

УДК 616.127-005.8-085.224+615.273(083.13)

ЦЕЛУЙКО В.И., МАТУЗОК О.Э.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

РЕКОМЕНДАЦИИ И РУТИННАЯ ПРАКТИКА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Введение

По данным Государственной службы статистики Украины, за 9 месяцев 2013 года от сердечно-сосудистой патологии в Украине погибло более 325 тысяч человек, что составило более 66 % от общего числа умерших. Причин столь печальной статистики много, и они включают как медицинские, так и социальные аспекты. Безусловно, наибольший вклад вносят недооценка и недостаточная эффективность первичной профилактики, низкая приверженность пациентов к терапии, выполнение не в полном объеме современных требований к лечению. Именно на последней составляющей хотелось бы остановиться более подробно, так как прием препаратов, включенных в стандарты лечения, обеспечивает существенное улучшение прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности острым инфарктом миокарда [3, 7, 11].

Выполнение рекомендаций — это не только включение в схему лечения определенных лекарственных средств, имеющих в стандартах, но и назначение их в рекомендованных дозах, сочетаниях и формах введения, с соблюдением времени приема. Именно такие, на первый взгляд незначительные, отклонения от рекомендаций классифицируются в развитых странах как врачебная ошибка, которая может повлечь за собой смерть больного. В США, например, медицинская ошибка является восьмой по частоте причиной смерти, унося, по разным оценкам, жизни 44 000–98 000 американцев в год [9]. Сообщения, в которых анализируют отклонения от рекомендаций по оказанию неотложной помощи больным с инфарктом миокарда в Украине, единичны и, как правило, не включают анализ использования доз, времени приема препаратов и других составляющих стандартов.

Как известно, в 2013 году на основе соответствующих европейских рекомендаций [5] приняты рекомендации Ассоциации кардиологов Украины относительно ведения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (табл. 1) [2]. Рассмотрим изложенные в них прикладные аспекты проведения тромболитической терапии с того момента, когда установлен диагноз острого коро-

нарного синдрома с элевацией ST, есть показания к проведению тромболитической (и нет возможности проведения ургентного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ)), абсолютных противопоказаний не выявлено, согласие больного получено.

Следует акцентировать внимание на необходимости дифференцированного подхода к выбору антикоагулянта в зависимости от применяемого тромболитика. Применение нефракционированного гепарина оправдано только при использовании фибринспецифического тромболитика (альтеплазы или тенектеплазы), так как комбинация гепарина со стрептокиназой увеличивает риск геморрагических осложнений [6]. Фондапаринукс рекомендован к применению в сочетании со стрептокиназой [10]. Только эноксапарин может быть использован более широко, независимо от вида тромболитика [3]. При этом, однако, следует помнить о необходимости расчета дозы эноксапарина в зависимости от массы тела, возраста пациента и функции почек (табл. 2). Также нельзя забывать о необходимости назначения нагрузочных доз антитромбоцитарных препаратов у больных острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

Целью нашего исследования явилась оценка качества выполнения рекомендаций по ведению больных с инфарктом миокарда с элевацией ST на догоспитальном этапе.

Материалы и методы

Нами произведен анализ 100 историй болезни пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии Харьковской городской клинической больницы № 8, которым была проведена тромболитическая терапия по поводу острого инфаркта миокарда. Помощь, оказанная бригадами скорой помощи, оценивалась на основании предоставляемых ими сопроводительных листов. Тромболитическая терапия проведена больным в возрасте от 41 до 87 лет, средний возраст составил $63,24 \pm 0,96$ года, 13 пациентов на момент

© Целуйко В.И., Матузок О.Э., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

тромболизиса были старше 75 лет. Распределение по полу было следующим: мужчин — 71, женщин — 29. Догоспитальный тромболизис был проведен бригадами скорой медицинской помощи 11 больным. Среднее время от развития симптомов инфаркта миокарда до начала тромболитической терапии составило 160 минут, в сроки до 2 часов тромболизис выполняли у 44 % больных. Чаще тромболизис проводили по поводу заднего инфаркта миокарда — 60 больных; по поводу переднего — 38, изолированно бокового — 2. В 10 случаях тромболизис был проведен по поводу повторного инфаркта миокарда.

Из часто встречающихся сопутствующих заболеваний стоит отметить гипертоническую болезнь (80 больных), язвенную болезнь (10 больных) и сахарный диабет (20 пациентов). Другие сопутствующие заболевания встречались редко: в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения имел 1 больной, бронхиальную астму — 1 чел., оперированную кишечную непроходимость — 1 пациент, геморрой с частыми кровотечениями — 1 чел., тромбоз глубоких вен голени — 1 чел., новообра-

зования — 2 больных. Вероятно, имеет место недоучет сопутствующей патологии в историях болезни.

Риск клинически значимых кровотечений за время госпитализации был невелик. Не зарегистрировано ни одного случая тяжелых кровотечений (внутричерепных, потребовавших переливания крови или вызвавших снижение гемодинамики). Из кровотечений, потребовавших прицельного врачебного внимания и изменений терапии, зафиксированы: в 1 случае — выраженная гематурия и у 1 больного — постинъекционная гематома кисти. Что касается мелких геморрагических осложнений (подкожные кровоизлияния, кровоточивость десен и мест инъекций, транзиторная гематурия), вероятно, имеет место их недоучет в историях болезни.

В стационаре умерли 12 больных. При поступлении 11 из них имели класс Killip II и более. Семь больных умерли в сроки до 1 суток, еще 3 — в сроки от 2 до 4 суток. Стабилизированы, переведены в кардиологическое отделение и умерли в более поздние сроки только 2 больных: один — внезапно через 10 дней после инфаркта, одна больная — на 16-е сутки

Таблица 1. Рекомендации Ассоциации кардиологов Украины относительно ведения пациентов с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST (адаптировано из [2])

Рекомендации	Класс	Уровень
Если есть возможность, тромболитическую терапию следует начинать еще на догоспитальном этапе	IIa	A
Рекомендовано назначать фибринспецифический препарат (тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза)	I	B
Назначение аспирина перорально или внутривенно	I	B
Клопидогрель показан в дополнение к аспирину	I	A
Антикоагулянты рекомендованы пациентам с острым инфарктом миокарда с элевацией ST, которым проводился тромболизис. Длительность терапии — 8 дней, или на протяжении госпитального периода (если меньше), или до проведения реваскуляризации. Можно выбирать такие антикоагулянты: — эноксапарин в/в, затем п/к по схеме, указанной ниже (имеет преимущества перед нефракционированным гепарином); — нефракционированный гепарин в/в болюсно и в виде инфузии, в пересчете на массу тела; — у пациентов, которые получают стрептокиназу, — фондапаринукс в/в болюсно, а затем п/к каждые 24 часа	I I IIa	A C B
Перевод в центр, где возможно проведение ЧКВ, показан всем пациентам после фибринолиза	I	A

Таблица 2. Рекомендованная адьювантная терапия

Аспирин	Начальная доза 150–500 мг перорально или 250 мг в/в, если прием внутрь невозможен
Клопидогрель	Нагрузочная доза 300 мг перорально, если возраст пациента ≤ 75 лет, с дальнейшей поддерживающей дозой 75 мг/сут
Нефракционированный гепарин	60 Ед/кг внутривенно болюсно (максимум 4000 Ед) с дальнейшей в/в инфузией 12 Ед/кг (максимум 1000 Ед/ч) на протяжении 24–48 часов. Целевое активированное частичное тромбластиновое время 50–70 с или в 1,5–2 раза больше контроля, текущий контроль производить через 3, 6, 12, 24 ч
Эноксапарин	У пациентов в возрасте < 75 лет: 30 мг в/в болюсно, а через 15 мин — 1 мг/кг п/к каждые 12 часов до выписки из стационара (максимум 8 дней). Первые две дозы не должны превышать 100 мг. У пациентов в возрасте > 75 лет: в/в болюсно не назначать; начать с дозы 0,75 мг/кг п/к (максимум 75 мг для первых двух доз). Пациентам с клиренсом креатинина < 30 мл/мин, независимо от возраста, препарат вводят подкожно 1 раз в сутки
Фондапаринукс	2,5 мг в/в болюсно с дальнейшим п/к введением 2,5 мг 1 раз в сутки на протяжении максимум 8 дней или до выписки из стационара

на фоне ишемического инсульта, который развился на 13-е сутки после инфаркта.

При анализе медицинской документации оценивали:

1. Использование двойной антитромбоцитарной терапии (в том числе нагрузочных доз) в соответствии с рекомендациями.

2. Адекватность применения антикоагулянтной терапии (оптимальное сочетание с тромболитиком, болюсное введение, доза препарата).

3. Соблюдение временных рекомендаций по тромболитической, антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии.

4. Применение бета-адреноблокаторов и статинов.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Анализ объема оказания помощи больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и соответствия проводимой терапии рекомендациям свидетельствует, что на догоспитальном этапе такой общедоступный препарат, как аспирин, назначается не всем больным. До поступления в стационар аспирин в целевой дозе (150–500 мг) был назначен только 55 больным, еще двое больных получили аспирин в меньшей дозе. Между тем в клиническом исследовании ISIS-2 показано, что аспирин значительно снижает смертность от сердечно-сосудистых причин: в течение 5 недель наблюдения в группе аспирина эта конечная точка зарегистрирована у 9,4 % больных, принимавших аспирин, и у 11,8 % больных из группы плацебо (снижение относительного риска на 23 %) [7].

Целесообразность применения нагрузочной дозы клопидогреля в дополнение к аспирину у больных с острым коронарным синдромом обоснована в клиническом исследовании CURE [11]. Такие нежелательные события, как смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, произошли у 9,3 % больных в группе клопидогреля и у 11,4 % больных в группе плацебо (относительный риск 0,80; 95% доверительный интервал 0,72–0,90; $P < 0,001$). В нашем наблюдении клопидогрель в дозе 300 мг получили 18 больных, однако для двух из них это назначение было избыточным, поскольку на момент тромболизиса им было более 75 лет. Еще трое больных получили клопидогрель в дозе 75–150 мг, один — нагрузочную дозу тикагрелора, не предусмотренного рекомендациями [2], в качестве адьювантной терапии. Таким образом, клопидогрель был назначен верно лишь 16 больным.

Если свести воедино данные по назначению рекомендованных антитромбоцитарных препаратов, получается, что только 6 % больных получили до-

госпитально оба дезагреганта в рекомендованных дозах.

Доказана польза применения антикоагулянтов у больных острым инфарктом миокарда [3, 8, 10]. В нашем наблюдении анализ назначения антикоагулянтов на догоспитальном этапе вызывает много вопросов. Так, у 20 больных антикоагулянты на догоспитальном этапе не применялись. Явно избыточные дозы антикоагулянтов были введены догоспитально 15 больным: 14 больным — гепарин в дозе 5000–10 000 Ед (в соответствии с рекомендациями по тромболитической терапии, максимальная болюсная доза гепарина — 4000 Ед) и 1 больному — фондапаринукс в дозе 5 мг. Явно недостаточные дозы антикоагулянтов получили 15 больных: 13 больных — эноксапарин в дозе 20–40 мг подкожно, 1 больной — не предусмотренный рекомендациями по тромболизису фраксипарин в дозе 0,3 мл, 1 больной — фондапаринукс с тенекеплазой догоспитально. У 20 больных был выбран неправильный в контексте предстоящего тромболизиса путь введения антикоагулянта: у 18 больных — фондапаринукс подкожно и у 2 больных — эноксапарин 80 мг внутривенно. Следует отметить, что рекомендации предполагают практически одновременное введение антикоагулянтов и тромболитика, в то время как в нашем случае первое введение антикоагулянта отделено от введения тромболитика временем транспортировки больных в стационар (кроме 11 пациентов, которым тромболитическая терапия была проведена на догоспитальном этапе, и 20 больных, которым антикоагулянты догоспитально не вводились). Кроме того, применение болюсно гепарина предусматривает последующий переход на внутривенное капельное введение, которое в дальнейшем не проводилось.

Доказаны преимущества проведения тромболитической терапии в максимально ранние сроки, желательны на догоспитальном этапе [1, 4]. Однако в нашем исследовании удельный вес больных, которым тромболизис был проведен догоспитально, составил только 11 %, несмотря на имеющиеся показания и отсутствие противопоказаний. На этапе скорой помощи только 6 из этих 11 больных (54,5 %) получили аспирин, 8 (72,7 %) — клопидогрель 300 мг, 2 (18,2 %) — клопидогрель в меньшей дозе и один пациент — не предусмотренный рекомендациями тикагрелор. Для 1 больного нагрузочная доза клопидогреля 300 мг была избыточной ввиду возраста. Бета-адреноблокаторы в этой подгруппе получил только 1 больной. Ситуация с назначением антикоагулянтов в этой группе выглядит особенно драматической: 6 чел. (54,5 %) получили фондапаринукс, применение которого в сочетании с фибринспецифическими тромболитиками в рекомендациях не предусмотрено. Болюсно 4000 Ед гепарина получили двое больных. Также вводились: болюсно 10 000 Ед гепарина — 1 больной, эноксапарин 80 мг внутривенно неболюсно — 1 больной (верное назначение, поскольку пациент старше 75 лет), 1 больной антикоагулянтов догоспитально

не получил. В общем только 1 больной одновременно с введением тенектеплазы получил адьювантную терапию в полном соответствии с рекомендациями — нагрузочные дозы аспирина, клопидогреля и болюсно гепарин 4000 Ед.

Что касается бета-адреноблокаторов, только 7 больных получили их на догоспитальном этапе; статины на этапе скорой помощи не назначались.

Таким образом, несмотря на существование рекомендаций и доступность отдельных препаратов, в лечении больных острым инфарктом миокарда встречаются множественные отклонения.

Выводы

1. Установлено, что ведение больных с инфарктом миокарда с подъемом ST на догоспитальном этапе характеризуется множественными отклонениями от соответствующих рекомендаций более чем у половины больных.

2. На догоспитальном этапе тромболитическая терапия проводится только у 11 % больных инфарктом миокарда с подъемом ST (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

3. На догоспитальном этапе недостаточно широко используются аспирин (57 %) и клопидогрель (21 %). Имеются случаи назначения нагрузочной дозы клопидогреля в тех случаях, когда он не показан.

4. Рекомендованная антикоагулянтная терапия проводится не всем больным: 35 % не получили достаточной антикоагулянтной терапии догоспитально. У 20 % пациентов путь введения антикоагулянта был выбран неправильно, то есть препарат был доступен, но им не смогли правильно распорядиться.

5. Частота использования бета-блокаторов, в том числе парентерального введения, составляет на догоспитальном этапе только 7 %.

6. Несмотря на наличие в рекомендациях обоснований для максимально раннего назначения статинов у больных инфарктом миокарда с подъемом ST, на догоспитальном этапе препараты этой группы не были назначены ни одному больному.

Список литературы

1. Пархоменко А.Н. Клиническое значение дополнений к рекомендациям по лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Укр. кардіол. журн. — 2008. — № 3, додатковий. — С. 41-49.
2. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн. — 2013. — № 3, додатковий. — С. 3-47.
3. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H., Murphy S.A., Ruda M., Sadowski Z. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1477-1488; doi: 10.1056/NEJMoa060898.
4. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W. et al. Early fibrinolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 771-775; doi: 10.1016/S0140-6736(96)02514-7.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal.* — 2012. — Vol. 33. — P. 2569-2619; doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1990. — Vol. 336 (8707). — P. 65-71.
7. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet.* — 1988. — Vol. 2 (8607). — P. 349-60.
8. McCann C.J., Menown I.B.A. New anticoagulant strategies in ST elevation myocardial infarction: Trials and clinical implications // *Vascular health and risk management.* — 2008. — Vol. 4 (2). — P. 305-313.
9. Michaels A.D., Spinler S.A., Leeper B.E. et al. Medication Errors in Acute Cardiovascular and Stroke Patients: AHA Scientific Statement // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 1664-1682; doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d4b43e.
10. Peters R.J., Joyner C., Bassand J.P. et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29 (3). — P. 324-331; doi: 10.1093/eurheartj/ehm616.
11. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494-502; doi: 10.1056/NEJMoa010746.

Получено 30.01.14 ■