

Е. А. Аронов, Д. И. Беленький

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЙ БОЛЮСНОЙ ДОЗЫ ГЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

НИИ терапии СО РАМН, Муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи №2, Новосибирск

Изучен вопрос применения высоких доз болюса гепарина (300 ЕД/кг) в первые три часа острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST; доказана безопасность данного варианта терапии гепарином. Помимо оценки безопасности использования болюсного введения гепарина в дозе 300 ЕД/кг, впервые в отечественной и зарубежной практике проанализирована ассоциация этого метода терапии с характером течения заболевания развитием постинфарктной стенокардии и сердечной недостаточности, с параметрами летальности и вероятности развития рецидива ИМ в 30-дневный период наблюдения; показано, что данная методика достоверно, в сравнении со стандартной терапией гепарином, снижает частоту развития постинфарктной стенокардии и сердечной недостаточности и не отличается по данным показателям от группы пациентов, пролеченных тромболитическим препаратом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гепарин

Сердечно-сосудистая патология в настоящее время является одной из ведущих в структуре общей заболеваемости. На сегодня инфаркт миокарда (ИМ) является главной причиной смерти в экономически развитых странах [1]. Только в 1990 году, по данным ВОЗ, из 10912 000 умерших около 25% (2 695 000) составили больные с ишемической болезнью сердца [6]. В развивающихся странах значимость этой патологии также непрерывно возрастает. В том же году в этих странах от инфаркта миокарда умерло 3565000 человек, что составило 9,2%. Все это заставляет общество искать новые и эффективные методы лечения данной патологии.

Как правило, инфаркт миокарда развивается после разрыва атеросклеротической бляшки. Известно, что тромбоз является основной причиной развития инфаркта почти у 95% больных. Основными факторами, влияющими на исход инфаркта, являются время до реперфузии миокарда и развитость коллатерального кровотока. Восстановление проходимости поврежденного сосуда способствует улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) [5], снижению смертности, осложнений и улучшению выживаемости больных [2].

Наиболее эффективным медикаментозным методом восстановления проходимости коронарного кровообращения является тромболитическая терапия. Для этой цели в настоящее время в мире применяют ряд тромболитических средств: стрептокиназу, тканевый активатор плазминогена, рептеплазу, тенектеплазу.

В России проблема реперфузионной терапии чрезвычайно актуальна. Это связано с высокой стоимостью применяемых тромболитических препаратов. В этой связи перспективной, на наш

взгляд, оказывается проблема применения гепарина при данной патологии.

Рандомизированные исследования по оценке эффективности гепарина при инфаркте миокарда выполнены преимущественно в доперфузионную эру. Систематизированный обзор этих исследований продемонстрировал 17% снижение летальности и 22% снижение риска рецидива при лечении гепарином [4]. Однако пациенты контрольных групп, включенные в эти исследования, не получали других видов терапии, в том числе аспирина, который сейчас применяется рутинно.

Заслуживает, на наш взгляд, внимания исследование HEAR (1998) [7], в которое было включено 106 пациентов с болью за грудиной, ЭКГ-признаками инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и предположительной давностью заболевания не более 3 часов. Все пациенты получали в/в болюсом гепарин в дозе 300 ЕД/кг и аспирин 160 мг; в дальнейшем проводилась внутривенная капельная инфузия гепарина с целью достижения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 2–2,5 раза выше нормы. Среднее время между введением болюса гепарина и коронароангиографией составило 85 минут. У 51% больных был выявлен стеноз, соответствующий T1M1 2 или 3 в инфарктсвязанной артерии (20% – T1M1 2, 31% – T1M1 3). Сходные результаты также были получены в исследованиях HAP1 и CHEAREK. При этом существенного увеличения риска кровотечений не произошло, хотя у всех больных проводилась ангиография, а у части – ангиопластика. Тогда же было высказано предположение, что “свежий” тромб имеет более рыхлую структуру и более податлив действию гепарина, чем более старый тромб. Описанные клинические испытания послу-

жили основой для выполнения настоящего исследования.

Задачи исследования – изучить безопасность болюсного введения высокой дозы (300 ЕД/кг) гепарина в первые три часа инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST; оценить ассоциацию терапии указанной дозой гепарина с параметрами летальности и вероятности развития рецидива инфаркта в течение 30 дней; изучить возможную связь терапии высокой болюсной дозой гепарина с характером течения инфаркта миокарда и вероятностью развития таких осложнений, как постинфарктная стенокардия и постинфарктная сердечная недостаточность или ухудшение класса предшествующей сердечной недостаточности; исследовать в течение 30 дней с момента развития инфаркта миокарда вероятность комбинации случаев (комбинированных конечных точек): рецидив инфаркта, постинфарктную стенокардию и постинфарктную сердечную недостаточность; постинфарктную стенокардию, постинфарктную сердечную недостаточность и смерть; рецидивирующий инфаркт миокарда, постинфарктную стенокардию, постинфарктную сердечную недостаточность и летальный исход.

Методика. Обследовано 189 пациентов, из которых мужчин – 133 (70,4%), женщин – 56 (29,6%), в возрасте от 29 до 90 лет (средний возраст $60,86 \pm 1,53$), поступивших в МКБСМП № 2 в период 1998–2001 гг. с диагнозом острый инфаркт миокарда, который основывался на клинической картине, ЭКГ-изменениях и положительных значениях биохимических маркеров некроза миокарда.

Критерии включения в исследование: клинические проявления ангинозной формы острого инфаркта миокарда; продолжительность болевого ангинозного синдрома не менее 30 минут и не более 3 часов; ЭКГ-признаки острого инфаркта миокарда (наличие элевации сегмента ST > 1 мм в двух стандартных отведениях или в 2-х отведениях U_{4-6} или элевация сегмента ST ≥ 2 мм в V_{1-3}); впервые возникшая полная блокада левой ножки пучка Гиса.

Критерии исключения из исследования: кровотечение в момент включения или геморрагический диатез в анамнезе; инсульт в анамнезе, включая транзиторные ишемические атаки в последние 6 месяцев; желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 недель; пункция центральных (неприжимаемых) сосудов в течение последних 2 недель; систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст. или диастолическое — более 110 мм рт. ст.; сопутствующая терапия непрямых антикоагулянтами; предшествующее назначение стрептокиназы в течение последних 2 лет; предшествующее назначение гепарина в течение 6 часов, если АЧТВ составило не менее 50 секунд перед началом лечения; подкожное введение низкомолекулярных гепаринов в течение предшествующих 12

часов; больные с клиникой кардиогенного шока на догоспитальном этапе; больные, у которых пик креатинфосфокиназы впоследствии составил меньше 2 условно нормальных величин; индивидуальная непереносимость препаратов исследования.

В зависимости от варианта лечения включенные больные были рандомизированы на 3 группы. Рандомизация проводилась методом случайной выборки (по порядку поступления). Проведение исследования было одобрено решением ЛЭК; от больных, включенных в исследование получено информированное согласие на проведение инструментальных методов исследования и медикаментозную терапию.

1-ю группу составили 47 больных в возрасте 44–90 лет (средний возраст $62,91 \pm 1,63$ г.). При поступлении этим больным проводили стандартную терапию гепарином в дозе 5000 ЕД в/в болюсом с последующей внутривенной капельной инфузией гепарина с начальной скоростью 1000 ЕД/ч.

2-ю группу составил 51 пациент в возрасте от 41 до 85 лет (средний возраст $59,25 \pm 1,71$). В момент поступления всем проводили терапию высокой дозой болюса гепарина из расчета 300 ЕД/кг в/в болюсом с последующей внутривенной капельной инфузией с начальной скоростью 1000 ЕД/ч.

3-ю группу составили 91 человек в возрасте от 29 до 90 лет (средний возраст $60,42 \pm 1,25$). При поступлении всем пациентам проводили тромболитическую терапию стрептокиназой в дозе 1 500 000 ЕД в/в капельно в течение 30 минут с последующей внутривенной капельной инфузией гепарина с начальной скоростью 1000 ЕД/ч.

Пациенты всех групп также получали аспирин в начальной дозе 250 мг сублин-гвально, в дальнейшем – 125 мг/с. Впоследствии всем больным при наличии показаний и отсутствии противопоказаний проводили стандартную терапию β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами и диуретиками. Последующая скорость инфузии гепарина определялась значением активированного частичного тромбопластинового времени и изменялась в соответствии с номограммой [3]. Целевой диапазон АЧТВ составил 60–90 с. Длительность инфузии гепарина – 48–72 часа. Переход на подкожное введение гепарина осуществляли из расчета 20000 ЕД/сут с дальнейшим снижением дозы до 10000 ЕД/сут и последующей полной отмены.

Пациенты исследуемых групп достоверно не отличались между собой по полу, возрасту, времени поступления, кратности предшествующего инфаркта миокарда и классу острой сердечной недостаточности при поступлении. Тем не менее в группах, получавших высокую дозу болюса гепарина и тромболитическую терапию, оказались больные с циркулярным ИМ. Такие больные, несомненно, имели более высокий риск развития летального исхода, что подтверждено дальнейшим

анализом. В группе с высокой дозой гепарина у больного с циркулярным ИМ наступил летальный исход. В группе пациентов, получавших тромболитическую терапию, у одного из двух больных также наступила смерть. Следует отметить, что во 2-ой и 3-ей группах имели место случаи формирования Q-негативных ИМ (у 17,6% и 9,9% больных соответственно). Подобной динамики не наблюдалось в группе 1. Также не было выявлено существенных отличий в “частоте встречаемости” сопутствующей патологии в группах пациентов (сахарный диабет, артериальная гипертензия).

С целью контроля развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении на 4-й и 8-й день у всех больных проводили подсчет числа тромбоцитов. Определение активности креатинфосфокиназы (КФК) осуществляли автоматически с интервалом в 8 часов. Учитывали пиковое значение КФК. Значения оценивались в ЕД/л. Диагностическим для острого инфаркта миокарда считали повышение уровня КФК выше двух нормальных величин. Нормальные величины для мужчин были определены как 195 ЕД/л, для женщин – 175 ЕД/л. На 10–11-й день всем больным проводили эхокардиографию на аппарате DORNIER AI 4800 (ФРГ) с целью определения зон нарушенного кинеза миокарда, расчета фракции выброса левого желудочка. При обнаружении зон нарушенного кинеза фракцию выброса измеряли апикальным доступом из 4-камерной позиции в 2D-режиме методом непрерывного контура “площадь-длина”. При отсутствии таких зон – из парастернального доступа по длинной оси ЛЖ методом Тейхгольца (Teichholz). Постинфарктную аневризму определяли по наличию дискинезии.

Критерии рецидивирующего ИМ были следующие: появление на ЭКГ новых патологических зубцов Q в двух смежных отведениях; повышение активности КФК более чем на 50 % от величины последнего измерения (при условии, что уровень подъема превышал две нормальные величины). Наличие или отсутствие сердечной недостаточности определяли согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) с помощью теста 6-минутной ходьбы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ “SPSS 9.0” (1999). Средние значения определялись способом One-Way ANOVA, достоверность различий – методом Бонферрони (Bonferroni). Результаты представлены как $M \pm m$. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Оценка безопасности введения высокой дозы болюса гепарина. Как известно, самое частое осложнение гепаринотерапии – кровотечение. Частота кровотечений при лечении гепарином колеблется в широких диапазонах в зависимости от дозы препарата, способов его введения и ряда других факторов. Исходя из этого, мы определили следующие критерии безопасности введе-

ния гепарина. Кровотечения считали опасными, когда они сопровождались гемодинамическими нарушениями, проявлялись в виде внутричерепных кровоизлияний, требовали трансфузии или прекращения введения препарата. Другое серьезное осложнение – иммунная тромбоцитопения с парадоксально повышенной опасностью к тромбозам, которая обычно развивается после 3–5-го дня от начала лечения. Терапия высокой болюсной дозой гепарина в сочетании с аспирином при контроле за АЧТВ явилась безопасной и не приводила к значимому увеличению частоты геморрагических осложнений, сравнении со стандартным способом введения гепарина и терапией стрептокиназой. Не было зафиксировано ни одного случая развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Оценка эффективности введения высокой дозы болюса гепарина. Лечение острого инфаркта миокарда высокой болюсной дозой гепарина достоверно ($p < 0,05$) снижает частоту развития постинфарктной стенокардии (14,58% против 42,55%) и сердечной недостаточности (19,15% против 46,81%), в сравнении с терапией гепарином по стандартной методике, и не отличается по частоте изучаемых параметров от группы больных, получивших стрептокиназу. Терапия исследуемой методикой не вызывает изменений параметров общей 30-дневной летальности и частоты рецидивирующего инфаркта миокарда, в сравнении со стандартной методикой введения гепарина и терапией стрептокиназой. Эти результаты могли быть обусловлены чисто статистическими причинами: малым количеством больных и относительно коротким периодом наблюдения (30 дней). Использование высокой болюсной дозы гепарина в первые три часа острого инфаркта миокарда ассоциировано с достоверным ($p < 0,05$) снижением вероятности развития комбинированных конечных точек: рецидивирующий инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия и сердечная недостаточность (29,78% против 68,09%); летальность, постинфарктная стенокардия и сердечная недостаточность (31,25% против 68,09%), рецидивирующий инфаркт миокарда, летальность, постинфарктная стенокардия и сердечная недостаточность (33,33% против 68,09%), в сравнении с группой больных, пролеченных гепарином по стандартной методике, и не отличается от показателей пациентов, пролеченных стрептокиназой.

При анализе пикового значения креатинфосфокиназы выявлено статистически достоверное ($p=0,007$) повышение этого показателя в группе 3 по сравнению с группой 1 (2356,79 против 1491,19). Также наблюдалась статистически недостоверная тенденция ($p=0,176$) к увеличению пикового значения КФК в группе II в сравнении с группой I (2112,58 против 1491,19). Различия указанных значений групп 2 и 3 были статистически недостоверны ($p=1,000$). Полученные результаты свидетель-

ствуют об эффекте “вымывания”, что и приводит к повышению уровня таких биомаркеров некроза, как КФК. Высокие значения КФК при проведении интенсивной реперфузионной терапии лишь косвенно свидетельствуют о размере развивающегося ИМ и, вероятнее всего, отражают процесс ре-перфузии при восстановлении коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии.

Тенденция к снижению частоты формирования аневризм сердца в группе пациентов, получивших тромболитическую терапию (группа 3), и среди больных, пролеченных высокой дозой болюса гепарина (группа 2), „не достигла статистической достоверности. При оценке фракции выброса в исследуемых группах нами также не было выявлено значимых различий между сравниваемыми группами ($p > 0,05$). Примечательно, что анализируя “частоту встречаемости” наличия зон нарушенного кинеза, мы обратили внимание на их отсутствие у 10 больных в группе, получившей тромболитическую терапию (группа 3) $-11\% \pm 0,03$, и у 6 пациентов в группе, пролеченной исследуемым способом введения гепарина (группа 2) $-12\% \pm 0,05$. В группе, леченой по стандартной методике введения гепарина (группа 1), таких больных выявлено не было. Отмечена статистическая достоверность различий между группами 2 и 3, в сравнении с группой 1 ($p < 0,05$). Группы 1 и 2 между собой значимо не отличались.

Заключение. Методика введения высокой дозы болюса гепарина (300 Ед/кг) в сочетании с аспирином, возможно, является более эффективной, чем стандартный способ применения гепарина и аспирина в лечении острого инфаркта миокарда с эле-

ментарией сегмента ST в первые три часа его развития.

EXPERIENCE OF USING THE HIGH-DOSE BOLUS HEPARIN IN PATIENT WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

E. A. Aronov, D. I. Belenky

Question of using the high-dose bolus heparin (300 U/kg) during the first three hours of the ST segment elevation myocardial infarction was studied. The safety of such heparin therapy variant has been proved. In spite of evaluation of the safety of using the bolus of heparin (300 U/kg), first in native and foreign practice the association of the therapy with course of disease was analyzed: development of postinfarction angina and heart failure, death and recurrent myocardial infarction during 30 days of observation. It has been shown that such method of therapy decreases the frequency of development of postinfarction angina and heart failure and doesn't differ in these indexes from the group of patients treated with thrombolytic.

ЛИТЕРАТУРА

1. Староверов И.И. // Рус. мед. журн. 1999. Т. 7. № 15. С. 20–24.
2. Gacioch G.M., Ellis S.G., Lee L., et al. // J Am Coll Cardiol. 1992. Vol. 19. P. 647–653.
3. Hirsh J., Rashke R., Warkentin T. E. et al. // Chest. 1995. Vol. 108. P. 258S–275S.
4. MacMahon S., Collins R., Knight C., Yusuf S., Peto R. // Circulation. 1988. Vol. 78 (supp II). Abstract.
5. Sheehan F.H., Mathey D.G., Schofer J., Dodge H.T., Bolson E.L. // Circulation. 1985. Vol. 71. P. 1121–1128.
6. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Amouyel P., et al. // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 583–612.
7. Verheugt F.W.A., Liem A., Zijlstra F. et al. // Journal of American College of Cardiology. 1998. Vol. 31. P. 289–293.