

Гострий коронарний синдром: сучасні тенденції в лікуванні

В.К.Ташук, Т.О. Ілащук, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Вступ

Згідно з представленими в Statistical Fact Sheet — Populations 2007 Update даними, 17,7 млн людей у світі щорічно помирає від серцево-судинних захворювань (ССЗ), щонайменше 20 млн пацієнтів переносять серцеві напади та інсульти щороку [13]. У Європі від стенокардії страждають 20–40 тис. осіб на мільйон населення, від ССЗ щорічно помирає 4,35 млн у Європі та 1,9 млн в Євроспільноті. Відповідно до даних Американської асоціації серця й аналізу Heart Disease and Stroke Statistics — 2010 Update, один із трьох американців має більше ніж одне ССЗ, коронарну хворобу серця (КХС) реєструють у 16 млн 800 тис., стенокардію — у 9 млн 800 тис., підвищений артеріальний тиск — у 73 млн 600 тис., інфаркт міокарда (ІМ) — у 7 млн 900 тис. Щорічно у США відбувається 1,57 млн госпіталізацій за розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), серцевої недостатності (СН) — у 5 млн 700 тис., інсульту — у 6 млн 500 тис. пацієнтів. Кожні 38 с помирає один американець, а від кардіоваскулярних захворювань помирає один пацієнт із 2,9 випадків, у тому числі від КХС — 1 із 6 випадків, СН — 1 із 8,6. Кожні 7 хв один канадець помирає від ССЗ. В Україні 11,7 млн чоловік хворі на артеріальну гіпертензію (АГ) та 8,5 млн — на ішемічну хворобу серця (ІХС), смертність від ІХС в Україні у 2–3 рази, вища ніж у Європі [1, 2]. Усі ці пацієнти потребують системної антикоагулянтної, антитромбоцитарної, антиагрегантної терапії, що в розподілі діагнозів припадає в першу чергу на випадки ГКС, лікування ІХС за стабільної стенокардії, ІМ у разі гострого та віддаленого етапу при ремодельованні серця з утворенням постінфарктного кардіосклерозу, з метою профілактики тромбозів, у тому числі тромбоемболій легеневої артерії, тромботичних ускладнень гіпертонічної хвороби тощо.

Результати дослідження

До антикоагулянтів належать препарати, які пригнічують каскад коагуляції та інактивації фактора згортання крові — тромбіну. Стратегія лікування ГКС у рекомендаціях ESC визначає необхідність проведення реперфузії всім хворим в умовах виконання транскатанеальної ангіопластики (ТКАП), фібринолізу, в тому числі прегоспітального, впровадження антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель з використанням першої навантажувальної дози (наразі в дослідженні CURRENT обговорюється питання збільшення її з 300 до 600 мг), інгібітори глікопротеїнових рецепторів ГПІІb/ІІІa), антитромбінової терапії (гепарин — нефракціонований (НФГ) та низькомолекулярний (НМГ), фондапаринукс), впровадження додаткових пристроїв з можливістю аспірації тромбу [7]. За використання альтеплази/тенектепла-

зи вводиться еноксапарин в/в болюсом і через 15 хв підшкірно (п/ш), а у віці >75 років без болюса меншою дозою (рівень доказовості ІА), і лише за неможливості введення еноксапарину — НФГ болюсом відповідно до маси тіла, інфузія постійна в/в під контролем активованого часткового тромбластинового часу через 3 год (ІА). У той час як при використанні стрептокінази — еноксапарин (доказова база ІІa), фондапаринукс (ІІa) або НФГ згідно з масою болюсом з подальшою інфузією (ІІaС). Ефективність поєднання тенектеплази і еноксапарину є доведеною (дослідження ENTIRE-TIMI-23, ASSENT-3) з максимальною безпечністю, відкриттям коронарної артерії, зменшенням ризику реоклюзії, реінфаркту, смерті [5]. У зіставленні ефективності еноксапарину проти фондапаринуксу цікавим є погляд професора V. Fuster: оскільки згідно з даними EXTRACT-TIMI-25 еноксапарин просувається в рекомендаціях до класу І для ІМ з елевацією сегмента ST, дослідження OASIS-6 викликало запитання про те, що фондапаринукс є для ІМ без елевації сегмента ST подібним до класу І рекомендацій, однак дослідження OASIS-6 не довело переваги фондапаринуксу для ІМ з елевацією сегмента ST, що становить, можливо, клас ІІa або ІІb доказової медицини [8]. Дані дослідження CRUSADE свідчать, що більшість пацієнтів демонструють високу ефективність агресивної антитромботичної терапії, однак слід пам'ятати, що дослідження RITA 3 і FRISC II доводять факти щодо зв'язку ранньої агресивної стратегії у пацієнтів високого ризику з нижчою смертністю порівняно з довгостроковим консервативним лікуванням [6, 12]. Сучасні підходи до антикоагулянтної, антитромбоцитарної, антиагрегантної терапії представлено на рисунку.

Дозування препаратів при проведенні ТКАП є таким [7, 8]:

- ацетилсаліцилова кислота в дозі 150–325 мг перорально або внутрішньовенно по 250–500 мг, якщо пероральний прийом протипоказаний;
- клопідогрель — мінімальна доза насичення становить 300 мг, оптимальна — 600 мг;
- абсиксимаб: в/в болюсно у дозі 0,25 мг/кг, далі інфузійно по 0,125 мкг/кг/хв (максимально — 10 мкг/хв протягом 12 год);
- гепарин — початково в/в болюсно у дозі 100 од/кг (60 од/кг, якщо пацієнти отримують інгібітори GP ІІb/ІІІa). Якщо при ТКАП здійснюється контроль активованого часу згортання крові, гепарин призначають в оптимальній дозі, щоб підтримувати показник на рівні 250–350 с (200–250 с, якщо спільно з інгібіторами GP ІІb/ІІІa). Інфузія повинна бути зупинена після закінчення ТКАП;
- бівалірудин — в/в болюсно в дозі 0,75 мг/кг з подальшою інфузією в дозі 1,75 мг/кг/год, не титруючи дозу

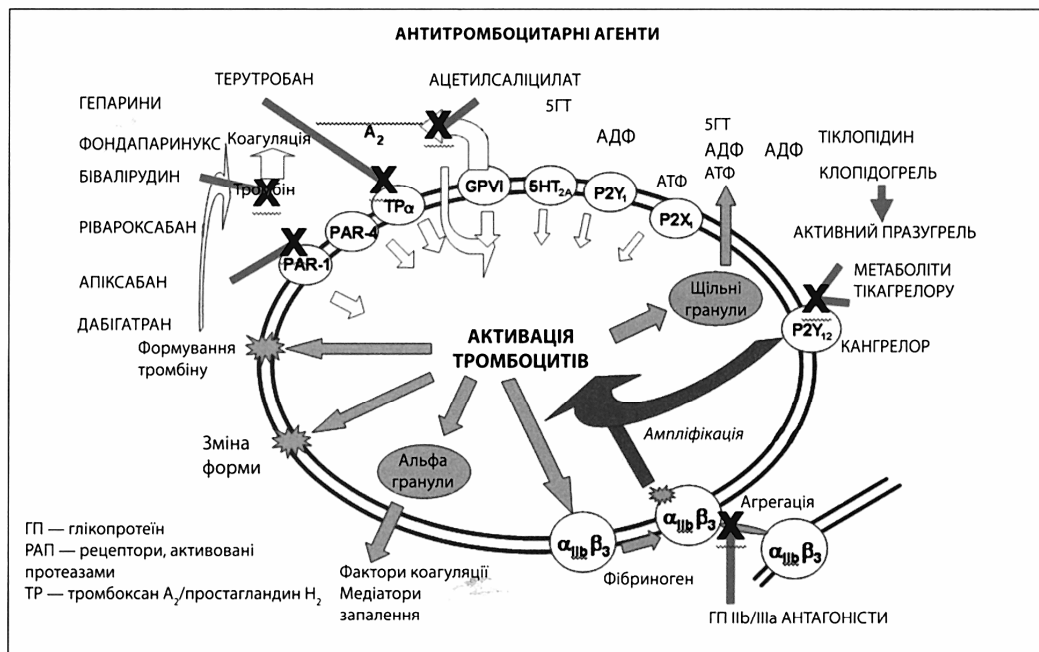


Рисунок. Сучасні підходи до антикоагулянтної, антитромбоцитарної, антиагрегантної терапії у пацієнтів з ГКС (цит. за R. Storey, 2009)

залежно від активованого часу згортання крові та інших препаратів до закінчення процедури ТКАП.

Аналіз результатів дослідження CRUSADE у порівнянні пацієнтів високого ризику з ГКС залежно від використання НФГ (6881 хворий) або НМГ (4477 хворих) свідчить про несприятливе переважання серед пацієнтів з НФГ порівняно з НМГ звернень за кардіологічною допомогою (73,6% порівняно з 65,5%, $p < 0,0001$), частіше проведення коронароентерографії (91,8% порівняно з 85,9%, $p < 0,0001$) і ТКАП (69,7% порівняно з 56,9%, $p < 0,0001$). Аналіз співвідношення шансів (OR — СШ) свідчить про перевагу на користь НМГ порівняно з НФГ згідно з аналізом госпітальної смерті та реінфарктів (СШ=0,81; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,67–0,99). Залежно від ТКАП (до/після 48 год) у першому випадку не визначено різниці для частоти смерті (СШ 1,14; 95% ДІ 0,71–1,85), смерті або реінфаркту (СШ 0,93; 95% ДІ 0,67–1,31), при відтермінованій ТКАП — різниці для частоти смерті (СШ 0,64; 95% ДІ 0,46–0,88), смерті або реінфаркту (СШ 0,57; 95% ДІ 0,44–0,73). Отже, більшість досліджень ефективності НМГ стосувались саме еноксапарину і впевнено доводять ефективність його використання навіть за агресивної тактики дослідження CRUSADE (НФГ проти НМГ, інгібітори ГП IIb/IIIa, ТКАП) [16]. Аналогічні розбіжності визначено у дослідженні PREVAIL у хворих із гострим ішемічним інсультом щодо більшої ефективності еноксапарину, ніж НФГ, у профілактиці ризику венозної тромбоемболії з 43-відсотковим зниженням частоти тромбоемболії вен.

Перевагою всіх НМГ є послідовність і прогнозованість антитромботичної дії при п/ш введенні та менший ризик кровотеч, ніж для НФГ. Однак для всіх НМГ є клас-ефект, пов'язаний з пригніченням каскаду коагуляції, проте кожний з НМГ володіє унікальними фізичними, фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями. Клінічним прикладом є результати дослідження EVET, де більше ніж у 400 хворих з ГКС без

підйому сегмента ST було вивчено у порівнянні двох НМГ — еноксапарину і тинзапарину — щодо впливу на сумарну частоту рецидивів стенокардії, інфаркту міокарда і серцевої смерті за 7 днів спостереження. У групі еноксапарину частота «кінцевої точки» виявилася істотно нижчою, ніж у хворих, які отримували тинзапарин (12,3 і 21,2% відповідно, $p = 0,015$) [4, 10]. У дослідженнях FRIC (дальтепарин), FRAXIS (надропарин), ESSENCE (еноксапарин) у хворих із нестабільною стенокардією визначено, що еноксапарин (Клексан®) — це єдиний представник НМГ, ефективність якого при нестабільній стенокардії щодо таких показників, як смерть, інфаркт міокарда і рефрактерна стенокардія, перевищує ефективність НФГ. Пряме порівняння препаратів пов'язане з індивідуальними відмінностями між НМГ на молекулярному рівні, як і згідно з нестандартизованими одиницями анти-Ха-активності. На відміну від дальтепарину і надропарину, вивчення яких при ГКС фактично завершилося наприкінці 1990-х років., порівняння еноксапарину і НФГ не обмежалося дослідженнями ESSENCE, TIMI 11B, а продовжувалося в дослідженнях ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY, EXTRACT-TIMI 25, реєстрі GRACE тощо [14, 15].

Доказова база переваги еноксапарину над НФГ сформована у дослідженнях ESSENCE, TIMI 11B. Навіть за умови включення у дослідження INTERACT інгібіторів ГП IIb/IIIa залишається суттєва розбіжність показників 30-денної смерті/ІМ у порівнянні НМГ еноксапарину і НФГ. Серед ускладнень гепаринотерапії слід згадати гепариніндуковану тромбоцитопенію (ГТТ), яка може виникнути через 5–10 днів лікування гепарином, також частіше виникає у разі використання НФГ і пов'язана з утворенням антитіл. Критеріями ГТТ є зниження рівня тромбоцитів на 50% від початкового через 5–10 днів терапії гепарином. У разі підтвердження діагнозу необхідно припинити терапію гепарином. За потреби продовжувати антикоагулянтну терапію слід застосовувати антитромбіни, що не дають перехресних реакцій з антитілами, які викли-

калі ГПТ. Можливе використання прямих інгібіторів тромбіну (аргатробан, гірудин) і фондапаринуксу. Варфарин під час ГПТ не призначають, до нього можна повернутися після відновлення рівня тромбоцитів. Переливання тромбоцитної маси хворим із ГПТ не показано, оскільки ризик тромботичних ускладнень перевищує ризик кровотечі, проте воно можливе у разі, якщо тромбоцитопенія викликала геморагічні ускладнення [17, 18].

Власне кровотеча внаслідок плазмінемії та виснаження фібриногену при тромболітичній терапії є надзвичайно актуальною, оскільки такий ризик обмежує агресивність лікарського підходу в терапії ГКС. Тактика потребує припинення введення тромболітичної терапії, гепарину, ацетилсаліцилової кислоти тощо, введення протаміну сульфату 50 мг в/в за 1–3 хв для нейтралізації ефектів гепарину (1 мг на 100 ОД гепарину, що введений за попередні 4 год), інгібіторів фібринолізу при неефективності перелічених заходів: амінокапронової кислоти 5 г (100 мл 5% розчину) в/в упродовж 1 год, далі 1 г/год (5% розчин 20 мл/год) упродовж 8 год [9, 11].

Фармакоекономіка НМГ розпочиналась з дослідження лікування проксимального тромбозу глибоких вен, за якого доведено економічно доцільніший НМГ, ніж в/в НФГ, оскільки загальна вартість його лікування становила \$ 335 тис. 687 на 100 хворих при частоті рецидивів тромбозу глибоких вен або тромбоемболії легеневої артерії 2,8%, лікування НФГ відповідно — \$ 375 тис. 836 на 100 хворих при частоті рецидивів 6,9%. Отже, у разі використання НМГ економія становила \$ 40 тис. 149 на 100 хворих, а застосування НМГ в амбулаторних умовах може підвищити розбіжність до \$ 91 тис. 332. Лікування НФГ у Великій Британії становить 77,7 €, еноксапарином — 39,3 €. Співвідношення ціни еноксапарину (Клексан®) складається не так з реальної оціночної складової в аптеці, як із 8-денного очікуваного ефекту і відновлення життя.

Власний клінічний підхід до використання антикоагулянтної, антитромбоцитарної, антиагрегантної терапії у хворих на ГКС, як і в усій сучасній українській кардіології, є звичним — це ацетилсаліцилова кислота відразу 150–325 мг перорально (недоцільно таблетки з ентросолюбильною оболонкою у зв'язку з пізнім всмоктуванням), далі в низьких дозах 75–162 мг при відсутності протипоказань (ІА) і в тривалому призначенні 75 мг невизначено довго, оскільки в цей період лікування використовують у тому числі «захищений» препарат, що містить 75 мг ацетилсаліцилової кислоти та 15,2 мг гідроксиду магнію (лише для тривалого лікування хворих з інфарктом міокарда в анамнезі); продовжують призначення клопідогрелю (оригінальний препарат Плавікс®), який доцільно розпочати з навантажувальної дози 300 мг, далі 75 мг/добу (ІА) тривало (до 1 року); антикоагулянтна терапія всім пацієнтам з елевацією сегмента ST (ІА) — серед НМГ еноксапарин (Клексан®) — препарат найвищої доказової бази в дозі 1 мг/кг (зазвичай 0,8 мл) п/ш кожні 12 год в середньому 8 діб (EXTRACT-TIMI 25) з поступовим зниженням дози (можливе використання фондапаринуксу, як свідчить OASIS-5, у хворих із більшим ризиком кровотечі). Якщо пацієнта доставлено до кардіореанімації оптимально до 2 год (загалом до 12 год), то може бути введена стрептокіназа, альтеплаза, тенектеплаза, до яких додають ацетилсаліцилову кислоту, клопідогрель, еноксапарин. Окрім того, пацієнт отримує незалежно від рівня холестеролу аторвастатин (ІА) у дозі до

40–80 мг/добу, β-адреноблокатори (ІА), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІА), блокатори кальцієвих каналів (контроль ангінозних симптомів, АГ, прогнозу) (ІВ), антагоніст альдостерону еплеренон [3, 7, 8].

Висновок

Отже, лікування пацієнтів зі встановленим діагнозом гострого коронарного синдрому повинно бути розпочато в якомога ранній термін та, по змозі, включати комплексне застосування всіх перелічених вище груп препаратів.

Література

1. Абакумов, Ю.Е. Прогноз раннього постинфарктного періода при осложненном течении инфаркта миокарда / Ю.Е. Абакумов [и др.] // Кардиология. – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 27–30.
2. Амосова, Е.Н. Клиническая кардиология / Е.Н. Амосова. – Т. 2. – К.: Здоров'я, 2002. – 992 с.
3. Братусь, В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
4. Нетяженко, В.З. Зміни тромбоцитарного гемостазу у хворих з нестабільною стенокардією при застосуванні різних режимів гепаринотерапії з використанням низькомолекулярного гепарину еноксапарину та стандартного гепарину / В.З. Нетяженко, О.Р. Доценко // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 26–32.
5. Пархоменко, О.М. Клініко-інструментальні маркери оцінки несприятливого перебігу госпітального періоду гострого інфаркту міокарда / О.М. Пархоменко [та ін.] // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 10–18.
6. Сайгітов, Р.Т. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме / Р.Т. Сайгітов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 42–49.
7. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation 2007. – Vol. 116. – P. 803–877.
8. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 296–329.
9. Ben-Dor I., Hasdai D., Behar S. et al. Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS) // Heart. – 2006. – Vol. 92, № 4. – P. 547–548.
10. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1406–1432.
11. G. Guagliumi. Emerging data and decision for optimizing STEMI management: the European perspective // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 11 (suppl C). – P. C19–C24.
12. Kim J.K., Alley D., Seeman T. et al. Recent changes in cardiovascular risk factors among women and men // J. Womens Health. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 734–746.
13. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598–1660.
14. Flesch M., Hagemelster J., Berger H.-J. et al. Implementation of Guidelines for the Treatment of Acute ST-Elevation Myocardial Infarction: The Cologne Infarction Model Registry // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 95–102.
15. Sala F., Marrozzini C., Ortolani P. et al. Optimisation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myocardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality // Heart. – 2009. – Vol. 95, № 5. – P. 370–376.
16. G.W. Stone Angioplasty Strategies in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Part II: Intervention After Fibrinolytic Therapy, Integrated Treatment Recommendations, and Future Directions // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 5. – P. 552–566.
17. Peters R.J.C., Jounier 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.
18. Oldren J., Wallentin L., Afzal R. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 315–323.