

# Лечение острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST в России (по данным регистров острых коронарных синдромов в 2000–2001 и 2003 гг.)

И. С. Явелов, Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва

## Резюме

В статье представлен сравнительный анализ частоты вмешательств, способных повлиять на прогноз больных с ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST), включенных в регистр 2000–2001 гг. и в регистр 2003 г. Полученные данные указывают, что в 2003 г. большинство вмешательств, рекомендуемых при ОКСБПST, все еще использовалось недостаточно широко. Особенно настораживает крайне низкая частота назначения ацетилсалициловой кислоты в стационаре. С другой стороны, при наличии выбора препаратов гепарина врачи предпочитали более простой в использовании низкомолекулярный гепарин (НМГ) нефракционированному. В результате по сравнению с предшествующим регистром ОКС доля больных с указанием на эффективную гепаринотерапию заметно возросла. Более низкую частоту неблагоприятных исходов за время госпитализации в регистре 2003 г. связать с чем-либо трудно из-за несопоставимости групп больных по многочисленным факторам, влияющим на прогноз.

## Summary

Article presents a comparative analysis of intervention incidence, which is able to influence prognosis in patients with non-ST acute coronary syndrome (ACS), included into registers for 2000–2001 and 2003. Available data show that most of the interventions recommended for non-ST ACS were still insufficiently widely used in 2003. Extremely low prevalence of prescribing acetylsalicylic acid in hospitals gives one especial concern. On the other hand, with the large selection of heparin formulations, physicians have preferred the easier for use low-molecular heparin (LMH) to the non-fractionated one. As a result, the proportion of patients with indication to efficient heparin therapy has greatly increased in comparison to the previous ACS register. The lower rate of unfavorable outcomes for the inpatient period registered in 2003 is hard to relate with something because of incomparability of patient groups by multiple factors influencing the prediction.

В 2000–2001 гг. в 59 лечебных учреждениях различных городов России проводился регистр ОКС, в рамках которого учитывались до 50 последовательно поступивших больных старше 18 лет с симптомами ишемии миокарда в предшествующие сутки [1,2]. При анализе тактики ведения в стационаре 1394 человек с ОКСБПST оказалось, что частота вмешательств, способных повлиять на прогноз и рекомендуемых к широкому применению, недостаточно высока. Осенью 2001 г. впервые появились национальные рекомендации по лечению ОКСБПST [3]. Кроме того, в широкую практику стали активно внедряться НМГ, позволяющие существенно упростить подход к антитромботическому лечению заболевания. Чтобы определить, как это повлияло на особенности стационарного этапа ведения больных с ОКСБПST, через 2 года был вновь проведен учет больных с ОКС по тем же критериям, что и в ранее проведенном регистре.

## Порядок отбора больных

Каждое лечебное учреждение, предназначенное для оказания неотложной помощи, должно было включить 50 последовательно поступивших больных в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных с симптомами, предположительно связанными с острой ишемией миокарда, возникшими в предшествующие 24 ч и сочетающимися, как минимум, с одним из следующих признаков:

- Изменения на ЭКГ (появившиеся или предположительно появившиеся в связи с симптомами обострения ИБС): подъемы сегментов  $ST \geq 0,1$  мВ; снижения сегментов  $ST \geq 0,1$  мВ; инверсии зубцов  $T \geq 0,1$  мВ; псевдонормализация ранее отрицательных зубцов T; патологические зубцы Q (как минимум  $\frac{1}{3}$  величины зубцов R или  $>0,04$  сек); зубец R>S в отведении  $V_1$  (как свидетельство заднего ИМ); блокада левой ножки пучка Гиса.
- Документированная ИБС (в анамнезе или во время текущей госпитализации): в анамнезе ИМ, стенокардия или СН, предположительно связанные с ишемией миокарда; успешная реанимация после внезапной смерти в анамнезе; положительный результат нагрузочной пробы; ИБС, документированная при ангиографии; чрескожная реваскуляризация миокарда или коронарное шунтирование в анамнезе.
- Повышение уровня маркеров некроза миокарда в крови: МВ фракция КФК или при ее недоступности общая КФК  $>2$  раз выше верхней границы нормы для данного

лечебного учреждения; повышенный уровень сердечных тропонинов T или I.

В регистр не включались умершие до поступления в стационар; имевшие явную причину, спровоцировавшую ухудшение течения ИБС (автотранспортное происшествие, травма, тяжелое желудочно-кишечное кровотечение, оперативное или инвазивное вмешательство и др.) или значимую сопутствующую патологию, а также больные с обострением коронарной болезни сердца, возникшим во время госпитализации, или переведенные из другого стационара, предназначенного для оказания неотложной помощи.

Больные, умершие в течение первых суток после госпитализации и не имевшие указанных выше критериев ОКС, могли быть включены в регистр, если причиной смерти явилось обострение ИБС.

Больные, проведенные в стационаре менее 1 сут, помимо симптомов обострения, ИБС и ИБС в анамнезе должны были иметь хотя бы один из критериев включения на ЭКГ, повышение уровня маркеров некроза миокарда в крови или доказательства наличия ИБС, полученные во время текущей госпитализации.

Таблица 1. Центры, принимавшие участие в Российском регистре ОКС в 2003 г.

Город или область	Число центров	Количество включенных больных	Процент от всех включенных больных
Москва	6	282	23,8
С-Петербург	5	155	13,1
Красноярск	3	154	13,0
Барнаул	2	151	12,7
Екатеринбург	4	137	11,6
Ленинградская область	2	53	4,5
Омск	1	40	3,4
Ангарск	1	33	2,8
Владивосток	1	31	2,6
Комсомольск-на-Амуре	1	31	2,6
Ростов-на-Дону	1	30	2,5
Большой Камень	1	30	2,5
Южно-Сахалинск	1	30	2,5
Иркутск	2	27	2,3

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с ОКС без подъемов сегмента ST, включенных в регистры 2000–2001 и 2003 гг.

Показатель	Регистр 2000-2001 гг.	Регистр 2003 г.	p
Всего больных	1394	659	
Возраст, лет (M±SD)	64,4±11,9 медиана 65,1	62,7±11,7 медиана 64,0	0,004
Мужской пол	56,3	59,7	0,16
<b>В анамнезе</b>			
стенокардия <sup>1</sup>	79,0	78,4	0,80
артериальная гипертензия <sup>2</sup>	81,2	82,8	0,48
сердечная недостаточность <sup>3</sup>	20,8	23,5	0,20
ИМ <1 мес назад	5,5	3,0	0,02
ИМ ≥1 мес назад	34,4	35,5	0,66
сахарный диабет <sup>4</sup>	13,8	18,4	0,008
реvascularизация миокарда	2,0	1,7	0,24
гиперлипидемия <sup>5</sup>	29,7	37,0	0,002
периферический атеросклероз <sup>6</sup>	18,2	18,2	1,0
курение <sup>7</sup>	31,2	37,2	0,008
положительный результат нагрузочного теста	4,2	3,7	0,69
крупное кровотечение <sup>8</sup>	0,7	0,3	0,43
инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения	11,3	8,9	0,11
тяжелая почечная недостаточность <sup>9</sup>	1,4	1,1	0,70
злокачественные новообразования <sup>10</sup>	3,1	1,6	0,07
<b>Исходная ЭКГ<sup>11</sup></b>			
Ишемические изменения	74,6	68,8	0,007
снижения сегментов ST	37,0	37,0	1,0
инверсия зубцов T	45,1	46,1	0,71
псевдонормализация зубцов T	1,3	0,5	0,13
патологические зубцы Q	12,8	12,9	1,0
зубцы R>S в отведении V1	4,9	2,0	0,002
блокада правой ножки пучка Гиса	3,6	3,2	0,74
ИМ правого желудочка	0,4	0,6	0,66
Ишемические изменения на ЭКГ при поступлении и/или повышенный уровень маркеров некроза миокарда <sup>12</sup>	76,5	74,7	0,38
Общий холестерин в период госпитализации, ммоль/л (M±SD)	5,81±1,87	5,88±2,94	0,57
Длительность госпитализации, сут (медиана)	16	17	0,98

Указан процент больных по отношению к их количеству в группе (или больным с известным значением показателя). <sup>1</sup> стенокардия, предшествующая острому коронарному событию, послужившему поводом для включения в регистр; <sup>2</sup> диагностированная ранее, как леченная, так и не леченная; <sup>3</sup> симптомы до острого коронарного события, послужившего поводом для включения в регистр; <sup>4</sup> диагностированный ранее, независимо от давности и проводимого лечения; <sup>5</sup> диагностированная ранее или больной, принимающий гиполлипидемические препараты; <sup>6</sup> одно из следующих: пережимающаяся хромота; ампутация конечности в связи с недостаточностью артериального кровообращения; реконструктивная операция в связи с атеросклерозом аорты и подвздошных артерий; операция шунтирования периферических артерий, их ангиопластика или стентирование; документированная аневризма брюшного отдела аорты, операция или стентирование в связи с ней; документированные положительные неинвазивные тесты; <sup>7</sup> любое указание на курение сигарет в анамнезе; <sup>8</sup> документированное значимое кровотечение любой локализации (например, язва, мочевого тракта), не связанное с травмой, потребовавшее переливания крови; <sup>9</sup> требующая перитонеального диализа или гемодиализа; <sup>10</sup> ранее диагностированные, как леченные, так и не леченные, за исключением базальноклеточного и сквамозного рака кожи; <sup>11</sup> появившиеся или предположительно появившиеся изменения на ЭКГ, зарегистрированной в связи с ишемическими симптомами, послужившими поводом для включения в регистр (для сравнения рекомендовалось использовать ЭКГ, зарегистрированную до последнего острого коронарного события); <sup>12</sup> оцененные в связи с симптомами, послужившими основанием для включения в регистр.

**Оценка больных**

Ведение больных должно было осуществляться согласно подходам, принятым в каждом лечебном учреждении; никаких изменений в связи с включением в регистр делать не разрешалось.

При поступлении оценивались демографические данные, данные анамнеза, лечение в предшествующую неделю, время появления симптомов, приведших к госпитализации,

первая ЭКГ, зарегистрированная в связи с острым коронарным событием, а также первый диагноз при поступлении в стационар. Критерии диагностики заболеваний и ФР в анамнезе были определены заранее.

За время госпитализации оценивались лечение и основные методы обследования, особенности течения и исходы, диагноз

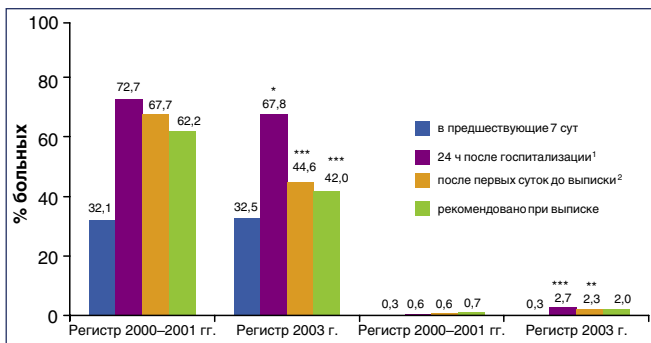


Таблица 3. Диагностические исследования в стационаре

Показатель	Регистр 2000–2001 гг.	Регистр 2003 г.	p
Всего больных	1394	659	
<b>Определение маркеров некроза миокарда в связи с острым коронарным событием, послужившим причиной госпитализации</b>			
<b>Хотя бы 1 раз</b>			
общая КФК	53,9	61,1	0,009
МК фракция КФК	21,1	28,2	<0,001
сердечный тропонин	3,0	12,1	<0,001
хотя бы один из них	59,5	69,0	<0,001
<b>Повторно</b>			
общая КФК	38,7	41,4	0,25
МВ фракция КФК	14,8	14,3	0,78
сердечный тропонин	1,7	3,5	0,01
хотя бы один из них	41,1	46,0	0,04
<b>Другие исследования</b>			
Нагрузочная проба	13,9	18,3	0,01
Определение ФВ	65,5	73,7	0,01
Определение общего ХС	69,4	88,0	<0,001
Коронарная ангиография	1,8	5,5	<0,001
Указан процент больных по отношению к их количеству в группе (или больным с известным значением показателя)			

в конце пребывания в стационаре. Отдельно регистрировались медикаментозное лечение в первые 24 ч (включая догоспитальный этап) и оставшееся время госпитализации (с учетом хотя бы однократного введения препарата), а также лекарственные средства, рекомендованные при выписке (или переводе в другой стационар). При этом учитывалось, как минимум, однократное применение препаратов. Критерии оценки конечных точек были определены заранее [1].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS 11.5.0. Для сравнения дискретных величин использовался критерий  $\chi^2$  с коррекцией на непрерывность. Для сравнения непрерывных величин с нормальным распределением применялся t-test. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

С января по октябрь 2003 г. в 31 лечебном учреждении различных городов России, располагавшем НМГ (энوکсапарином), были включены 1184 больных (табл. 1).

При анализе результатов была выделена группа больных, у которых в связи с недавними симптомами обострения ИБС на ЭКГ не возникло подъемов сегмента ST или блокады левой ножки пучка Гиса (ОКСБПСТ). В нее вошло 659 человек (55,7%).

Сравнительная характеристика больных с ОКСБПСТ в регистрах 2000–2001 и 2003 гг. представлена в таблице 2.

Больные, включенные в регистр 2003 г., были достоверно старше (в среднем на 4,3 года), чаще имели СД и диагностированную гиперлипидемию в анамнезе. Кроме того, они чаще курили. Наряду с этим у них достоверно реже встречался ИМ давностью более 1 месяца и в меньшем проценте случаев выявлялись ишемические изменения на ЭКГ, зарегистрированной

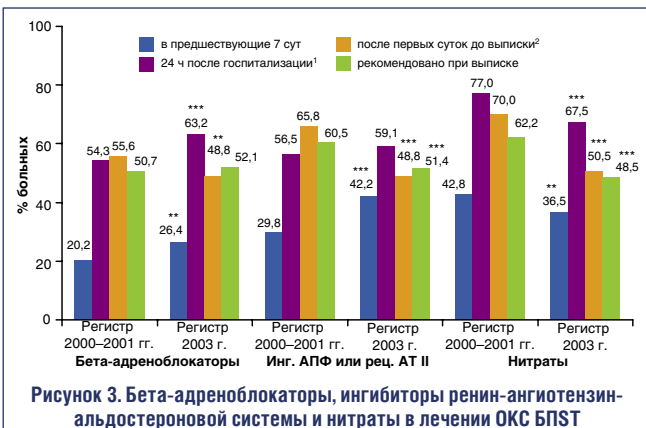


Рисунок 3. Бета-адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и нитраты в лечении ОКСБПСТ

Таблица 4. Течение заболевания в стационаре

Показатель	Регистр 2000–2001 гг.	Регистр 2003 г.	p
Всего больных	1394	659	
<b>Осложнения</b>			
Умеренная СН <sup>1</sup>	18,4	15,9	0,17
Отек легких	4,7	2,4	0,02
Кардиогенный шок	2,7	2,7	1,0
Устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков	1,4	0,9	0,43
Негеморрагический инсульт	1,1	0	0,01
Геморрагический инсульт	1,1	0	0,01
Крупное кровотечение	0,1	0	1,0
<b>Исходы</b>			
смерть	3,8	0,5	<0,001
инфаркт миокарда <sup>2</sup>	16,5	9,7	<0,001
возобновление стенокардии <sup>3</sup>	25,1	18,8	0,002
смерть или инфаркт миокарда	18,6	10,0	<0,001
хотя бы одно из трех	39,0	24,1	<0,001
<b>Перевод в другой стационар</b>			
Для возможной реваскуляризации миокарда	1,2	2,7	0,02
Для короткого лечения <sup>4</sup>	5,6	5,2	0,76
Указан процент больных по отношению к их количеству в группе (или больным с известным значением показателя). <sup>1</sup> II класса по Killip; <sup>2</sup> развившийся в стационаре (не являющийся причиной госпитализации); <sup>3</sup> с ишемическими изменениями на ЭКГ или без них; <sup>4</sup> для реабилитации			

в связи симптомами, послужившими поводом к включению в регистр. По средним значениям общего ХС, оцененного в период госпитализации, а также длительности последней существенных различий между группами не было.

Частота выполнения основных диагностических вмешательств в регистре 2003 г. была достоверно выше (табл. 3). Примерно на 8% возросла частота определения рекомендуемых маркеров некроза миокарда в крови, заметно чаще стали определять содержание общего ХС (до 88% больных). Однако, несмотря на заметный рост, частота определения маркеров некроза миокарда (особенно сердечных тропонинов), также как и выполнения коронарной ангиографии, оставалась очень низкой (69, 12 и 5,5% соответственно).

В целом повышенные уровни маркеров некроза миокарда в крови, позволяющие диагностировать острый инфаркт, как причину госпитализации, отмечены в 15,7% случаев в регистре 2000–2001 гг. и в 20,8% случаев в регистре 2003 г. ( $p = 0,006$ ). Частота выявления некроза миокарда при учете повышенного уровня биомаркеров или/и признаков ИМ на ЭКГ при поступлении в стационар (патологические зубцы Q, зубец R>S в отведении V<sub>1</sub>, ИМ правого желудочка) составила 25,2% и 32,5% соответственно ( $p = 0,001$ ). Вместе с тем представляется, что эти различия были в основном обусловлены лучшим обследованием больных в регистре 2003 г. Так, среди пациентов с известным уровнем хотя бы одного из маркеров некроза ИМ как причину госпитализации на основании лабораторных показателей удалось выявить в 26,9 и 29,9% случаев ( $p = 0,19$ ), а с учетом ЭКГ при госпитализации – у 33,7 и 39,2% больных соответственно ( $p = 0,06$ ).



Рисунок 4. Антагонисты кальция и гиполипидемические средства в лечении ОКСБПСТ

Среди больных без диагностического повышения показателей при первом определении хотя бы один биомаркер определялся повторно в 60,8% случаев в первом регистре и в 61,7% во втором ( $p=0,97$ ).

Заметные изменения претерпело медикаментозное лечение (рис. 1–4). Отмечено существенное снижение частоты использования ацетилсалициловой кислоты в стационаре (примерно на 20%). При этом доля больных с наличием противопоказаний к этому лекарственному средству оставалась практически постоянной (6,1 и 5% в раннем и более позднем регистрах соответственно). Причина отказа от этого эффективного и крайне простого средства лечения ОКСБПСТ совершенно не понятна. Эта тенденция не компенсировалась более частым применением других антитромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью (производных тиенопиридина): частота назначения тиклопидина или клопидогрела возросла, но все еще оставалась крайне низкой (менее 3%).

Доступность НМГ предопределила его частое применение – в регистре 2003 г. оно достигало 60%, в то время как при значительно меньшей доступности препаратов в 2000–2003 гг. врачи назначали НМГ только в 7,4% случаев ( $p < 0,001$ ). Характерно, что частота внутривенной инфузии нефракционированного гепарина с первых суток госпитализации с указанием на контроль АЧТВ в регистрах практически совпала (11,8 и 11,4% соответственно). Недостатки проведенного анализа особенностей использования нефракционированного гепарина обсуждались ранее [1], однако можно полагать, что ситуация с адекватностью применения этого лекарственного средства при ОКСБПСТ за истекшие 2 года не улучшилась. Данных о дозах и длительности введения препаратов гепарина нет. Тем не менее представляется, что за счет широкого использования НМГ существенное большее число больных, оцененных в 2003 г., получало антикоагулянтную терапию, соответствующую современным рекомендациям.

Другие тенденции в лечении ОКСБПСТ включали более редкое использование нитратов и антагонистов кальция, а также уменьшение частоты применения иАПФ/блокаторов рецепторов АТ II в стационаре. Несмотря на заметный рост частоты назначения гиполипидемических средств к моменту выписки из стационара (рекомендованы в 28,7% случаев), она была еще заметно ниже, чем в развитых странах [1].

Распространенность инвазивного лечения ОКСБПСТ оставалась низкой: чрескожные коронарные вмешательства выполнены у 12 (1,8%) человек в регистре 2003 г. (у 7 в первые 1–2 суток после госпитализации) и у 8 (0,6%) в регистре 2000–2001 гг. ( $p=0,01$ ), коронарное шунтирование – у 3 больных в каждом из регистров. При этом хотя больных чаще переводили в другой стационар для возможного инвазивного лечения (2,7% против 1,2%,  $p=0,02$ ), речь тоже идет о единичных случаях.

Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов в первые 24 ч после госпитализации вводились внутривенно у 9 (1,4%) больных, позднее – у 5 (0,8%). Ни в одном случае чрескожные коронарные вмешательства не сопровождалась применением препаратов этой группы.

Данные о течении заболевания в стационаре представлены в таблице 4. Хотя смертность, частота ИМ и возобновления стенокардии в регистре 2003 г. оказались существенно более низкими, эту находку следует интерпретировать с осторожностью. На результат могли повлиять особенности отбора больных и учета конечных точек. Так, не исключено, что в регистр 2003 г. включались больные с меньшей вероятностью возникновения осложнений. Изученные группы не совпадали по множеству факторов, связанных с прогнозом ОКСБПСТ [4]. Например, более активной антикоагулянтной терапии в регистре 2003 г. противостоит неадекватное лечение антиагрегантами. Поэтому от определенных заключений, основанных на сравнении частоты исходов в период госпитализации в представленных регистрах, разумно воздержаться.

### **Ограничения проведенного изучения**

Регистры 2000–2001 и 2003 гг. заметно различались по представленности регионов и лечебных учреждений. Поэтому выявленные особенности могут отражать различия между отобранными лечебными учреждениями.