

Роль кровотечений при остром коронарном синдроме без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ

И.С. Явелов

Москва

Основой лечения обострений ишемической (коронарной) болезни сердца (КБС), связанного с разрывом атеросклеротической бляшки, является воздействие на тромбообразование внутри сосуда с помощью антитромботических лекарственных средств [1, 2]. При этом избирательно повлиять на участок коронарной артерии, ответственный за возникновения обострения заболевания, не представляется возможным. Подавление же отдельных звеньев процесса тромбообразования в организме в целом приводит к повышению риска кровотечений.

Поэтому врач, который лечит больного с обострением КБС, должен решать, насколько ожидаемая польза от применения антитромботических препаратов перевешивает риск кровотечений у конкретного больного и соответственно насколько в каждом конкретном случае такое лечение оправдано. До недавнего времени основное внимание было сосредоточено на эффективности (пользе) антитромботического лечения, которая достаточно хорошо документирована у различных категорий больных с обострением КБС. Вместе с тем оказалось, что появление даже не очень тяжёлых кровотечений в ранние сроки обострения КБС сопряжено с ухудшением прогноза заболевания, причём это неблагоприятное воздействие может быть сопоставимо по величине с пользой, ожидаемой от применения антитромботических средств. Далее будут рассмотрены факты, полученные при остром коронарном синдроме без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПСТ).

Частота крупных кровотечений при ОКСБПСТ существенно различается в зависимости от особенностей контингентов обследованных больных и проводимой терапии. По данным крупных регистров GRACE и CRUSADE она составляет 2–8 %, но может быть и заметно выше при более агрессивном (инвазивном) подходе к ведению больных [3–6]. Факторы риска крупных кровотечений, выделенные при анализе регистра GRACE,

представлены в таблице. При этом наряду с возрастом, полом, величиной артериального давления и особенностями лечения важнейшую роль играет нарушение функции почек. Отмечено, что риск кровотечения возрастает по экспоненте, начиная со значений клиренса креатинина менее 60 мл/мин [1, 7]. Очевидно, у таких больных особенно важно избегать передозировки лекарственных средств, которые выводятся почками (прежде всего низкомолекулярных гепаринов и блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов). Вместе с тем, оказалось, что в широкой врачебной практике использование слишком высоких доз гепарина и/или блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов – достаточно частое событие (до 15 % случаев) [8]. Причём, подобные ошибки наиболее часто совершаются именно у больных с высоким риском кровотечений (у женщин, пожилых, при почечной недостаточности, низком весе, сахарном диабете). К факторам риска кровотечений относят также исходно низкий уровень гемоглобина и гематокрита, применение слишком высоких доз антитромботических лекарственных средств и более продолжительное их использование, а также лечение сочетанием нескольких антитромботических препаратов [1, 8, 9]. Кроме того, о повышенном риске кровотечений сообщалось у лиц азиатской расы, при катетеризации сердца и операции коронарного шунтирования в стационаре, а также при использовании феморального доступа при чрескожных манипуляциях на коронарных артериях вместо доступа радиального [10–12]. Наконец, следует учитывать особенности применения отдельных препаратов. Так, при использовании эноксапарина нежелателен переход на НФГ и наоборот [1, 2].

Согласно результатам регистра GRACE, возникновение крупных кровотечений сопряжено с достоверным увеличением риска смерти в стационаре на 64 % [4]. Мета-анализ данных клинических исследований и регистров, включавших в совокупности более 30 тыс. больных, показал, что крупное кровотечение сопряжено с четырёхкратным увеличением риска смерти, пятикратным увеличением риска инфаркта миокарда и трёхкратным увеличением риска инсульта в ближайшие 30 суток [3–5, 12]. При этом частота неблагоприятных исходов в отдаленные сроки заболевания зависит от тяжести кровотечения. Так, по данным мета-анализа четырёх крупных исследований антитромботических препаратов при ОКСБПСТ (GUSTO IIb, PARAGON A, PARAGON B и PURSUIT), включавших в совокупности 26 452 человек, у больных с зарегистрированными эпизодами кровотечений, риск смерти в ближайший месяц, рассчитанный с учётом наличия других факторов риска, достоверно увеличивался. По сравнению с больными без кровотечений он составлял 1,6, 2,7 и 10,6 при выявлении незначительных, умеренных и крупных кровотечений соответственно (тяжесть кровотечений определялась по критериям GUSTO) [13]. Эта

Таблица. Независимые предикторы (факторы риска) крупных кровотечений у больных инфарктом миокарда без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ по данным регистра GRACE [4]

Фактор риска	Относительный риск крупного кровотечения	p
Возраст (каждое увеличение на 10 лет)	1,22	0,0002
Женский пол	1,36	0,01
Почечная недостаточность	1,53	0,006
Кровотечение в анамнезе	2,18	0,01
Среднее АД (каждое увеличение на 20 мм рт. ст.)	1,14	0,02
Применение мочегонных средств	1,91	<0,0001
Применение блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов	1,86	<0,0001
Применение тромболитиков и блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов	4,19	0,002
Внутривенное введение инотропных препаратов	1,88	0,0002
Катетеризация правых отделов сердца	2,01	0,0003

взаимосвязь прослеживалась достаточно долго, по крайней мере, в ближайшие 6 месяцев, что может быть связано с неблагоприятными последствиями ишемических событий (инфаркта миокарда, инсульта), произошедших в первый месяц заболевания [4, 13]. Термин «незначительные (или малые)» кровотечения здесь не должен вводить в заблуждение, поскольку согласно критериям GUSTO к ним относили не внутричерепные кровотечения, которые не требовали переливания крови и не приводили к нарушениям гемодинамики. Очевидно, в остальном геморрагии могли быть достаточно выраженными. В крупнейшем контролируемом исследовании OASIS-5 (20 078 человек) частота смерти, инфаркта миокарда и инсульта в ближайший месяц также была выше у больных с тяжёлыми, кровотечениями, развившимися во время лечения [14]. Неблагоприятные последствия менее серьёзных кровотечений оказались не столь выражены, хотя и здесь смертность была заметно выше. По данным регистра CRUSADE при использовании слишком высоких доз гепарина и/или блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов у больных с ОКСБПST увеличивается не только риск крупных кровотечений, но и смертность в стационаре [8].

Среди возможных причин, обуславливающих ухудшение прогноза при ОКСБПST у больных с кровотечениями, указывают: необходимость прекращения антитромботического лечения, ухудшение функции почек, а также неблагоприятные последствия артериальной гипотензии и переливания крови [1]. Кроме того, факторы риска ишемических и геморрагических осложнений ОКСБПST во многом совпадают, поэтому больные высокого риска обычно получают более активное (агрессивное) антитромботическое и инвазивное лечение. В итоге возникшие кровотечения ещё больше ухудшают и так неблагоприятный прогноз.

Важность проблемы кровотечений подчеркивается в обновленных документах Европейского кардиологического общества и Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца, в которых при выборе метода лечения ОКСБПST предписывается в обязательном порядке учитывать не только ожидаемую пользу, но и риск кровотечений у каждого конкретного больного [1, 2]. Вместе с тем при реализации этого подхода на практике могут возникнуть серьезные затруднения. Так, хотя отдельные факторы риска кровотечений установлены, схем стратификации риска подобного осложнения пока не разработано. Нет и универсальной классификации тяжести кровотечений. Другая сложность заключается в том, что факторы, обуславливающие высокий риск кровотечений, свидетельствуют также и о высоком риске ишемических (тромботических) осложнений ОКС. То есть больные, больше всего нуждающиеся в достаточно активном (агрессивном) антитромботическом и инвазивном лечении имеют и более высокий риск кровотечений. Оптимального решения этой проблемы пока не найдено, однако очевидно, что желательно иметь препараты, которые при сопоставимой эффективности давали бы меньше геморрагических осложнений.

По-видимому, на роль такого лекарственного средства может претендовать фондапаринукс натрия в дозе 2,5 мг/сут. При его прямом сопоставлении с эноксапарином в крупном плацебо-контролируемом исследовании OASIS-5 оказалось, что при равной эффективности (влияние на сумму случаев смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии миокарда) фондапаринукс во время лечения даёт меньше клинически значимых кровотечений (риск их возникновения уменьшается примерно наполовину) [14, 15]. К последним поми-

мо крупных относили кровотечения, послужившие причиной перерыва в использовании антикоагулянтов как минимум на 24 часа, хирургического вмешательства или переливания одной единицы крови. В результате риск смерти у получавших фондапаринукс в ближайший месяц и через полгода оказался достоверно ниже, чем в группе эноксапарина (на 17 и 11 % соответственно). При этом практически всё различие в смертности к концу исследования (61 случай из 64) было обусловлено меньшим числом умерших после кровотечений как крупных, так и менее значительных. Это преимущество реализовалось при достаточно продолжительном лечении (в среднем 5–6 суток), а также у больных с нарушенной функцией почек (сниженным клиренсом креатинина). Очевидно, что полученный результат полностью соответствует приведенным выше фактам.

Дополнительные сведения о безопасности фондапаринукса получены в исследовании OASIS-6 у больных инфарктом миокарда со стойкими подъёмами сегмента ST на ЭКГ [16]. В нём недельное применение фондапаринукса не приводило к увеличению частоты крупных кровотечений по сравнению с плацебо. Напротив, неожиданно оказалось, что у больных, получавших фондапаринукс, имеется тенденция к более редкому возникновению тяжёлых кровотечений. И хотя последняя находка может быть обусловлена игрой случая, эти факты нельзя оставить без внимания, поскольку отсутствие увеличения частоты серьёзных кровотечений при достаточно длительном применении антикоагулянта – очень редкое событие.

Вместе с тем следует учитывать, что результаты клинических испытаний не охватывают всего спектра больных, с которыми сталкивается врач на практике. Так, в цитируемые выше исследования не включались больные с исходно высоким риском кровотечений и заметным повышением уровня креатинина в крови. Тем не менее, эксперты Европейского кардиологического общества и Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца у больных ОКСБПST с высоким риском кровотечений в качестве антикоагулянта рекомендуют предпочесть более безопасный фондапаринукс. Однако многие вопросы ещё остаются невыясненными. Так, с одной стороны, фондапаринукс формально противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин, с другой – в исследовании OASIS-5 именно у этих больных его преимущество в безопасности перед уменьшенной дозой эноксапарина (1 мг/кг один раз в сутки вместо двух) было наиболее выраженным. У больных с почечной недостаточностью логично было бы использовать нефракционированный гепарин, для которого почечный путь элиминации не является основным (кроме высоких доз), есть доступный метод контроля (активированное частичное тромбопластиновое время) и полноценный антидот (протамина сульфат). Кроме того, действие нефракционированного гепарина, вводимого внутривенно, непродолжительно, что позволяет быстро прекратить лечение при возникновении серьёзных кровотечений. Вместе с тем, риск кровотечений при применении нефракционированного гепарина тоже увеличивается по мере снижения выделительной функции почек [7]. Сравнения нефракционированного гепарина и фондапаринукса при ОКСБПST не проводилось. Нерешённой остаётся и проблема сравнительно редкого возникновения тромбозов катетеров при чрескожном коронарном вмешательстве на фоне введения фондапаринукса. По-видимому, это преодолевается дополнительным внутривенным введением болкуса нефракционированного гепарина (50–60 МЕ/кг) перед проце-

дурой, что представляется достаточно безопасным, однако полагают, что для окончательного суждения о подходах к инвазивному лечению КБС на фоне применения фондапаринукса необходимо дальнейшее изучение [2].

Поскольку опасность кровотечений возрастает при увеличении продолжительности антитромботического лечения, очевидно, у больных с высоким риском этого осложнения есть смысл ограничиться минимальными сроками введения подобных лекарственных средств (если позволяют клинические обстоятельства) и использовать только те препараты, которые представляются абсолютно необходимыми.

Заключение. Возникновение кровотечений в ранние сроки ОКСБПСТ сопряжено с повышенным риском неблагоприятных исходов заболевания (смерть, инфаркт миокарда). Снижению риска геморрагических осложнений может способствовать выбор более безопасных антитромботических препаратов, строгое соблюдение надлежащего режима дозирования, исключение ненужных лекарственных средств и инвазивных процедур, нормализация артериального давления, а также использование радиального доступа при чрескожных коронарных вмешательствах.

Литература

- 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; 28: 1598–1660.
- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) // *JACC* 2007; 50: e1–e157.
- 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; 28: 1193–1204.
- 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; 114: 774–782.
- 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; 24: 1815–1823.
- Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D. *et al.* Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative // *JAMA* 2004; 292: 2096–2104.
- Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. *et al.* Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Eur Heart J* 2005; 26: 2285–2293.
- 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; 294: 3108–3116.
- Rao S.V., Jollis J.G., Harrington R.A. *et al.* Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555–1562.
- Wang T.Y., Chen A.Y., Roe M.T. *et al.* Comparison of Baseline Characteristics, Treatment Patterns, and In-Hospital Outcomes of Asian Versus Non-Asian White Americans With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes from the CRUSADE Quality Improvement Initiative // *Am Heart J* 2007; 100: 391–396.
- Segev A., Strauss B.H., Tan M. *et al.* Predictors and 1-year outcome of major bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: Insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries // *American Heart Journal* 2005; 150: 690–694.
- Cantor W.J., Mahaffey K.W., Huang Z. *et al.* Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal // *Cath Cardiovasc Interv* 2007; 69: 73–83.
- 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.
- The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation // *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–1476.
- Granger C.B., Wallentin L., Avezum A. *et al.* Fondaparinux results in less bleeding than enoxaparin, irrespective of heparin use, for patients with acute coronary syndromes // *Eur Heart J* 2006; 27: (abstr. suppl.): 448.
- The OASIS-6 Trial Group. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. The OASIS-6 Randomized Trial // *JAMA* 2006; 295: 1519–1530.