

РАННЕЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ФОНДАПАРИНУКСОМ БОЛЬНЫХ НИЗКОГО РИСКА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ: СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИСХОДЫ В ПЕРИОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Явелов И. С., Князев А. С., Добровольский А. Б., Грацианский Н. А.

В настоящее время при неинвазивном лечении острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST (ОКСбпST) рекомендуется достаточно длительное использование антикоагулянтов (преимущественно фондапаринукса). Вместе с тем, есть свидетельства в пользу более раннего прекращения и даже отказа от введения антикоагулянтов у больных с низким риском неблагоприятного течения заболевания, получающих ацетилсалициловую кислоту.

Цель. Охарактеризовать состояние системы гемостаза и клинические исходы при очень раннем прекращении использования фондапаринукса у больных, госпитализированных с ОКСбпST и имеющих низкий риск неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы. В проспективное несравнительное исследование было включено 53 экстренно госпитализированных больных с ангинозным приступом в ближайшие 48 часов (медиана — ближайшие 2,3 часа). Во всех случаях риск по шкале GRACE не превышал 108 баллов, уровень сердечного тропонина Т не достигал 0,03 нг/мл и на ЭКГ не было депрессий сегмента ST более 0,1 мВ. Ацетилсалициловую кислоту и бета-адреноблокаторы получали все больные, клопидогрел — 35 из них (66,0%). При госпитализации однократно вводился фондапаринукс и далее антикоагулянты не использовались. Через 12-24 (медиана 18,0) часа и 36-48 (медиана 42,5) часов в плазме крови определяли концентрацию комплекса тромбин-антитромбин, D-димера, комплекса плазмин-антиплазмин, активной формы ингибитора активатора плазминогена 1 типа и комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена 1 типа. Холтеровское (амбулаторное) мониторирование ЭКГ в 12 отведениях начинали через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса (медиана 21,2 часа); медиана длительности мониторирования составляла 38,6 часов. На 4-18 (медиана 9) сутки госпитализации выполнялась нагрузочная проба на тредмиле. Частоту неблагоприятных исходов оценивали за период госпитализации (медиана 14 суток).

Результаты. После отмены фондапаринукса концентрации комплекса тромбин-антитромбин, D-димера и комплекса плазмин-антиплазмин в плазме крови повысились — их медианы составляли 3,1 и 3,3 ($p=0,002$), 359 и 486 ($p=0,002$), 471 и 498 нг/мл ($p=0,052$), соответственно. Увеличение концентрации хотя бы одного из этих маркеров активации тромбообразования отмечалось у 49 (92,5% больных). При длительном мониторировании ЭКГ у 13 (24,5%) больных были выявлены ишемические смещения сегмента ST. Первый эпизод отмечался через 27,5-61,5 (медиана 51,8) часов после введения фондапаринукса и только у одного больного сопровождался болевым синдромом. Концентрации комплекса тромбин-антитромбин, D-димера и комплекса плазмин-антиплазмин, а также их изменения после отмены фондапаринукса у больных с ишемией миокарда и без нее статистически значимо не различались.

Результат нагрузочного теста оказался положительным в 12 случаях (25,0%); у 5 больных с ишемическими изменениями и у 7 без выявленной ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ ($p=0,25$). Смертельных исходов и случаев возникновения инфаркта миокарда во время госпитализации не было, стенокардия возобновилась у 3 больных.

Заключение. У больных, госпитализированных с ОКСбпST и имевших низкий риск неблагоприятного течения заболевания, раннее прекращение лечения фондапаринуксом в значительной части случаев сопровождалось признаками активации тромбообразования и возникновением ишемии миокарда в период ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта. Вместе с тем, ишемические эпизоды были в основном бессимптомными, не коррелировали с лабораторными свидетельствами активации тромбообразования, а случаев смерти и возникновения инфаркта миокарда в период госпитализации не было.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 43–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-43-51>

Ключевые слова: острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, нестабильная стенокардия, прогноз, антикоагулянты, фондапаринукс, система гемостаза, тромбообразование.

ФГБУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия.

Явелов И.С.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Князев А.С. — м.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Добровольский А.Б. — д.м.н., профессор, с.н.с. лаборатории клинической кардиологии, Грацианский Н.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинической кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yavelov@yahoo.com

ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST, TAT — комплекс тромбин-антитромбин, PAP — комплекс плазмин-антиплазмин, PAI-1 — плазминоген 1 типа, t-PA — тканевого активатора плазминогена,

Рукопись получена 19.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

EARLY DISCONTINUATION OF FONDAPARINUX IN LOW-RISK PATIENTS HOSPITALIZED WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME: MARKERS OF HEMOSTASIS ACTIVATION AND IN-HOSPITAL OUTCOMES

Yavelov I. S., Knyazev A. S., Dobrovolsky A. B., Gratsiansky N. A.

Current guidelines recommend use of anticoagulants (preferably fondaparinux) until hospital discharge in non-invasively treated patients (pts) with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS). However, some evidence exists that anticoagulants may be safely stopped earlier in low-risk aspirin-treated pts.

Aim. To assess markers of hemostasis activation and in-hospital events rate after very early discontinuation of fondaparinux in non-invasive treatment of low-risk pts hospitalized with NSTEMACS.

Material and methods. 53 pts admitted with NSTEMACS at median 2,3 h after last episode of chest pain were included into prospective non-comparative

study. All pts had GRACE score ≤ 108 , negative Tn T (cut-off 0,03 ng/ml), and no ST-segment deviation $>0,1$ mV. Aspirin and beta-blockers were used in all cases while clopidogrel in 35 (66,0%) only. After single subcutaneous injection of fondaparinux at presentation no anticoagulants were used. Plasma thrombin-antithrombin (TAT), D-dimer (DD), plasmin-antiplasmin (PAP) levels, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity and its complex with tissue plasminogen activator (tPA/PAI-1) level were measured at median 18,0 and 42,5 hours after fondaparinux. 12-lead ECG monitoring was started at median 21,2 h after fondaparinux and continued for median 38,6 h. Treadmill stress test was

performed on days 4-18 (median 9) after hospitalization. Pts were followed until hospital discharge (median 14 days).

Results. Plasma TAT, DD and PAP levels increased after discontinuation of fondaparinux: medians 3,1 and 3,3 ng/l ($p=0,002$), 359 and 486 ng/l ($p=0,002$), 471 and 498 ng/l ($p=0,052$), respectively. Increase at least one of these markers of hemostasis activation was revealed in 49 (92,5%) pts. Ischemic ST-segment deviations on ambulatory ECG were found in 13 pts (24,5%). First episode appeared at median 51,8 hours after fondaparinux and only one was symptomatic. TAT, DD and PAP levels as well as their changes were not associated with recurrence of ischemia. Positive result of treadmill test was obtained in 12 (25,0%) pts (5 with and 7 without ischemic ST-segment deviations on ambulatory ECG; $p=0,25$). During hospital stay, no patient died or had myocardial infarction; 3 had recurrent angina.

Conclusion. While in non-invasive treatment of low-risk NSTEMI pts very early discontinuation of fondaparinux was associated with activation of coagulation this laboratory finding was not related to recurrence of ischemia and clinical events rate was low.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 43–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-43-51>

Key words: acute coronary syndrome, non-ST-elevation acute coronary syndrome, unstable angina, prognosis, anticoagulants, fondaparinux, hemostasis activation.

FSBU SPI of physico-chemical medicine FMBA, Moscow, Russia.

Острый коронарный синдром (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) — период обострения коронарной (ишемической) болезни сердца, когда особенно велика опасность возникновения осложнений и необходимо безотлагательное (и достаточно активное) лечение. Поскольку во многих случаях причиной развития подобного состояния является разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом в коронарной артерии, основу лечения составляют вмешательства, препятствующие прогрессированию тромбообразования (сочетание ацетилсалициловой кислоты с блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов и парентеральным введением антикоагулянта) [1, 2]. При этом рекомендуют предпочесть достаточно длительное (вплоть до 8 суток) подкожное введение фондапаринукса или одного из низкомолекулярных гепаринов (преимущественно эноксапарина). В рекомендациях Европейского кардиологического общества в большинстве случаев предписано использовать фондапаринукс, который, при сопоставимой эффективности, имеет преимущество перед эноксапарином по безопасности [1]. Уменьшение срока подкожного введения антикоагулянта предусматривается при ранней выписке из стационара, а также после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства. Соответственно, у больных с низким риском неблагоприятного течения заболевания, которые, согласно современным представлениям, не нуждаются в инвазивном лечении и могут быть рано выписаны, допускается не столь длительное лечение антикоагулянтами. При этом минимальный срок парентерального введения антикоагулянтов, изученный в клинических исследованиях при ОКСбпST, составляет 2 суток.

В ближайшие сутки после прекращения парентерального введения препаратов гепарина у больных с ОКСбпST описана реактивация заболевания, проявляющаяся как повышением в крови уровня лабораторных маркеров тромбообразования, так и возобновлением ишемии миокарда у части больных [3-7]. При этом есть свидетельство, что после прекращения лечения антикоагулянтами у больных

с достаточно низким риском неблагоприятного течения заболевания можно не опасаться возникновения клинически выраженного феномена отмены. Так, при анализе объединенной базы данных исследований ESSENCE и TIMI 11B показано, что при преимущественно неинвазивном лечении ОКСбпST с использованием ацетилсалициловой кислоты, случаев смерти, инфаркта миокарда и выраженной ишемии, потребовавшей инвазивного вмешательства, в ближайшие 1,5 месяца после прекращения 2-6 дневного лечения низкомолекулярным гепарином — эноксапарином — у больных с суммой баллов по шкале оценки риска TIMI не выше 2 не отмечалось [3]. Кроме того, у данной категории больных есть указание на ненужность добавления антикоагулянта к антитромбоцитарной терапии в принципе. Так, в 1990-е годы, когда целесообразность введения препаратов гепарина при ОКСбпST еще не была установлена (и было возможно проводить плацебо-контролируемые исследования), в специально спланированном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании FRISC, включавшем 1506 больных, было показано, что уменьшение частоты клинически важных неблагоприятных исходов (сумма случаев смерти и инфаркта миокарда) при применении низкомолекулярного гепарина далтепарина отмечается только у больных с достаточно высоким содержанием сердечного тропонина Т в крови ($\geq 0,1$ мкг/л) [8]. При отсутствии подобного повышения далтепарин пользы не приносил.

Указанные обстоятельства дают надежду, что при достаточно точном выделении больных с низким риском неблагоприятного исхода, получающих антиагреганты, отказ от продолжения введения антикоагулянта после окончания стратификации риска может оказаться сравнительно безопасным и не будет сопровождаться, как минимум, клинически выраженным феноменом отмены. Не исключено, что помимо упрощения и удешевления лечения, минимальный срок воздействия антикоагулянта сможет способствовать предотвращению кровотечений. Однако клинические исследования, в которых бы изучалось (или практиковалось) сов-

ременное лечение отдельных категорий больных с ОКСбпСТ фактически без использования антикоагулянтов, отсутствуют.

Цель данного исследования — охарактеризовать состояние системы гемостаза и клинические исходы при очень раннем прекращении использования фондапаринукса у больных, госпитализированных с ОКСбпСТ и имеющих низкий риск неблагоприятного течения заболевания.

Материал и методы

Исследование являлось проспективным, несравнительным и было проведено с октября 2010 по апрель 2013гг в отделении неотложной кардиологии ГКБ №29 им. Н. Э. Баумана. Протокол был одобрен этическим комитетом ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. Включению в исследование предшествовало подписание информированного согласия.

В исследование включали больных, экстренно доставленных в стационар бригадой скорой помощи с диагнозом ОКС, когда давность ангинозного приступа, послужившего причиной госпитализации, не превышала 48 часов. Не включались больные со стойкими (более 20 минут) подъемами сегмента ST на ЭКГ; имевшие сумму баллов по шкале GRACE >108; с депрессиями сегмента ST на ЭКГ >0,1 мВ в двух и более смежных отведениях; с повышенным уровнем сердечного тропонина Т в крови (>0,03 мкг/л); с наличием явных внешних причин для обострения коронарной болезни сердца (выраженная артериальная гипертензия, пароксизм тахикардии, заболевания с выраженной артериальной гипоксемией, выраженная анемия, выраженная гипертермия); имевшие противопоказания к лечению антикоагулянтами; больные, которым на догоспитальном этапе вводился эноксапарин или фондапаринукс; с известной тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин); с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, ограничивающими продолжительность жизни; не способные или не желавшие следовать протоколу исследования, а также отказавшиеся подписать информированное согласие.

Ход исследования. При поступлении в стационар предписывалось дать нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250-300 мг и клопидогрела 300 мг (если это не было сделано догоспитально), а также ввести подкожно фондапаринукс в дозе 2,5 мг. В последующие 6-12 часов осуществлялась оценка риска неблагоприятного течения заболевания. При среднем или высоком риске — сумма баллов по шкале GRACE >108 и/или депрессии сегмента ST на ЭКГ >0,1 мВ в двух и более смежных отведениях и/или уровень сердечного тропонина Т в крови >0,03 мкг/л, или выявлении других крите-

риев не включения продолжали введение фондапаринукса вплоть до 8-х суток или более ранней выписки из стационара. У больных, отобранных для участия в исследовании, дальнейшее лечение фондапаринуксом и/или другими антикоагулянтами не проводилось. При этом использование ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела должно было быть продолжено. Выбор других лекарственных средств осуществлялся лечащими врачами.

Для определения уровня сердечного тропонина Т в крови использовали иммунохимический экспресс-анализатор Cardiac Reader (Roche, Швейцария).

Забор крови для последующего определения показателей системы гемостаза осуществляли через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса (на фоне сохранения антикоагулянтного действия препарата) и через 36-48 часов (на фоне ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта). Кровь помещали в пробирки с ЭДТА, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут и полученную плазму замораживали при температуре -70° С. В дальнейшем с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) определяли концентрацию комплекса тромбин-анти тромбин (ТАТ), D-димера, комплекса плазмин-антиплазмин (РАР), активной формы ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), а также комплекса тканевого активатора плазминогена с ингибитором активатора плазминогена 1 типа (t-PA/PAI-1). Для определения концентрации комплекса ТАТ использовали набор реактивов AssayMax ТАТ complexes (AssayPro, США), концентрации DD — набор реактивов Asserachrom D-Di (Diagnostica Stago, Франция), концентрации комплексов РАР и t-PA/PAI-1 — наборы реактивов Technoclone (Австрия), активной формы PAI-1 — набор реактивов PAI-1 Actibind (Technoclone, Австрия).

Через 12-24 часа после инъекции фондапаринукса начинали Холтеровское мониторирование ЭКГ в 12-ти отведениях с использованием комплекса “Холтеровский анализ — Астрокард®” (Astrocard® Holtersystem, Россия) и 12-канального регистратора Астрокард® HS. Продолжительность мониторирования составляла как минимум 36 часов. Наличие ишемии миокарда констатировали при выявлении преходящих горизонтальных или косонисходящих депрессий сегмента ST через 0,08 секунд после точки J или горизонтальных элеваций сегмента ST в точке J, как минимум на 0,05 мВ, в двух смежных отведениях ЭКГ продолжительностью не менее 1 минуты. В случаях, когда указанные изменения не сопровождались клиническими проявлениями по данным дневника, в котором больной фиксировал уровень физической активности, симптомы и иные события во время мониторирования

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Всего	Показатели	Всего
Число больных	53	повышенный тропонин	0
Возраст (лет)	57,6±7,6 (от 36 до 75)	Клиренс креатинина (мл/мин)	97,6 (72,4-117,0)
Мужчины	37 (69,8%)	<60 мл/мин	7 (13,2%)
Анамнез		<30 мл/мин	0
Артериальная гипертензия	44 (83,0%)	Общая фракция выброса левого желудочка (%)*	58,1±5,8
Стенокардия	34 (64,2%)	>40%	52 (98,1%)
стенокардия III функционального класса	4 (7,5%)	>50%	46 (86,8%)
Инфаркт миокарда	14 (26,4%)	>60%	15 (28,3%)
Реваскуляризация миокарда	6 (11,3%)	Общий холестерин (ммоль/л)	5,3±0,9
Сердечная недостаточность	5 (9,4%)	Холестерин ЛНП (ммоль/л)	3,4±0,7
Инсульт	2 (3,8%)	Лечение до поступления в стационар	
Курение	33 (62,3%)	Наркотические анальгетики	4 (7,7%)
продолжают курить	15 (28,3%)	Ацетилсалициловая кислота	42 (79,2%)
Сахарный диабет	4 (7,5%)	Клопидогрел	24 (45,3%)
ИБС в семейном анамнезе	19 (35,8%)	Нефракционированный гепарин	33 (62,3%)
Фибрилляция предсердий	2 (3,8%)	β-адреноблокаторы	3 (5,7%)
Настоящее ухудшение		внутривенно	3 (5,7%)
Стенокардия напряжения	23 (43,4%)	Нитраты	39 (73,6%)
Стенокардия покоя	35 (66,0%)	Лечение в стационаре до Холтеровского мониторирования ЭКГ	
Затяжной приступ	42 (79,2%)	Ацетилсалициловая кислота	53 (100%)
Поступление от последнего приступа, час	2,3 (1,8-3,75)	Клопидогрел	29 (54,7%)
Характер последнего приступа		β-адреноблокаторы	51 (96,2%)
напряжения	18 (34,0%)	внутривенно	6 (11,3%)
покоя	35 (66,0%)	Нитраты	2 (3,8%)
Состояние при поступлении		Лечение во время Холтеровского мониторирования ЭКГ	
Значения индекса GRACE	80 (70-91)	Ацетилсалициловая кислота	53 (100%)
Компоненты индекса GRACE		Клопидогрел	35 (66,0%)
ЧСС	70,9±12,4	β-адреноблокаторы	53 (100%)
САД	146,2±21,6	Нитраты	2 (3,8%)
креатинин	89,4±19,4	Лечение после Холтеровского мониторирования ЭКГ до выписки	
класс по Killip I	53 (100%)	Ацетилсалициловая кислота	50 (96,2%)
остановка кровообращения	0	Клопидогрел	29 (54,7%)
острая сердечная недостаточность	0	β-адреноблокаторы	53 (100%)
смещения сегмента ST	2 (4,0%)	Нитраты	5 (9,4%)

Примечания: указано число больных, в скобках — доля от их количества в группе; для непрерывных величин в зависимости от характера распределения данные представлены в виде средних и стандартного отклонения, либо медианы и межквартильного размаха; * — оценена на 1-14 (медиана 5) сутки госпитализации.

ЭКГ, эпизод ишемии миокарда расценивали как бессимптомный.

Перед выпиской на фоне продолжающегося приема бета-адреноблокаторов выполняли нагрузочный тест на тредмиле Astrocad® Polysystem-FS (Россия) по модифицированному протоколу Bruce. Проведение нагрузочного теста прекращалось при достижении субмаксимальной для возраста ЧСС, снижении АД на 10 и более мм рт.ст. в сравнении с исходным, повышении систолического АД выше 250 и/или диастолического АД выше 115 мм рт.ст., появлении критериев, позволяющих расценивать пробу как положительную, а также при отказе больного от дальнейшего проведения пробы. Пробу считали положительной у больных с депрессиями сегмента ST, как минимум, на 0,2 мВ

через 80 мс от точки J в двух и более отведениях ЭКГ при отсутствии типичного ангинозного приступа, с депрессии сегмента ST, как минимум, на 0,1 мВ в сочетании с болью в грудной клетке, появлении подъемов сегмента ST, как минимум, на 0,1 мВ в двух и более отведениях ЭКГ, в которых отсутствовал патологический зубец Q.

Во время госпитализации учитывали случаи смерти, возникновение инфаркта миокарда и стенокардии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 16,0. Для сравнения долей больных использовался критерий χ^2 с коррекцией на непрерывность или точный тест Фишера при малом числе наблюде-

Таблица 2

Концентрация в плазме крови компонентов, характеризующих состояние системы гемостаза, на фоне лечения фондапаринуксом и после его ранней отмены у больных с ОКСбпST и низким риском неблагоприятного течения заболевания

Показатели	На фондапаринуксе	После отмены фондапаринукса	p
Комплекс ТАТ (нг/мл)	3,1 (2,4-3,9)	3,3 (2,6-4,4)	0,002
D-димер (нг/мл)	359 (253-555)	486 (281-952)	0,002
Комплекс PAF (нг/мл)	471 (395-577)	498 (392-656)	0,052
PAI-1 (ЕД/мл)	11,8 (6,9-27,9)	12,1 (4,9-26,3)	0,64
Комплекс tPA/PAI-1 (нг/мл)	15,7 (11,0-19,3)	14,7 (12,3-20,0)	0,66

Примечание: в таблице указаны медианы, в скобках — межквартильный размах.

Таблица 3

Частота повышения концентрации комплексов ТАТ, PAF и D-димера в плазме крови больных с ОКСбпST и низким риском неблагоприятного течения заболевания на фоне ожидаемого заметного снижения эффекта фондапаринукса

Показатели	Все больные	Без ишемии при Холтеровском мониторинговании	С ишемией при Холтеровском мониторинговании	p
Число больных	53	40	13	
Увеличение отдельных показателей (без учета реакции других)				
Комплекс ТАТ	37 (69,8%)	28 (70,0%)	9 (69,2%)	1,0
D-димер	39 (73,6%)	30 (75,0%)	9 (69,2%)	0,96
Комплекс PAF	34 (64,2%)	25 (64,1%)	8 (61,5%)	1,0
Увеличение хотя бы одного из показателей				
Комплекс ТАТ или D-димер	47 (88,7%)	36 (90,0%)	11 (84,6%)	0,63
Комплекс PAF или D-димер	45 (84,9%)	34 (85,0%)	11 (84,6%)	1,0
Комплексы ТАТ или PAF	44 (83,0%)	34 (85,0%)	10 (76,9%)	0,67
Комплекс ТАТ или комплекс PAF или D-димер	49 (92,5%)	37 (92,5%)	12 (92,3%)	1,0
Совместное увеличение показателей				
Комплекс ТАТ и D-димер	29 (54,7%)	22 (55,0%)	7 (53,8%)	1,0
Комплекс PAF и D-димер	28 (52,8%)	22 (55,0%)	6 (46,2%)	0,75
Комплексы ТАТ и PAF	27 (50,9%)	20 (50,0%)	7 (53,8%)	1,0
Комплексы ТАТ, PAF и D-димер	23 (43,4%)	17 (42,5%)	6 (46,2%)	1,0
Изолированное увеличение показателей				
Только комплекс ТАТ	4 (7,5%)	3 (7,5%)	1 (7,7%)	1,0
Только D-димер	5 (9,4%)	3 (7,5%)	2 (15,4%)	0,59
Только комплекс PAF	2 (3,8%)	1 (2,5%)	1 (7,7%)	0,43
Только комплекс ТАТ и D-димер	6 (11,3%)	5 (12,5%)	1 (7,7%)	1,0
Только комплекс PAF и D-димер	5 (9,4%)	5 (12,5%)	0	0,32
Только комплексы ТАТ и PAF	4 (7,5%)	3 (7,5%)	1 (7,7%)	1,0

Примечание: указано число больных, в скобках — доля от их количества в группе.

ний. Для непрерывных величин в зависимости от характера распределения данные представлены в виде средних и их стандартного отклонения, либо как медианы и межквартильного размаха. Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением использовали t-test. В случаях, когда распределение непрерывных величин отличалось от нормального, применялись непараметрические критерии Манна-Уитни или Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 53 больных, 37 (69,8%) из которых — мужчины и 16 (30,2%) — женщины.

Средний возраст больных составил $57,6 \pm 7,6$ лет. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась в 44 (83,0%) случаях, о стенокардии сообщили 34 (64,2%) больных (тяжелая — у 4 из них), об инфаркте миокарда — 14 (26,4%), о сердечной недостаточности — 5 (9,4%), о сахарном диабете — 4 (7,5%). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 4

Концентрация в плазме крови компонентов, характеризующих состояние системы гемостаза, на фоне лечения фондапаринуксом и после его отмены у больных с ишемией миокарда и без нее

Показатели	Без ишемии при Холтеровском мониторинговании	С ишемией при Холтеровском мониторинговании	p
Число больных	40	13	
Комплекс ТАТ (нг/мл)			
на фондапаринуксе	2,9 (2,4-4,2)	3,1 (2,3-3,6)	0,71
после отмены фондапаринукса	3,3 (2,6-4,8)	3,7 (2,6-4,2)	0,93
p для изменения после отмены	0,005	0,15	
D	0,40 (-0,14-0,63)	0,44 (-0,20-0,90)	0,70
D-димер (нг/мл)			
на фондапаринуксе	368 (266-368)	336 (227-480)	0,50
после отмены фондапаринукса	425 (291-914)	591 (265-979)	0,62
p для изменения после отмены	0,008	0,055	
D после отмены	53,0 (-1,5-167,25)	122,0 (-20,5-459,0)	0,52
Комплекс PAP (нг/мл)			
на фондапаринуксе	467 (392-587)	514 (399-609)	0,72
после отмены фондапаринукса	495 (393-660)	510 (369-733)	0,99
p для изменения после отмены	0,11	0,28	
D после отмены	29,0 (-40,0-87,0)	12,0 (-37,5-151,0)	0,84
PAI-1 (ЕД/мл)			
на фондапаринуксе	10,4 (6,9-23,8)	16,9 (7,3-32,6)	0,46
после отмены фондапаринукса	10,9 (4,8-23,5)	15,5 (5,3-33,2)	0,77
p для изменения после отмены	0,72	0,81	
D после отмены	-0,73 (-3,97-4,19)	0,32 (-6,72-3,65)	0,87
Комплекс tPA/PAI-1 (нг/мл)			
на фондапаринуксе	15,5 (10,9-20,4)	16,3 (9,1-18,8)	0,67
после отмены фондапаринукса	15,9 (12,9-20,3)	13,4 (8,6-18,8)	0,098
p для изменения после отмены	0,35	0,51	
D после отмены	1,33 (-3,07-4,94)	0,70 (-6,44-2,85)	0,26

Примечание: в таблице указаны медианы, в скобках — межквартильный размах.

После возникновения последнего ангинозного приступа до поступления в стационар прошло от 0,9 до 19,3 часов (медиана — 2,3, межквартильный размах — 1,8-3,7 часа). Значения индекса GRACE при поступлении составляли от 26 до 108 (медиана — 80, межквартильный размах — 70-91). Только у 2 больных при поступлении отмечались смещения сегмента ST на ЭКГ и во всех случаях класс по Killip не превышал I. Медиана клиренса креатинина составляла 97,6 ммоль/л, его значения <60 мл/мин отмечались у 7 больных (13,2%), лиц с клиренсом креатинина <30 мл/мин не было.

Ультразвуковое исследование сердца было выполнено на 1-14 (медиана 5) сутки после госпитализации. Общая фракция выброса левого желудочка составила, в среднем, 58,1±5,8% и фактически у всех больных (за исключением одного) превышала 40%.

Ацетилсалициловую кислоту и β-адреноблокаторы получали все пациенты, в то время, как клопидогрел в стационаре использовали только у 35 больных (66,0%). Основная причина отказа от применения клопидогрела — отсутствие препарата в стационаре в период лечения конкретного больного.

Состояние системы гемостаза. Медиана времени первого забора крови после инъекции фондапаринукса составляла 18,0 часов (межквартильный размах — 15,0-22,0), повторного — 42,5 часа (межквартильный размах — 38,3-46,0). С учетом среднего $T_{1/2}$ фондапаринукса (17 часов) повторный забор крови осуществлялся в срок, соответствующий 2,0-2,8 $T_{1/2}$ (медиана — 2,5, межквартильный размах — 2,2-2,7).

Изменение изученных показателей системы гемостаза представлено в таблице 2. В целом после отмены фондапаринукса отмечалось статистически значимое увеличение концентрации в крови комплекса ТАТ (медианы — 3,1 и 3,3 нг/мл, соответственно, p=0,002) и D-димера (медианы — 359 и 486 нг/мл, p=0,002), а также тенденция к увеличению концентрации комплекса PAP (медианы — 471 и 498 нг/мл, p=0,052). Концентрация активной формы PAI-1 и комплекса tPA/PAI-1 существенно не изменилась.

Увеличение значений комплекса ТАТ или D-димера в период ожидаемого существенного ослабления воздействия фондапаринукса отмечено примерно у 70% больных, хотя бы одного из них —

в 88,7% случаев (таблица 3). Одновременное повышение комплекса ТАГ и D-димера отмечалось в 29 случаях (54,7%). Увеличение хотя бы одного из трех показателей — концентрации комплексов ТАГ, РАР или D-димера — выявлялось у 49 из 53 больных (92,5%).

Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ.

Медиана срока начала Холтеровского мониторирования ЭКГ после инъекции фондапаринукса составила 21,2 часа (межквартильный размах — 16,0-23,5), что с учетом его среднего $T_{1/2}$ составляет 1,2 $T_{1/2}$ (межквартильный размах — 0,9-1,4). Медиана длительности мониторирования ЭКГ — 38,6 часов (межквартильный размах — 36,5-41,3).

Медиана срока окончания Холтеровского мониторирования ЭКГ после инъекции фондапаринукса составила 59,9 часов (межквартильный размах — 54,5-62,7), что с учетом его среднего $T_{1/2}$ составляет 3,5 $T_{1/2}$ (межквартильный размах — 3,2-3,7).

Преходящие депрессии сегмента ST на 0,5-1,1 мВ при Холтеровском мониторировании были выявлены у 13 больных (24,5%).

Первый ишемический эпизод зафиксирован через 27,6-61,5 часа после инъекции фондапаринукса (медиана 51,8, межквартильный размах 38,7-53,8). При учете среднего $T_{1/2}$ фондапаринукса это соответствует 1,6-3,6 $T_{1/2}$ с медианой 3,0 и межквартильным размахом 2,3-3,2. Длительность первого ишемического эпизода колебалась от 2 до 9 минут (медиана — 4 мин, межквартильный размах — 2,5-6,0). Медиана ЧСС во время первого ишемического эпизода составляла 74 удара в минуту (межквартильный размах — 69-83).

Повторные ишемические смещения сегмента ST выявлены у 2 пациентов.

Только один из эпизодов преходящих депрессий сегмента ST на ЭКГ сопровождался клиническими проявлениями.

При этом, наряду с использованием ацетилсалициловой кислоты у всех пациентов, клопидогрел догоспитально получали 6 (46,2%) больных с ишемическими изменениями при мониторировании ЭКГ и 18 (45,0%) — без подобных изменений ($p=1,0$), после госпитализации — 7 (53,8%) и 22 (55,0%; $p=1,0$), во время Холтеровского мониторирования ЭКГ — 9 (69,2%) и 26 (65,0%) больных, соответственно, ($p=0,99$). Все больные во время мониторирования ЭКГ продолжали получать бета-адреноблокаторы. Нитраты использовались крайне редко — у 1 (7,7%) и 1 (2,5%) больного, соответственно, ($p=0,99$).

Стенокардия в анамнезе отмечалась у 9 (69,2%) больных с ишемическими изменениями на ЭКГ и у 25 (62,0%) — без подобных изменений ($p=0,91$), тяжелая стенокардия (III функционального класса по Нью-Йоркской классификации) — у 2 (15,4%) и 2 (5,0%) больных, соответственно, ($p=0,53$).

Сопоставление состояния системы гемостаза и результатов Холтеровского мониторирования ЭКГ.

Статистически значимых различий по значениям изученных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, а также их изменениям после отмены фондапаринукса у больных с преходящими депрессиями сегмента ST и без признаков ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ, не было (табл. 3 и 4).

Результаты нагрузочной пробы. Тредмил-тест проведен с 4 по 18 сутки госпитализации (медиана — 9, межквартильный размах — 8-11) у 48 больных. Причиной невыполнения в 2 случаях послужили эпизоды ишемии миокарда в покое с ишемическими изменениями на ЭКГ, 3 больных отказались от проведения нагрузочного теста.

Результат теста оказался положительным в 12 случаях (25,0%): у 5 больных с ишемическими изменениями при Холтеровском мониторировании ЭКГ и у 7 — без выявленной ишемии ($p=0,25$).

Клинические исходы в период госпитализации.

В период госпитализации (от 9 до 24 суток; медиана — 14, межквартильный размах — 12-16 суток) летальных исходов и случаев возникновения инфаркта миокарда не было. Приступы стенокардии зафиксированы у 3 больных. Коронарная ангиография не выполнялась. Геморрагических осложнений отмечено не было.

Обсуждение

Несмотря на частое наличие стенокардии покоя и затяжных ангинозных приступов в качестве проявлений текущего обострения коронарной болезни сердца, в данное исследование были отобраны больные с очень низким риском неблагоприятного течения заболевания: смещения сегмента ST отмечены только в двух случаях, не был повышен сердечный тропонин “обычной” чувствительности, медиана суммы баллов индекса GRACE составляла всего 80, тяжелая стенокардия в анамнезе отмечалась только у 4 человек, сахарный диабет — у 4, признаки сердечной недостаточности — у 5 при отсутствии ее острых проявлений, существенное нарушение функции почек с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин отмечено у 7, а общая фракция выброса левого желудочка ниже 40% выявлена у одного больного.

При этом в некоторых случаях наличия ишемической болезни сердца не было подтверждено данными анамнеза или объективными методами: у 7 (13,2%) человек не было стенокардии или инфаркта миокарда в анамнезе, смещений сегмента ST в период стратификации риска, ишемических смещений сегмента ST при Холтеровском мониторировании ЭКГ, приступов стенокардии с ишемическими изменениями на ЭКГ во время госпитализации и положительных результатов нагрузочной пробы. В период текущей госпита-

лизации с ОКСбпST ишемия не была документирована у 28 (52,8%) включенных в исследование. Вместе с тем, очевидно, что выявлению ишемии миокарда во время нагрузочной пробы препятствовало продолжающееся использование бета-адреноблокаторов. Однако так или иначе, проведенное исследование отражает повседневную врачебную практику, когда основанием для постановки диагноза ОКСбпST с госпитализацией и началом надлежащего антитромботического лечения является клиническая картина заболевания, а изменение подхода к ведению больного может быть обусловлено как суждением о низком риске неблагоприятного исхода, так и сомнениями в справедливости предварительного диагноза.

В подобных условиях при сопоставлении состояния системы гемостаза в период сохранения и ожидаемого существенного ослабления эффекта фондапаринукса выявлено увеличение показателей, характеризующих выраженность образования тромбина (концентрации в плазме в крови комплекса ТАТ и D-димера). Очевидно, что наряду с тенденцией к повышению концентрации в крови комплекса PAP это свидетельствует об интенсификации процессов тромбообразования у большинства изученных больных. Одновременно у каждого четвертого больного в близкие сроки выявлялись признаки ишемии миокарда при Холтеровском мониторировании ЭКГ.

В проведенных ранее исследованиях увеличение генерации тромбина (содержания в крови комплекса ТАТ и фрагмента протромбина 1+2), а также клинические признаки возобновления ишемии миокарда отмечались вскоре после прекращения введения нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов (далтепарина, эноксапарина) при преимущественно неинвазивном лечении ОКСбпST [3-8]. Сведений об активации тромбообразования после использования фондапаринукса найти не удалось, однако приведенные выше данные свидетельствуют в пользу наличия подобного феномена.

Вместе с тем уровень в крови изученных показателей системы гемостаза и их изменение после отмены фондапаринукса оказались не связанными с быстрым возобновлением ишемии миокарда, а случаев инфаркта миокарда или смерти в период госпитализации не было. Соответственно, активация тромбообразования в данном исследовании носила субклинический характер и не приводила к неблагоприятным последствиям с практической точки зрения. Иной результат был получен в исследовании J. Oldgren et al. на 320 больных с ОКСбпST, где была отмечена тенденция к большей частоте неблагоприятных исходов в ближайшие 3 дня после прекращения 72-часовой инфузии нефракционированного гепарина или прямого ингибитора тромбина иногатрана в случаях, когда в ближайшие сутки после отмены антикоагулянтов наблюдалось увеличение концентрации

в крови комплекса ТАТ и, в меньшей степени, фрагмента протромбина 1+2 и D-димера [6]. Одной из причин подобного несоответствия помимо малого размера исследований и особенностей воздействия конкретных препаратов может быть различие в исходной тяжести и распространенности факторов риска неблагоприятного течения заболевания.

Другим объяснением раннего возникновения ишемии миокарда может служить увеличение двигательной активности, поскольку больные по окончании стратификации риска перемещались из блока интенсивной терапии в палаты общего профиля. При этом, поскольку статистически значимых различий по наличию стенокардии в анамнезе между больными с наличием и отсутствием ишемии при Холтеровском мониторировании ЭКГ не отмечено, в качестве причины разумно подозревать ограничение коронарного кровотока, возникшее в связи с текущим обострением заболевания. В пользу динамического характера этих изменений свидетельствует отсутствие связи между признаками ишемии, выявленными при Холтеровском мониторировании ЭКГ вскоре после отмены фондапаринукса, и положительным результатом позднее выполненной нагрузочной пробы. Однако с практической (клинической) точки зрения важно, что возникшая ишемия была в большинстве случаев бессимптомной, а госпитальный прогноз оказался достаточно благоприятным. Все это может указывать на сравнительную безопасность изученного подхода и перспективность его дальнейшего изучения.

Ограничения. Проведенное исследование было небольшим и несравнительным, что не позволяет судить о достаточной безопасности и применимости изученного подхода на практике.

Не все больные в добавление к ацетилсалициловой кислоте получали клопидогрел, однако, поскольку его применение не было обусловлено врачебным отбором (зависело только от наличия или отсутствия препарата в стационаре) и больные, получавшие клопидогрел, равномерно распределились среди имевших и не имевших признаки активации тромбообразования и ишемии миокарда, влияние этого фактора на результат исследования можно считать несущественным.

Ожидаемое время появления феномена отмены при использовании фондапаринукса, отличающегося длительностью сохранения эффекта, неизвестно и поэтому не исключено, что выбранный временной интервал для повторного забора крови не был оптимальным. Кроме того, использовались широкие границы для срока повторного забора крови вместо серии более частых определений с более строгими временными интервалами. Кроме того, бессимптомные эпизоды ишемии миокарда выявлялись не в режиме реального времени, а при отсроченном

анализе длительной записи ЭКГ, что привело к несовпадению по времени между возникновением ишемии и забором крови для выявления признаков активации тромбообразования. Все это могло завуалировать истинную степень изменения выраженности тромбообразования и его связь с ранним возникновением ишемии миокарда. Нет также сведений о показателях системы гемостаза до начала антитромботической терапии, что могло бы полнее охарактеризовать ее реакцию на начало и быстрое прекращение лечения антикоагулянтом.

Нет сведений о коронарной анатомии, в том числе у больных с возобновившейся стенокардией и положительными результатами нагрузочной пробы. Не исключено, что эти знания смогли бы прояснить природу частого возобновления бессимптомной ишемии миокарда вскоре после отмены фондапаринукса.

Заключение

В группе больных, госпитализированных с ОКСбпСТ на ЭКГ и имевших низкий риск неблаго-

приятного течения заболевания, мы наблюдали следующие эффекты:

- прекращение лечения фондапаринуксом сразу по окончании стратификации риска в значительной части случаев сопровождалось признаками активации тромбообразования и возникновением ишемии миокарда в период ожидаемого существенного ослабления действия антикоагулянта.

- ишемические эпизоды были, в основном, бессимптомными, не коррелировали с лабораторными свидетельствами активации тромбообразования, а случаев смерти и возникновения инфаркта миокарда в период госпитализации не отмечалось.

Все это свидетельствует в пользу безопасности очень раннего прекращения использования фондапаринукса у больных с ОКСбпСТ на ЭКГ и низким риском неблагоприятного течения заболевания. Для суждения о практическом значении подобного подхода к ведению больных необходимо дальнейшее изучение на существенно большем клиническом материале.

Литература

1. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
2. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 130: 2354-94.
3. Bijsterveld N. R., Peters R. J. G., Murphy S. A., et al., for the TIMI 11B/ESSENCE Study Groups. Recurrent Cardiac Ischemic Events Early After Discontinuation of Short-Term Heparin Treatment in Acute Coronary Syndromes. Results From the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B and Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events (ESSENCE) Studies. *JACC* 2003; 42: 2083-139.
4. Theroux P., Waters D., Lam J., et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
5. Granger C. B., Miller J. M., Bovill E. G., et al. Rebound Increase in Thrombin Generation and Activity After Cessation of Intravenous Heparin in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995; 91: 1929-35.
6. Oldgren J., Linder R., Grip L., et al. Coagulation Activity and Clinical Outcome in Unstable Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1059-64.
7. Bijsterveld N. R., Moons A. H., Meijers J. C. M., et al. Rebound Thrombin Generation After Heparin Therapy in Unstable Angina. A Randomized Comparison Between Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin. *JACC* 2002; 39: 811-7.
8. Lindahl B., Venge P., Wallentin L., et al. for the Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Troponin T Identifies Patients With Unstable Coronary Artery Disease Who Benefit From Long-Term Antithrombotic Protection. *JACC* 1997; 29: 43-8.