

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

УДК 616.127-005.8-089.819-059:615.273.53/55-055](470.53-25)

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ПОДВЕРГНУТЫХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

*Пермский государственный медицинский университет  
им. академика Е. А. Вагнера, Россия*

## GENDER PECULIARITIES OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION UNDERGOING TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

*O. M. Lapin*

*Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Russian Federation*

---

**Цель.** Обосновать индивидуальный гендерный подход к анти тромботической терапии больных инфарктом миокарда (ИМ), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

**Материалы и методы.** Обследовано 70 пациентов, достоверно преобладали лица старших возрастных категорий среди женщин ( $n = 31$ ;  $71,5 \pm 9,8$  г.) по сравнению с мужчинами ( $n = 39$ ;  $62,6 \pm 13,7$  г.) ( $p = 0,003$ ).

**Результаты.** Выявлено, что сочетание факторов «женский пол» и «старший возраст» определяет высокий риск появления геморрагических осложнений (CRUSADE) у женщин в сравнении с мужчинами –  $10,0 \pm 3,4$  против  $6,6 \pm 3,4$  балла ( $p = 0,0001$ ). У пролеченных пациентов не зафиксировано повторных ишемических событий, тромбозов стентов, малых и больших геморрагических осложнений. С учетом короткого периода полувыведения, высокого профиля безопасности бивалирудина его назначение в составе анти тромботической терапии у больных ИМ с подъемом сегмента ST в рамках фармакоинвазивной стратегии (сочетание догоспитальной тромболитической терапии и ЧКВ) является наиболее обоснованным у лиц женского пола.

**Выводы.** Данный вариант терапии позволяет минимизировать риск развития послеоперационных и геморрагических осложнений среди женщин, больных ИМ.

**Ключевые слова.** Инфаркт миокарда, половые особенности, анти тромботическая терапия, бивалирудин.

**Aim.** To ground the individual gender approach to antithrombotic therapy in patients with myocardial infarction undergoing transcatheter coronary intervention (TCI).

**Materials and methods.** Seventy patients with reliable prevalence of subjects belonging to the senior age categories among women ( $n = 30$ )  $71,5 \pm 9,8$  versus  $62,6 \pm 13,7$  among men ( $n = 39$ ) ( $p = 0,003$ ) were examined.

---

© Лапин О. М., 2015

e-mail: heparin@yandex.ru

тел. 8 (342) 263 01 06

[Лапин О. М. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1].

**Results.** Combination of such factors as male sex and senior age was revealed to determine a high risk for hemorrhagic complications (CRUSADE) in women as compared to men –  $10,0 \pm 3,4$  versus  $6,6 \pm 3,4$  scores ( $p = 0,0001$ ). Among the treated patients, there were no repeated ischemic events, stent thromboses, mild and severe hemorrhagic complications. Taking into account a short period of semiejection and high safety profile of bivalirudin, its administration and inclusion into antithrombotic therapy for patients with elevation of ST segment in the frame of pharmacoinvasive strategy (combination of prehospital thrombolytic therapy and TCI) is most grounded among females.

**Conclusions.** This variant of therapy permits to minimize the risk for development of the postoperative and hemorrhagic complications among women with myocardial infarction.

**Key words.** Myocardial infarction, gender peculiarities, antithrombotic therapy, bivalirudin.

## ВВЕДЕНИЕ

Основной целью эффективной стратегии лечения больного инфарктом миокарда (ИМ) является максимально быстрое восстановление кровотока в инфарктзависимой артерии, сохранение жизнеспособного миокарда. Поэтому ключевым в медикаментозной терапии является совершенствование анти тромботического лечения, важным остается вопрос, как сделать лечение максимально эффективным и безопасным. Назначение определенной терапии зависит от пола пациентов в связи с более высоким риском возникновения кровотечений у женщин. Так, женский пол как фактор риска включен в шкалу оценки риска кровотечений CRUSADE в период госпитализации у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [5]. С другой стороны, необходимо отметить, что рекомендации по лечению ИМ основаны на исследованиях, проводившихся преимущественно с участием мужчин, доля лиц женского пола обычно не превышала 25–30 % [2, 5, 6], а наличие критериев включения определяло рафинированность выборки.

При выборе анти тромботической терапии в лечении ИМ применительно к лицам женского пола особенно важны управляемость гипокоагуляции и безопасность анти тромботической терапии. Согласно действующим международным клиническим рекомендациям для анти коагулянтной поддержки чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) могут быть

использованы три препарата: прямой ингибитор тромбина (бивалирудин), нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) [4].

*Цели исследования* – на основании реальной клинической практики представить гендерные особенности больных ИМ, подвергнутых ЧКВ, с оценкой эффективности и безопасности режима анти тромботической терапии, включающей назначение прямого ингибитора тромбина – бивалирудина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 70 пациентов, из них 39 мужчин и 31 женщина, которые были госпитализированы с диагнозом ИМ в отделение неотложной кардиологии ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4» (г. Пермь). Критерием включения в исследование было наличие ИМ, подтвержденного на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных, выполнение первичного или облегченного ЧКВ. Средний возраст в группе составил  $66,5 \pm 12,9$  г., достоверно преобладали лица старших возрастных категорий: средний возраст женщин –  $71,5 \pm 9,8$  г., мужчин –  $62,6 \pm 13,7$  ( $p = 0,003$ ). Среди пролеченных пациентов 24 % имели высшее образование, 76 % среднее специальное, среднее или начальное. Продолжали работать на период поступления в стационар 31 % мужчин и 3 % женщин ( $p = 0,01$ ).

В 46 % случаев некроз носил распространенный характер с захватом передней

и латеральной стенок. У одного пациента выявлено циркулярное некротическое поражение. Чуть менее половины пациентов (49%) характеризовала локализация некроза на задней стенке, из них в 67% случаев с вовлечением правого желудочка. Диагноз ИМ подтверждался повышением кардиоспецифических ферментов: значениями тропонина I более 0,1 нг/мл, динамикой роста общей креатининфосфокиназы, ее МВ-фракции при поступлении  $373,9 \pm 519,1$  и  $44,5 \pm 63,4$  ед/л, с повышением данных показателей через 12-часовой интервал до  $1302,8 \pm 1339,1$

и  $123,8 \pm 112,7$  ед/л соответственно. Уровень подъема сегмента ST имел недостоверную тенденцию роста в группе мужчин, составив при поступлении в стационар в общей группе  $3,63 \pm 2,10$  мм, с последующим снижением его элевации до  $1,63 \pm 0,85$  мм к 1-м суткам и  $0,44 \pm 0,76$  мм к моменту выписки из стационара на 17–21-е сутки.

При поступлении в стационар состояние пациентов варьировалось от средней степени тяжести до тяжелого. Гемодинамические параметры, данные эхокардиографического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика параметров гемодинамики, эхокардиографических данных в общей группе, среди мужчин и женщин**

Показатель	Общая группа (n = 70)	Мужчины (n = 39)	Женщины (n = 31)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$125,9 \pm 25,4$	$125,6 \pm 28,8$	$130,6 \pm 20,5$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	$78,7 \pm 13,2$	$78,2 \pm 12,9$	$77,3 \pm 13,6$
Частота сердечных сокращений, в минуту	$76,3 \pm 19,1$	$75,4 \pm 19,6$	$77,3 \pm 18,7$
Sp O <sub>2</sub> , %	$95,4 \pm 2,7$	$95,6 \pm 2,7$	$95,3 \pm 2,7$
Конечный диастолический размер, см	$5,1 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,5$
Конечный систолический размер, см	$3,8 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,5$
Размер правого желудочка, см	$2,7 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3$
Размер левого предсердия, см	$4,0 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,8$
Фракция выброса, %	$49,7 \pm 8,4$	$49,8 \pm 9,4$	$49,5 \pm 7,0$
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	$88,5 \pm 25,7$	$88,9 \pm 18,9$	$88,1 \pm 32,6$

Количество баллов по шкале TIMI имело различия в зависимости от пола и составило  $3,76 \pm 2,09$  в группе мужчин и  $4,96 \pm 2,3$  у женщин, что соответствовало риску возникновения летального исхода в течение 30 дней у  $8,56 \pm 8,24\%$  мужчин и  $15,30 \pm 10,43\%$  женщин ( $p = 0,004$ ) соответственно. Временной интервал между моментом возникновения ангинозного приступа и доставкой в стационар составил  $214,2 \pm 67,1$  мин, с тенденцией более поздней доставки в лечебное учреждение женщин ( $230,0 \pm 97,5$  мин) по сравнению с мужчинами ( $206,3 \pm 49,4$  мин) ( $p = 0,18$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все пациенты на догоспитальном этапе получали двойную антиагрегантную терапию, доза клопидогреля на стационарном этапе с учетом планирования ЧКВ увеличивалась до нагрузочной в 600 мг. Распределение пациентов по типам реперфузионной терапии представлено в табл. 2. Бивалирудин назначался в момент принятия решения о выполнении ЧКВ. Внутривенный болюс составлял 0,75 мг/кг, дальнейшая инфузия проводилась со скоростью 1,75 мг/кг/ч. С целью точности

и быстроты расчета дозировки бивалирудина нами была создана электронная таблица, благодаря которой на основании веса тела пациента определялась объемная (мл) и количественная (мг) доза препарата. Среднее время инфузии составило 120 мин. После прекращения инфузии бивалирудина продолжалось введение нефракционированного гепарина (НФГ) в дозе 12 Ед/кг/ч под контролем активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ) в течение 8–12 часов после проведения процедуры ЧКВ. У всех пациентов был использован трансфеморальный доступ. Интродьюсер удалялся через 120 минут после прекращения инфузии НФГ, использовалась система COMPRESS (СИША) в течение 20 мин с последующей установкой груза 8 кг (мешок с речным песком) на место пункции на 120 мин, назначался постельный режим в течение 24 часов после извлечения интродьюсера.

Нами был оценен риск появления кровотечений с применением двух доступных в настоящее время шкал CRUSADE и HAS-BLED. Выявлено достоверное повышение риска воз-

никновения кровотечений среди женщин по шкале CRUSADE ( $p = 0,003$ ) (см. табл. 2).

На этапе пребывания пациентов в рентгенхирургической операционной в 52 % случаев внутривенно вводились нитраты. Наличие артериальной гипертензии со склонностью к тахикардии потребовало внутривенного введения метопролола или урапидила. В случае развития тошноты (5 % мужчин и 15 % женщин) после приема дезагрегантов, высокой дозы статина для профилактики рвоты в операционной потребовалось введение метоклопрамида. Рутинно использовалась инфузия физиологического раствора, объем которой составил  $526,47 \pm 457,95$  мл. При проведении интервенционного вмешательства применялась «щадящая» тактика коронароангиографии (КАГ) (две проекции со здоровой стороны, затем две проекции на предполагаемую инфаркт-зависимую артерию). При этом расход контраста варьировал от 200 до 350 мл, средняя длительность процедуры – около 1 ч (минимальное время – 25 мин, максимальное – 120 мин).

Таблица 2

### Характеристика реперфузионной терапии, риска появления кровотечений среди мужчин и женщин

Показатель	Мужчины ( $n = 39$ )	Женщины ( $n = 31$ )	
Первичное ЧКВ (стентирование, баллонная ангиопластика), %	64	80	0,165
ТЛТ (альтеплаза/метализе) в сочетании с ЧКВ (стентирование, баллонная ангиопластика), %	36	20	–
Риск возникновения кровотечений CRUSADE, %	$6,6 \pm 3,4$	$10,0 \pm 3,4$	0,0001
Количество баллов по шкале HAS-BLED	$2,6 \pm 1,2$	$3,0 \pm 0,8$	0,26
Умерло, абс. (%)	2 (5)	3 (10)	0,76

При проведении КАГ у 80 % мужчин и у 96 % женщин имело место многососудистое поражение (наличие стеноза в трех артериях и более). Обращало на себя внимание наличие высокой степени поражения коронарных артерий вне зависимости от пола. Так, процент стенозов составил в передней

межжелудочковой артерии (ПМЖА)  $79,5 \pm 18,3/80,3 \pm 17,3/75,9 \pm 18,6$  %, огибающей артерии (ОА)  $65,6 \pm 16,5/75,3 \pm 16,5/83,2 \pm 14,9$  %, правой коронарной артерии (ПКА)  $69,4 \pm 20,0/73,7 \pm 20,3/77,7 \pm 23,8$  % (проксимальный/средний/дистальный сегменты соответственно).

Среди мужчин и женщин артерией, которая подвергалась оперативному вмешательству, в 38 и 48 % случаев была ПМЖА, в 41 и 35 % – ПКА, в 8 и 3 % – ОА соответственно. В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON. Кровоток по шкале TIMI исходно оценивался на уровне  $0,75 \pm 1,02$  и  $1,48 \pm 1,13$  балла, после установки стента составил  $2,97 \pm 0,18$  и  $2,85 \pm 0,60$  балла среди мужчин и женщин соответственно. В двух случаях отмечен феномен «no reflow», который благополучно ликвидировали на фоне введения бивалирудина и НФГ. Во втором случае у пациента, доставленного в стационар через 13 ч с момента появления симптомов ИМ, с клиникой кардиогенного шока и выполнением спасительной ЧКВ феномен «no reflow» развился в сочетании с дистальной эмболией и закончился летальным исходом. У одной пациентки развилось осложнение ЧКВ в виде интим-диссекции коронарной артерии, что не повлияло на прогноз госпитального этапа.

Динамика показателей рутинной коагулограммы не имела половых различий. В общей группе зафиксировано закономерное удлинение АПТВ, максимально выраженное в течение первых двух часов с момента поступления в стационар – с  $62,7 \pm 45,8$  до  $104,7 \pm 122,75$  с с последующей нормализацией к концу вторых суток. Также при поступлении группу характеризовал высокий уровень тромбинемии по уровню растворимых комплексов фибриномономера ( $17,6 \pm 20,7$  г/л). Важно отметить, что за период пребывания в стационаре, несмотря на агрессивную антитромботическую терапию (ТЛТ на догоспитальном этапе, применение бивалирудина, антикоагулянтов, двойной антиагрегантной терапии с нагрузочной дозой клопидогреля 600 мг), не было зафиксировано ни одного геморрагического осложнения.

В течение госпитального этапа пациенты получали терапию инфаркта миокарда в со-

ответствии с современными Европейскими рекомендациями [6], которая включала двойную антиагрегантную терапию, парентеральное введение НФГ, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, гиполипидемическую терапию, омега 3-, 5-полиненасыщенные жирные кислоты. Также при наличии показаний проводилась терапия сердечной недостаточности в остром течении или обострении хронической (сердечные гликозиды, петлевые диуретики, спиронолактон, инфузия левосимендана и т.п.).

Госпитальная летальность составила в группе наблюдения 7,1 %, 5 % (2 человека) среди мужчин и 10 % (3 человека) среди женщин. В табл. 3 представлены с нашей точки зрения важные характеристики, которые определили неблагоприятный исход в каждом случае.

В международных рекомендациях по лечению ИМ указано, что подход к оказанию медицинской помощи должен быть одинаковым у мужчин и женщин [5, 6]. Однако реальная клиническая практика требует индивидуальной трактовки клинических рекомендаций в зависимости от пола. Необходимость гендерного подхода к лечению обусловлена наличием особенностей течения ИБС, в том числе ИМ у женщин [3, 7]. По сравнению с мужчинами у женщин выше частота не только геморрагических осложнений, но и процедурных и сердечно-сосудистых осложнений ИМ [2].

В соответствии с решением совета экспертов по бивалирудину, опубликованном в 2015 г. в Российском кардиологическом журнале [1], у больных с ИМ без подъема сегмента ST наиболее предпочтительным препаратом (особенно в случае высокого риска появления кровотечений) является бивалирудин (уровень и класс доказательности IA), при ИМ с подъемом сегмента ST для медикаментозной поддержки ЧКВ могут быть использованы все три антикоагулянта с соответствующими классами доказательности – НФГ (IC), бивалирудин (IIaA), низкомолекулярные гепарины (IIaB).

Таблица 3

**Характеристика летальных исходов среди мужчин и женщин**

Показатель	Мужчины (n = 2)		Женщины (n = 3)		
Возраст, лет	54	75	81	77	85
Время от начала симптомов до первого медицинского контакта, мин	225	810	540	180	150
Риск госпитальной смерти по шкале ТИМІ, %	35,9	12	35,9	35,9	16,1
Фракция выброса, %	21	62	Досуточная летальность		
Количество пораженных артерий со стенозом более 50 %	8	6	9	9	6
Осложнения ИМ	ОЛЖН IV, тромбоз бедренной артерии	Разрыв свободной стенки	Разрыв свободной стенки	ОЛЖН IV	ОЛЖН IV
Наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии	ИМ, НМК	Симптомное поражение периферических артерий			Мерцательная аритмия

С нашей точки зрения, с учетом высокой управляемости гипокоагуляции из-за короткого периода полувыведения бивалирудин должен рассматриваться как препарат выбора у лиц женского пола с ИМ с подъемом сегмента ST, особенно при выборе фармакоинвазивной стратегии лечения, сопряженной с высоким риском развития геморрагических осложнений.

**Выводы**

1. В реальной клинической практике у больных ИМ сочетание факторов «женский пол» и «старший возраст» определяет высокий риск геморрагических осложнений (CRUSADE) у женщин в сравнении с мужчинами.

2. Антитромботическая терапия, основанная на сочетании догоспитального системного тромболитика, двойной антиагрегантной терапии, назначения прямого ингибитора тромбина бивалирудина с последующей инфузией НФГ, является эффективной и безопасной. Как у мужчин, так и у женщин не зафиксировано повторных ишемических событий, тромбозов стентов, а также кровотечений. Полученные данные подтверждают безопасность использования бивалирудина при ЧКВ

у пациентов с ИМ, в том числе при ранней фармакоинвазивной стратегии у больных ИМ с подъемом сегмента ST.

3. Назначение бивалирудина в составе антитромботической терапии у больных ИМ, подвергшихся ЧКВ с целью снижения частоты послеоперационных и геморрагических осложнений, наиболее обосновано лицам женского пола при ИМ с подъемом сегмента ST, особенно при выборе фармакоинвазивной стратегии лечения.

**Библиографический список**

1. Совет экспертов. Текущая позиция по бивалирудину. Российский кардиологический журнал 2015; 2 (118): 100–102.
2. Шамес А. Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. М.: БИНОМ 2013; 178.
3. Bucholz E. M., Butala N. M., Rathore S. S., Dreyer R. P., Lansky A. J., Krumboltz H. M. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2014; 130 (9): 757–767.
4. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Heart Journal Advance*, published August 29, 2014, available at: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/37/2541.full.pdf>.

5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999–3054.
6. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–2619.
7. *Hemigway H., Langenberg C., Damant J.* Prevalence of angina in woman versus men: a systematic review and meta-analysis international variation across 31 countries. *Circulation* 2008; 117: 1526–1536.

Материал поступил в редакцию 30.05.2015