

Стандарты и перспективы лечения острого коронарного синдрома

25-26 марта в Национальном научном центре «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины проходила итоговая научная сессия «Актуальные вопросы современной кардиологии», посвященная памяти выдающегося отечественного клинициста и ученого Николая Дмитриевича Стражеско.

В течение двух дней научные сотрудники учреждения докладывали о проблемах современной клинической кардиологии и перспективных направлениях их решения. Отдельная сессия посвящалась острому коронарному синдрому. Руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко подытожил основные достижения в области лечения острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST и его вторичной профилактики в свете международных и отечественных клинических руководств, а также рассмотрел перспективы оптимизации оказания помощи этой категории больных, основываясь на новейших данных доказательной медицины.

— Со времени первого описания случая острого тромбоза коронарной артерии в 1909 г. В.П. Образцовым и Н.Д. Стражеско мы продвинулись далеко вперед в понимании причин и механизмов развития острого коронарного синдрома (ОКС), многое изменилось в подходах к оказанию медицинской помощи таким пациентам. Продолжая традиции великих ученых-клиницистов, современные специалисты, используя новейшие методы доказательной медицины, достигают на практике выдающихся результатов. Введение этапности оказания неотложной помощи при ОКС и разработка способов восстановления проходности коронарных артерий способствовали значительному снижению уровня летальности при остром инфаркте миокарда (ОИМ) по сравнению с данными середины XX века. Внедрение эффективных средств вторичной профилактики способствовало повышению уровня выживаемости постинфарктных больных в отдаленном периоде. Клинические руководства международных и национальных экспертных комитетов регулярно обновляются в связи с появлением результатов новых исследований, учитывать которые в повседневной практике должны все кардиологи и терапевты. Также продолжаются организационные реформы. Так, успешно реализованная в 1960-х годах в СССР концепция специализированных бригад скорой медицинской помощи для борьбы с тромбоэмболическими состояниями сегодня считается неактуальной и заменена подготовкой универсальных специалистов — врачей неотложных состояний, а в некоторых странах их функцию берут на себя парамедики.

Несмотря на определенные успехи, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают в Украине лидирующие позиции среди причин смерти, составляя 63% в структуре общей смертности, а пациенты погибают на догоспитальном этапе преимущественно от ОКС. Сегодня результаты лечения ОКС указывают на недостатки и пути исправления ошибок. Недавно стало известно, что у пациентов с ОКС, сопровождавшимся депрессией сегмента ST, летальность на протяжении года выше, чем у больных с элевацией сегмента ST, которым проводилась реваскуляризация миокарда. Долгое время мы пребывали в полной уверенности, что только большие атеросклеротические бляшки коронарных артерий грозят развитием ОИМ. Сегодня же известно, что последствия коронарного атеросклероза зависят не столько от размеров бляшек, сколько от их строения, а также состояния функции эндотелия и реагирования свертывающей системы крови. В исследованиях середины 1980-х годов, систематизированных Falk et al. (1995), показано, что степень стеноза коронарной артерии <50% наблюдается почти у 70% больных с развившимся ОИМ. Небольшие бляшки,

которые почти не перекрывают просвета сосуда или растут в направлении внешней оболочки, могут стать причиной ОКС, если они нестабильны. Поэтому даже у молодых пациентов атеросклероз в сочетании с другими факторами риска может приводить к первичному развитию нестабильной стенокардии, ОИМ или к внезапной коронарной смерти без предшествующей стабильной стенокардии. Новейшие разработки в области ультразвуковой визуализации поражения коронарных сосудов позволили более точно определить критерии нестабильности бляшек. Так, нестабильными следует считать в первую очередь фиброатеромы с тонкой капсулой или образования с некротическим ядром >10% объема бляшки, которое локализуется под покрышкой бляшки. Именно такие бляшки, склонные к разрыву и тромбозу, становятся причиной ОКС примерно в 70% случаев. Другие типы нестабильных бляшек (с внутренним кровоизлиянием, ядром кальцификации, склонные к росту и критическому стенозированию сосуда) встречаются реже.

Стратегия и тактика лечения ОИМ с элевацией сегмента ST подробно изложена в клинических руководствах Американской коллегии кардиологов (ACC)/Американской ассоциации сердца (AHA) (обновлены в 2007 г.) и Европейского общества кардиологов (2008). На основании этих рекомендаций и с учетом национальных особенностей рабочая группа Украинского научного общества кардиологов в 2008 г. разработала и опубликовала подобный документ для отечественных специалистов. Положения перечисленных руководств основаны на высокодоказательных данных. В настоящее время не вызывает сомнений необходимость применения у всех пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST методов восстановления кровотока по коронарной артерии (первичной транскатанной ангиопластики или медикаментозного тромболитика), назначения или ацетилсалициловой кислоты (АСК), клопидогреля, антикоагулянтов, ингибиторов АПФ, β-адреноблокаторов и статинов.

Рассмотрим принципы базисной терапии более подробно.

Прием АСК в дозе 150-325 мг (безоболочечные формы!) показан в первые минуты-часы ОИМ, после чего следует переходить на дозу 75-100 мг/сут с преимущественным использованием кишечнорастворимых лекарственных форм. Диспетчер скорой помощи должен рекомендовать пациенту как можно скорее разжевать безоболочечную таблетку АСК при подозрении на ОИМ до выезда на вызов бригады.

Клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг показан всем пациентам с ОИМ без риска кровотечений. В дальнейшем рекомендуется поддерживающая доза 75 мг/сут (по результатам исследований CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2).

Пероральный прием ингибитора АПФ с первого дня ОИМ рекомендуется всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

Пероральный β-адреноблокатор следует назначать в течение первых 24 ч всем пациентам с ОИМ и элевацией сегмента ST (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А). Внутривенное введение β-адреноблокатора короткого действия при поступлении в стационар показано больным ОИМ с элевацией сегмента ST и повышенным артериальным давлением (класс рекомендаций 2а, уровень доказательности С). β-Адреноблокаторы нельзя применять у следующих категорий пациентов (класс рекомендаций 1, уровень доказательности В):

- с подтвержденной низкой фракцией сердечного выброса;
- с повышенным риском развития кардиогенного шока (возраст старше 70 лет, систолическое артериальное давление <120 мм рт. ст., частота сердечных сокращений >120 или <60);
- с признаками нарушения атриовентрикулярной проводимости (PR>0,24 с, AV-блокада 2-3 степени);
- с бронхиальной астмой или другими бронхообструктивными состояниями.

Если пациенту противопоказано раннее назначение β-адреноблокатора, необходимо определить целесообразность его применения в подостром периоде ОИМ для вторичной профилактики (начиная с минимальной дозы).

Ранняя реваскуляризация при ОИМ с элевацией сегмента ST методом чресконтной ангиопластики или медикаментозного растворения тромба значительно снижает летальность, но решающее значение приобретает фактор времени. По результатам клинических исследований (GUSTO I, GUSTO III, GUSTO V, InTIME II, ASSENT II, ASSENT III) был установлен промежуток времени от начала симптомов острой ишемии миокарда, в течение которого можно получить максимальную пользу от реперфузионного лечения — 3 ч (С.М. Gibson, 2001). Именно в этот период открытие коронарной артерии позволяет восстановить кровоснабжение ишемизированного участка миокарда, ограничить зону инфаркта и улучшить дальнейший прогноз. Поэтому важнейшим фактором успеха является быстрое распознавание симптомов ОИМ и немедленная доставка больного в стационар. Во многих европейских странах акцент сделан на догоспитальном внутривенном тромболитике, который позволяет существенно сократить время до начала реперфузии. По данным французского регистра FAST-MI (French Registry on Acute ST-elevation and non ST-elevation MI), проведенного в 224 кардиологических отделениях в течение ноября 2005 г., догоспитальный тромболитик позволяет достичь снижения показателей 5- и



А.Н. Пархоменко

30-дневной летальности, сравнимой с таковой при проведении первичного чресконтного вмешательства (ЧКВ).

В настоящее время реперфузионное лечение ОИМ — как инвазивное, так и с применением тромболитиков — вошло во все клинические руководства и протоколы. Пациент, поступающий в стационар, где есть возможность выполнения ангиопластики/стентирования коронарных артерий, должен получить лечение путем ЧКВ в течение первых 90 мин от первого медицинского контакта. Если пациент поступает в стационар, где такой возможности нет, следует рассмотреть два варианта:

- транспортировать больного в стационар с возможностью проведения ЧКВ, если это можно сделать в течение 90 мин от первого медицинского контакта;
- провести фибринолитическую терапию в течение 30 мин от поступления в стационар при отсутствии противопоказаний.

После неудачного тромболитика у пациентов с большими размерами инфаркта проведение «ЧКВ спасения» целесообразно в следующих ситуациях:

- при развитии острой сердечной недостаточности или кардиогенного шока;
- при возникновении гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма;
- при сохранении симптомов ишемии;
- при наличии ЭКГ-признаков неэффективности тромболитической терапии (уменьшение через 180 мин от начала лечения элевации сегмента ST в отведении с наиболее выраженной элевацией до лечения менее чем на 50% при передней локализации инфаркта и менее чем на 70% при задней локализации).

Нет доказательств в пользу применения половинной дозы фибринолитического препарата с последующим проведением коронарографии и ЧКВ в стационаре (в том числе в подостром периоде ИМ).

Не всегда после открытия инфаркт-зависимой коронарной артерии восстанавливается адекватная микроциркуляция в миокарде. Показано, что задержка с госпитализацией ведет к ухудшению тканевого кровотока в миокарде независимо от улучшения кровотока в эпикардиальной артерии. Это несоответствие связывают с интерстициальным отеком и набуханием эндотелиоцитов капилляров. Риск нарушений миокардиальной перфузии возрастает на 16% с каждым часом задержки проведения реваскуляризации у больных ОИМ с элевацией сегмента ST (Gibson, 2004). Этот феномен способствовал разработке лекарственных средств для кардиопротекции в остром периоде ИМ. Одна из

таких разработок принадлежит отечественным исследователям под руководством академика НАН Украины А.А. Мойбенко (Институт физиологии НАН Украины). Это внутривенная форма блокатора липоксигеназы флавоноида кверцетина. Клиническая апробация препарата проходила на базе ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. В настоящее время он зарегистрирован и введен в клиническую практику в 8 странах, помимо Украины.

В соответствии с современными клиническими руководствами по лечению ОКС пациенты, которым проводили фибринолитическую терапию, должны получать антикоагулянты минимум в течение первых 48 ч (желательно до 8 сут). Другие прямые антикоагулянты, кроме нефракционированного гепарина (НФГ), целесообразно применять на протяжении более чем 48 ч для снижения риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении. На сегодня при ОКС доказана эффективность использования НФГ, эноксапарина и фондапаринукса (исследования ExTRACT-TIMI 25, OASIS-6, CREATE). Пациенты с ОИМ, которым не проводилась реперфузионная терапия, должны получать фракционированные гепарины или фондапаринукс в течение 8 дней.

Больным, которым планируется выполнение ЧКВ после назначения антикоагулянтов, рекомендуется следующее:

- если использовался НФГ, ввести дополнительный болюс НФГ в дозе, достаточной для проведения реваскуляризации;

- если применялся эноксапарин и последняя доза была введена более 8 ч назад, ввести препарат внутривенно 0,3 мг/кг массы тела;

- если назначался фондапаринукс, необходимо внутривенное введение антикоагулянта с активностью против IIa фактора свертывания (из-за повышенного риска тромбоза катетера при проведении ЧКВ).

Польза антикоагулянтной терапии до проведения реваскуляризации была доказана относительно недавно, 5 лет назад. В исследовании с оригинальным препаратом эноксапарина (Клексан) ExTRACT-TIMI 25 участвовали 25 украинских центров. Было показано, что применение эноксапарина перед тромболитисом или ЧКВ по сравнению с НФГ достоверно снижает уровень 30-дневной летальности и риск развития повторного ИМ на 17% ($p < 0,001$). Даже через год в группе пациентов, получавших эноксапарин, уровень смертности, частоты нефатального ИМ и больших кровотечений был ниже по сравнению с группой НФГ. Важные результаты получены в отношении гендерных и возрастных аспектов антикоагулянтной терапии. Известно, что у женщин риск постинфарктных осложнений и уровень летальности выше, чем у мужчин. В исследовании ExTRACT-TIMI 25 показано, что эноксапарин в одинаковой мере улучшает прогноз как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, преимущества этого препарата перед НФГ отмечали и у больных старше 75 лет.

Долгое время оставалось неясным соотношение польза/риск антикоагулянтной терапии у пациентов, которым не проводились ни тромболитис, ни ЧКВ. Исследования с данной категорией больных проводили и в нашей стране. Так, в многоцентровом исследовании с участием 282 больных ОИМ с элевацией сегмента ST, которым не выполняли urgentную реваскуляризацию, изучали эффективность терапии эноксапарином (Клексан). Все пациенты в соответствии с клиническими рекомендациями получали АСК в

дозе 160-325 мг/сут. Больных рандомизировали в две группы: в первой группе ($n=135$) назначали эноксапарин внутривенно болюсно в дозе 30 мг, затем подкожно из расчета 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение минимум 5 сут; во второй – 147 пациентов получали НФГ. По результатам исследования (2003) продемонстрирована достоверно меньшая 30-дневная летальность в группе эноксапарина по сравнению с терапией НФГ ($p=0,044$). Позже эффект снижения летальности на фоне лечения эноксапарином у больных, которым не проводилась реваскуляризация, подтвердился в масштабном международном наблюдательном исследовании GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events).

В исследовании OASIS-6 (с участием и украинских центров) у пациентов с ОИМ изучали эффективность применения блокатора Ха фактора свертывания фондапаринукса. Было показано, что в группе пациентов, которым проводили тромболитис стрептокиназой, но не получавших НФГ, фондапаринукс снижал риск смерти и повторного ИМ по сравнению с плацебо. У больных, которым проводили тромболитис тканевым активатором плазминогена или ЧКВ, фондапаринукс продемонстрировал сравнимое с НФГ влияние на исход. Учитывая сложности контроля свертывания крови на фоне терапии НФГ в рутинной практике, следует отметить, что использование фондапаринукса обеспечивает определенные преимущества, которые отражены в клинических руководствах по ведению пациентов с ОКС.

Любая антикоагулянтная терапия повышает риск кровотечений, поэтому при назначении антикоагулянтов прежде всего следует учитывать безопасность. В исследовании HORIZONS-AMI (2008) у пациентов с ОИМ, которым проводили ЧКВ, прямой ингибитор тромбина бивалирудин показал такую же эффективность в профилактике смерти, ИМ и инсульта, как комбинация НФГ с блокатором гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa), при этом на фоне применения бивалирудина реже возникали большие кровотечения. После опубликования этих результатов в европейских странах при проведении ЧКВ акцент сместился в сторону бивалирудина как более безопасного антикоагулянта.

Большие надежды возлагаются на прямой ингибитор Ха фактора свертывания для перорального приема – ривароксабан. Отечественные клинические центры активно участвуют в исследовательских проектах с данным препаратом. Так, в исследовании ATLAS ACS TIMI 46 с участием 3491 пациента был включен 161 пациент из украинских клиник. Было показано, что добавление ривароксабана к стандартной антитромбоцитарной терапии ОКС (АСК или АСК + тенопиридиновый антиагрегант) сопровождается снижением риска смерти, развития ИМ и инсульта в течение 6 мес после перенесенного ОИМ.

Говоря о роли антиагрегантов, в частности клопидогреля, в лечении и профилактике ОКС, следует отметить, что в настоящее время на фармацевтическом рынке этот класс препаратов представлен большим количеством генериков, однако все масштабные клинические исследования проводили с оригинальным клопидогрелем (Плавикс®). Таким образом именно Плавикс® обладает доказанной эффективностью при применении у пациентов с ОКС

Нагрузочная доза клопидогреля составляет 300 мг в первые сутки ОИМ с переходом на 75 мг в последующие дни. Достоверное улучшение прогноза со снижением летальности у пациентов с ОИМ на

фоне терапии клопидогрелем по вышеописанной схеме в сравнении с плацебо было показано в исследовании CLARITY-TIMI 28 (2005). Преимущества комбинации АСК + клопидогрель перед монотерапией АСК в отношении снижения летальности при ОКС продемонстрированы в исследовании COMMIT (2005) с участием 45 852 пациентов без возрастных ограничений (26% из них старше 70 лет). Результаты этих исследований стали классикой и легли в основу клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС. Однако вскоре начались дискуссии в отношении оптимальных доз антиагрегантов, поскольку появились данные о возникновении у ряда больных резистентности к АСК и клопидогрелю. В исследовании CURRENT-OASIS 7, результаты которого появились в августе 2009 г., у пациентов, которым проводили ЧКВ, были доказаны преимущества 7-дневного курса терапии клопидогрелем (Плавикс®) в двойной дозе (600 мг в первые сутки, 150 мг в последующие): дополнительно снижалась сердечно-сосудистая летальность, уменьшался риск развития ИМ и инсульта в ранние сроки после перенесенного ОКС.

Еще раз напомним о необходимости учитывать риск геморрагических осложнений при назначении терапии, влияющей на гемостаз. Независимыми факторами кровотечений у пациентов с ОКС, по данным регистра GRACE, являются возраст старше 70 лет, женский пол, почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе, катетеризация, применение блокаторов рецепторов GP IIb/IIIa, наличие сахарного диабета, низкая масса тела.

Очень важный аспект вторичной профилактики – применение препаратов, доказавших положительное влияние на

прогноз в адекватных дозах и в течение достаточно длительного времени. Даже после успешного восстановления кровотока в инфаркт-зависимой коронарной артерии и ее стентирования в других зонах могут находиться нестабильные атеросклеротические бляшки, которые при появлении дополнительных факторов риска становятся причиной новых ИМ без предварительного стенозирования артерии и развития стенокардии, что было показано в исследовании PROSPECT. Это свидетельствует о важности длительной и непрерывной вторичной профилактики у постинфарктных пациентов. Все больные, перенесшие ОКС, независимо от наличия или отсутствия стенокардии являются пациентами высокого риска. Длительная поддерживающая терапия (в течение 1 года) Плавиксом в дозе 75 мг/сут показана всем больным ОИМ с элевацией сегмента ST независимо от того, проводилась ли им реваскуляризация (класс рекомендаций 2a, уровень доказательности С). β-Адреноблокаторы и ингибиторы АПФ показаны всем постинфарктным пациентам при отсутствии противопоказаний, но независимо от уровня артериального давления и функции левого желудочка сердца. Блокаторы рецепторов ангиотензина II показаны пациентам, которые не переносят лечения ингибиторами АПФ. Всем больным без противопоказаний как можно скорее после ОКС должны быть назначены статины для достижения и поддержания целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности $< 2,5$ ммоль/л. Эти рекомендации вошли в отечественные клинические руководства и протоколы по оказанию медицинской помощи больным ОКС с элевацией сегмента ST.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Плавикс

(клопидогреля бісульфат)
таблетки по 75 мг і 300 мг

Захисти себе вже сьогодні

Р.Л. МОЗ України № UA/9247/01/01 від 17.12.2008. Лікарський засіб. Відпускається за рецептом. Перед застосуванням препарату проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці, ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

Допомагає захистити від повторних атеротромботичних подій*

* Інфаркт міокарда, інсульт або смерть від серцево-судинних захворювань.

Здоров'я – це важливо