

Оптимизация лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Т.М. Попонина^{1*}, Ю.С. Попонина², Н.А. Капилевич²

¹ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, ²НИИ кардиологии СО РАМН. Томск, Россия

Optimising the treatment of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

T.M. Poponina^{1*}, Yu.S. Poponina², N.A. Kapilevich²

¹Siberian State Medical University; ²Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences. Tomsk, Russia

Цель. Изучить влияние нефракционированного гепарина (НФГ), сочетания его с варфарином на клиническое течение и состояние системы плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС↓ST).

Материал и методы. В проспективное, открытое, рандомизированное исследование включены 174 больных с ОКС↓ST. Больные I гр. (n=100) получали в/в НФГ; больные II гр. (n=74) – НФГ в сочетании с варфарином. Всем больным назначали кардиомагнил в дозе 300 мг/сут. при поступлении, затем по 75 мг/сут; антиангинальные препараты – в соответствии со стандартной практикой. Анализировали частоту серьезных коронарных осложнений, состояние плазменного гемостаза в течение 150 сут. после рандомизации.

Результаты. У больных I гр. было выявлено статистически значимое снижение концентрации антитромбина (АТ) III через 1 сут. после рандомизации. НФГ истощает запасы АТ III, повышая риск развития рецидивов стенокардии как в процессе гепаринотерапии, так и после ее прекращения. В I гр. больных выявлен статистически значимый подъем концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) на 8 сут. Во II гр. (НФГ+варфарин) не было отмечено повышения концентрации РФМК на 8 сут., статистически значимо была понижена частота комбинации неблагоприятных коронарных событий с 15 до 150 сут. наблюдения, т. е. варфарин устраняет реактивацию тромботического процесса (феномен “рикошета”).

Заключение. Варфарин предотвращает развитие эффекта “рикошета”, проявляющегося при отмене гепарина рецидивами стенокардии и активацией системы плазменного гемостаза (увеличение концентрации РФМК на 8 сут.).

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, кардиомагнил, варфарин, нефракционированный гепарин, плазменный гемостаз.

Aim. To investigate the effects of unfractionated heparin (UFH) and its combination with warfarin on clinical course and plasma hemostasis in patients with acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation.

Material and methods. This prospective, open, randomized study included 174 ACS individuals without ST elevation. Group I (n=100) received UFH intravenously; Group II (n=74) received UFH and warfarin. Additionally, all participants were administered cardiomagnil (300 mg at admission, then 75 mg/d). Standard anti-anginal treatment was also performed. During 150 days after the randomization, the incidence of severe coronary complications and plasma hemostasis were investigated.

Results. In patients receiving UFH, a statistically significant decrease in antithrombin (AT) III concentration was observed 1 day after the randomization. UFH reduces the AT III pool, which increases the risk of recurrent angina during and after heparin therapy. In UFH group, a significant increase in soluble fibrin-monomer complex (SFMC) concentration was registered at Day 8. In UFH + warfarin group, no SFMC increase was observed at Day

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: posv@mail.tomsknet.ru
Тел.: 8 -906-948-06-47

[¹Попонина Т.М. (*контактное лицо) – профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ²Попонина Ю.С. – врач кардиологического отделения №1, ³Капилевич Н.А. – врач клинической лабораторной диагностики клиничко-диагностической лаборатории].

8, and the adverse coronary event incidence was statistically lower from Day 15 to Day 150, since warfarin prevented the “rebound” effect (thrombosis reactivation).

Conclusion. Warfarin prevented the “rebound” effect after the end of heparin treatment (recurrent angina, plasma hemostasis activation, and increased SFMC levels at Day 8).

Key words: Acute coronary syndrome without ST segment elevation, cardiomagnil, warfarin, unfractionated heparin, plasma hemostasis.

Острый коронарный синдром (ОКС) – важная проблема для здравоохранения, ежегодно он является причиной большого числа госпитализаций: 3 человека на 1 тыс. населения [10]. По результатам регистров ОКС в последние годы увеличилась частота ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST) в сравнении с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКС↑ST), что, возможно, связано с изменением тактики лечения и профилактикой коронарной болезни сердца (КБС) в течение последних 20 лет [14,18]. Прогноз при ОКС остается неблагоприятным: госпитальная летальность выше у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМ↑ST), чем у больных с ОКС↓ST (7% vs 5% соответственно), но через 6 мес. смертность одинакова при обоих состояниях (12% vs 13% соответственно) [12], а через 4 года наблюдения частота смерти выше в 2 раза среди больных, перенесших ОКС↓ST [20].

На данный момент времени основой лечения больных с ОКС↓ST является сочетание антитромбоцитарных агентов (аспирина и клопидогреля) и вмешательства, направленного на подавление активности тромбина (почти всегда гепарина или эноксапарина) [5,8]. Введение гепаринов рекомендуется от 2 до 8 сут. в зависимости от достижения стабилизации состояния [4]. Известно, что повышенное образование тромбина после обострения КБС наблюдается в течение, по меньшей мере, 6 мес. [1,2,9,16]. Однако продление лечения гепаринами > 1 нед. у всех больных нецелесообразно. Поэтому в последнее время возобновился интерес к группе оральных антикоагулянтов в связи с потребностью в длительной терапии антикоагулянтами у больных, перенесших ОКС. Между тем имеющиеся данные о роли оральных антикоагулянтов в лечении ОКС немногочисленны и противоречивы [5-8].

Целью настоящей работы было изучение влияния нефракционированного гепарина (НФГ), сочетания его с варфарином на клиническое течение и состояние системы плазменного гемостаза у больных с ОКС↓ST.

Материал и методы

В рандомизированное, открытое, проспективное исследование были включены 174 пациента нестабильной стенокардией (НС) или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ). В исследовании участвовали больные с НС III В класса [5], у которых симптомы развились в пределах предше-

ствующим 24 ч и сопровождались изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ): транзиторной или персистирующей ишемической депрессией сегмента ST на $\geq 0,1$ мВ; инверсией зубца T на $\geq 0,1$ мВ, по меньшей мере, в двух соседних отведениях без патологического зубца Q. Диагноз неQ-ИМ основывался на наличии типичного болевого синдрома, изменений ЭКГ, характерных для неQ-ИМ, и повышении кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназы (КФК), МВ-КФК в 1,5-2 раза выше нормы, тропонина T > 0,1 нг/мл, тропонина I > 0,4 нг/мл. Пациенты исключались из исследования при следующих состояниях: подъем сегмента ST на ЭКГ; блокада левой ножки пучка Гиса; наличие диагностических изменений ЭКГ в отведениях с патологическими зубцами Q; реваскуляризация посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в пределах 3 мес. до рандомизации или запланированное ЧКВ; операция коронарного шунтирования (КШ) в пределах 6 мес. до рандомизации.

Всем больным проводили в/в болюсное введение 5000 ЕД НФГ с последующей в/в инфузией гепарина в течение 2-8 сут. под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Терапевтическим уровнем АЧТВ считалось удлинение показателя в 1,5-2 раза от исходного. Затем больные обеих лечебных групп получали гепарин п/к в дозе 30000 ЕД в сут. в течение 3-5 сут. с последующим снижением дозы, а больные II гр. с 1-ого дня лечения получали варфарин, дозу которого подбирали под контролем международного нормализованного отношения (МНО) [2-3]. Пациенты всех лечебных групп получали кардиомагнил в дозе 300 мг при поступлении, а затем по 75 мг/сут. Больные были рандомизированы на две лечебные группы методом случайной выборки (“метод конвертов”). В данном исследовании была проанализирована частота следующих конечных точек (к.т.): рецидивов стенокардии (РС); смерти; Q-ИМ; реваскуляризации посредством ЧКВ или операции КШ на 8, 15, 30 и 150 сут. наблюдения. Комбинированная к.т. включала сочетание любых из выше перечисленных состояний. Рецидив стенокардии определялся как возобновление болей в грудной клетке, потребовавшее назначения в/в инфузии нитратов или возобновления инфузии гепарина. Смерть определялась как смерть от коронарной причины. Q-ИМ – появление новых зубцов Q на стандартной ЭКГ или в дополнительных отведениях, или повышение уровня КФК, МВ-КФК более чем в 2 раза выше нормы. Любая реваскуляризация за 150-суточный период наблюдения рассматривалась как к.т.

Вторичным критерием оценки являлась безопасность лечения. Основными признаками этого критерия были сильное и малое кровотечение, тромбоцитопения (тромбоцитов < 100×10^9 /л), аллергические реакции. Кровотечение классифицировали как сильное, если оно сопровождалось падением гемоглобина ≥ 40 г/л, требовало гемотрансфузии, являлось интракраниальным, кровоте-

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных
в исследуемых группах

Характеристика	НФГ, n= 100	НФГ+ варфарин, n=74	p
Средний возраст, (лет) M±m	59,64±1,71	60,5±2,4	0,787
Мужчины, n (%)	65 (65)	52(70,2)	0,5804
НС, n (%)	48 (48)	28 (37,8)	0,4424
неQ-ИМ, n (%)	53 (53)	46 (62,16)	0,4424
Курение, n (%)	53 (53)	38 (51,4)	0,9728
АГ, n (%)	86 (86)	62 (83,8)	0,97
СД, n (%)	16 (16)	10 (13,5)	0,9348
Отягощенная наследственность, n (%)	61 (61)	48 (64,8)	0,7126
ГХС, n (%)	74 (74)	52 (70,3)	0,7938
Сочетание 3 ФР, n (%)	58 (58)	44 (59,5)	0,9687
ИМ в анамнезе, n (%)	37 (37)	28 (37,8)	0,9868
СН, n (%)	29 (29)	24 (32,2)	0,8694

Примечание: СД – сахарный диабет, СН – сердечная недостаточность, ГХС – гиперхолестеринемия.

чением, повлекшим смерть или прекращение исследуемого лечения. Малые кровотечения определяли, как гематомы диаметром 5 см.

Клиническое течение ОКС оценивали по данным общепринятых физикального, рентгенологического, ЭКГ, эхокардиографического (ЭхоКГ) и лабораторных методов исследования.

Всем пациентами выполнялось исследование плазменного гемостаза: АЧТВ, тромбиновое время, МНО, концентрации общего фибриногена, активность АТ III, по общепринятым методикам в день поступления, на 8, 15, 30 и 150 сут. наблюдения на автоматическом коагулометре Helena AC-4 (Великобритания) с использованием наборов реагентов того же производства [1]. Концентрацию растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли с использованием наборов реагентов фирмы Технология-Стандарт (г. Барнаул) [1].

Статистическая обработка фактического материала проводилась в программе “SAS 8”. Для проверки на нормальность использовался критерий Шапиро-Вилка. Поскольку изучаемые выборки не подчинялись нормальному закону распределения, для определения достоверности различий использовались непараметрические критерии. Для двух независимых выборок применяли критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений повторных измерений – непараметрический дисперсионный анализ для повторных наблюдений – критерий Фридмана. Для определения достоверности различий в группах повторных наблюдений применяли критерий Ньюмана-Кейлса. Расчет p проводили по таблицам критических значений. Для определения достоверности различий долей использовали критерий Стьюдента для пропорций. Для анализа таблиц сопряженности вычисляли χ^2 (при объеме выборки $n > 30$ и при ожидаемых частотах в каждой ячейке > 5), если эти требования не выполнялись, то применяли точный критерий Фишера. Разработка прогностических вероятностных моделей осуществлялась с помощью метода логистической регрессии. Для определения характеристик модели проводили ее апробацию на неза-

висимых группах пациентов с вычислением чувствительности и специфичности. Данные представлялись в виде “среднее \pm ошибка среднего”. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лечебные группы были сравнимы по клинико-демографическим характеристикам: возрасту, полу, диагнозу, изменениям на ЭКГ, факторам риска (ФР), предшествующим коронарным событиям (таблица 1). Антиангинальная терапия в обеих гр. статистически значимо не различалась. Длительность терапии гепаринами в исследуемых гр. является косвенным показателем достижения стабилизации течения ОКС, поскольку критерием окончания терапии НФГ являлось отсутствие эпизодов стенокардии в течение не менее 48 ч. При сравнении лечебных гр. статистически значимых различий по длительности курса гепаринотерапии не найдено: в I гр. продолжительность в/в инфузии НФГ составила $3,27 \pm 0,12$ сут. (медиана 3), во II гр. длительность введения НФГ – $3,9 \pm 0,41$ сут. (медиана 4). Однако следует подчеркнуть, что при отсутствии рецидивирующей стенокардии (РС) в течение не менее 48 ч осуществляли переход с в/в введения НФГ на п/к во избежание феномена “рикошета”. Таким образом, общая длительность введения НФГ составила 8 сут. в обеих гр. Добавление в схему лечения варфарина не приводило к статистически значимым изменениям длительности лечения гепарином.

Была проанализирована частота развития неблагоприятных коронарных событий в исследованных группах на 8, 15, 30 и 150 сут. после рандомизации (таблица 2). В течение первых 8 сут. исследования летальных исходов не было ни в одной из гр. Во II гр. не было случаев развития Q-ИМ, в то время как в I гр. Q-ИМ развился у 4 пациентов (4%) ($p=0,49$). РС в первые 8 сут. были зарегистрированы только у 10 пациентов I гр. (10%). Потребность в прямой реваскуляризации статистически значимо не различалась в обеих гр. ($p=0,313$). Частота “комбинированной к.т.” составила 16% и 5,4% для I и II гр., соответственно ($p=0,223$).

Случаев смерти не было ни в одной из исследуемых гр. в течение 15 сут. исследования. Частота развития Q-ИМ к 15 сут. не изменилась; эпизоды РС были отмечены у 17 человек (17%) в I гр., в то время как у пациентов II гр. РС отсутствовали ($p=0,0252$). Частота проведения прямой реваскуляризации статистически значимо не различалась в гр. Частота “комбинированной к.т.” на 15 сут. составила 25% для I гр., 5,4% для II гр. ($p=0,042$), что также могло свидетельствовать об уменьшении проявлений синдрома рикошета при дополнительном назначении варфарина.

К 30 сут. в исследуемых гр., по-прежнему, не было ни одного летального исхода. Частота раз-

Таблица 2

Частота неблагоприятных событий в лечебных группах в течение 150 сут. исследования

	8 сут.		15 сут.		30 сут.		150 сут.	
	НФГ, n=100	НФГ+В, n=74	НФГ, n=100	НФГ+В, n=74	НФГ, n=100	НФГ+В, n=74	НФГ, n=94	НФГ+В, n=74
Комбинация исходов, n (%)	16 (16)	4 (5,4) p=0,223	25 (25)	4 * (5,4) p=0,042	30 (30)	4 * (5,4) p=0,0138	38 (40,4)	8 * (10,8) p=0,025
Смерть, n (%)	0	0	0	0	0	0	2 (2,1)	0 p=1
ИМ, n (%)	4 (4)	0 p=0,49	4 (4)	0 p=0,49	4 (4)	0 p=0,49	6 (6,4)	0 p=0,337
РС, n (%)	10 (10)	0 p=0,189	17 (17)	0 * p=0,0252	20 (20)	0 * p=0,0018	22 (23,4)	4 * (5,4) p=0,0238
Реваскуляризация, n (%)	2 (2)	4 (5,4) p=0,313	4 (4)	4 (5,4) p=1	6 (6)	4 (5,4) p=0,87	8 (8,5)	4 (5,4) p=0,869

Примечание: * – достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших нефракционированный гепарин и гепарин в сочетании с варфарином, $p < 0,05$; В – варфарин.

вития Q-ИМ к 30 сут. не изменилась ни в одной гр. РС отмечалась у 20 пациентов I гр. (20%), в то время как у больных II гр. не было выявлено ни одного случая РС ($p=0,0018$). По частоте реваскуляризации статистически значимые изменения отсутствовали. Частота комбинации исходов к 30 сут. в I гр. составила 30%, во II гр. – 5,4% ($p=0,0138$).

К 150 сут. наблюдения в I гр. умерли 2 больных, в гр. НФГ+варфарин смертельных исходов не наблюдалось. К концу исследования сохранялась репрезентативность выборок: к 150 сут. под наблюдением находились 168 больных, что составило 96,6%. Количество больных уменьшилось на 6 человек, из них 2 умерли, 4 – выбыли по различным причинам, все пациенты были из I гр. Следует заметить, что причиной всех случаев смерти было развитие повторных ИМ. Частота возникновения Q-ИМ была различна: ни одного случая во II гр., 6 случаев (6,4%) в I гр. Однако эти различия были статистически незначимы ($p=0,337$). Возникновение РС отмечено у 22 пациентов (23,4%) в I гр. и 4 (5,4%) во II гр. ($p=0,0238$). Частота операций реваскуляризации составила: 8 (8,5%) в I гр., 4 (5,4%) во II ($p=0,869$). Частота комбинированного критерия оценки к 150 сут. – 40,4% в I гр., что было статистически значимо выше, чем во II гр. – 10,8% ($p=0,025$).

Следует обратить внимание, что настоящее пилотное исследование было выполнено у больных с высоким риском развития ранних коронарных осложнений. У всех больных был затяжной приступ стенокардии покоя в предшествующие 24 ч, сопровождавшийся ишемическими изменениями на ЭКГ. Следует отметить высокий процент больных с неQ-ИМ: из 174 больных, включенных в исследование, у 99 (56,8%) выявлен неQ-ИМ, у 121 пациента (69,5%) – высокий риск острого тромбоза коронарных артерий (КА) по регистру GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (таблица 1).

Известно, что преимущества более активного антитромботического лечения проявляются именно у больных с высоким риском неблагоприятных исходов, когда вероятность активно идущего процесса тромбообразования наиболее высока [6].

При сравнении гр., получавших НФГ и сочетанную терапию НФГ+варфарин, начиная с 15 и до 150 сут. наблюдения, регистрировалась статистически значимо меньшая частота возникновения комбинации неблагоприятных коронарных событий в гр. НФГ+варфарин за счет статистически значимо меньшей частоты РС (таблица 2). Это свидетельствует о том, что дополнительный прием варфарина больными с ОКС↓ST в течение 150 сут. приводил к стабилизации их состояния. Следует подчеркнуть, что благоприятный эффект варфарина был отсроченным, проявлялся только на 15 сут. и совершенно не отразился на длительности применения гепаринов. Это вполне объяснимо с точки зрения механизма антитромботического действия варфарина, в основе которого лежит подавление синтеза полноценных факторов свертывания в гепатоцитах, в результате чего возникает гипокоагуляция, препятствующая образованию тромбина [1,6].

При анализе неблагоприятных коронарных событий обнаружено, что данная разница получена в основном за счет более низкой частоты РС во II гр. варфарина. Наличие РС в гр. НФГ расценивалось как проявление синдрома “рикошета”, обусловленного повреждением физиологической тромборезистентности сосудов к тканевому фактору [16], т. к. большинство случаев РС в I гр. произошло в первые сут. после окончания гепаринотерапии. Таким образом, дополнительное назначение к основной антитромботической терапии варфарина значимо уменьшает проявления синдрома “рикошета”. Развитие Q-ИМ в I гр. больных, по-видимому, обусловлено также проявлением синдрома “рикошета”, описанного рядом авторов, возникаю-

шего при отмене, либо даже снижении дозы НФГ [9,16].

Была выявлена особенность вклада РС в структуру комбинации исходов. В I гр. пациентов доля РС увеличивалась к 15 сут., а затем постепенно понижалась. Рецидивы стенокардии, расцененные как синдром “рикошета”, были у 7 больных (7%) в I гр. Следует обратить внимание, что во II гр. с ранним применением варфарина синдром “рикошета” отсутствовал.

Доля ИМ в структуре неблагоприятных коронарных событий в группе НФГ с 8 до 30 сут. наблюдения оставалась неизменной (25%), понижаясь до 18,8% к 150 сут. В группе НФГ+варфарин Q-ИМ за 150 сут. наблюдения не было. Доля операций реваскуляризации в структуре комбинации исходов во всех лечебных гр. была сходной, увеличиваясь к 150 сут. наблюдения. К 150 сут. наблюдения в I гр. умерли 2 больных, во II гр. смертельных исходов не было.

Значительные изменения в процессе лечения претерпевали показатели гемостаза, в частности, АЧТВ. НФГ, обладая выраженным антикоагулянтным действием, значительно удлинял АЧТВ в первые 2 сут. лечения. У пациентов, с комбинированной антитромбиновой терапией, включавшей гепарин и антикоагулянт варфарин *per os*, была получена аналогичная картина, т. е. добавление варфарина в схему лечения практически не изменяло динамику АЧТВ (рисунок 1).

В течение 24 ч у 46,5% больных обеих гр. был достигнут терапевтический уровень АЧТВ, в течение 48 ч терапевтический уровень АЧТВ имели 49% больных. Результаты исследования согласуются с данными исследования ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events), в котором при лечении НФГ в/в число больных с целевым уровнем АЧТВ не превышало 46% [5].

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между количеством сут. инфузии НФГ и частотой возникновения комбинации неблагоприятных коронарных событий. При увеличении количества сут. инфузии НФГ частота возникновения неблагоприятных коронарных исходов повышалась: при 2-дневной инфузии НФГ неблагоприятные исходы возникали у 40% больных, при 3-дневной – у 73%, при 4-дневной – у 75%, при 5-дневной – у 83%, при 6-8-дневной инфузии НФГ – у 100% больных ($\chi^2=14,0372$, $p=0,0154$).

При анализе взаимосвязи наступления РС на 8, 15, 30, 150 сут. и уровнем АЧТВ>50 с и уровнем АЧТВ<50 с статистически значимые взаимосвязи отсутствовали ($\chi^2=1,03$, $p=0,31$; $\chi^2=0,175$, $p=0,6758$; $\chi^2=0,9117$, $p=0,3397$; $\chi^2=0,1861$, $p=0,6662$ соответственно).

При анализе взаимосвязи наступления Q-ИМ к 8 сут. у больных, леченных НФГ, обнаружена ста-

Таблица 3

Оценка безопасности противотромботической терапии в исследованных группах

	НФГ, n=100		НФГ+варфарин, n=74		p
	абс. n	отн. %	абс. n	отн. %	
Сильные кровотечения	0	0	0	0	
Малые кровотечения (гематома >5см)	20	20	16	21,4	0,8325
Тромбоцитопения (< 100 * 10 ⁹ /л)	1	1	0	0	1,0000

тистически значимая взаимосвязь между наступлением Q-ИМ к 8 сут. и АЧТВ<50 с: у 75% больных с АЧТВ<50 с развился Q-ИМ на 8 сут. по сравнению с 20,6% больных с АЧТВ<50 с, у которых не развился Q-ИМ к 8 сут. лечения ($\chi^2=6,46$, $p=0,011$). При анализе взаимосвязи наступления Q-ИМ на 15, 30, 150 сут. наблюдения и уровнем АЧТВ>50 с и АЧТВ<50 с статистически значимые взаимосвязи отсутствовали ($\chi^2=0,0230$, $p=0,8795$ к 15сут.; $\chi^2=0,8601$, $p=0,3537$ к 30 сут.; $\chi^2=0,1352$, $p=0,7131$ к 150 сут.). При анализе взаимосвязи частоты наступления комбинации неблагоприятных исходов на 8, 15, 30, 150 сут. и уровнем АЧТВ<50 с и АЧТВ>50 с не выявлено статистически значимых взаимосвязей ($\chi^2=0,3011$, $p=0,8602$ к 8 сут.; $\chi^2=1,363$, $p=0,5059$ к 15 сут.; $\chi^2=0,9722$, $p=0,6150$ к 30 сут.; $\chi^2=2,158$, $p=0,5403$ к 150 сут.).

При разделении всех пациентов, леченных НФГ, на 3 подгруппы в зависимости от достигнутой величины АЧТВ: <50 сек, 50–75 с и >75 с, отмечено, что у больных с уровнем АЧТВ, превышавшем терапевтический, частота комбинации неблагоприятных исходов была статистически значимо выше, чем в остальных подгруппах. У 76% больных с уровнем АЧТВ>75 с возникали неблагоприятные исходы, в то время как при терапевтическом уровне АЧТВ 50–75 с неблагоприятные исходы возникли только у 46% больных, при уровне АЧТВ<50 с – у 56% больных ($\chi^2=7,3625$, $p=0,0252$). Между высоким

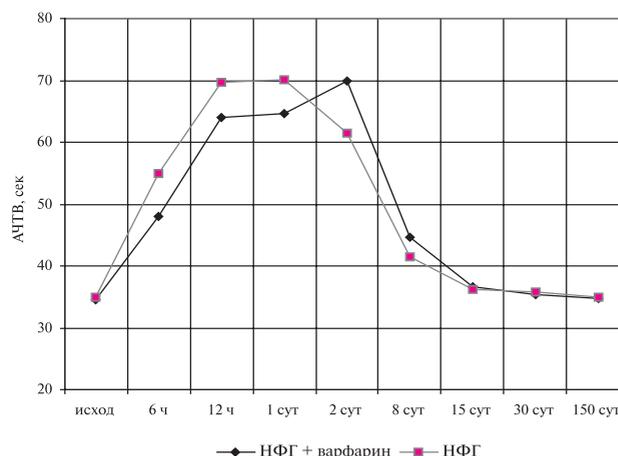
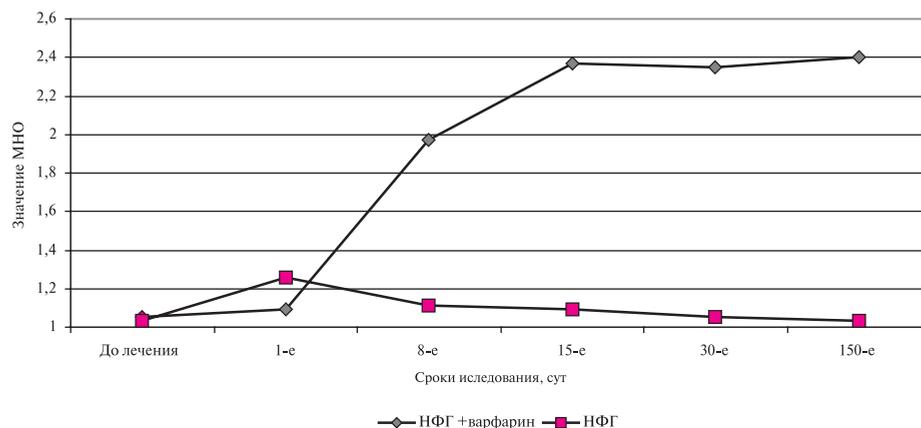


Рис. 1 Динамика АЧТВ у пациентов с ОКС ↓ST в условиях проведения терапии НФГ и в сочетании НФГ+варфарин.



Примечание: * – достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших НФГ и НФГ в сочетании с варфарином, $p < 0,05$.

Рис. 2 Динамика МНО у пациентов с ОКС+ST в условиях проведения терапии НФГ и в сочетании НФГ+варфарин.

уровнем АЧТВ и ростом частоты неблагоприятных событий, имеют место вероятные патофизиологические связи. Кровоизлияние в бляшку и последующий тромбоз сосуда, парадоксальная активация тромбоцитов и еще неизвестные патогенетические механизмы могут иметь значение в данной ситуации [1,2,16]. Раннее прекращение гепаринотерапии у пациентов с высокими значениями АЧТВ и последующий синдром “отмены” могут этому способствовать [9].

МНО у больных, леченных только НФГ, незначительно возросло, начиная с первых сут. лечения, достигало 1,26, а затем снижалось до исходных значений на 30 и 150 сут. Еще более значительные изменения МНО были зарегистрированы в гр. больных, получавших сочетанную антитромбиновую терапию с варфарином: на 8 сут. отмечался резкий подъем МНО практически в 2 раза по сравнению с соответствующими значениями до лечения (рисунок 2). Из этого можно заключить, что действие варфарина проявлялось только через 1 нед. после начала лечения. На 15, 30 и 150 сут. МНО оставалось на уровне 2,3–2,4.

Динамика содержания общего фибриногена в исследованных гр. была сходная, и статистически значимых различий по данному показателю выявить не удалось. В первые сут. лечения в обеих гр. концентрация фибриногена снижалась, затем отмечался незначительный рост концентрации фибриногена вплоть до 150 сут. наблюдения. Полученное в исследовании уменьшение концентрации фибриногена – один из наиболее ценных эффектов гепарина, т. к. фибриноген играет ключевую роль не только в системе гемостаза, но и в реологических свойствах крови, являясь одним из факторов развития синдрома “повышенной вязкости крови” [2]. Повышенный уровень фибриногена коррелирует с частотой коронарных событий [5,8,18]. При анализе взаимосвязи между повышенной концентрацией общего фибриногена (>4 г/л) на 8 сут. лечения и частотой наступления неблагоприятных исходов

в настоящем исследовании статистически значимых взаимосвязей не получено ($\chi^2=0,048$, $p=0,8266$).

В гр. пациентов, леченных НФГ, с первых до 8 сут. отмечалось статистически значимое снижение величины АТ III, причем у 45% больных она опускалась ниже нормальных показателей, в то время как у остальных пациентов оставалась в пределах нормы или незначительно сниженной (рисунок 3). Падение активности АТ III на фоне лечения НФГ создает опасность тромботических осложнений, особенно у больных с исходно низким уровнем АТ III. НФГ истощает запасы АТ III, что повышает риск развития РС как в процессе гепаринотерапии, так, особенно, после ее прекращения. Истощение АТ III, таким образом, может рассматриваться, как один из вероятных механизмов развития синдрома “рикошета”, уже упомянутого выше, и развивающегося на фоне отмены, либо даже снижения дозы НФГ, независимо от способа его введения.

На 15 и 30 сут. было зарегистрировано увеличение активности АТ III, при этом на 30 сут. она значительно превышала исходное значение. Известно, что основным местом синтеза АТ III являются клетки паренхимы печени, но некоторое его количество синтезируется также эндотелием. Значительное количество АТ III депонируется в тканях. Предполагается, что депонированный белок может играть роль буфера, поддерживающего стабильный уровень АТ III в плазме. Скорее всего, рост активности АТ III на 30 сут. был связан с его выходом из депо. К 150 сут. активность АТ III снижалась до исходной. Динамика активности АТ III во II гр. больных была похожей, так что добавление варфарина в схему лечения не повлияло на изменения этого показателя в течение всего периода наблюдения.

Проведен анализ динамики концентрации РФМК у больных в условиях терапии НФГ и НФГ+варфарин (рисунок 4). Определение РФМК возможно с помощью простых паракоагуляционных тестов. Однако имеются различные точки зрения на возможности применения этих тестов на практике.

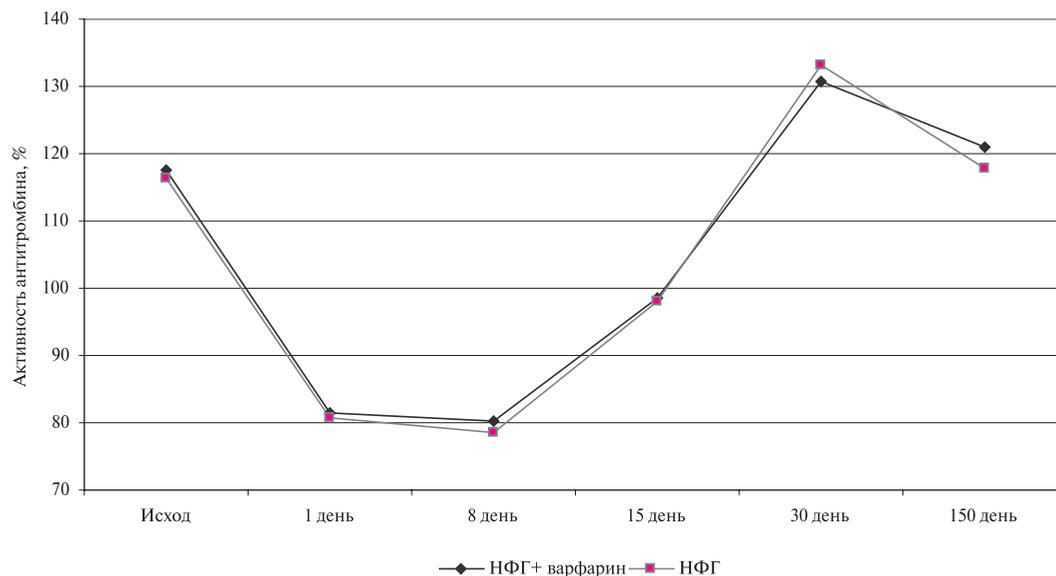


Рис. 3 Динамика активности АТ III у пациентов с ОКС \downarrow ST в условиях проведения антитромбиновой терапии.

Существует мнение, что паракоагуляционные тесты (этаноловый и протаминасульфатный) имеют низкие чувствительность и специфичность [2]. При высоком уровне фибриногена велика вероятность получения ложноположительного результата, а при низком фибриногене – ложноотрицательного. Был разработан орто-фенантролиновый тест, который используется во многих лабораториях России и за рубежом [1]. Орто-фенантролиновый тест позволяет выявить РФМК и таким образом судить о сохраняющейся тромбинемии. Этот тест был использован для контроля за эффективностью антитромбиновой терапии.

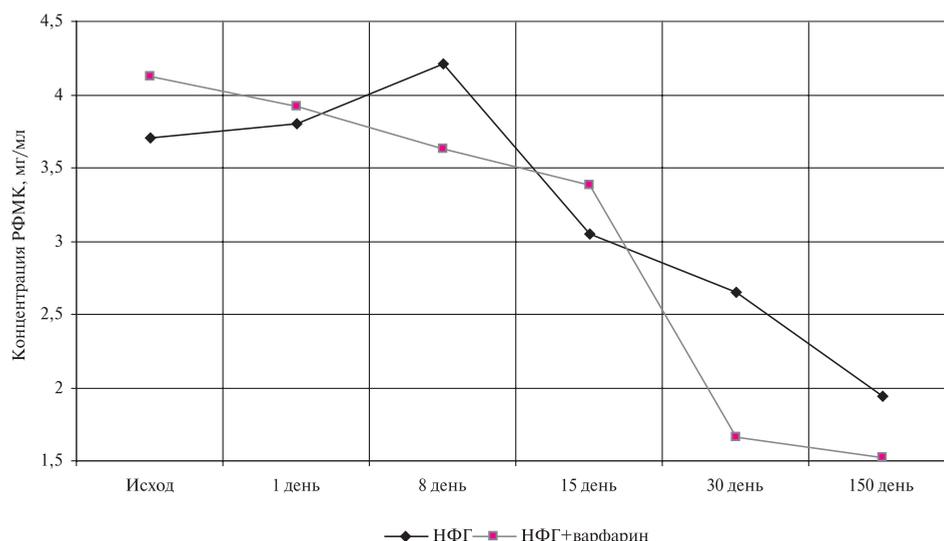
У пациентов I гр. наблюдения происходило снижение концентрации РФМК, начиная с 15 сут. и до окончания периода наблюдения. Это свидетельствовало об эффективности и достаточности антиромботической терапии (рисунок 4). Однако следует обратить внимание на статистически значимый по сравнению с исходом подъем концентрации РФМК на 8 сут. в I гр. больных. Это означает, что после отмены препаратов происходила реактивация образования тромбина – феномен “рикошета”, который клинически проявлялся рецидивами стенокардии. Следует отметить, что количество пациентов с высокой концентрацией РФМК быстрее уменьшалось в гр. с дополнительным назначением варфарина (рисунок 4). Уже к 15 сут. 52% больных II гр. имели нормальную концентрацию РФМК, а к 150 сут. – подавляющее большинство больных (83%), в то время как в I гр. к 150 сут. нормальная концентрация РФМК была лишь у 65% больных.

У больных, у которых к 8 сут. лечения наблюдалась повышенная концентрация РФМК, частота неблагоприятных исходов статистически значимо повышалась: у 87% больных с РФМК > 3,5 мг/100 мл vs 23% больных с РФМК < 3,5 мг/100 мл ($\chi^2=41,3252$, $p<0,0001$).

Результаты исследования согласуются с данными подисследования GUSTO IIb (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II), в котором определено, что статистически значимое повышение протромбинового фрагмента 1+2 после отмены антиромбинов (НФГ или гирудина) и тенденцию к большему повышению фибринопептида А и тромбин-антиромбинового комплекса имели больные, которые либо умерли, либо те, у которых развился (ре) ИМ к 30 сут. [16].

Механизм усиления коагуляции после прекращения антиромбиновой терапии плохо изучен. В нескольких исследованиях оценивали различные эффекты НФГ и гирудина на маркеры гемостаза [9,16]. Описано транзиторное повышение уровня протромбинового фрагмента 1+2 в плазме (феномен “рикошета”, свидетельствующий о реактивации образования тромбина) после отмены НФГ или гирудина у больных с ОКС. Было сообщение о подобном “рикошете” для тромбин-антиромбинового комплекса, а также о прогрессивно повышающихся уровнях протромбинового фрагмента 1+2 и Д-димера до 24 ч с момента отмены. Известно, что НФГ повышает сродство АТ III к тромбину в 1000 раз. После отмены НФГ любое увеличение тромбин-антиромбинового комплекса, связанное с повышенной активностью тромбина, может быть уменьшено сниженным формированием тромбин-антиромбинового комплекса за счет более низкого сродства к АТ III.

Более четверти госпитализированных пациентов с НС после отмены НФГ или дальтепарина имели РС, которые могли быть результатом активации коагуляции с последующим тромбозом [9]. Возвратная активация коагуляции (продукция тромбина) была отмечена после отмены обоих препаратов. Авторы сделали заключение, что продолжение лечения антикоагулянтами per os может



Примечание: * – достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших НФГ и сочетание НФГ с варфарином, $p < 0,05$.

Рис. 4. Динамика концентрации РФМК у пациентов с ОКС↓СТ в условиях проведения терапии гепарином и в сочетании гепарин+варфарин.

уменьшить возвратную коагуляцию и ишемические события [9].

В настоящем исследовании не у всех пациентов с концентрацией РФМК выше нормы можно было наблюдать исходно повышенную концентрацию РФМК, что дало бы возможность дополнительно назначить антикоагулянт рег ос в адекватные сроки. У 16% больных I гр. концентрация РФМК исходно и на фоне антитромбиновой терапии была нормальной и повышалась лишь после отмены гепаринов, что было расценено как проявление синдрома “рикошета” и сопровождалось появлением РС при отсутствии РС в гр. с дополнительным назначением варфарина.

С учетом вышеизложенного, был разработан способ выявления пациентов с высоким риском развития синдрома “рикошета” при исходно нормальной концентрации РФМК в зависимости от рассчитанного риска повышения концентрации РФМК после отмены гепаринов. В результате проведенной пошаговой логистической регрессии была определена регрессионная функция. В нее вошли 2 показателя: уровень МНО при поступлении и концентрация РФМК через 1 сут. лечения. На первом этапе определяют значение функции F : $F = x_1 + a \cdot x_2 + b \cdot x_3$, где $x_1 = 14,677$; $x_2 = -16,2926$; $x_3 = 0,63$; где a – значение МНО при поступлении; b – значение концентрации РФМК через 1 сут. лечения. Затем определяют вероятность повышения концентрации РФМК $> 3,5$ мг/100 мл на 8 сут. (к моменту отмены гепарина):

$$p = \frac{e^F}{1 + e^F}, \text{ где}$$

p – вероятность повышения РФМК на 8 сут., e – (основание натурального логарифма) = 2,718, и при значении $p \geq 0,5$ констатируют наличие риска

повышения концентрации РФМК, назначая антикоагулянты рег ос, а при значении $p < 0,5$ констатируют отсутствие риска повышения концентрации РФМК и антикоагулянты рег ос не назначают. Проверка модели проводилась на гр. НФГ ($n=98$). Чувствительность модели составила 0,85, специфичность – 0,76 [3].

При анализе динамики концентрации РФМК в группе больных с сочетанной терапией было выявлено, что изменения концентрации РФМК имели стойкую тенденцию к снижению на протяжении всего периода наблюдения. Следует отметить, что минимальная концентрация РФМК у больных, получавших сочетанную терапию, была достигнута на 30 сут., тогда как в условиях терапии одним антитромбиновым препаратом – только на 150 сут. Важно отметить, что на 8 сут. в гр. больных, леченных варфарином, не было отмечено повышения концентрации РФМК. Это свидетельствует о том, что добавление варфарина в схему лечения устраняет реактивацию тромботического процесса, т. е. феномен “рикошета”.

При анализе частоты геморрагических осложнений больших кровотечений не было ни у одного из пациентов обеих гр. Частота малых кровотечений, представленных гематомами с диаметром > 5 см, составила 20% у больных I гр. и 17% у больных II гр. ($p=0,8$). Таким образом, дополнительное назначение варфарина не увеличивало риск кровотечений (таблица 3).

Исследователями давно отмечена способность гепаринов вызывать у некоторых пациентов повышение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопению и иногда артериальные тромбозы [1]. Случаи тромбоцитопении ($< 100 \times 10^9$ /л) обнаружены лишь у 1 больного (1%) из I гр. (таблица 3). Представленные

данные подтверждают целесообразность контроля за содержанием гемоглобина и тромбоцитов во время лечения гепарином и в первые сут. после прекращения инъекций [4,5,8].

В рекомендациях экспертов Европейского общества кардиологов отмечено, что терапевтический эффект антикоагулянтов *per os* наблюдается только через 3-5 дней от начала лечения, поэтому такое лечение не является полезным в острую фазу ОКС↓ST [8]. Терапия антикоагулянтами *per os*, особенно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) vs АСК доказано является более эффективной в долгосрочном предотвращении смерти, повторного ИМ и инсульта, но ценой более высокого риска больших кровотечений [6]. Лучшая эффективность и безопасность антикоагулянтов *per os* в комбинации с АСК по сравнению с одним АСК может быть получена только при контроле МНО и высокой приверженности лечению. В настоящую эру комбинированного использования АСК и клопидогреля при ОКС↓ST антикоагулянты *per os*, в основном, используются при наличии других показаний к антикоагуляции, таких как фибрилляция предсердий (ФП) или имплантация искусственного клапана сердца [8].

Пролонгированная терапия варфарином упоминается также в Американских рекомендациях и состоит в представлении нескольких пилотных исследований по варфарину, демонстрирующих преимущества над монотерапией АСК. Были рандомизированы 102 больных с НС к инфузии НФГ на 48 ч, за которой следовало открытое лечение варфарином в течение 6 мес., и было сообщено об уменьшении на 65% риска частоты ИМ или РС [5]. Сделан вывод, что у больных с ОКС комбинированная терапия АСК + варфарин (при достижимом целевом уровне МНО 2,0–2,5) в течение 10 нед. понижала риск прогрессирования или реклюзии виновного коронарного повреждения.

Длительная терапия комбинацией варфарина, дозу которого подбирали индивидуально (с целевым уровнем МНО 2,0–2,5), с АСК по сравнению с лечением низкими дозами варфарина (МНО≤1,5) понижает частоту повторных ишемических событий у больных с ОКС↓ST без статистически значимого увеличения частоты серьезных геморрагических осложнений [5,7]. Таким образом, низкая или умеренная антикоагуляция при назначении фиксированной дозы варфарина не рекомендуется для рутинного использования после госпитализации с ОКС↓ST [5,7,15].

Тем не менее, эти результаты не были воспроизведены в исследовании OASIS-2 (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes – 2) [5], однако в ряде стран была отмечена низкая приверженность терапии варфарином на протяжении наблюдения. При отдельном анализе стран с высокой приверженностью назначенному лечению,

в которых > 70% больных в течение 5 мес. продолжали получать варфарин, результаты оказались ошеломляющими: снижение относительного риска (ОР) смерти и ИМ в гр. варфарина составило 31% (p=0,03), смерти, ИМ и рефрактерной ишемии – 26% (p=0,01), смерти, ИМ и инсульта – 34% (p=0,01). Частота больших кровотечений в группе варфарина – 2,6% vs 1% в группе АСК.

Исследования CHAMP (Combination Hemotherapy And Mortality Prevention) [13] и CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study) [5] не выявили преимуществ комбинации варфарина с АСК перед терапией АСК у больных, перенесших острый ИМ; однако достигнутый уровень МНО в этих исследованиях составил 1,8 и 1,04–1,19 соответственно.

Тем не менее, варфарин в дополнение к АСК и клопидогрелю, которые используются пациентами высокого риска, должен назначаться больным с ОКС↓ST при наличии показаний для варфарина, таких как ФП, тромбоз полостей сердца, протезирование клапанов сердца [17,19]. Добавление антикоагулянтов *per os* к АСК и клопидогрелю оправдано у больных с высоким риском сосудистых осложнений, если имеют место эпизоды тромбоэмболических осложнений, тромбоз глубоких вен [5,11].

Заключение

Таким образом, вопрос о целесообразности назначения антикоагулянтов *per os* больным с ОКС до сих пор является предметом дискуссии в стране и за рубежом. Проведен ряд клинических исследований по изучению эффективности этих антикоагулянтов у больных, перенесших ОКС, результаты которых свидетельствуют как в пользу назначения этих препаратов, так и не обнаруживают их преимуществ. Тем не менее, результаты крупных исследований, проведенных в последние годы, установили эффективность назначения варфарина как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК у больных, перенесших ОКС, при условии достижения оптимальной терапевтической антикоагуляции. Низкая или средней интенсивности антикоагуляция с фиксированным дозированием варфарина не рекомендуется для рутинного использования при ОКС↓ST [5,7,15].

Таким образом, одним из путей оптимизации лечения больных ОКС↓ST может стать сочетанная антикоагулянтная терапия.

Выводы

Сочетанная терапия антитромбином и варфарином статистически значимо понижает частоту комбинации неблагоприятных коронарных событий у больных с ОКС↓ST с 15 по 150 сут. лечения.

Рост концентрации РФМК в плазме > 3,5 мг/100 мл на 8 сут. проведения антитромбиновой терапии у пациентов с ОКС↓ST сопряжено с увеличением

частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий. С целью понижения частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий у больных с ОКС \downarrow ST следует определять риск повышения концентрации РФМК после отмены гепарина: пациентам с высоким риском, необходимо назначать со вторых сут. лечения гепарином варфарин.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед 2001; 296 с.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Предисловие акад. Е.И. Чазова. М.: Спорт и культура 1999; 464 с.
3. Попонина Т.М., Кистенева И.В., Марков В.А., Карпов Р.С. Способ определения дифференцированного назначения оральных антикоагулянтов больным с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Патент на изобретение РФ № 2275639 от 27.04.2006.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Приложение 1 к журналу Кардиоваск тер профил 2006; 8(5): 1-29.
5. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Guideline Revision. JACC 2007; 50(7): e1-15.
6. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. Eur Heart J 2006; 27: 519-26.
7. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 204S-33.
8. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. 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: 1598-660.
9. Bijsterveld NR, Moons AH, Meijers JC, et al. Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. JACC 2002; 39(5): 811-7.
10. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004; 90: 1004-9.
11. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2005; 165: 784-9.
12. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. JAMA 2004; 291: 2727-33.
13. Fiore LD, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. Circulation 2002; 105: 557-63.
14. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177-89.
15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 347: 969-74.
16. Kottke-Marchant K, Bahit MC, Granger CB, et al. Effect of hirudin vs heparin on haemostatic activity in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO IIb haemostasis substudy. Eur Heart J 2002; 23: 1202-12.
17. Kushner FG, Antman EM. Oral anticoagulation for atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction: new evidence to guide clinical practice. Circulation 2005; 112: 3212-4.
18. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003; 91: 224-7.
19. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). Circulation 2005; 112: 3225-31.
20. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005; 26:18-26.

Поступила 21/09-2009