

Сучасні підходи до антикоагулянтної терапії при гострому коронарному синдромі

Антикоагулянтна терапія – важливий компонент лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), актуальний за різних лікувальних тактик. На запитання нашого кореспондента щодо сучасних принципів проведення антикоагулянтної терапії у разі ГКС відповів член-кореспондент АМН України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Василь Захарович Нетяженко.

– Які основні критерії вибору тактики лікування пацієнта з ГКС (консервативної або інвазивної терапії)?

– За умови вибору тактики лікування рішення лікаря має базуватися на комплексному аналізі клінічної картини, ЕКГ, рівня біомаркерів. Реєстрацію 12 відведень ЕКГ у спокої необхідно проводити протягом 10 хв після першого контакту хворого з лікарем та повторювати у разі поновлення симптомів через 6 та 24 год, а також після закінчення стаціонарного лікування. Визначення рівня тропоніну Т або І слід здійснювати в час надходження хворого до стаціонару (протягом 60 хв) та повторювати через 6-12 год, якщо первинний результат є негативним. У пацієнтів, у яких перші симптоми гострого інфаркту міокарда (ГІМ) виникли впродовж 12 год та зі стійкою елевацією сегмента ST або новою блокадою лівої ніжки пучка Гіса, якнайшвидше здійснюють механічну або фармакологічну реперфузію за відсутності протипоказань.

Пацієнтам із рефрактерним ангінозним болем, інтермітуючим болем із депресією сегмента ST, незважаючи на інтенсивну антиангінальну терапію, клінічними симптомами серцевої недостатності або гемодинамічної нестабільності (у тому числі шоком) та загрозливими для життя аритміями (фібриляцією шлуночків або шлуночковою тахікардією) проводиться ургентна інвазивна терапія. Первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) в усіх випадках потрібно розпочинати не пізніше ніж через 2 год від моменту першого контакту з медичним персоналом. У пацієнтів з високим міокардальним ризиком час до проведення процедури повинен бути меншим (<90 хв). Значна частина пацієнтів позитивно відповідає на оптимальну медикаментозну терапію, але все ж таки має підвищений ризик та потребує проведення ангіографії. Час її виконання встановлюється відповідно до наявних можливостей, але не пізніше ніж за 72 год від початку захворювання. До цієї групи належать пацієнти без елевації сегмента ST, з підвищеним рівнем тропоніну, за наявності цукрового діабету, зниженої функції нирок, зниження фракції викиду лівого шлуночка до рівня <40%, ранньої постінфарктної стенокардії та ін. Якщо на ангіограмах не виявлено критичного пошкодження коронарних судин, хворому призначають медикаментозну терапію. Пацієнтам з ураженням однієї судини показана ЧКВ зі стентуванням цієї артерії. В осіб із багатосудинним ураженням тактика ревааскуляризації (ЧКВ чи аортокоронарне шунтування – АКШ) повинна визначатися індивідуально.

Пацієнти без рецидивуючого болю, симптомів серцевої недостатності, патологічних змін на ЕКГ під час надходження або за повторної її реєстрації через 6-12 год, без підвищення рівнів тропоніну (початкового та через 6-12 год) належать до групи низького ризику без необхідності застосування ранньої інвазивної стратегії. Таким пацієнтам перед виписуванням зі стаціонару показано проведення неінвазивних стрес-тестів.

– Розкажіть про основні принципи і особливості проведення ад'ювантної антикоагулянтної терапії пацієнтів із ГКС у разі консервативної тактики лікування.

– У пацієнтів із ГКС антикоагулянти рекомендовані для всіх хворих на додаток до антитромбоцитарної терапії. Антикоагуляція має бути обрана відповідно до профілю ризику ішемічних та геморагічних подій. В арсеналі лікаря є такі антикоагулянти, як, у першу чергу, нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ), фондапаринукс та бівалірудин. Вибір препарату залежить від початково обраної стратегії (невідкладної інвазивної, ранньої інвазивної або консервативної).

Першим антикоагулянтним препаратом, який почали використовувати у разі ГКС, був НФГ, визнаний обов'язковим препаратом у пацієнтів із ГКС за умови проведення системного тромболізу фібриноспецифічними тромболітичними засобами. Відомо, що для реалізації антикоагулянтного ефекту гепарину потрібен кофактор – антитромбін ІІІ. Численні дослідження підтвердили ефективність стандартного НФГ у зниженні ризику ГІМ, рефрактерної стенокардії й судинної смерті у хворих на нестабільну стенокардію. Але дальші дослідження показали, що більшого ефекту в зниженні ризику судинних подій у хворих із ГКС без елевації сегмента ST можна досягти за допомогою поєднання гепарину з аспірином. При цьому слід підкреслити, що ефективність НФГ за наявності ГКС показана лише за внутрішньовенного введення. Незважаючи на ефективність у лікуванні ГКС, традиційний НФГ має також і суттєві недоліки.

Низькомолекулярні гепарини – новіша ланка антикоагулянтних препаратів – мають ряд фізіологічних переваг над стандартним гепарином: краще запобігання новому утворенню тромбіну внаслідок більшого пригнічення фактора Ха, краща передбачувана кінетика, менше зв'язування з протеїнами, менша активація тромбоцитів, нижча частота гепариніндукованої тромбоцитопенії, відсутність необхідності контролю активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ).

У разі проведення фібринолітичної терапії як ад'ювантну антикоагулянтну терапію використовують гепарин внутрішньовенним болюсом 60 ОД/кг, максимум 4000 ОД з подальшою внутрішньовенною інфузією 12 ОД/кг/год протягом 24-48 год, максимум 1000 ОД/год для досягнення цільового АЧТЧ 50-70 с. Моніторингу АЧТЧ повинно проводитись через 3, 6, 12, 24 год після початку терапії.

Еноксапарин призначають пацієнтам віком до 75 років у вигляді внутрішньовенного болюсу в дозі 30 мг з повторним введенням через 15 хв підшкірної ін'єкції 1 мг/кг (якщо вік >75 років – 0,75 мг/кг) кожні 12 год протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб.

Фондапаринукс використовують у випадку застосування стрептокінази у вигляді внутрішньовенного болюсу в дозі 2,5 мг з подальшими підшкірними ін'єкціями 2,5 мг 1 раз на добу протягом госпітального періоду, але не більше 8 діб.

– Яка сучасна тактика проведення антикоагулянтної терапії за інвазивних втручань у пацієнтів із ГКС (препарати, тривалість, початок, вибір доз)?

– У випадку невідкладної інвазивної стратегії слід терміново розпочати лікування НФГ або еноксапарином.

Коли ситуація не є ургентною і очікується рішення щодо застосування ранньої інвазивної чи консервативної стратегії за високого ризику кровотеч, рекомендовано застосування фондапаринуксу (2,5 мг підшкірно 1 раз на добу). Еноксапарин повинен застосовуватись, якщо рівень ризику кровотеч низький (1 мг/кг підшкірно кожні 12 год). Під час проведення ЧКВ початкова антикоагуляція має бути продовжена незважаючи на те, чи складається лікувальний режим із НФГ (внутрішньовенний болюс 60-70 МО/кг (максимум 5000 МО) з наступною інфузією 12-15 МО/кг/год (максимум 1000 МО/год), титровано досягаючи показника АЧТЧ, більшого в 1,5-2 рази від контрольного; у разі використання антагоністів GРІІb/ІІІа доза становить 60 ОД/кг). Інфузія припиняється після закінчення процедури. Також можливе застосування еноксапарину або бівалірудину (внутрішньовенний болюс 0,1 мг/кг та інфузія 0,25 мг/кг/год; допоміжний внутрішньовенний болюс 0,5 мг/кг та підвищення інфузії до 1,75 мг/кг/год перед початком ЧКВ). Додаткове призначення стандартної дози НФГ (50-100 МО/кг болюсно) необхідне, якщо раніше застосовувався фондапаринукс. Антикоагуляція може бути припинена впродовж 24 год після проведення інвазивної процедури.

– Яке місце посідає еноксапарин (Клексан) серед інших гепаринів у сучасній стратегії антикоагулянтної терапії?

– Перші великі рандомізовані дослідження, присвячені проблемі лікування ГІМ з елевацією сегмента ST або без неї, що показали кращі результати лікування еноксапарином хворих на ГКС, були проведені в середині 90-х років минулого століття. На сьогодні існує більше десяти міжнародних рандомізованих досліджень, у яких було показано покращення прогнозу перебігу ГІМ у разі лікування еноксапарином. Баланс між ефективністю та безпечністю еноксапарину продовжує обговорюватися в науковій літературі, оскільки це чи не єдиний препарат, що показав свою перевагу над НФГ під час лікування хворих із ГКС ще в 1997 р. Еноксапарин – перший із НМГ, що був ухвалений FDA для медичного застосування в США в 1993 р.

У сучасній літературі є результати 13 досліджень, у яких порівнювалася антикоагулянтна терапія еноксапарином та НФГ. За результатами аналізу частота розвитку комбінованої кінцевої точки (смерть або нефатальний ІМ) серед хворих із ГКС, які отримували еноксапарин, була меншою порівняно з НФГ. Інша комбінована кінцева точка, що включала поряд зі стандартними подіями смерть, нефатальний ІМ та негативний клінічний

наслідок – нефатальні великі кровотечі, була також нижчою в групі еноксапарину.

У керівництві АСС/АНА із лікування ГКС без елевації сегмента ST усім пацієнтам із імовірним або встановленим ГКС рекомендується проводити гіпокоагуляцію за допомогою п/ш введення НМГ (або в/в введення НФГ), що має супроводжувати антитромбоцитарну терапію аспірином і/або клопідогрелем; при цьому перевага надається введенню еноксапарину над НФГ, за винятком випадків, коли в найближчі 24 год планується проведення АКШ. Окрім більш вираженого антитромботичного ефекту, застосування еноксапарину не призводить до збільшення частоти великих кровотеч і не пов'язане з підвищенням ризику тромбоцитопенії порівняно з НФГ.

Під час порівняння еноксапарину та НМГ щодо зниження ризику виникнення смерті та нефатального інфаркту міокарда були продемонструвані переваги еноксапарину над НМГ на 20%.

– Розкажіть про шляхи зниження ризику ускладнень під час проведення антикоагулянтної терапії у разі ГКС; як впливає вибір препарату?

– Дані багаточисельних досліджень свідчать про високий рівень великих кровотеч серед пацієнтів з ГІМ без елевації сегмента ST та пацієнтів з нестабільною стенокардією, що значно впливає на рівень смертності цієї категорії хворих. Оцінка ризику кровотечі є важливим компонентом у діагностичному процесі. Ризик кровотечі збільшується у разі перевищення дози антитромботичних агентів, терміну лікування, за використання комбінації декількох антитромботичних препаратів, у разі переходу з одних антикоагулянтів на інші у пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, низькою масою тіла, жіночої статі, базовим рівнем гемоглобіну та проведення інвазивних процедур.

Антикоагулянти слід обирати залежно від потенційного ризику ішемічних подій порівняно з ризиком кровотеч. Так, у Європейських рекомендаціях у групі консервативного лікування рекомендоване застосування еноксапарину в пацієнтів із низьким ризиком (рівень доказів ІА-В); в американських рекомендаціях рівень доказовості для еноксапарину ІА.

– Які останні дані закордонних досліджень у галузі застосування НМГ?

– Низькомолекулярні гепарини вивчені у великих дослідженнях у пацієнтів із ГКС із елевацією сегмента ST чи без неї. У нещодавно закінченому дослідженні ExTRACT TІMІ25 вивчали ефективність еноксапарину в порівнянні з НФГ у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, яким проводили тромболізис з дальшим консервативним лікуванням або ЧКВ, віком ≥18 років. Кількість випадків смерті й нефатального рецидиву ІМ до 30-ї доби (первинна кінцева точка) була вірогідно нижчою в групі еноксапарину. Крім того, в групі еноксапарину вірогідно рідше виникала потреба в невідкладній ревааскуляризації міокарда, що відновився, через ішемію, причому тенденція до переваги еноксапарину відзначалася вже в перші 48 год після початку лікування.

У раніше проведених дослідженнях як додаток до фібринолітиків застосовували прямі інгібітори тромбіну – гірудин, бівалірудин і аргатробан. Нещодавно було опубліковане дослідження, у якому бівалірудин у комбінації із стрептокіназою не зменшував смертність протягом 30 днів порівняно з внутрішньовенним гепарином. У разі внутрішньовенного введення бівалірудину протягом 48 год було менше випадків реінфаркту. Інший препарат із цієї групи – ксимелагатран, який можна застосовувати перорально і який має відносно низький процент побічних ефектів, – був апробований як додаткова терапія із аспірином у хворих в підгострому періоді ГІМ. Було отримано значне зниження жорсткої кінцевої точки.

Таким чином, враховуючи наведені дані, кожен лікар-кардіолог має дотримуватися сучасної, обґрунтованої з позицій доказової медицини стратегії лікування пацієнтів із ГКС, яка повинна обов'язково включати антитромботичну терапію із застосуванням антикоагулянтів, що надає додаткові можливості впливу на виживання та прогноз даної категорії хворих.

Підготувала Катерина Котенко