Вёрткин, 2010). На практике эти кровотечения часто не диагностируются, т.к. могут протекать субклинически,

не приводя к существенным гемодинамическим нарушениям [7].

Частота забрюшинных кровотечений составляет 6,0%, а мочеполовых — 4,8%. В большинстве случаев кровотечение имеет одну локализацию (90,5%). У больных ОКС с кровотечениями смертность в стационаре значительно выше, чем у пациентов без кровотечений (18,6% против 5,1%, $p < 0,001$). Причиной развития кровотечения обычно является внезапное ухудшение или прогрессирующее падение систолической функции сердца при обострении или декомпенсации хронических форм ИБС (A.Oler, M.A.Whooley, J.Oler, D.Grady, 1996). Таким образом, развитие кровотечений связано с высоким уровнем смертности, а сами геморрагические осложнения являются независимым предиктором смерти больных ОКС [8].

В 2005—2006 гг. при проведении исследований PURSUIT и PARAGON, включивших в себя 15454 больных ОКС, S.Rao и его соавторы обнаружили, что частота тяжелых кровотечений по критериям GUSTO составляет 1,2%, а по шкале TIMI — 8,2% [9]. После появления данных шкал оценки тяжести состоявшегося кровотечения ученые смогли выявить взаимосвязь тяжести кровотечения с близким и отдаленным риском смерти и развития нефатальных неблагоприятных событий, таких как инфаркт миокарда и инфаркт головного мозга у больных ОКСБПСТ.

По данным S.Rao, общий риск смерти при развитии легкого (GUSTO) кровотечения в течение 30 дней после перенесенного ОКС увеличивается на 1,6%, умеренного кровотечения — на 2,7%, а тяжелого — на 10,6%. Через полгода после ОКС легкое кровотечение увеличивает общий риск смерти на 1,4%, умеренное — на 2,1%, а тяжелое — на 7,5% [10]. Эти выводы подтвердил J.Eikelboom при проведении рандомизированных исследований OASIS, OASIS-2 и CURE, в которых участвовали 34146 пациентов. В первые 30 дней умерло в 5 раз больше больных с перенесенными во время ОКС кровотечениями по сравнению с больными без состоявшихся кровотечений (12,8% против 2,5%, $p < 0,0009$).

Мочегонные препараты, вазопрессоры, тромболитические средства, блокаторы гликопротеиновых II β /III α рецепторов тромбоцитов и нефракционированный гепарин являются препаратами, увеличивающими риск развития кровотечения. При проведении тромболитической терапии частота значимых кровотечений увеличивается на 3,6%, при применении блокаторов гликопротеиновых II β /III α рецепторов тромбоцитов — на 6,5%, а при их совместном назначении — на 7,6%. При этом назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) связано с меньшим риском кровотечений [11].

Кровотечение на фоне антитромботической терапии ОКСБПСТ связано с нефатальными неблагоприятными событиями, такими как инсульт и тромбоз стента. В исследовании OASIS (2005) J.Eikelboom и соавт. выявили связь крупных кровотечений с высоким риском повторных ишемических событий. Каждый пятый пациент, перенесший крупное кровотечение, в течение первых 30 дней либо умер, либо перенес повторный инфаркт миокарда или инсульт. Через 30 дней в контрольной группе больных смерть или нефатальные неблагоприятные события были отмечены только у каждого двадцатого [12]. Таким образом, остается предметом дискуссий вопрос о необходимости назначения антикоагулянтов пациентам с ОКСБПСТ, анемией и высоким риском кровотечения, а также выбор их групп и доз. Около половины данных пациентов получают неадекватную дозу антикоагулянтов, а в остальных случаях терапию ан-

■ Мочегонные препараты, вазопрессоры, тромболитические средства, блокаторы гликопротеиновых II β /III α рецепторов тромбоцитов и нефракционированный гепарин являются препаратами, увеличивающими риск развития кровотечения у больных с ОКС. Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) уменьшает риск кровотечений.

Таблица 1. Шкала оценки риска развития кровотечения CRUSADE

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит, %	<31	9
	31—33,9	7
	34—36,9	3
	37—39,9	2
	≥40	0
Клиренс креатинина, мл/мин/1,7 м ²	≤15	39
	>15—30	35
	>30—60	28
	>60—90	17
	>90—120	7
	>120	0
Частота сердечных сокращений, уд/мин	≤70	0
	71—80	1
	81—90	3
	91—100	6
	101—110	8
	111—120	10
	≥121	11
Пол	мужской	0
	женский	8
Признаки застойной СН	нет	0
	да	7
Предшествующее заболевание сосудов	нет	0
	да	6
Наличие сахарного диабета	да	6
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	≤90	10
	91—100	8
	101—120	5
	121—180	1
	181—200	3
	≥201	5

тикоагулянтами вообще не проводят (M.Nancy, A.LaPointe, D.Pharm, 2007, K.P.Alexander, 2005) [13].

Аргументами против проведения антикоагулянтной терапии при ОКСБПСТ у пациентов с анемией являются результаты исследования FRAXIS (1999) и наблюдения S.Anand и K.Malmberg (2000), в которых отмечено увеличение частоты крупных кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии. S.Husted и L.Wallentin (2002) в своих исследованиях показали, что в отдельных случаях длительное использование более низкой дозы НМГ предотвращает рецидивы заболевания в ближайшие 1—1,5 месяца и не вызывает геморрагических осложнений [14].

Низкомолекулярные гепарины далтепарин натрия (Фрагмин) и надропарин кальция (Фраксипарин) обладают следующими преимуществами по

сравнению с нефракционированным гепарином: имеют большую продолжительность действия и более предсказуемый антикоагулянтный эффект, вводятся подкожно в фиксированной дозе, не требуя лабораторного контроля. Исследования FRIC и FRAXIS показали, что применение далтепарина и Фраксипарина в течение более 5 суток не приводит к дополнительному снижению частоты «коронарных событий», но увеличивает риск развития кровотечений. Однако результаты, полученные в исследованиях TIMI 11B и FRISC II, позволяют предполагать, что увеличение длительности гепаринотерапии может оказаться полезным для пациентов, готовящихся к операции реваскуляризации миокарда [15]. Слабое действие НМГ в отношении фактора IIa определяет значительно меньшую частоту развития геморрагических осложнений по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ), а отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле, за исключением случаев почечной недостаточности и выраженного ожирения, объясняет антикоагулянтный эффект, обусловленный 90—100%-ной биодоступностью при подкожном введении и низким связыванием с белками плазмы (B.Lagerqvist, E.Diderholm, 2000) [16].

Анамнестические указания на иммунную гепарин-индуцированную тромбоцитопению, активное кровотечение, выраженные нарушения со стороны свертывающей системы крови, септический эндокардит, недавние травмы или оперативные вмешательства на центральной нервной системе (ЦНС), органах зрения, слуха, а также повышенная чувствительность к низкомолекулярным гепаринам и/или к гепарину являются абсолютными противопоказаниями к назначению НМГ.

Таким образом, остается актуальной проблема оказания неотложной помощи пациентам с ОКСБПСТ, высоким риском кровотечения и железодефицитной анемией.

В настоящее время не решен вопрос соотношения пользы от применения антитромботических средств (в т.ч. НМГ) и связанного с подобной терапией риска развития геморрагических осложнений и отсутствуют четкие рекомендации по поводу режимов дозирования и сроков применения антитромботической терапии.

Для установления баланса между безопасностью и эффективностью лечения ОКСБПСТ необходимо предотвращение кровотечения. На материале проводившегося в США регистра ОКС была создана шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных ОКСБПСТ (CRUSADE) [17], подтвержденная на 89 000 пациентах (табл. 1).

В шкале CRUSADE с конкретным значениям фактора (предиктора кровотечения) соотнесено определенное число баллов, суммирование которых дает оценку, позволяющую отнести состояние больного к

Таблица 2. Интерпретация баллов шкалы CRUSADE

Степень риска	Баллы	Вероятность крупного кровотечения, %
Очень низкий	1—20	3,1
Низкий	21—30	5,5
Умеренный	31—40	8,6
Высокий	41—50	11,9
Очень высокий	51—96	19,5

Таблица 4. Частота назначения антикоагулянтов больным ОКСБПСТ

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%

одной из категорий риска кровотечения [145]. Категории риска развития крупного кровотечения у пациента с ОКСБПСТ во время госпитализации представлены в *таблице 2*.

Шкала оценки риска геморрагических осложнений CRUSADE доступна в режиме on-line в сети Интернет по адресу: www.crusadebleedingscore.org.

■ Около половины пациентов с ОКС, анемией и высоким риском кровотечения получают неадекватную дозу антикоагулянтов, а в остальных случаях терапию антикоагулянтами вообще не проводят.

Основной целью нашего исследования было разработать тактику ведения пациентов с ОКСБПСТ, высоким риском развития кровотечения и железодефицитной анемией.

Результаты проведенного скрининга пациентов показали, что из 2473 больных ОКСБПСТ у 1595 (64,5%) из них были снижены уровень

гемоглобина (Hb) и количество эритроцитов. При этом у 1482 больных (92,9%) цветовой показатель был меньше единицы, что свидетельствовало о гипохромной анемии, у 98 пациентов (6,2%) анемия была гиперхромная, а у 15 больных (0,9%) — нормохромная. Тяжесть гипохромной анемии различалась: у 758 человек (51,1%) была выявлена легкая анемия ($90 \text{ г/л} < \text{Hb} < 120 \text{ г/л}$), у 537 больных (36,2%) — средней степени ($70 \text{ г/л} < \text{Hb} < 90 \text{ г/л}$), а у 187 пациентов

Таблица 3. Частота назначения препаратов Fe больным ОКСБПСТ с 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 5. Используемые антикоагулянты и препараты железа

Групповая принадлежность	Частота назначения, абс.	Частота назначения, %
НФГ	819	88,2%
НМГ	84	9,1%
Непрямые антикоагулянты	27	2,7%
Препараты солей 2-валентного железа	662	92,3%
Препараты солей 3-валентного железа	55	7,7%

Таблица 6. Частота развития инфаркта миокарда у больных ОКСБПСТ в зависимости от наличия и тяжести гипохромной анемии

Уровень гемоглобина, г/л	Количество больных ОКСБПСТ, абс.	Частота развития инфаркта миокарда, абс. (%)
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%)

(12,7%) — тяжелая ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$). У 274 (18,5%) из 1482 больных причиной гипохромной анемии была хроническая почечная недостаточность, развившаяся вследствие поражения почек у больных с многолетней гипертонической болезнью, генерализованным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа. У 157 больных (10,6%) анамнестически или в ходе дальнейшего обследования были выявлены злокачественные новообразования различных локализаций, которые и привели к снижению уровня гемоглобина. В 585 историях болезни (39,5%) присутст-

вовали анамнестические указания на кровотечения, способные вызвать постгеморрагическую анемию.

Из всех пациентов с верифицированной постгеморрагической анемией у 147 больных (25,1%) в течение последнего месяца имело место клинически значимое кровотечение, из них у 121 пациента (82,3%) — желудочно-кишечное. В остальных 438 случаях (74,9%) была выявлена хроническая железодефицитная анемия, причиной которой у 325 человек (74,1%) была скрытая хроническая кровопотеря из эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а у 113 больных (25,9%) — другие хронические кровотечения: носовые — 39 (34,5%), маточные — 46 (40,7%), гематурия — 28 (24,8%). Установить генез гипохромной анемии не удалось у 466 пациентов (31,4%). Из 1482 больных ОКСБПСТ и гипохромной анемией препараты железа в стационаре получали только 717 больных (48,4%), а в первый день заболевания в отделении кардиореанимации — лишь 348 пациентов (23,5%). Частота применения препаратов 2-валентного железа зависела от тяжести анемии (табл. 3).

■ Риск развития инфаркта миокарда у больных с ОКСБПСТ пропорционален степени снижения уровня гемоглобина, и пациенты с гипохромной анемией тяжелой степени имеют наибольшую вероятность его развития.

Как видно из представленных в *таблице* данных, больным с легкой и средней степенью гипохромной анемии, несмотря на тяжесть состояния, связанную с острой коронарной патологией, коррекцию дефицита железа в стационаре проводили крайне редко. Низкий уровень Hb врачи расценивали как предиктор

высокого риска развития кровотечения и противопоказание к назначению антикоагулянтов даже в малых дозах. При этом ни у одного больного не оценивали риск развития кровотечения по шкале CRUSADE. Так, из 1482 пациентов с ОКСБПСТ и гипохромной

анемией антикоагулянты в стационаре были назначены только 928 больным (62,6%), в то время как 878 больным ОКСБПСТ без анемии — в 852 случаях (97,1%). Частота назначения антитромботической терапии пациентам с гипохромной анемией средней и тяжелой степени (n=222) составила 30,7% (табл. 4).

Антитромбоцитарная терапия была назначена 1173 больным с гипохромной анемией (79,1%), при этом в 69,2% случаев (n=812) использовалась ацетилсалициловая кислота, в 19,6% — (n=230) клопи-

XII Всероссийский научно-образовательный форум

Кардиология



Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

2011

15–17 февраля
Москва,
Гостиница «Рэдиссон-Славянская»





М+В МЕДИ Экспо

Тел./факс: +7 (495) 721 88 66
e-mail: expo@medexpo.ru;

www.medexpo.ru
www.cardiology-congress.ru

Таблица 7. 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=128)	12 (25,5%)	23 (32,4%)	52 (49,1%)	41 (42,3%)*
	87 (38,8%)*			
	*p>0,05			
Аритмический шок (n=89)	16 (34,1%)	19 (26,8%)	43 (40,6%)	11 (11,3%)*
	78 (34,8%)*			
	*p<0,05			
Наружный разрыв сердца (n=17)	4 (8,5%)	3 (4,2%)	7 (6,6%)	3 (3,1%)*
	14 (6,3%)*			
	*p>0,05			
Фатальная ТЭЛА (n=65)	11 (23,4%)	19 (26,8%)	27 (25,5%)	8 (8,2%)*
	57 (25,5%)*			
	*p<0,05			
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (n=139)	15 (31,9%)	41 (57,7%)	72 (67,9%)	11 (11,3%)*
	128 (57,1%)*			
	*p<0,05			
ТЭ ветвей легочной артерии (n=88)	6 (34,1%)	27 (38,1%)	46 (43,4%)	9 (14,5%)*
	79 (35,3%)*			
	*p<0,05			
Кровотечения различной локализации (n=94)	12 (25,5%)	19 (26,8%)	59 (55,7%)	4 (6,5%)*
	90 (40,2%)*			
	*p<0,05			

догрел, а в 11,2% случаев (n=131) применяли двойную антитромбоцитарную терапию в виде их комбинации. Таким образом, в группе пациентов с ОКСБПСТ и снижением уровня Hb, ассоциированным с плохим прогнозом и большой вероятностью развития неблагоприятных событий в ближайшее время, треть пациентов не получает антикоагулянты, а каждый пятый — антиагреганты, что согласуется с литературными данными. Спектр назначения больным ОКСБПСТ и анемией препаратов железа и антикоагулянтов представлен в таблице 5.

Наиболее часто назначали нефракционированный гепарин, в то время как низкомолекулярные гепарины использовали лишь в 9,1% случаев. В завершении первой части исследования были сопоставлены тяжесть клинического течения ОКСБПСТ, уровень Hb и частота развития инфаркта миокарда (табл. 6).

Общая частота развития инфаркта миокарда в группе пациентов с ОКСБПСТ и гипохромной анемией составила 89,3% (n=1323), а в группе пациентов с ОКСБПСТ и нормальным уровнем Hb — 78,4% (n=688). Это свидетельствует о том, что риск развития инфаркта миокарда у больных ОКСБПСТ пропорционален степени снижения уровня гемоглобина и пациенты с гипохромной анемией тяжелой степени имеют наибольшую вероятность его развития (p<0,05).

Во второй этап исследования вошли 326 больных, поступивших в крупный многопрофильный стационар Москвы с направительным диагнозом СМП «ОКС без подъема сегмента ST» и умерших в отделениях кардиореанимации и неотложной кардиологии, с подтвержденным на секции диагнозом инфаркта миокарда. Средний возраст пациентов составил 61,3±11,6 лет. При анализе историй болезни из 326 умерших пациентов у 229 человек (70,2%) при жизни было выявлено снижение концентрации гемоглобина, из них у 224 больных (97,8%) — гипохромная анемия. У 47 человек (20,9%) была выявлена анемия легкой степени, у 71 пациента (31,7%) — средней степени, а у 106 больных — тяжелой степени (47,4%).

У 224 больных при патологоанатомическом исследовании были выявлены косвенные признаки малокровия, однако точную причину возникновения гипохромной анемии морфологи смогли выявить

У пациентов с ОКСБПСТ и гипохромной анемией, которым не проводили антитромботическую терапию в стационаре, достоверно чаще встречались тромботические осложнения, однако у данной категории больных была достоверно выше и частота развития геморрагических осложнений.

только в 192 случаях (85,7%). У 27 (12,1%) из 224 больных при аутопсии был обнаружен нефроангиосклероз (первично-сморщенная почка). У 16 больных (7,1%) — выявлены злокачественные новообразования: рак желудка — у 2, рак кишечника — у 2, рак матки и придатков — у 4, рак предстательной железы — у 3, рак мочевого пузыря — у 3, периферический рак легкого — у 1, рак молочной железы — у 1 пациента. В 32 случаях (14,3%) врач-патологоанатом не обнаружил субстрат для развития гипохромной анемии. Из 224 пациентов с гипохромной анемией у 149 (66,5%) были выявлены признаки состоявшегося кровотечения: острого — у 94 (63,1%) и причины для хронической скрытой кровопотери у 55 больных (36,9%).

В 73 (77,6%) из 94 случаев гипохромная постгеморрагическая анемия была обусловлена состоявшимся кровотечением из эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Источником острой кровопотери в 16 других случаях (17,1%) являлась хроническая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, а у 5 больных (5,3%) — эрозивное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря с развитием гематурии. Обнаружение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта или других локализаций без признаков состоявшегося кровотечения свидетельствовало в пользу скрытой хронической кровопотери с развитием железодефицитной анемии ($n=55$). В зависимости от наличия и степени тяжести гипохромной анемии у больных ОКСБПСТ различалась частота развития осложнений (табл. 7).

Таким образом, у пациентов с ОКСБПСТ и гипохромной анемией тромботические и геморрагические осложнения встречались достоверно чаще.

У умерших 326 пациентов в зависимости от тяжести гипохромной анемии различалась и частота на-

Таблица 8. Осложнения при ОКСБПСТ в зависимости от фармакотерапии, проводимой в стационаре

Осложнения	ОКС + анемия + антикоагулянты ($n=101$)	ОКС + анемия без антикоагулянтов ($n=123$)	ОКС без анемии + антикоагулянты ($n=93$)
Кардиогенный шок ($n=125$)	29 (28,7%)*	58 (47,2%)*	38 (40,9%)
	* $p<0,05$		
Аритмический шок ($n=89$)	33 (32,7%)*	45 (36,6%)*	11 (31,1%)
	* $p>0,05$		
Наружный разрыв сердца ($n=16$)	6 (5,9%)*	8 (6,5%)*	2 (2,2%)
	* $p>0,05$		
Фатальная ТЭЛА ($n=65$)	11 (10,9%)*	36 (29,3%)*	8 (8,6%)
	* $p<0,05$		
Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ ($n=139$)	56 (55,4%)*	72 (58,5%)*	11 (11,8%)
	* $p>0,05$		
ТЭ ветвей легочной артерии ($n=88$)	18 (17,8%)*	61 (49,6%)*	9 (9,7%)
	* $p<0,05$		
Кровотечения ($n=94$)	52 (51,5%)*	48 (39,1%)*	4 (4,3%)
	* $p<0,05$		

Таблица 9. Окончательные клинические диагнозы больных ОКСБПСТ

Окончательный диагноз	ОКСБПСТ + анемия (группа «А») $n=37$	ОКСБПСТ + анемия (группа «В») $n=46$	p
Инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q	2 (5,4%)	9 (19,6%)	$<0,05$
Инфаркт миокарда без патологического зубца Q	19 (51,4%)	32 (69,6%)	$<0,05$
Нестабильная стенокардия	16 (43,2%)	5 (10,9%)	$<0,05$

значения врачами антикоагулянтов. Так, анти тромботические препараты в группе пациентов с гипохромной анемией ($n=224$) были назначены в 101 случае (45,1%), а в группе пациентов с нормальным уровнем гемоглобина ($n=97$) — в 93 случаях (95,2%).

Частота развития вышеуказанных осложнений также различалась в зависимости от наличия анти тромботических препаратов в составе комплексной фармакотерапии, проводимой в стационаре (табл. 8).

Таким образом, у пациентов с ОКСБПСТ и гипохромной анемией, которым не проводили анти тромботическую терапию в стационаре, достоверно чаще встречались тромботические осложнения, однако у данной категории больных была достоверно выше и частота развития геморрагических осложнений.

Таблица 10. Динамика показателей свертывающей системы и обмена железа

Критерии		ОКСБПСТ + анемия (груп- па «А») n=35	ОКСБПСТ + анемия (груп- па «В») n=40	p
Протромбин, %	Исходно	157±9,2	153±8,6	<0,05
	5 дней	113±7,1	137±5,9	
	15 дней	98±3,8	124±4,2	
Тромбоциты, г/л	Исходно	302±34,7	291±29,8	>0,05
	5 дней	287±22,1	278±27,1	
	15 дней	281±15,4	270±17,5	
АЧТВ, сек.	Исходно	20±2,2	21±1,9	<0,05
	5 дней	32±1,8	27±1,4	
	15 дней	37±1,1	29±0,8	
Фибриноген, г/л	Исходно	5,8±1,1	5,6±1,5	<0,05
	5 дней	4,3±0,9	5,2±1,1	
	15 дней	3,7±0,4	4,7±0,8	
РФМК, мг%	Исходно	9,2±1,2	8,7±1,3	<0,05
	5 дней	6,1±1,0	7,9±1,3	
	15 дней	3,9±0,8	6,6±0,9	
Гемоглобин, г/л	Исходно	92,1±15,4	89,4±17,5	>0,05
	15 дней	117,4±5,7	115,1±9,7	
Гематокрит, %	Исходно	29,7±1,9	28,9±1,8	>0,05
	15 дней	36,6±2,1	35,1±2,3	
Ферритин, мкг/л	Исходно	14,2±3,1	13,7±2,6	>0,05
	15 дней	79,9±7,3	75,1±5,9	
Трансферрин, г/л	Исходно	6,2±2,1	6,1±1,5	>0,05
	15 дней	3,7±0,7	3,9±0,8	
Сывороточное железо, мкмоль/л	Исходно	5,8±1,1	5,6±0,9	>0,05
	15 дней	20,4±1,8	21,3±1,3	
ЛЖСС, мкмоль/л	Исходно	74±10,1	78±9,6	>0,05
	15 дней	32±6,5	34±4,9	

Заключительный этап исследования заключался в изучении эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии далтепарином натрия (Фрагмином) и надропарином кальция (Фраксипарином) у 83 пациентов с ОКСБПСТ, железодефицитной анемией, высоким риском развития кровотечения и высоким риском развития неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда).

В 100% случаев независимо от степени снижения Hb и тяжести железодефицитной анемии в составе комплексной фармакотерапии ОКСБПСТ проводили коррекцию дефицита железа. Были получены положительные результаты в отношении конечных точек, которыми являлись развитие кровотечения, инфаркт миокарда и смерть от любых причин. В группе назначения антикоагулянтов (группа «А») было зарегистрировано 2 случая развития инфаркта миокарда с патологическим зубцом Q. Остальные 35 больных своевременно закончили антитромботическое лечение на пятый день пребывания в кардиореанимации. В контрольной группе («В») инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q сформировался у 9 больных.

Инфаркт миокарда без патологического зубца Q в группе «А» развился в 19 случаях, в то время как в группе «В» ОКСБПСТ привел к развитию инфаркта миокарда без патологического зубца Q у 32 пациентов (табл. 9). Ни одного случая кровотечения на фоне терапии далтепарином натрия (Фрагмином) и надропарином кальция (Фраксипарином) зарегистрировано не было.

В течение 10 дней после отмены НМГ 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, а в группе «В» умерло три пациента. За последующие 10 дней стационарного лечения в группе «А» умерло два человека, а в контрольной группе «В» — трое больных.

Таким образом, общая летальность в группе «А» составила 8,1%, а в группе «В» — 13,1% ($p < 0,05$). Сводные данные о динамике показателей свертывающей системы и обмена железа у исследуемых пациентов представлены в *таблице 10*.

Таким образом, анализируя результаты проведенного нами исследования, можно сделать следующие выводы.

Во-первых, высокая частота тромботических и геморрагических осложнений у пациентов с ОКСБПСТ является основанием для обязательного определения степени риска развития неблагоприятных событий в ближайшее время (шкала TIMI), что влияет на решение вопроса о назначении НМГ данным больным. При выявлении высокой вероятности развития неблагоприятных событий в ближайшее время (>4 баллов по шкале TIMI) показан надропарин кальция (Фраксипарин), а при наличии высокого риска развития кровотечения (от 41 до 50 баллов по шкале CRUSADE) у пациентов с ОКСБПСТ необходимо продолжить терапию НМГ далтепарином натрия (Фрагмином).

Во-вторых, высокая частота встречаемости железодефицитной анемии у пациентов с ОКСБПСТ свидетельствует о необходимости 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.

В-третьих, негативное влияние железодефицитной анемии, в т.ч. ее легкой степени, на тяжесть течения и прогноз ОКСБПСТ подтверждает целесообразность одновременной коррекции дефицита железа препаратом его 2-валентной соли в течение всего времени стационарного лечения (общая продолжительность курса не менее 4 недель).

В-четвертых, у пациентов с ОКСБПСТ, железодефицитной анемией и высоким риском развития кровотечения (от 41 до 50 баллов по шкале CRUSADE) прогноз улучшает терапия далтепарином натрия начиная с дозы 5 МЕ/кг внутривенно болюсно с последующим внутривенным введением 60 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 5 суток.



ЛИТЕРАТУРА

- Madan M., Blankenship J.C., Berkowitz S.D. Bleeding complications with platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists. // Curr Opin Hematol. 1999;6: 334—341.
- Bovill E.G., Terrin M.L., Stump D.C., et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. // Ann Intern Med. 1991; 115: 256—265.
- Rao A.K., Pratt C., Berke A., et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial — phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. // J Am Coll Cardiol. 1988;11: 1—11.
- Gutiérrez A., Rao S.V. Incidence, outcomes, and management of bleeding in non-ST-elevation acute coronary syndromes. // Cleve Clin J Med. 2010 Jun;77(6): 369—79.
- Yang X., Alexander K.P., Chen A.Y., et al., 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.
- A.Salisbury, K.Alexander, K.Reid, F.Masoudi, S.Rathore, T.Wang, R.Bach. Incidence, Correlates, and Outcomes of Acute, Hospital-Acquired Anemia in Patients With Acute Myocardial Infarction. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes (2010) 3(4): 337—346.
- Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом. // Лечащий врач. — 2006, — №1, — С. 66—70.
- Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P., Klein W., Lopez-Sendon J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). // Eur Heart J. 2003 Oct;24(20):1815—23.
- Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S., et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. // J Am Coll Cardiol 2006; 47: 809—816.
- Rao S.V., O'Grady K., Pieper K.S., et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. // Am J Cardiol 2005; 96: 1200—1206.
- Tcheng J.E. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. // Am Heart J. 2000;139: S38—S45.
- Eikelboom J.W., Mehta S.R., Anand S.S., Xie C., Fox K.A., Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. // Circulation 2006; 114: 774—782.
- Alexander K.P., Peterson E.D. Minimizing the risks of anti-coagulants and platelet inhibitors. // Circulation. 2010 May 4;121(17):1960—70.
- Husted S. Evidence-based prescribing and adherence to antiplatelet therapy—how much difference do they make to patients with atherothrombosis? // Int J Cardiol. 2009 May 15;134(2): 150—9.
- Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. // Lancet. 1996 Mar 2;347(9001): 561—8.
- Lagerqvist B., Kontny F., et al. 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. Sep. 16, 2006; 368: 998—1004.
- Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Newby L.K., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Pollack C.V. Jr, Peterson E.D., Alexander K.P. 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 Apr 14;119(14): 1873—82.