

## Снижение риска геморрагических осложнений у больных с острым инфарктом миокарда

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены данные о лекарственных средствах, влияющих на агрегацию тромбоцитов и плазменные факторы свертывания крови, которые вошли в международные и национальные стандарты по оказанию помощи больным с острым инфарктом миокарда. К идентифицированным в настоящее время факторам, ассоциированным с увеличением риска кровотечений, относятся: пожилой возраст, анемия, почечная недостаточность, частота сердечных сокращений, уровень артериального давления, сахарный диабет, сосудистые заболевания, прием варфарина, а также масса тела и количество лейкоцитов в крови. Приведены результаты современных международных популяционных исследований (CRUSADE, ACUITY-HORIZONS и ACTION-GWTG), в соответствии с которыми данные факторы в различном соотношении вошли в три разработанные шкалы оценки риска. Использование шкал позволяет определить популяционный риск кровотечений у больных инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. В то же время, индивидуальное прогностическое значение при их использовании, особенно для больных низкого риска геморрагических осложнений, остается очень скромным. Рассматриваются возможные подходы к снижению риска геморрагических осложнений у больных с инфарктом миокарда при выборе антикоагулянтов и дезагрегантных лекарственных средств. Так, у больных, характеризующихся высоким риском кровотечений, обоснованным является выбор гепарина, для контроля терапии которым доступен лабораторный мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени и антидот (протамина сульфат).

**Ключевые слова:** факторы риска, геморрагические осложнения, инфаркт миокарда, антикоагулянты, дезагреганты, качество медицинской помощи, агрегация тромбоцитов, гепарин, протамина сульфат.

**Введение.** Улучшение исходов лечения больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), достигнутое в последнее десятилетие в нашей стране в значительной степени обусловлено внедрением в клиническую практику комбинированной дезагрегантной терапии и назначением современных антикоагулянтных лекарственных средств. Достижение приемлемых результатов при стентировании коронарных артерий в настоящее время также невозможно без применения комбинированной антитромботической терапии. Одновременно следует констатировать увеличение риска геморрагических осложнений при таком варианте лечения. С учетом улучшения исходов заболевания данная стратегия является общепризнанной, знаменуя смещение медицинской парадигмы от тезиса «не навреди» к «научно обоснованному соотношению риска и пользы». В этой связи, исследования, посвященные определению риска медицинских воздействий, являются наиболее важными.

Шкалы стратификации риска геморрагических осложнений у больных с острым инфарктом миокарда. В настоящее время разработано три шкалы стратификации риска кровотечений у больных ОИМ. Получившая наибольшее распространение шкала CRUSADE, разработанная в 2008 г. на основе анализа 89134 случаев инфаркта миокарда без подъема сегмента ST [12], была включена в рекомендации по лечению данной патологии [5]. Но уже в 2011 г.

Европейское общество кардиологов поставило под сомнение прогностическую ценность данной шкалы для больных с радиальным артериальным доступом при выполнении чрескожных транслюминальных коронарных вмешательств, поскольку CRUSADE разрабатывалась в Северной Америке, где доминирующим является бедренный доступ [5].

В 2010 г. по результатам исследований ACUITY и HORIZONS-AMI, включавших в общей сложности 17421 больного, была опубликована шкала, позволяющая оценивать риск кровотечений у больных с инфарктом миокарда независимо от динамики сегмента ST [8]. И, наконец, в 2011 г. завершилось самое крупное (90273 пациента) исследование ACTION-GWTG, посвященное оценке риска кровотечений у больных инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Факторы, включенные в дискриминантную модель стратификации риска перечисленных выше исследований, указаны в таблице.

Из таблицы следует, что все предложенные системы стратификации риска включают половые признаки (женский пол), функцию почек (креатинин), возраст (изолированно либо при расчете скорости клубочковой фильтрации), наличие анемии, клинические проявления заболевания (ЧСС, АД, явления сердечной недостаточности). Сахарный диабет и сосудистые заболевания учитывались в системах CRUSADE и

## Характеристика многоцентровых исследований по оценке риска кровотечений у больных инфарктом миокарда

Характеристика	Исследования		
	CRUSADE	ACUITY-HORIZONS	ACTION-GWTG
Динамика сегмента ST на ЭКГ	Без подъема сегмента ST	Без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST	Без подъема сегмента ST и с подъемом сегмента ST
Факторы, определяющие риск кровотечения	Женский пол, диабет, клиренс креатинина, сосудистые заболевания, гематокрит, сердечная недостаточность, ЧСС, систолическое АД	Женский пол, возраст, креатинин плазмы, количество лейкоцитов, анемия, клиническая картина, прием антитромботических лекарственных средств	возраст, масса тела, женский пол, прием варфарина, диабет, сосудистые заболевания, гемоглобин, креатинин, сердечная недостаточность/шок, ЧСС, систолическое АД, изменения на ЭКГ

**Примечание:** ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта – Голта.

ACTION-GWTG. Прием варфарина на догоспитальном этапе являлся критерием исключения в исследовании CRUSADE, в то время как в шкалах ACUITY-HORIZONS и ACTION-GWTG абсолютно предсказуемо вошел в наиболее значимые факторы, определяющие риск кровотечений. Следует обратить внимание на такие показатели как количество лейкоцитов в системе ACUITY-HORIZONS и масса тела в исследовании ACTION-GWTG, впервые вошедшие в прогностические шкалы оценки риска геморрагических осложнений.

Частота ишемических событий возрастает параллельно увеличению риска геморрагических осложнений. Больные, характеризовавшиеся наиболее высоким риском кровотечений, в итоге продемонстрировали большую частоту нежелательных исходов ишемической болезни сердца и в исследовании CRUSADE [3].

Наиболее негативный прогноз, вероятно, имеют пациенты с развившимся кровотечением, которое само по себе, независимо от наличия нестабильности коронарного кровотока приводит к росту атеротромботических осложнений. По данным исследования H. Kamel et. al. [6], проанализировавших истории болезни более 650000 больных с различной хирургической патологией, выявлено увеличение риска инсульта в 2,5 раза и инфаркта миокарда в 2,7 раза у лиц, перенесших периоперационные кровотечения. Помимо описанного воздействия данные пациенты вынуждены прекратить прием антикоагулянтов и дезагрегантов, что также влияет на исход заболевания.

*Возможности в снижении риска кровотечений и улучшении исходов у больных острым инфарктом миокарда.* Наиболее перспективным является образовательный аспект деятельности медицинских работников. На этапе первичной медико-санитарной

либо скорой медицинской помощи наиболее важным является подтверждение острого коронарного синдрома (ОКС) для раннего оказания помощи, без затрат времени на дообследование и установление нозологического диагноза. Однако надо понимать, что боль в груди также наблюдается при заболеваниях, ассоциированных с высоким риском геморрагических осложнений (расслаивающая аневризма аорты, гастродуоденальная патология и заболевания пищевода) когда нагрузочные дозы дезагрегантов абсолютно противопоказаны. Чтобы не допустить подобной ситуации, при осмотре больного, врач всегда должен подозревать альтернативный ОКС диагноз. Дополнительным диагностическим маркером может стать внедрение высокочувствительных тропониновых проб с использованием алгоритма ранней диагностики (в течение 3 ч) инфаркта миокарда. При совокупности типичных симптомов, отсутствии альтернативного диагноза, показана комбинированная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой, ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> и назначение антикоагулянтных препаратов.

В зависимости от выбранного при первом контакте с пациентом антикоагулянтного лекарственного средства во многом зависит и последующая терапия, поскольку смена терапии с нефракционированного на низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс в любой последовательности не рекомендована [1, 2]. У больных, характеризующихся высоким риском кровотечений, обоснованным является выбор гепарина, для контроля терапии которым доступен лабораторный мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени и антидот (протамина сульфат).

Вторым значимым фактором является организационный аспект системы здравоохранения. Врачу

скорой помощи необходимо уже при первом контакте с больным знать о возможностях по реваскуляризации миокарда на этапе специализированной медицинской помощи.

У больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при первичной ангиопластике, предпочтительнее использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг) или тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг), а при их отсутствии клопидогрел в дозе 600 мг [15]. В то время как при первичной консервативной стратегии, без реваскуляризации, данные пациенты должны получать 75 мг клопидогрела ежедневно, без нагрузочной дозировки [4]. При выполнении тромболизиса, следует использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а у больных старше 75 лет применяется среднетерапевтическая доза – 75 мг [11].

Пациенты, у которых диагностирован острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, имеют лучший прогноз при выборе инвазивной стратегии при условии назначения тикагрелора и прасугрела как можно скорее, до коронарной ангиографии. При высоком риске кровотечений назначается клопидогрел в дозе 600 мг. При первично консервативной стратегии (у больных с нарушением функции почек, документированной аллергией на йод-содержащее контрастное вещество, сложностью артериального доступа при генерализованном атеросклерозе) препаратом выбора является тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг с последующим приемом 90 мг/сутки. У пациентов с высоким риском кровотечений следует использовать клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей дозировке 75 мг/сутки [14].

Если пациент характеризуется низким риском неблагоприятного исхода ОКС (менее 140 баллов по шкале GRACE, без диагностически значимого повышения тропонинов) на догоспитальном этапе, до проведения реваскуляризации получил двойную (600 мг) нагрузочную дозу клопидогрела, нет необходимости в периоперационном введении ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [7], что потенциально может снизить риск кровотечений. Альтернативой использованию абциксимаба в комбинации с гепарином у больных с высоким риском кровотечений является применение бивалирудина, который в монотерапии показал снижение на 60% риска кровотечений с сопоставимой эффективностью [12].

Управление рисками тромбоза и кровотечений проводится также с учетом типа имплантированного стента (металлический либо с лекарственным покрытием). Несмотря на это комбинированная дезагрегантная терапия на протяжении 12 месяцев рекомендована при любом типе стента [15]. При высокой вероятности отмены дезагрегантов (при планируемом оперативном вмешательстве, риске кровотечений) для голометаллических стентов характерна меньшая частота тромбозов [9].

## Выводы

1. Использование шкал стратификации риска геморрагических осложнений позволяет выявить больных с высоким риском кровотечений, которым показаны определенные комбинации антитромботических средств.

2. Построение региональной системы, включающей все этапы медицинской помощи больным инфарктом миокарда, является перспективным направлением улучшения исходов заболевания, в том числе за счет уменьшения числа кровотечений при назначении антикоагулянтов и дезагрегантных лекарственных средств.

3. Системы оценки риска кровотечений, характеризуются наименьшей предсказательной ценностью в группе больных низким риском геморрагических осложнений.

## Литература

- Оганов, Р.Г. Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ / Р.Г. Оганов, А.А. Агапов, Р.С. Акчурин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 8 (5), прилож. 1. – 39 с.
- Руда, М.Я. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ / М.Я. Руда, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8), прилож. 1. – 42 с.
- Alexander, K.P. Bleeding and Ischemic Events Run Parallel in NSTEMI Patients / K.P. Alexander [et al.] // J. Amer. coll. cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1017–1076.
- Chen, Z.M. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z.M. Chen [et al.] // Lancet. – 2005. – Vol. 366 (9497). – P. 1607–1621.
- Hamm, C.W. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: 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) / C.W. Hamm [et al.] // Eur. heart j. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.
- Kamel, H.A. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction / H. Kamel [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 207–212.
- Kastrati, A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial / A. Kastrati [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 295 (13). – P. 1531–1538.
- Mathews, R. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry-GWTG / R. Mathews [et al.] // Am. j. cardiol. – 2011. – Vol. 107. – P. 1136–1143.
- Matteau, A. Balancing Long-Term Risks of Ischemic and Bleeding Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Drug-Eluting Stents / A.I. Matteau [et al.] // Am. j. cardiol. – 2015. – Vol. 15. – P. 1420–1424.
- Mehran, R. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes / R. Mehran [et al.] // J. Am. coll. cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2556–2566.
- Sabatine, M.S. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study / M.S. Sabatine [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294 (10). – P. 1224–1232.

12. Stone, G.W. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction / G.W. Stone [et al.] // N. Engl. j. Med. – 2008. – Vol. 358 (21). – P. 2218–2230.
13. Subherwal, S. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / S. Subherwal [et al.] // J. Amer. coll. cardiol. – 2008. Vol. 51. – P. 806–809.
14. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin [et al.] // N. Engl. j. med. – 2009. – Vol. 361 (11). – P. 1045–1057.
15. Wijns, W. Guidelines on myocardial revascularization / W. Wijns [et al.] // Eur. heart j. – 2010. – Vol. 31 (20). – P. 2501–2555.

---

P.G. Shakhnovich, N.N. Ryzhman, D.V. Cherkashin

### **Reduction of risk of hemorrhagic complications in patients with acute myocardial infarction**

**Abstract.** *The information of drugs, that affect platelet aggregation and plasma factors of blood coagulation, is presented. These medications are included in international and national standards in providing care to patients with acute myocardial infarction. In present time the identified factors of increased risk of bleeding are following: old age, anemia, renal failure, heart rate, blood pressure levels, diabetes mellitus, cardiovascular disease, intake of warfarin, as well as body weight and the number of leukocytes in the blood. The results of modern international population studies (CRUSADE, ACUITY-HORIZONS and ACTION-GWTG) are listed. According to these findings mentioned factors in various ratios are included in the three established scales of risk assessment. Their use allows to determine the population risk of bleeding in patients with myocardial infarction with and without elevation of the ST segment on the electrocardiogram. At the same time, the individual predictive value of increase bleeding factors, especially for low-risk patients, remains very modest. We presented possible approaches to reduce the risk of hemorrhagic complications in patients with myocardial infarction in the choice of anticoagulants and desegregated druges. Thus, in patients with a high risk of bleeding, a reasonable selection of heparin therapy is needed to control access of laboratory monitoring of activated partial thromboplastin time, and an antidote (protamine sulfate).*

**Key words:** *risk factors, bleeding, myocardial infarction, anticoagulants, antiplatelet agents, the quality of medical care, platelet aggregation, heparin, protamine sulfate.*

Контактный телефон: 8-950-035-28-32; e-mail: P\_Shakhnovich@mail.ru