

Е.А. Коваль, д.м.н., профессор, от имени группы исследователей: И.П. Бодянова, Л.И. Васильева, Е.В. Воронина, О.П. Голованова, А.П. Иванов, П.А. Каплан, Н.В. Киян, Н.Б. Лебедь, Т.Л. Лебедь, Е.В. Майная, О.А. Мараренко, В.Л. Маскалевская, Е.В. Михалева, Н.Б. Сидоренко, Т.В. Стороженко, О.А. Шепелевич, О.В. Штепа, Н.В. Шульга, Л.А. Щукина, Днепропетровская государственная медицинская академия

# Результаты сравнительного открытого одноцентрового исследования стратификации риска у пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики



Е.А. Коваль

**Эффективность терапии острого коронарного синдрома (ОКС) неуклонно повышается. Однако неизбежной платой за это является увеличение числа кровотечений. При этом большие кровотечения оказывают серьезное неблагоприятное влияние на конечный исход заболевания. Данные регистра GRACE (2003) демонстрируют трехкратное повышение госпитальной смертности больных, имевших большие кровотечения. Это справедливо и высоко достоверно ( $p=0,001$ ) как для общей популяции больных (5,1-18,6%), так и для всех форм ОКС: нестабильной стенокардии (3-16,1%), инфаркта миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST (5,3-16,3%) и ИМ с элевацией сегмента ST (7-22,8%).**

Этот анализ изменил парадигму подходов к интегральной оценке антикоагулянтной терапии, которая отныне должна оцениваться по снижению риска повторных ишемических/тромботических событий и количества кровотечений индивидуально для каждого пациента. Такая тактика стала основой современной стратификации риска для индивидуального выбора оптимальной антикоагулянтной терапии с учетом формы ОКС и вида предполагаемой реваскуляризации. В Украине особое значение имеет правильная стратификация риска применения антикоагулянта вследствие преимущественного применения в нашей стране тромболитика с целью реперфузии при ОКС с элевацией сегмента ST и длительной (до восьми суток) антикоагуляции, а также консервативной медикаментозной стратегии ведения больных с ОКС без элевации сегмента ST.

В связи с этим все усилия были направлены на поиск чувствительных, но в то же время широко доступных критериев риска развития кровотечений для гармонизации антитромботической терапии. Так, согласно данным многофакторного анализа регистра GRACE, к наиболее значимым критериям, которые можно использовать при поступлении больного, относятся следующие показатели: возраст – 1,22 (на каждые 10 лет), женский пол – 1,36, хроническая почечная недостаточность – 1,53 и кровотечения в анамнезе – 2,18.

Авторы американского регистра CRUSADE (2005) предложили оценку по шкале CRUSADE, включающей исходный гематокрит, уровень клубочковой фильтрации, частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление (САД), наличие в анамнезе сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД), признаков застойной сердечной недостаточности и пол. Внесение показателей в специальный online-калькулятор позволяет определить риск кровотечения в условиях стационара, однако в нашей стране подобный ресурс не является широкодоступным. Многие факторы риска возникновения кровотечений по данным регистра GRACE были обобщены Moscati (2003) и практически без изменений изложены в Европейских рекомендациях по ведению больных с ОКС без стойкой элевации сегмента ST (2007). P. Camo et al. (2008) обследовали 1017 пациентов с ОКС (мужчины составили 89%, средний возраст больных –  $63 \pm 11$  лет, Q-ИМ – 36%) и установили, что частота ИМ и годовая летальность у лиц с большими кровотечениями составили 15,1%, что в 3 раза выше, чем в общей популяции.

L. Ricon et al. (2008) установили, что для оценки риска кровотечений большее значение имеет клиренс креатинина. Так у 456 больных с ОКС, имевших кровотечения разной степени тяжести и поступивших с нормальным уровнем креатинина плазмы, у 80% этот показатель был ниже 60 мл/мин и только у 5% в анамнезе не выявили снижения функции почек и клиренса креатинина менее 90 мл/мин. В то же время развитие кровотечений и наличие анемии по-прежнему сказываются на прогнозе больных с ОКС в течение двух лет. A. Tomasek et al. (2008) на основании 603 последовательных госпитализаций больных с ОКС в 2003-2004 г. показали, что смертность пациентов с уровнем гемоглобина  $>100$  г/л и  $<100$  г/л достигла

соответственно 18% и 52% за 1 год, 22% и 65% за 2 года ( $p=0,001$ ). Неудивительно, что зарубежные исследователи большое внимание уделяют изучению риска кровотечений у больных, которым планируют проведение первичной чрескожной коронарной интервенции (ЧКИ). S. Mehta et al. (2009) предложили алгоритм оценки клинического риска, основанный на данных Национального кардиоваскулярного регистра, включающего результаты 30 2152 ЧКИ. Частота кровотечений в этой популяции составила 2,4%.

Большая база данных позволила авторам определить 15 клинических переменных, ассоциированных с пост-ЧКИ кровотечениями и, используя их в последующем как тренировочную когорту, создать усовершенствованную систему, состоящую минимум из 9 критериев: возраст (1,4), пол (1,83), наличие сердечной недостаточности в анамнезе (1,25), уровень клубочковой фильтрации (1,11), заболевания периферических артерий (1,21), отсутствие предшествующих ЧКИ, наличие застойной сердечной недостаточности IV функционального класса (ФК) (1,46), ИМ с элевацией сегмента ST (2,6) и ИМ без элевации сегмента ST (1,41) как формы ОКС, кардиогенный шок (2,16). В результате первичного анализа из модели были исключены как незначимые артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), застойная сердечная недостаточность III ФК, масса тела и наличие операций на клапанах в анамнезе. Авторы отметили, что эта модель больше подходит для оценки риска при выполнении ЧКИ. Однако анализ данных первого этапа исследования показывает, что значимыми оказались такие же факторы: возраст, женский пол, масса тела. Наличие сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), ИБС в семейном анамнезе, дислипидемия, курение, не оказавшие влияния на риск кровотечений, по нашему мнению, прежде всего отражают уровень тромботического риска у больных.

Среди более узко направленных моделей следует отметить тщательное изучение возраста и риска кровотечений при ИМ с элевацией сегмента ST, предложенное R. Lopes et al. (2009) на основании анализа результатов 13 819 больных ОКС, вошедших в исследование ACUITY. Однако и это исследование продемонстрировало достоверное влияние массы тела, женского пола, клиренса креатинина, исходного уровня гемоглобина, транзиторной ишемической атаки/инсульта, АГ и курения. Последние три переменные оказывали меньшее влияние, что, по нашему мнению, также связано с тем, что они отражают преимущественно тромботический риск в популяции. В этом исследовании риск кровотечений увеличивался с возрастом больных в зависимости от характера терапии (бивалирудин/нефракционированный гепарин + блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов) – 1,7-3,2% у лиц моложе 55 лет, 2,2-4,6% – в возрасте 55-64 лет, 3-6,4% – у пациентов 65-74 лет и 5,8-10,1% – у больных старше 74 лет.

По классической для ОКС – шкале риска TIMI прием ацетилсалициловой кислоты в последние 7 дней (+1), более двух ангинозных приступов в течение последних суток (+1), позитивный тропониновый тест или увеличение активности МВ КФК (+1), отклонение сегмента ST  $>0,5$  мм (+1) относятся к факторам, увеличивающим риск тромботических

осложнений. ИБС в анамнезе или стеноз коронарной артерии  $>50\%$  (+1), наличие трех и более факторов риска ИБС: высокий уровень общего холестерина, семейный анамнез, АГ, СД, курение (+1) отражают не характер последующего эффекта антиромботической терапии, а тромботический риск как возможность развития последующих неблагоприятных ишемических событий. Факторы риска геморрагических осложнений практически не представлены за исключением возраста  $\geq 65$  лет (+1), АГ, не учтенной как самостоятельный фактор риска, и СД (в смысле возможного наличия поражения почек и изменения длительности циркуляции антиромботика).

В проанализированных ранее моделях АГ и СД достоверно не являлись факторами геморрагического риска. Таким образом, несмотря на большую значимость применения такой стратификации, она носит несколько ограниченный характер. При использовании шкалы риска GRACE (возраст, частота сердечных сокращений, САД, уровень креатинина, класс по Killip при поступлении, наличие изменений ST, позитивные кардиальные биомаркеры, остановка сердца) картина также кардинально не изменится, хотя факторы риск/польза интенсивности антикоагуляции распределены более равномерно.

Однако практически у каждого больного ОКС тромботический риск сочетается с геморрагическим. В Украине эта проблема перестала носить только академический характер, в связи с широким внедрением в практику новых видов антикоагулянтов для консервативного ведения больных: эноксапарина, фондапаринукса, бивалирудина и эптифибатиды при инвазивном ведении больных, вытеснивших нефракционированный гепарин (НФГ). Результаты исследований OASIS 5 у больных с ОКС без элевации сегмента ST и OASIS 6 при ОКС с элевацией сегмента ST, ExTRACT TIMI 25 продемонстрировали более высокую антиишемическую эффективность эноксапарина в сравнении с фондапаринуксом, особо проявившуюся при применении инвазивных стратегий и фибринспецифического тромболитика, за счет меньшей безопасности и увеличения числа кровотечений, что сказалось на исходах заболеваний. Так, в исследовании OASIS 6 частота конечной точки смерть/ИМ/большие кровотечения к 30-му дню в группе фондапаринукса оказалась на 14% ниже, чем в группе НФГ/плацебо. В исследовании ExTRACT TIMI 25 на 1000 больных, пролеченных эноксапарином, уменьшение нефатальных ИМ на 15, ургентных реваскуляризаций на 7, увеличение числа выживших за счет лечения эноксапарином на 6 человек сопровождалось ростом кровотечений на 4 случая, хотя нефатальных и нецеребральных.

Это заставило нас провести исследование, направленное на сравнительное изучение тромботических и геморрагических рисков в реальной популяции больных со всеми видами ОКС на базе крупного (около 2000 поступлений в год) специализированного коронарного центра г. Днепропетровска при применении консервативной стратегии ведения пациентов. Были проанализированы данные 507 больных с ОКС, последовательно госпитализированных в инфарктные отделения центра. В течение первых суток заполнялась дополнительная форма, отражающая тромботические и геморрагические риски с расчетом суммы отдельных рисков и последующей стратификации в группы высокого, среднего и низкого тромботического и геморрагического рисков для подбора антикоагулянтной терапии эноксапарином либо

Продолжение на стр. 22.



Е.А. Коваль от имени группы исследователей: Бодянова И.П., Васильева Л.И., Воронина Е.В., Голованова О.П., Иванов А.П., Каплан П.А., Киян Н.В., Лебедь Н.Б., Лебедь Т.Л., Маиня Е.В., Мараренко О.А., Маскалевская В.Л., Михалева Е.В., Сидоренко Н.Б., Стороженко Т.В., Шепелевич О.А., Штепа О.В., Шульга Н.В., Щукина Л.А.

# Результаты сравнительного открытого рандомизированного исследования стратификации риска у пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики

Продолжение. Начало на стр. 21.

фондапаринуксом. Для определения уровня риска использовали разработанную на основе анализа вышеизложенных градаций тромботических и геморрагических рисков и предшествующего анализа собственных многолетних клинических данных таблицу (рис. 1), включавшую все значимые и легко опреде-

Геморрагический риск		Тромботический риск	
Возраст 65 лет	1.5	АСК в последние 7 дней	2
Возраст 75 лет	2.5	ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе	1
Женский пол	1.5		
Хроническая болезнь почек/хроническая почечная недостаточность в анамнезе, повышение уровня креатинина	1.5	Острые сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) в анамнезе	2
Кровотечения в анамнезе	2.0	Сахарный диабет	2
Масса тела 70 кг	1.5	Прим селективных НПВП более 3х месяцев	1
Язвенная болезнь в анамнезе	1		
Фибриомиома	1		
Геморрагический инсульт в анамнезе	2		

Рис. 1. Критерии оценки геморрагического и тромботического риска

ляемые при поступлении клинические переменные: женский пол, возраст ≥65 лет, возраст ≥75 лет, наличие хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности в анамнезе, повышение уровня креатинина, масса тела ≤70 кг, наличие в анамнезе кровотечений, пептической язвы, фибриомы, геморрагического инсульта. На основе этих восьми критериев определяли уровень геморрагического риска. Для одновременной оценки уровня тромботического риска у пациента были предложены пять основных переменных: постоянный прием ацетилсалициловой кислоты в последние 7 дней, ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе, острые сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) в анамнезе, СХ, прием селективных НПВП более 3 месяцев. Суммацию и деление рисков провели аналогично рандомизации больных по шкале риска ТІМІ.

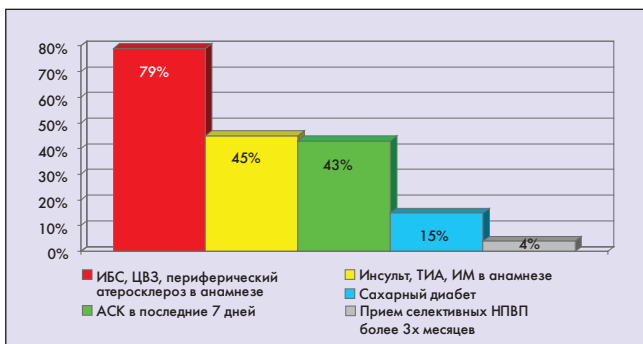


Рис. 2. Частота отдельных признаков тромботического риска



Рис. 3. Частота отдельных признаков геморрагического риска

На рисунках 2, 3 наглядно показано, что у пациентов с ОКС преобладал тромботический риск – только у 32% больных отмечен низкий уровень риска, у 68% – высокий и средний. В то же время уровень геморрагического риска был значительно ниже: высокий отмечен у 13% больных, низкий – у 49%. Как показало традиционное деление больных по шкале ТІМІ (рис. 2), предложенный нами уровень риска соответствовал общей тяжести больных со всеми клиническими формами ОКС. Так, высокий и средний риск при ОКС без элевации сегмента ST зафиксирован в 82% случаев, у больных с ИМ с элевацией

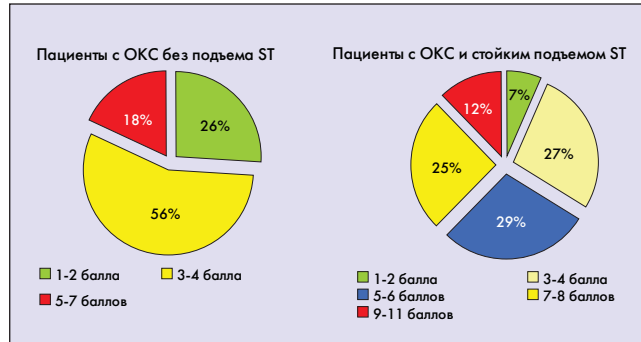


Рис. 4. Структура ТІМІ риска

сегмента ST низкому уровню риска соответствовали лишь 7% пациентов. Среди критериев тромботического риска фигурировали с убывающей частотой нестабильное течение атеросклероза многих сосудистых бассейнов, осложненные ЦВЗ, СД, применение ацетилсалициловой кислоты, НПВП в течение последних 3 месяцев (рис. 4). Для повышенного

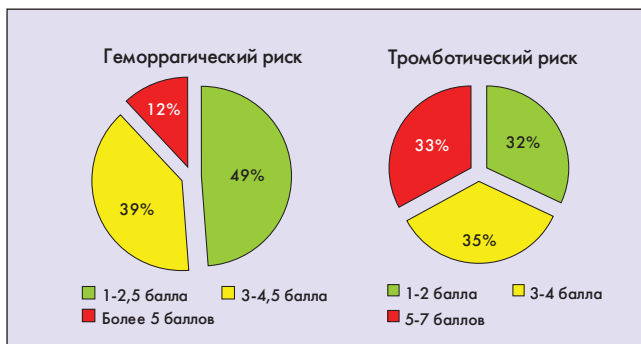


Рис. 5. Структура тромботического и геморрагического риска

геморрагического риска наиболее частой детерминантой был женский пол, возраст, масса тела, наличие в анамнезе язвенной болезни, заболеваний почек, незначительная частота предшествующих кровотечений, перенесенного геморрагического инсульта (рис. 5). Сопоставление уровня тромботических и геморрагических рисков у каждого больного индивидуально для гармонизации антикоагулянтной стратегии (рис. 6) показало, что в 43% случаев определение дальнейшей терапевтической стратегии остается на усмотрение врача. В первую очередь это пациенты с сочетанием высоких геморрагического и тромботического рисков, а также больные со средним геморрагическим риском и всеми уровнями тромботического риска.

Для больных с высоким и средним тромботическим риском и низким уровнем геморрагического риска можно считать рациональным применение эноксапарина, обладающего высокой антитромботической эффективностью, а у пациентов с высоким и средним геморрагическим риском и низким уровнем тромботического рациональна терапия фондапаринуксом. «Портреты» больных, которым в качестве антикоагулянтной терапии первого выбора показано применение либо фондапаринукса, либо эноксапарина в сопоставлении с общей популяцией представлены на рисунках 7, 8. Так, лечение фондапаринуксом показано преимущественно для пожилой либо старше 75 лет неполной женщины. Соответственно терапия эноксапарином будет максимально эффективной для больных, имеющих, помимо индексного



Рис. 6. Выбор стратегии лечения – врачебный ход конем

ОКС, также ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе и острые неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИМ, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака) в прошлом.

Таким образом, подытожив итоги проведенного исследования, можно прийти к следующим выводам.

- Проведено первое в реальной клинической практике исследование распространенности и выраженности тромботических и геморрагических рисков в украинской популяции больных с ОКС.

- Предложены критерии оценки отдельно тромботических и геморрагических рисков на основании синтеза ТІМІ-риска, дополнительных факторов тромботического риска, предложенных в научной периодике, рекомендациях ESC (2007) и протоколе совещания рабочей группы ESC по неотложным состояниям (2008) по оценке геморрагического риска. Проведена индивидуальная оценка частоты сочетания разных степеней тромботических и геморрагических рисков.

- На основании индивидуальной оценки сочетания рисков предложена обоснованная антикоагулянтная терапия первого выбора для общей популяции больных с ОКС в реальной клинической практике.

- На основании проведенного анализа фондапаринукс как терапия первого выбора может быть рекомендован 13% больных (высокий геморрагический и низкий/средний тромботический риск).

- На основании проведенного анализа эноксапарин как терапия первого выбора может быть рекомендован 44% больных (высокий и средний тромботический риск и низкий геморрагический).

- Адювантная антикоагулянтная терапия по усмотрению лечащего врача показана больным следующих подгрупп:

- сочетание высокого тромботического и геморрагического рисков;

- больным со средним геморрагическим риском и всеми уровнями тромботического риска.

### Ограничения исследования:

- одноцентровое открытое исследование;
- недостаточно репрезентативная выборка – 507 человек (около 25% годичных госпитализаций в центр);
- отсутствие стандартных критериев оценки и стратификации тромботических и геморрагических рисков у больных ОКС в современной медицинской практике;

	% общей популяции	100% фонда
Возраст 65 лет	43%	26%
Возраст 75 лет	26%	56%
Женский пол	52%	88%
ХЗП, ХПН в анамнезе, повышение уровня креатинина	16%	29%
Кровотечения в анамнезе	6%	15%
Язвенная болезнь в анамнезе	13%	35%
Фибриомиома	2%	0%

Рис. 7. «Портрет» пациента, которому показан фондапаринукс как 1-й выбор

Тромботический риск	Общая популяция, %	100% эноксапарин
АСК в последние 7 дней	43%	72%
ИБС, ЦВЗ, периферический атеросклероз в анамнезе	79%	93%
Острые сосудистые события (ИМ, ИИ/ТИА) в анамнезе	45%	74%
Сахарный диабет	15%	19%
Прим селективных НПВП более 3х месяцев	4%	2%

Рис. 8. «Портрет» пациента, которому показан эноксапарин как 1-й выбор

- отсутствие официальной валидации предложенных критериев.

### Возможные перспективы

- Проведение дополнительного исследования с обучающей выборкой с наличием информации об исходах, развитии тромботических и геморрагических осложнений заболевания у пациентов, стратифицированных в группы разных рисков и их степени.

- Проведение многоцентрового исследования большого объема.