

В.К. Ташук, д.м.н., професор, кафедра внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Гострий коронарний синдром — підсумок першої декади XXI сторіччя

Шемічна хвороба серця (ІХС) залишається лідером серед причин смерті у світі. У Європі серцево-судинна патологія зумовлює близько 40% усіх смертей осіб віком до 75 років, а раптова зупинка серця була причиною більш ніж 60% смертей дорослих. Важливою подією кінця 2010 року в лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС) є визначення європейського ставлення до питань реанімації в кардіології, що базується на новітніх рекомендаціях з реанімації.

Аналіз стану невідкладного медичного обслуговування (Emergency Medical Services — EMS) у 37 громадах Європи свідчить, що зупинка серцево-легеневої діяльності становить 38 випадків на 100 тис. населення, EMS-лікована фібриляція шлуночків — 17 на 100 тис., а виживаність цих хворих у госпітальному періоді після EMS-лікування — 21,2%. Проспективне обсерваційне дослідження 20,5 тис. позагоспітальних зупинок серця серед 21,4 млн жителів США свідчить про середню частоту фібриляції шлуночків 12,6 на 100 тис. населення, виживаність при цьому — 7,7-39,9%. Ефективність лікування таких хворих визначається часом, затраченим на підготовку до дефібриляції, а відносний ризик (ВР) залежить від часу: втрата останнього погіршує шанси починаючи від 195 с затримки для дефібриляції (196-225 с — ВР 0,95; 226-255 с — ВР 0,91; 256-285 с — ВР 0,46; 286-315 с — ВР 1,29), а оптимальним є час від 46 с (46-75 с — ВР 1,15; 76-105 с — ВР 1,37; 106-135 с — ВР 1,53; 136-165 с — ВР 1,24; 166-195 с — ВР 1,47).

Сучасний розподіл ГКС на прикладі 31 982 пацієнтів у 184 госпіталах 25 країн у межах реєстру GRACE свідчить, що інфаркт міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST діагностували у 30% випадків, ІМ без елевації сегмента ST — у 31%, нестабільну стенокардію — у 26%, інші кардіальні/некардіальні діагнози — у 12% випадків, середній вік пацієнтів був 65 років, при цьому 24% хворих були віком понад 75 років, серед них 33% жінок.

Негайна оцінка стану хворого на догоспітальному етапі формує подальший перебіг захворювання і наслідки гострої коронарної катастрофи, попереджує можливість раптової коронарної смерті. Кардіальний біль є визначальним у діагностично-лікувальній тактиці у такого хворого, як і оцінка анамнезу, даних фізикального обстеження, біомаркерів, електрокардіографічних критеріїв, у тому числі у разі провокаційних стрес-тестів, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансного відображення, що потребує вирішення питання доцільності агресивної інвазивної тактики. Суттєвим аспектом роботи лікаря з пацієнтом з ГКС є розбіжність у часі між клінічними проявами та біохімічним підтвердженням дестабілізації коронарного кровообігу. Лікування починається незалежно від біомаркерів тромбозу, які потребують підтвердження повторним визначенням через 12 год від надходження.

Актуальним питанням сьогодення є вивчення гендерного розподілу в кардіології. Відомо, що у молодшому віці ризик гострого ІМ більший у чоловіків, які переносять перший ІМ у середньому у віці 65,8 року; формування ІХС у жінок відбувається приблизно на 10 років пізніше, ніж у чоловіків; вони вперше страждають на ІМ в середньому у 70,4 року. Рівень 30-денної смертності у жінок у разі ІМ на 40-100% більший, ніж у чоловіків, хоча існує статеві-вікова залежність. Доведена залежність результатів досліджень від варіанта ІМ (з/без елевації сегмента ST), тоді як жінки отримують менше лікування без відмінності у смертності після коригування

спутної патології та лікування. Аналіз впливу тестостерону пов'язаний з історичними поглядами на вплив його гормонального розподілу та збільшення ризику кардіальної патології коронарогенного походження, у тому числі через дію на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, формування вазоконстрикції й атерогенезу. Відомим у гендерному аспекті реалізації ГКС є факт, що гіпоандрогенемія у чоловіків і гіперандрогенемія у жінок збільшують ризик ІХС за наявності ожиріння, інсуліно-резистентності, у разі збільшення загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшення ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Як свідчить аналіз літератури, роль тестостерону не однозначна: він має антицитокіновий ефект, пригнічує активацію запалення, можливо, інгібує формування атеросклерозу. У центрі цього парадоксу — збільшення випадків ІХС у чоловіків з урахуванням концепції активації атерогенезу і вазоконстрикції тестостеронового генезу проти думки про можливість тестостеронового запуску геномного каскаду специфічних рецепторів і негеномної вазодилаторної складової утворення оксиду азоту, що формує ендотеліорелаксуючий фактор з подальшим підвищенням гуанілатциклази і збільшенням циклічного гуанілмонофосфату, зменшення іонізованого кальцію, які супроводжуються розслабленням непосмугованих м'язових клітин і вазодилатацією. Окрім того, тестостерон перешкоджає сигналізуючим механізмам скорочення непосмугованих м'язових клітин, таких як кальцій і білкові кінази, тобто в цілому, можливо, тестостерон активізує ендотелій та інгібує механізми контракції непосмугованих м'язових клітин міокарда.

У ліпідній концепції у жінок середньої вікової групи сьогодні більшу роль відіграє не збільшення ХС ЛПНЩ, а зменшення ХС ЛПВЩ. Зростання ТГ є незалежним фактором ризику. Наслідком таких змін є діагностована стенокардія частіше у жінок, ніж у чоловіків, яка не підтверджена за ангіографії: серед хворих з типовою стенокардією в 60-75% випадків діагноз верифікується за коронарорентрикулографії. Поряд з цим у жінок частіше спостерігають хібнопозитивні результати проб з дозованим фізичним навантаженням — менша толерантність і часті порушення фази реполяризації на електрокардіограми. Отже, помилкою методології слід вважати тенденцію прогнозувати перебіг ІХС у жінок за даними досліджень, які базуються на обстеженні чоловіків.

Несподіваною знахідкою першої декади XXI сторіччя слід визнати формування уяви про «парадокс курців», які характеризуються меншою некоригованою смертністю (7,4 vs 14,5%, $p < 0,001$), але за розвитку ГКС в більш молодому віці при домінантній чоловічій статі (ВР 22,46), меншій імовірності цукрового діабету (ВР 0,41), артеріальної гіпертензії (ВР 0,31), ниркової недостатності (ВР 0,26), ризику кардіогенного шоку при надходженні (3 vs 8%, $p < 0,01$). Велике дослідження NRM1-2 згідно з аналізом 510 044 випадків ГКС свідчило, що курці на 14 років молодші (середній вік 58 vs 72 роки; $p < 0,001$) і мають меншу

госпітальну летальність (8,0 vs 16,4%; $p < 0,001$; ВР 0,44); у цих пацієнтів частіше розвивався Q-ІМ, вони рідше мали попередню історію діабету, перенесеного ІМ, стенокардії, гіпертензії, серцевої недостатності (СН) та кардіальної ревазуляризації. Елевація сегмента ST більш актуальна для курців (38 vs 24%; $p < 0,01$; ВР 1,32), як і рівень тропонінів (22,4 vs 16,2 нг/мл; $p < 0,01$), що супроводжується і більш вираженим рівнем дисліпидемії, тоді як розрешення елевації ST було вищим у групі курців (81 vs 67%; $p = 0,003$) за меншої ймовірності проявів СН (28 vs 41%, $p = 0,01$), що супроводжувалося кращою фракцією викиду (ФВ) у хронічній фазі (58±13% vs 52±14%; $p = 0,03$) за меншого рівня мозкового (BNP) й передсердного (ANP) натрійуретичного пептиду (BNP: 250±366 vs 448±513 пг/мл; $p = 0,0002$; ANP: 48±77 vs 74±82 пг/мл; $p = 0,005$) у групі курців.

У групі курців відмічали вищий рівень високочутливого С-реактивного протеїну (hs-CRP) під час госпіталізації та через 24 год і сироваткового амілоїду А (SAA) при меншому BNP (hs-CRP: при надходженні 1,36±1,03 мг/дл vs 0,75±0,82 мг/дл, $p = 0,02$; hs-CRP через 24 год 3,86±4,32 мг/дл vs 2,90±3,46 мг/дл, $p = 0,008$; SAA: 288±392 мкг/дл vs 176±206 мкг/дл, $p < 0,05$; BNP: 248±342 пг/мл vs 444±496 пг/мл, $p = 0,0002$), що дає можливість авторам пов'язати «парадокс курців» із запаленням, яке у разі звикання формує менше мікровазальне пошкодження після первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ); і власне ризик реоклюзії також зменшується (ВР 0,58; $p = 0,02$).

Одночасно зазначається, що куріння тютюну ніяк не можна визнати протекторним фактором у разі ГКС, особливо враховуючи молодший вік дебюту коронарної події та відсутність розбіжності п'ятирічної виживаності (82 vs 85%). У курців, як свідчать дослідження, частота призначення є вищою для β-адреноблокаторів (β-АБ) (під час госпітального етапу ВР 2,42, на амбулаторному етапі ВР 1,45), статинів (під час госпітального етапу ВР 2,48) і виконання коронарорентрикулографії (ВР 2,15), а смертність була значно меншою серед курців у разі тромболітичної терапії порівняно з некурцями (5,3 vs 13%; $p = 0,008$), що, можливо, пов'язане з архітектонікою фібрину в курців.

Знахідкою першої декади XXI сторіччя слід вважати також дослідження стресіндукованої кардіоміопатії, враховуючи роботи, які посилюються на 0,5-2% її поширеності серед пацієнтів із ГКС. Клінічні симптоми подібні до ІМ, зміни деяких показників (у тому числі збільшення рівня тропонінів, що демонструє більш пологий характер підвищення), інші знахідки (на кшталт кардіогенного шоку) є надзвичайно рідкісними. Коронарні артерії за цієї патології не обтуровані, однак, можливо, гіпопластичні; реєструється транзиторне кулеподібне розширення верхівки серця, захворюванням корелює з жіночою статтю і віком, невисоким зростом (<158 см).

Відомим фактом є застереження від використання у разі ГКС нестероїдних протизапальних засобів, а нітрати в ургентній ситуації не потрібно застосовувати з діагностичною метою. Підтримка киснем є доцільною на тлі гіпоксемії та/або задишки, тоді як гіпероксемія — шкідливою за неускладненого ІМ.

Визнаними й оптимально ефективними в лікуванні хворих з кардіальним нападом на етапі швидкої допомоги є наркотичні анальгетики, нітрати, β-АБ, бензодіазепіни (досліджень ефекту останніх небагато).



В.К. Ташук

Препаратами першої лінії є β-АБ з антагоністами кальцію та нітратами як альтернативна група у разі протипоказань до β-АБ або в доповнення до них за потреби.

Питання антитромбоцитарного й антитромбінового лікування залишаються надзвичайно важливими. Наразі проходять дослідження нові препарати (прасугрел — дослідження TRITON-TIMI-38, тікагрелор — дослідження PLATO тощо). Крім того, сьогодні обговорюються нові дози відомих препаратів: збільшення навантажувальної дози клопідогрелю (до 600 мг у перший день, до 150 мг/добу — у наступні 2-7 днів і подальше щоденне використання в дозі 75 мг/добу) і використання високих/низьких доз ацетилсаліцилової кислоти — АСК (дослідження CURRENT). Разом з тим використання АСК стає більш ліберальним і розпочинається у випадку коронарної події.

Привертає увагу аналіз 66 443 випадків ГКС згідно з дослідженнями ефективності тромболізу й оцінки попереднього застосування АСК — вік цих хворих (n=17 839) був більшим (63 vs 59 років), в анамнезі вони мали більший ризик коронарних подій ($p < 0,0001$), що супроводжувалося меншою тяжкістю гострої коронарної події (нестабільна стенокардія > синдром без елевації сегмента ST > синдром з елевацією сегмента ST; $p < 0,0001$) за відсутності розбіжності загальної смертності між групами впродовж 30 днів (ВР 1,01) за більшої ймовірності зворотного ІМ (ВР 1,26) і комpositної кінцевої точки (ВР 1,16). Поряд із цим у скоригованій моделі кожне 10% зменшення прихильності до АСК асоційоване з 1,7-кратним підвищенням ризику і зростанням рівня С-реактивного протеїну.

Цікаво, що у клінічному дослідженні за участю 25 086 пацієнтів з ГКС, під час якого використовували високі (300-325 мг на добу) і низькі (75-100 мг на добу) дози АСК, не була доведена залежність ефекту АСК від дози стосовно первинних подій (4,2 vs 4,4%; ВР 0,97; $p = 0,61$). Також не доведена різниця в ефективності клопідогрелю за використання високої (600 мг — у перший день, 150 мг — у наступні 6 днів, 75 мг — у подальшому щоденно) і стандартної дози (300 мг — у перший день, 75 мг — у подальшому щоденно) стосовно ризику первинних подій (4,2 vs 4,4%, ВР 0,94; $p = 0,30$).

Частота великих кровотеч становила 2,5% у групі збільшеної дози і 2,0% — у групі стандартної дози (ВР 1,24; $p = 0,01$), що, однак, супроводжувалося суттєвим зменшенням вторинної кінцевої точки і тромбозу стентів серед 17 263 пацієнтів після первинного ЧКВ (1,6 vs 2,3%; ВР 0,68; $p = 0,001$).

Первинне ЧКВ є визнаним у реперфузійній терапії, у тому числі воно не обмежене віком, тоді як затримка фібринолізу або ангіопластики у межах 45-180 хв потребує досвідченої кардіобригади і рекомендована за неможливості транспортування до найближчої лікарні. За неефективного фібринолізу пропонується «рятувальне» ЧКВ, а в разі неможливості провести таке втручання доцільним є транспортування через 6-24 год у ЧКВ-спроможний госпіталь і проведення відтермінованого втручання.

При цьому група ЧКВ характеризується вищою вартістю лікування (\$4602 vs \$3807; $p=0,047$) і більшим кошторисом медикаментів (\$1309 vs \$1202; $p=0,001$), тоді як вартість госпіталізації цих пацієнтів менша (\$7344 vs \$9278; $p=0,025$). Повний кошторис і скориговане виживання становлять у групах тромболізу та ЧКВ відповідно, \$25 315 і 0,759 проти \$27 819 і 0,728 (розбіжності не істотні); отже, домінують слід визнати більш високу ефективність клінічного застосування ЧКВ.

Цікавими є результати шведського реєстру пацієнтів з ІМ, у тому числі стосовно зіставлення віддалених результатів аортокоронарного шунтування (АКШ) і ЧКВ – серед 1234 пацієнтів упродовж 10-річного спостереження 301 (24,4%) хворий помер, у зіставленні обох методів переважало АКШ (27,3% у групі АКШ vs 21,7% у групі ЧКВ; $p=0,02$).

Аналіз клінічної ефективності та прихильності до лікування пацієнтів з ГКС в умовах проведеного/непроведеного ЧКВ у 238 центрах Франції свідчить, що нереваскуляризовані пацієнти були старшими за віком, серед них було більше жінок, вони мали підвищений артеріальний тиск (АТ), цукровий діабет 2 типу, атеротромботичний анамнез, на постгоспітальному етапі лікування їм рекомендовано інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), β -АБ, АСК й антагоністи АДФ-індукованої тромбоцитарної активації. Визначено, що прихильність до лікування продемонстрували 96,7% реваскуляризованих пацієнтів і тільки 74,4% – нереваскуляризованих ($p<0,001$).

Таким чином, подвійна антитромбоцитарна терапія рекомендована після ГКС і ЧКВ, при цьому найчастіше додають β -АБ, що мають антиагрегантні ефекти.

Одним з найбільш ефективних є високоселективний β -блокатор бісопролол, що демонструє високу спорідненість з тестами оцінки впливу на АДФ-індуковану агрегацію ($p=0,046$; ВР 52,55).

Однак для β -АБ зареєстровані певні обмеження у відділенні кардіореанімації – визнана доцільність внутрішньовенного введення в окремих випадках, наприклад тільки за умов тахіаритмії, а також використання пероральних малих доз тільки після стабілізації стану пацієнта. Оскільки збільшена частота серцевих скорочень (ЧСС) є предиктором ризику несприятливої події, продовжується вивчення ефектів використання після гострого ІМ та за реалізації СН не тільки β -АБ, а й івабрадину. Результати використання івабрадину в пацієнтів цієї категорії в умовах дослідження BEAUTIFUL свідчать про покращення коронарного прогнозу в групі з ЧСС більше 70 уд/хв, для якої є характерним високий ризик кардіоваскулярної смерті (34%; $p=0,0041$), надходження у стаціонар за розвитку СН (53%; $p<0,0001$) або ІМ (46%; $p=0,0066$), а зростання ЧСС на кожні 5 уд/хв збільшує ризик інфаркту на 7% ($p=0,052$), СН – на 16% ($p<0,0001$), кардіоваскулярної смерті – на 8% ($p=0,0005$).

Без змін залишаються основні принципи використання статинів, ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА). Шестимісячне спостереження в межах французького реєстру ІМ на базі доказової медицини свідчить про зниження смертності під час застосування β -АБ, АСК/клопідогрель, статинів, ІАПФ або БРА.

Зіставлення з групою пацієнтів, не прихильних до лікування (тільки 32% пацієнтів з цієї групи використовували β -АБ, 18,3% – АСК/клопідогрель, 24% – статини, 22,7% – ІАПФ або БРА), свідчило про збільшення смертності і повторної госпіталізації в цій групі (ВР 1,43; $p<0,0001$). Лікування за принципами доказової медицини (клас І) у пацієнтів на постгоспітальному етапі інфаркту з елевацією сегмента ST (АСК, β -АБ, ІАПФ, БРА і статини) рідше призначається у літніх осіб

порівняно з молодшою віковою підгрупою (скоригований ВР 0,62; 0,40-0,97 для віку ≥ 75 vs до ≤ 65 років), у той час як рання і річна летальність вища у старшій віковій групі. Телефонне опитування 1077 пацієнтів через 3 міс після ІМ свідчить про використання 1006 (93,4%) на амбулаторному етапі АСК, 816 (75,8%) – клопідогрель, 982 (91,2%) – β -АБ, 745 (69,2%) – ІАПФ або БРА, 968 (89,9%) – ліпідознижувальних препаратів.

Продовжується обговорення використання пролонгованих нітратів. Так, з'ясувалося, що у пацієнтів, які постійно використовували нітрати, імовірність ризику ІМ з елевацією сегмента ST була меншою, а без останньої – більшою (18 vs 82%), що зберігалось у разі виключення факторів впливу (вік, стать, попередня терапія, реваскуляризація, стенокардія (ВР 1,36; $p<0,0001$), також за тривалого попереднього використання нітратів рівень креатинфосфокинази і тропонінів за гострої коронарної події був суттєво нижчим ($p<0,0001$).

Оскільки на артеріальну гіпертензію у світі страждає понад 1 млрд осіб, використання пролонгованих дигідропіридинних антагоністів кальцію продовжує залишатися актуальним, у тому числі з огляду на ризик розвитку ГКС у таких хворих. Цікаво, що аналіз стану здоров'я 15 904 пацієнтів з ГКС у межах першого і другого дослідження SYMPHONY свідчив, що у разі переважання артеріальної гіпертензії у жінок у США (63 vs 50%) вони також частіше отримували антагоністи кальцію (35 vs 30%), як і множинну терапію (2 препарати – 35 vs 30%; більше трьох – 16 vs 13%), а зіставлення в останніх дослідженнях ГКС у 24 190 пацієнтів старшої вікової групи (середній вік 75 років) використання пролонгованого ніфедипіну ($n=12 095$) порівняно з амлодипіном ($n=12 095$) свідчить про однакову первинну кінцеву точку у групі амлодипіну і ніфедипіну (362 – 3% і 294 – 2,4%) з аналогічним розподілом ризиків (ВР 0,91) відносно амлодипіну. Отже, амлодипін і ніфедипін, що повільно вивільняється, не асоціюються з різною частотою ГКС у групі старших пацієнтів (віком понад 65 років) чоловічої статі, які, за даними дослідження GRACE, рідше отримують сучасне лікування. Слід пам'ятати, що оптимальним у цієї категорії пацієнтів є рівень АТ у межах 130-140 мм рт. ст. для систолічного і 80-90 мм рт. ст. для діастолічного, тоді як рівень АТ менший за 110/70 мм рт. ст. може бути небезпечним.

Важливим моментом у терапії статинами ГКС є негайний ефект інтенсивної тактики застосування 80 мг аторвастатину зі зменшенням рівня загального ХС (на 6,1% на другий день і на 13,2% – на третій) і ХС ЛПНЩ – зменшення на 5,8 і 15,6% відповідно ($p<0,001$), що зумовлене плейотропним ефектом препаратів цього ряду.

Результати досліджень з використанням антагоністів альдостерону з метою профілактики СН, у тому числі еплеренону в постінфарктних пацієнтів (EPHESUS), спіронолактону (RALES) і канренону (AREA IN-CHF) свідчать про більш високу ефективність стратегії, що базується на застосуванні еплеренону.

Наприкінці слід зазначити, що використання даних доказово обгрунтованої медицини є ефективнішим щодо запровадження медикаментозної терапії. У дослідженні С.К. Chow і співавт. (2010) було показано, що 96,1% пацієнтів із ГКС використовують антитромбоцитарні препарати, 78,9% – статини, 72,4% – ІАПФ або БРА. Для порівняння: дієти і фізичних навантажень дотримувалися 28,5% пацієнтів; прихильність до виконання однієї рекомендації становила 41,6%, до поєднання обох напрямів терапії – 29,9%.

Високу прихильність до адекватного лікування пацієнтів із ГКС в Україні підтверджують результати Euro Heart Survey ACS Snapshot, у той час як запровадження сучасних методів лікування ГКС залишається надзвичайно актуальним.

ТОРВАКАРД 10
20
АТОРВАСТАТИН 40

ВИПЕРЕДЖУЮЧИ ЧАС – РЯТУЄМО ЖИТТЯ

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жилінська, 48-50А тел.: (044) 354 2 000; факс: (044) 354 2 001

ZENTIVA
У складі групи санofi-авентіс

Пінгель
Клопідогрель

ШЛЯХ ДО ЖИТТЯ

Гострий коронарний синдром

ZENTIVA
У складі групи санofi-авентіс