

МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616.127-005.8-074-036

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Дегтярева О.В.

Харьковский национальный университет В.Н. Каразина

В статье обсуждаются современные подходы к антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром. Предложен алгоритм выбора препаратов с учетом риска возникновения кровотечений, индивидуальной переносимости и потребности в длительном применении антикоагулянтов. Обсуждается тактика ведения больных с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия.

Постановка проблемы. Острый коронарный синдром (ОКС) является актуальной проблемой клинической кардиологии из-за достаточно высокого риска осложнений, прежде всего инфаркта миокарда (ИМ), как в период госпитализации, так и при дальнейшем наблюдении [2, 3]. А основным пусковым механизмом возникновения ОКС является дестабилизация коронарной атеросклеротической бляшки, и образование тромба на участке поврежденного эндотелия или разорвавшейся бляшки [4-8].

Анализ последних исследований и публикаций. Исследования последних лет большое внимание уделяют дифференцированному подходу к лечению пациентов с острым коронарным синдромом с разной степенью кардиоваскулярного риска. С 2003 г. для оценки риска рекомендуется использование шкалы SCORE. Она позволяет рассчитать 10-летний риск фатальных ССЗ вследствие атеросклероза (ИБС, инсульт, аневризма аорты и т. д.), а также принять решение касательно терапии, избегая чрезмерного или недостаточного лечения. Однако выделяют некоторые недостатки SCORE, такие как оценка риска фатального, а не общего кардиоваскулярного риска (КВР), направленность исключительно на европейскую популяцию, включение только крупных детерминант риска, ограниченный возраст (40-65 лет), использование SCORE у пожилых пациентов, у большинства из которых риск кардиоваскулярной (КВ) смерти превышает 5-10% только за счет возраста на фоне низкого уровня фатального риска (ФР), что может привести к чрезмерному назначению медикаментов. Украина относится к странам очень высокого риска ССЗ, т.к. количество случаев смерти по причине ССЗ на 100 тыс. населения составляет >450 в мужской популяции, >350 – в женской. Поэтому следует принять во внимание, что оценка по шкале SCORE может привести к недооценке риска у украинских пациентов. Рассчитанный риск может быть модифицирован дополнительными факторами. (Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016).

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Таким образом, понимая, основные патофизиологические механизмы возникновения

ОКС и исходя из общего кардиоваскулярного риска, для профилактики и лечения артериальных тромбозов используют гиполипидемические и антитромбоцитарные препараты [1]. Однако возникает необходимость в разработке алгоритма выбора препаратов с учетом, вышеперечисленных факторов.

Формулирование целей статьи. В связи с этим целью данной работы являлось разработка алгоритма ведения пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от тяжести течения и степени КВР. Предложена тактика ведения пациентов антитромбоцитарными препаратами с различными механизмами действия на стационарном этапе наблюдения.

Изложение основного материала исследования. Нами было обследовано 122 пациента, среди которых 102 с острым коронарным синдромом: 36 (29,5%) пациентов с нестабильной стенокардией, 31 (25,4%) пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q, 35 (28,7%) пациентов с зубцом Q. У 33 больных (59,3%) наблюдалась передняя локализация поражения, у 23 (40,7%) – заднедиафрагмальная (нижний ИМ). Среди обследованных было 92 мужчины (75,2%) и 30 женщин (24,8%) средний возраст которых был (65,9±5,4) лет. Каждая группа была разделена на 2 подгруппы. В группе НС 17 (14%) пациентов получали аспирин в дозировке 162,5 мг в сутки, 16 (13,1%) больных получали тиклопидин (тикликлид) в дозе 500 мг в сутки и 2 (1,62%) пациента – клопидогрель (плавикс) 75 мг в сутки (эта подгруппа пациентов была статистически не значима). Из 35 больных с QИМ 17 (49%) пациентов получали аспирин в дозировке 162,5 мг в сутки, 18 (51%) пациентов получал тиклопидин (тикликлид) в дозе 500 мг в сутки, из 31 больного с ИМ без Q 16 больных (52%) получали аспирин и 15 пациентов (48%) – тикликлид.

Полученные результаты и обсуждение. Наблюдение осуществлялось весь период пребывания больных в стационаре в течение 28-30 дней от момента поступления. По количеству коронарных событий не отмечалось достоверных различий между подгруппами больных НС (табл. 1). Рецидивы НС отмечались у больных 1-ой под-

группы в 5,55% случаев, у больных 2-ой – не наблюдалось в. Q-ИМ развился лишь в одном случае у больного, получающего аспирин на 7-ые сутки пребывания в стационаре, ИМ без зубца Q развился у 1 больного, получающего аспирин на 14 сутки пребывания больного в стационаре и – один ИМ без зубца Q у больного, получающего тиклид на 3 сутки госпитализации. Смерть от острой сердечной недостаточности отмечалась у одного пациента, получающего аспирин на 9-е сутки от момента поступления.

Таблица 1
Коронарные события у пациентов с НС на антиагрегантах с различным механизмом действия

Показатели	НС (n = 36)	
	I группа (17)	II группа (16)
Рецидив НС	2 (5,55%)	0 (0%)
Q-ИМ	1 (2,77%)	0 (0%)
ИМ без Q	1 (2,77%)	1 (6,3%)
Смерть от ОЛЖН 1'	1 (2,77%)	0 (0%)
Все конечные точки	5 (13,9%)	1 (6,3%)

Рецидивы НС (таблица 2) выявлены у больных QИМ I подгруппе в 4% случаев, у больных II группы – 6,3%, у больных ИМ без Q I группе в 6,4% случаев, у больных II подгруппы в 3,2%. Повторный Q-ИМ развился на 18 сутки у больного, получающего аспирин, а в группе больных с ИМ без Q – у одного больного, получающего аспирин, на 7 сутки пребывания в стационаре и у одного больного, получающего тиклид на 5 сутки. Повторный ИМ без зубца Q у больных

с первичным диагнозом Q ИМ без зубца Q развился у 2 пациентов, получающих аспирин на 8, 12 сутки от момента поступления больных в стационаре и один ИМ без зубца Q у больного, получающего тиклид на 7 сутки, и в подгруппе больных с ИМ без Q у 2 больных, принимающих аспирин на 12, 15 сутки и у 2 пациентов, получающего тиклид на 5 и 13 сутки после госпитализации. Смерть от ОЛЖН отмечена у двух больных, получающих аспирин на 3-е и 5-е сутки от момента поступления в подгруппе больных с Q ИМ и у одного больного, получающего тиклид на 8 сутки. В группе больных с ИМ без Q смерть от ОЛЖН имела место у 1 больного на 3 сутки в подгруппе больных, принимающих аспирин. У больных, получающих тиклид, смертельных исходов зарегистрировано не было.

Таблица 2
Коронарные события у пациентов с ОКССПСТ и ОКСБПСТ на антиагрегантах с различным механизмом действия

Показатели	ОКССПСТ (n=35)		ОКСБПСТ (n=31)	
	I (17)	II (16)	I (16)	II (15)
Рецидив НС	1 (4%)	2 (6,3%)	2 (6,4%)	1 (3,2%)
Q-ИМ	1 (4%)	0 (0%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
ИМ без Q	2 (8%)	1 (4%)	2 (6,4%)	2 (6,4%)
Смерть от ОЛЖН	2 (8%)	1 (4%)	1 (3,2%)	0 (0%)
Все конечные точки	6 (24%)	4 (14,3%)	6 (19,2%)	4 (12,8%)

Таким образом, между подгруппами больных не отмечалось достоверных различий по частоте

Таблица 3
Клиническая эффективность антиагрегантов с различным механизмом действия у больных НС (M±m)

Показатели	I подгруппа (17)	II подгруппа (16)
При суточном мониторинге ЭКГ через 7 дней лечения существенных различий между группами по числу эпизодов ишемии, суммарному времени и суммарной площади ишемии не выявили. На 28-ый день лечения у больных НС, принимающих различные антиагреганты, отмечено статистически достоверное снижение числа эпизодов ишемии на 39,9% (p<0,05) у больных, принимающих аспирин, на 47% (p<0,05) у больных, принимающих тиклид. Отмечалось статистически значимое снижение суммарного времени ишемии на 49,1% (p<0,05) в I подгруппе больных, на 52,6% (p<0,05) во II подгруппе больных.		
Число приступов стенокардии (1 день)	3,76±0,31	3,19±0,44
p – II группа	нд	-
Число приступов стенокардии (28 день)	1,37±0,11**	1,09±0,02**
p – II группа	нд	-
Число таблеток нитроглицерина (1)	4,54±0,36	3,09±0,61
p – II группа	нд	-
Число таблеток нитроглицерина (28)	1,54±0,18**	1,14±0,26**
p – II группа	нд	-
Площадь депрессии ST (28 день)	178,8±12,0**	178±11,1**
p – II группа	нд	-
Общее время ишемии (мин) (7 день)	64,6±9,1	87,0±20,1
p – II группа	нд	-
Общее время ишемии (мин) (28 день)	32,9±3,5*	41,2±5,6*
p – II группа	нд	-
Число эпизодов ишемии (7 день)	3,33±0,32	3,49±0,44
p – II группа	нд	-
Число эпизодов ишемии (28 день)	2,00±0,22*	1,85±0,26*
p – II группа	нд	-

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – достоверность указана по сравнению с исходными показателями

Клиническая эффективность антиагрегантов с различным механизмом действия у больных ИМ (M±m)

Показатели	QIM		ИМ без Q	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Число приступов (28 день) стенокардии	0,72±0,08	1,02±0,11	1,04±0,16	0,42±0,01
p – II группа	нд	-	P<0,02	-
Число таблеток нитроглицерина (28 день) (20 день)	0,76±0,12	1,04±0,24	1,45±0,12	0,33±0,05
p – II группа	нд	-	P<0,01	-
Площадь депрессии ST (28 день)	230,7±44,2	342,0±59,6	642,6±48,9	312,3±34,1
p – II группа	нд	-	p<0,05	-
Общее время ишемии (мин) (28 день)	75,7±9,5	98,4±10,5	95,6±8,8	74,5±7,9
p – II группа	нд	-	нд	-
Число эпизодов ишемии (28 день)	4,33±0,51	5,00±0,42	4,22±0,83	3,13±0,63
p – II группа	нд	-	нд	-

Примечание: ** – P<0,01; *** – P<0,001 – достоверность указана по сравнению с исходными показателями

коронарных событий за период наблюдения за больными. По частоте возникновения побочных эффектов отмечены пептическая язва у одного больного на 18-ый день и два случая желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимающих аспирин на 7-е и 25-е сутки от начала терапии. У больных, принимающих тиклид, были фиксированы диарея на 8 сутки у одного больного. Коронароактивная терапия у больных групп была одинаковой. В общей группе больных ОКС (122), принимающих аспирин 50 (41%), 44 пациента (87%) получали и 6 больных (13,0%) не получали бета-адреноблокаторы в связи с противопоказаниями; в группе больных, принимающих тиклид 49 (59%) бета-адреноблокаторы получали 44 (89,8%) больных и не получали 5 (10,2%) человек. Пролонгированные нитраты в группе ОКС и I подгруппе получали – 97,2% пациента и не получало – 2,8% больных, во II подгруппе все 100% больных. Ингибиторы АПФ в I подгруппе больных получали 40,7% больных, во II подгруппе 33,3% человек.

Как видно из таблицы 3, частота стенокардии и потребность в сублингвальной нитроглицерине у больных НС всех подгрупп исходно не отличались. Через 28 дней наблюдения и лечения во всех подгруппах больных отмечалось статистически достоверное снижение количества приступов стенокардии (p<0,01) и количества потребляемого нитроглицерина (p<0,01), однако, достоверных различий между группами не выявлялось.

Имело место снижение суммарной площади ишемии на 72,9% (p<0,01) у больных I подгруппы и на 71,7% (p<0,01) у больных II подгруппы.

В таблице 4 представлены данные по клинической эффективности антиагрегантов с различным механизмом действия у больных ИМ. На 28-ой день наблюдения и лечения у больных с Q ИМ между подгруппами больных не

отмечено статистически достоверных различий в количествах приступов стенокардии и таблеток принимаемого нитроглицерина у пациентов, получающих аспирин и тиклид. У больных с ИМ без Q зубца наблюдались противоположные результаты – количества приступов стенокардии и потребляемого нитроглицерина было статистически достоверно меньше у больных, получающих тиклид (p<0,05) на 28-ой день наблюдения.

Возможно, что в отличие от трансмурального инфаркта миокарда, где сформировался окклюзирующий тромбоз коронарной артерии, механизм действия антитромбоцитарного препарата уже не имеет принципиального значения, тогда как при ИМ без зубца Q блокирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов является более эффективной в клиническом отношении.

При суточном мониторинговании ЭКГ через 20 дней лечения существенных различий между I и II подгруппами больных ИМ Q и без Q зубцом по числу эпизодов ишемии, суммарному времени и суммарной площади ишемии не выявили.

Выводы из данного исследования. По представленным данным, можно сделать вывод, что клиническая эффективность тиклида не уступает аспирину, который является обязательным в лечении больных с ОКС [Braunwald E. et al., 2000; Bertrand M. et al., 2000]. Однако, у больных ИМ без Q клиническая эффективность тиклида по некоторым показателям даже превосходила эффективность аспирина, что позволяет, опираясь на результаты исследований CAPRIE и CURE, шире назначать тиенопиридины больным с ИМ. Особенно тем, кто на догоспитальном этапе уже получал аспирин. Учитывая результаты выше перечисленных многоцентровых исследований [9-11], у больных ИМ возможно более эффективной будет комбинация антитромбоцитарных препаратов с различным механизмом действия.

Список литературы:

1. Пархоменко А. Антитромбоцитарная терапия после острого коронарного синдрома: как сохранить баланс эффективности и безопасности / Здоровье Украины № 2(51) // – 2017 – P. 80-24.
2. Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K. et al. Long-Term Mortality of Patients Undergoing Cardiac Catheterization for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2009; 119: 3110-3117.
3. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.C. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. Lancet. 2008; 371: 1915-1920.

4. Bhatt D.L., Steg G., Ohman E.M. et al., for the REACH Registry Investigators. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with Atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295: 180-189.
5. Becker R.C., Meade T.W., Berger P.W. et al. The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 776S-814S.
6. Harrington R.A., Becker R.C., Cannon C.P. et al. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 670S-707S.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28, 1598-1660.
8. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation JACC*. 2011; 57: 215-367.
9. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)ю A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009; 120: 2271-2306.
10. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease). *JACC*. 2008; 52: e1-142.
11. APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation*. 2009; 119: 2877-2885.

Дегтярєва О.В.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ З РІЗНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ НА ШПИТАЛЬНОМУ ЕТАПІ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

Анотація

У статті обговорюються сучасні підходи до антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий коронарний синдром. Запропоновано алгоритм вибору препаратів з урахуванням ризику виникнення ускладнень перебігу гострого коронарного синдрому та потреби в тривалому застосуванні антитромботичної терапії.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, антитромбоцитарна терапія.

Degtiareva O.V.

V.N. Karazin Kharkiv National University

THE ACUTE CORONARY SYNDROME IN THE DYNAMICS OF TREATMENT BY ANTITHROMBOTIC THERAPY WITH A DIFFERENT MECHANISM OF ACTION AT THE HOSPITAL STAGE OF OBSERVATION

Summary

Article presents the review of current approaches to long-term antithrombotic therapy after acute coronary syndrome in different groups of patients. An algorithm for selection of medications according to risk of bleeding, individual reaction and requirement of prolonged use of antithrombotic therapy is proposed.

Keywords: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy.