УДК 616.127-005.8

С.О. АНДРІЄВСЬКА, д. мед. н., професор, головний позаштатний кардіолог УОЗ ООДА
/Одеський національний медичний університет/

Гострий коронарний синдром: міжнародний досвід і сучасні позиції

Резюме

В статті йдеться про сучасні питання класифікації гострого коронарного синдрома, методи його діагностики та лікування. На основі результатів клінічних досліджень показані світові тенденції в діагностиці та лікуванні гострого коронарного синдрому . Зокрема порівнюється ефективність тікагрелору з іншими антикоагулянтами. Ефективність лікування тікагрелором за даними клінічних досліджень була достовірно вище у порівняні з клопідоргелем незалежно від виду лікування пацієнтів.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, антитромботична терапія, тікагрелор, клопідогрель

Гострий коронарний синдром (ГКС) – це попередній діагноз, який виставляється лікарем при першому контакті з пацієнтом, при цьому він передбачає наявність будь-яких ознак або симптомів, які дають можливість запідозрити у хворого гострий інфаркт міокарда або нестабільну стенокардію. Такий термін об'єднує ці дві патології, тому що вони патогенетично схожі, адже в основі обох випадків лежить розрив атеросклеротичної бляшки або її ерозія. Лікарі зустрічаються з необхідністю виставляти подібний діагноз дуже часто, оскільки на сьогоднішній день захворюваність на ішемічну хворобу серця (ІХС) в Україні – дуже висока і залишається найчастішою причиною смертності серед наших співвітчизників. Згідно з сучасними класифікаціями до ІХС відносять стабільну стенокардію, безбольову ішемію міокарда, нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда, кардіосклероз та раптову коронарну смерть. Саме тому своєчасна та грамотна діагностика ГКС наразі так актуальна.

Діагностика гострого коронарного синдрому

Вже впродовж десятків років найголовніше місце в діагностиці ГКС займає електрокардіографія (ЕКГ), оскільки вона є найбільш інформативним методом дослідження. Тому в ситуаціях, коли пацієнт скаржиться на гострий біль у грудях, проведення цього виду інструментального обстеження є обов'язковим. ЕКГ дозволяє відмежувати різні варіанти перебігу ГКС та ідентифікувати саме ішемічний характер болю. Так, за даними ЕКГ можна класифікувати пацієнтів з гострим болем у грудях таким чином:

- пацієнти зі стійкою елевацією сегмента *ST* – в такому випадку виставляється діагноз STEMI, під яким розуміється гострий інфаркт міокарда, який може бути великовогнищевим (трансмуральним) та характеризується як тяжкий стан, що загрожує життю;
- пацієнти, у яких реєструється блокада лівої ніжки пучка Гіса – за умови наявності додаткових підтверджень (відсутність знеболювального ефекту від нітрогліцерину та позитивний тропоніновий тест) – в цій ситуації також виставляється діагноз STEMI;
- пацієнти із зареєстрованою депресією сегмента *ST* або інверсією зубця *T* – таким пацієнтам для встановлення діагнозу необхідно проводити додаткові тести (тропоніновий). За наявності таких змін на плівці електрокардіографа можливе виставлення діагнозу мілковогнищевого інфаркту міокарда – NSTEMI (у випадку позитивного тропонінового тесту). За умови негативного тропонінового тесту варто

Рис. 1. Дослідження EARLY

С.О. Андрієвська, e-mail: kardiocenter@ukr.net

© С.О. Андрієвська, 2015

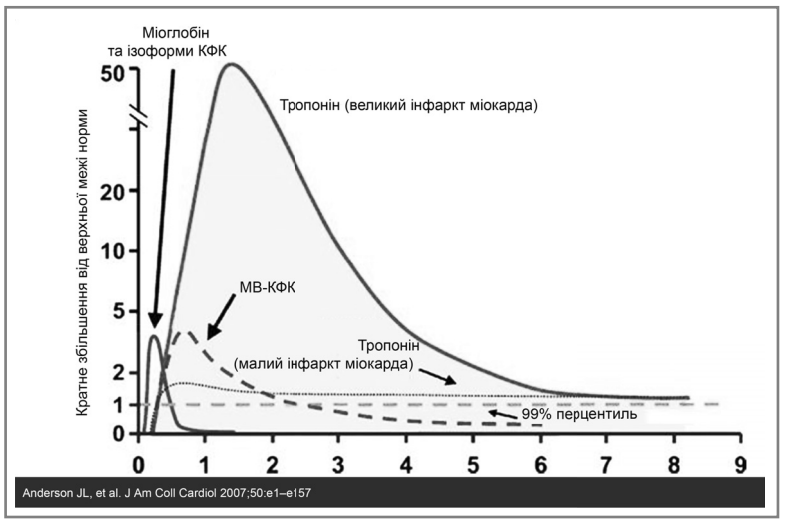

Рис. 2. Біомаркери інфаркту міокарда

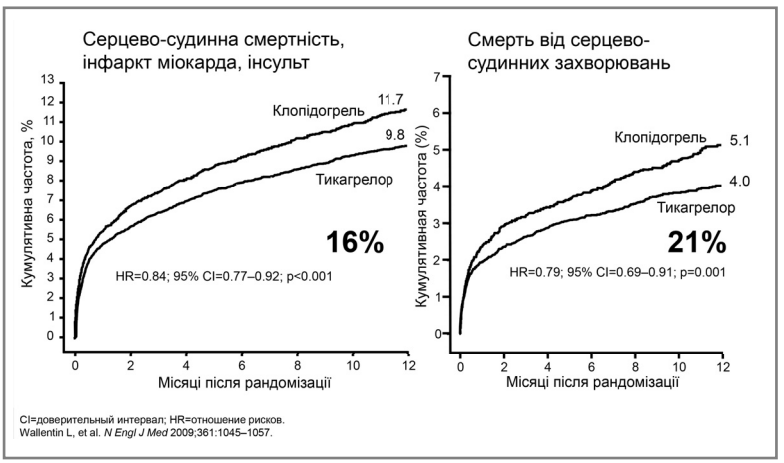

Рис. 3. Порівняльна характеристика впливу антиагрегантів на первинну комбіновану кінцеву точку та серцево-судинну смертність у дослідженні PLATO за період 12 місяців

орієнтуватися на тривалість больового синдрому: біль продовжується до 6 годин – імовірний діагноз – нестабільна стенокардія; біль непокоїть більше 6 годин – гострий коронарний синдром виключено.

Прогноз при кожному випадку ГКС може бути різним залежно від того, наскільки швидко була надана кваліфікована медична допомога і наскільки якісною вона була. Це знаходить підтвердження в дослідженнях EARLY (Association between angiographic complications and clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention), EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) - ангіографічне субдослідження (angiographic substudy), в якому брали участь 9406 пацієнтів. У цих дослідженнях вивчалася смертність пацієнтів із NSTEMI протягом року залежно від вибору тактики лікування. За результатами дослідження смертність пацієнтів, яким проводилася реваскуляризація, виявляється нижчою, ніж у хворих, яких лікували консервативними методами (рис. 1).

Сумісно з ЕКГ дуже важливим тестом для деталізації діагнозу є вимірювання рівня біомаркерів в крові. Існують декілька біомаркерів (кардіомаркерів), визначення яких використовується лікарями при підозрі на ГКС. До них відносяться білки, які потрапляють в кровоток у випадку некрозу клітин міокарда: тропоніни (I та T), міоглобін та креатинкіназа-МВ (CK-MB). У випадку підозри у пацієнта на один із варіантів ГКС визначення їх рівня повинно проводитися негайно. Найбільш специфічним та найбільш чутливим кардіомаркером є тропонін, який продукується клітинами серця; наявність його в крові свідчить про існуюче ушкодження міокарда. При цьому тропонін з'являється в крові через 3 години після інфаркту міокарда та визначається в ній впродовж 3–8 діб. Міоглобін не є специфічним лише для міокарда, тому окремо цей біомаркер не визначається, проте перевагою є рання його поява в крові при інфаркті міокарда (перші 1– 4 години), що може опосередковано підтвердити діагноз ГКС. Визначення рівня CK-MB довго вважали одним із найкращих методів підтвердження некрозу міокарда, проте відомо, що він виділяється в кровоток через 2 – 6 годин після інфаркту міокарда і через 72 години досягає знову нормальних цифр. Також CK-MB не є суто специфічним для гострого інфаркту міокарда, що може призводити до діагностичних помилок. Отже, у випадку наявності болю у грудях протягом 6 годин найкращим варіантом визначення біомаркерів буде комбінація визначення рівня тропоніну та міоглобіну, що дозволить виявити наявність та ступінь ушкодження, а також визначити прогноз перебігу захворювання (рис. 2).

Лікування гострого коронарного синдрому

Початкова симптоматична терапія ГКС не має суттєвих відмінностей у випадку лікування пацієнтів зі STEMI та NSTEMI. В обох випадках використовуються такі методи терапії:

- антитромбоцитарна терапія;
- антикоагулянтна терапія;
- антиішемічна терапія.

Тобто, якщо найперші кроки лікаря будуть однакові в будь-якому варіанті розвитку ГКС, то в подальшому при STEMI можливе проведення тромболізису, а у випадку NSTEMI – черезшкірного коронарного втручання (стентування або аортокоронарне шунтування). Важлива роль також відводиться тривалій вторинній профілактиці ішемічних подій при будь-якій формі ГКС.

Антитромботична терапія – вид лікування, без якого не можна обійтися при ГКС, за допомогою якого досягається значне зменшення рівня смертності пацієнтів. Серед засобів, які використовуються для антитромбоцитарної терапії, є декілька груп препаратів, а також застосовується тромболізис і первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ), які мають різні точки дії. Для обмеження первинної зони ішемії або некрозу міокарда застосовуються тромболізис та ПЧКВ, вторинна ж зона некрозу обмежується за допомогою антиагрегантів та антикоагулянтів. Обмеження обох зон пошкодження міокарда дозволяє зменшити дисфункцію лівого шлуночка, що значно покращує перебіг захворювання, знижуючи смертність. Особливу увагу привертають антиагреганти, класичні представники яких за своїм механізмом дії можуть бути:

- інгібіторами циклооксигенази (ацетилсаліцилова кислота та її комбінації);
- тієнопіридинами (клопідогрель, тиклопідин);

- інгібіторами фосфодіестерази (дипіридамол та його комбінації);
- інгібітори рецепторів тромбоцитів GP IIb/IIa (ептифібатид).

На сьогоднішній день швидко набуває популярності серед лікарів-кардіологів новий антиагрегант тикагрелор. Цей препарат має свої особливості як за механізмом дії, так і за хімічною будовою. Тикагрелор відноситься до нового класу цикло-пентил-тріазоло-піримідинів (ЦПТП) та діє подібно до тієнопіридинів: пригнічує АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів шляхом блокади рецепторів P2Y12. Проте, на відміну від групи тієнопіридинів, тикагрелор є власне ліками, а не проліками, а також має швидкий початок дії, яка триває 12 годин. Тикагрелор чинить виражений пригнічуючий вплив на агрегацію тромбоцитів, при цьому взаємодія з їх рецепторами є зворотною. Активна діюча речовина препарату всмоктується у шлунково-кишковому тракті, причому пік концентрації в крові досягається вже за 30 хвилин. Основний шлях виведення тикагрелору – через печінковий метаболізм, в основному його активний метаболіт виводиться з жовчю.

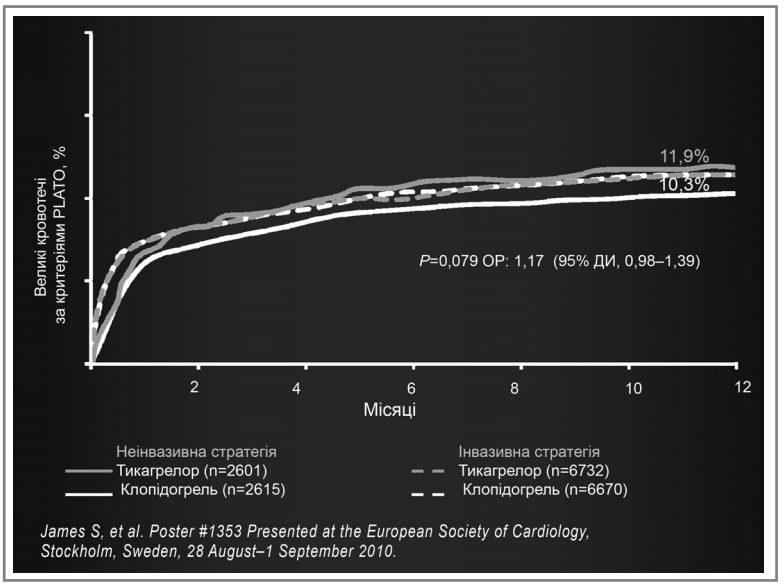

Рис. 4. PLATO – великі кровотечі

Ефективність тикагрелору порівняно з іншими антиагрегантами

Введення тикагрелору в широку практику відбулося завдяки результатам дослідження PLATO (Study of Platelet Ingibition and Patient Outcomes). Це дослідження мало на меті порівняти ефективність тикагрелору та клопідогрелю в розрізі профілактики серцево-судинних подій та смерті пацієнтів з ГКС. За своїми характеристиками дослідження було багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим, в якому брали участь 18 624 пацієнта з ГКС, що були госпіталізовані в перші 24 години після появи симптомів. Пацієнти були розподілені на дві групи: учасники першої групи отримували тикагрелор в навантажувальній дозі 180 мг та підтримуючій дозі 90 мг двічі на добу; пацієнти другої групи отримували клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг та підтримуючій дозі 75 мг. В обох групах пацієнтам призначалася також ацетилсаліцилова кислота (АСК). Первинною кінцевою точкою вважалася смерть внаслідок комбінації судинних подій – інфаркту міокарда та інсульту, за первинну кінцеву точку безпеки було взято перший випадок будь-якої масивної крововтрати. Результати дослідження показали, що за період 12 місяців ризик виникнення серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту в групі пацієнтів, яким призначався тикагрелор, був меншим на 16%, ніж у групі клопідогрелю. Загальна смертність від серцево-судинних подій у хворих групи тикагрелору була на 21% меншою, ніж у пацієнтів, які отримували клопідогрель (рис. 3).

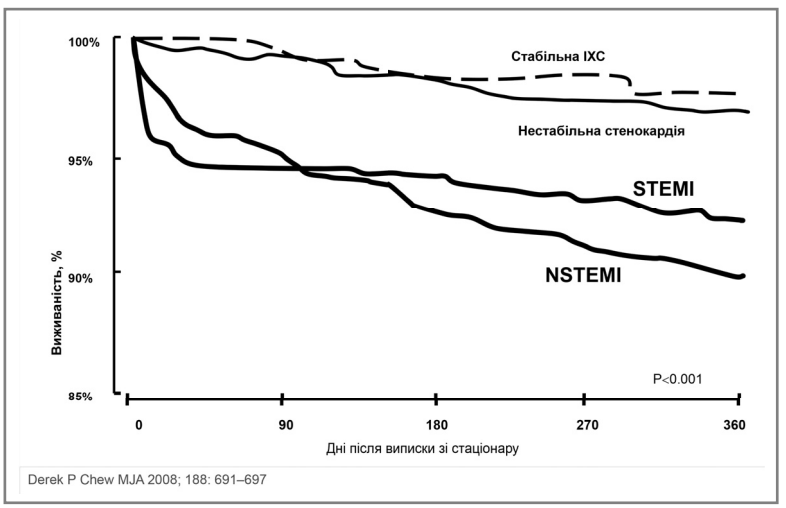

Рис. 5. Виживаність кардіологічних пацієнтів протягом 1 року після виписки зі стаціонару

При визначенні ризику кровотеч було виявлено, що при використанні інвазивної або неінвазивної стратегії використання тикагрелору та клопідогрелю ризик виникнення масивних кровотеч впродовж 1 року залишається майже однаковим. При порівнянні тикагрелору з клопідогрелем було виявлено деяке кількісне збільшення всіх випадків великих кровотеч за критеріями PLATO та TIMI і внутрішньочерепних кровотеч, проте яке було недостатньо достовірним (рис. 4).

Отже, можна сказати, що при високій клінічній ефективності тикагрелор залишається досить безпечним препаратом. Це дозволяє призначати його для запобігання атеротромботичним ускладненням (серцево-судинній смерті, інфаркту міокарда, інсульту) у пацієнтів із ГКС, а також хворим, яким показане консервативне лікування або черезшкірне коронарне втручання та/або аортокоронарне шунтування. В поєднанні з АСК тикагрелор показаний як профілактика атеротромботичнх подій у пацієнтів із ГКС, а саме пацієнтам з нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда без елевації сегмента *ST*, інфарктом міокарда з елевацією сегмента *ST*. Дослідження PLATO підтверджує безпеку та необхідність призначення тикагрелору впродовж 12 місяців від початку розвитку ГКС.

Існує ще важливий момент, який потребує уваги медичних спеціалістів: нижча виживаність пацієнтів з NSTEMI порівняно з пацієнтами зі STEMI, незважаючи на те, що саме STEMI характеризується як стан, що загрожує життю. Однак за даними австралійських вчених на чолі з Derek P. Chew, показники смертності впродовж першого року після виписки із стаціонару збільшуються у пацієнтів з NSTEMI, починаючи з 90-го дня і надалі (рис. 5).

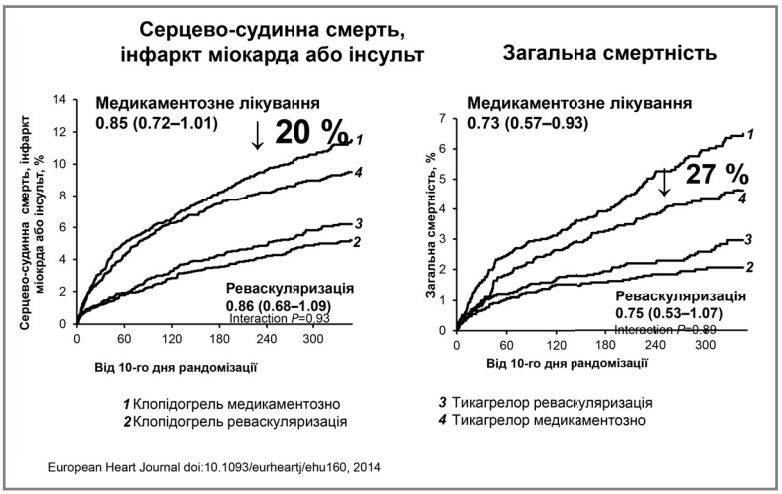

Рис. 6. Ефективність лікування тикагрелором була достовірно вищою порівняно з клопідогрелем незалежно від виду лікування NSTEMI ГКС пацієнтів: реваскуляризація чи медикаментозна терапія

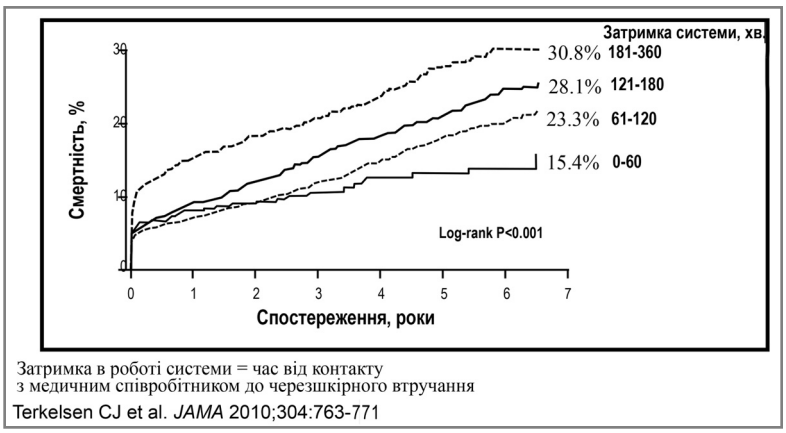

Рис. 7. Затримка в роботі системи охорони здоров'я та показник довготривалої летальності (n=6209)

Саме тому, зважаючи на високу смертність пацієнтів з NSTEMI, автори дослідження PLATO вирішили провести субаналіз для хворих на гострий інфаркт міокарда без елевації сегмента *ST*. Тобто було проведено додаткове вивчення даних щодо ефективності клопідогрелю та тикагрелору у хворих на ГКС без підйому сегмента *ST*. Під час субаналізу виявлено, що ефективність лікування тикагрелором достовірно вище порівняно з клопідогрелем, незалежно від того, чи лікували пацієнтів з NSTEMI медикаментозно, чи проводили реваскуляризацію. При цьому призначення тикагрелору зменшувало кількість випадків серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту на 20%, а також загальну смертність – на 27%. Таким чином, тикагрелор може ефективно використовувати для терапії ГКС як з елевацією сегмента *ST*, так і без неї (рис. 6).

Світові тенденції в діагностиці та лікуванні гострого коронарного синдрому

Сучасний підхід українських лікарів до діагностики та лікування ГКС за своєю суттю не відрізняється від такого в інших країнах. Дуже позитивною практикою є прагнення лікарів Європи до навчання населення своєчасно звертатися за допомогою при виникненні будь-якого болю у грудях, адже чим швидше буде проведена діагностика та призначене лікування – тим кращим буде прогноз захворювання. Ця теза підтверджується результатами дослідження «System delay and mortality among patients with STEMI treated primary percutaneous coronary intervention», яке було опубліковано в Журналі Американської медичної асоціації (JAMA – The Journal of the American Medical Association). Мета цього дослідження – показати залежність показників довготривалої летальності від затримки в роботі системи охорони здоров'я. Стало відомо, що при затримці проведення черезшкірного коронарного втручання зростає смертність хворих впродовж 7 років. Так, при затримці проведення лікування на 181–360 хвилин – смертність хворих на 7-й рік після перенесеного ГКС сягає 30,8%, в той час як при затримці на 0–60 хвилин – смертність становить 15,4% випадків (рис. 7).

Саме тому в Європейських рекомендаціях окремо зазначається, що від часу першого контакту медичного працівника з хворим до проведення ЕКГ має пройти не більше 10 хвилин, від часу першого контакту до проведення реперфузійної терапії (фібринолізу) – не більше 30 хвилин та до доставки хворого в катетеразаційну лабораторію – не більше 90 хвилин (рис. 8).

Отже, значна увага має приділятися невідкладності надання медичної допомоги при ГКС, дуже важливим є також своєчасне звернення пацієнта до лікарів. Наприклад, у Франції 70% хворих із гострим загрудинним болем звертаються за медичною допомогою протягом перших двох годин.

Європейські спеціалісти у випадку ГКС керуються рекомендаціями, які були прийняті в Мадриді на конгресі Європейської спільноти з невідкладної кардіології у жовтні 2013 року. Так, в діагностиці ГКС значна увага надається деталізації скарг (прискіплива увага до характеристик болю у грудях), електрокардіографічному обстеженню, а також обов'язково визначається ішемічний ризик (за критеріями GRACE, TIMI) та геморагічний ризик, від чого і залежить подальша тактика ведення хворого. Основні методи лікування також включають антиішемічну, антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію (рис. 9).

Місце тикагрелору в міжнародних рекомендаціях лікування гострого коронарного синдрому

Тикагрелор вже завоював авторитет серед іноземних лікарів та наших співвітчизників – він присутній у більшості рекомендацій з лікування ГКС. Зокрема, Асоціація кардіологів України в своїх рекомендаціях з лікування інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST рекомендує використовувати тикагрелор як антитромбоцитарну терапію на додаток до АСК. При інфаркті міокарда без підйому сегмента ST тикагрелор рекомендується пацієнтам з помірним або високим ризиком ішемічних подій у навантажувальній дозі 180 мг, потім 90 мг двічі на добу, незалежно від проведення інтервенційних втручань. Також не рекомендується відміняти інгібітори P2Y12 (тикагрелору) протягом першого року після ГКС, окрім випадків, коли це клінічно виправдано.

Водночас, Американська асоціація серця разом з Американським коледжем кардіологів (ACCF/AHA – American College of Cardiology Foundation/American Heart Association) у своїх рекомендаціях із вторинної профілактики та зниження

ризику у пацієнтів з коронарними та іншими атеротромботичними захворюваннями (2012) зазначили, що у пацієнтів зі встановленим непокритим або покритим стентом після ГКС рекомендовано призначення тикагрелору 90 мг двічі на добу протягом 12 місяців. Ці самі організації вже у 2013 році рекомендували тикагрелор як додаткову антитромбоцитарну терапію для підтримки реперфузії шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання у дозі 180 мг з призначенням його якомога раніше або безпосередньо під час втручання. При проведенні стентування підтримуюча доза для Елютинг-стента (DES) і для металічного стента (BMS) становить 90 мг тикагрелору двічі на добу протягом року (рис. 10).

В Європейських рекомендаціях тикагрелор також посідає своє місце. Зокрема, Європейське товариство кардіологів (ESC – European Society of Cardiology) сумісно з Європейською асоціацією вивчення цукрового діабету (EADS – European Assosiation for the Study of Diabetes) рекомендують інгібітори P2Y12 призначати хворим на цукровий діабет при ГКС тривалістю на 1 рік, в тому числі після стентування. Важливо, що пацієнтам з перенесеним черезшкірним коронарним втручанням серед інших антиагрегантів рекомендується надавати перевагу саме тикагрелору.

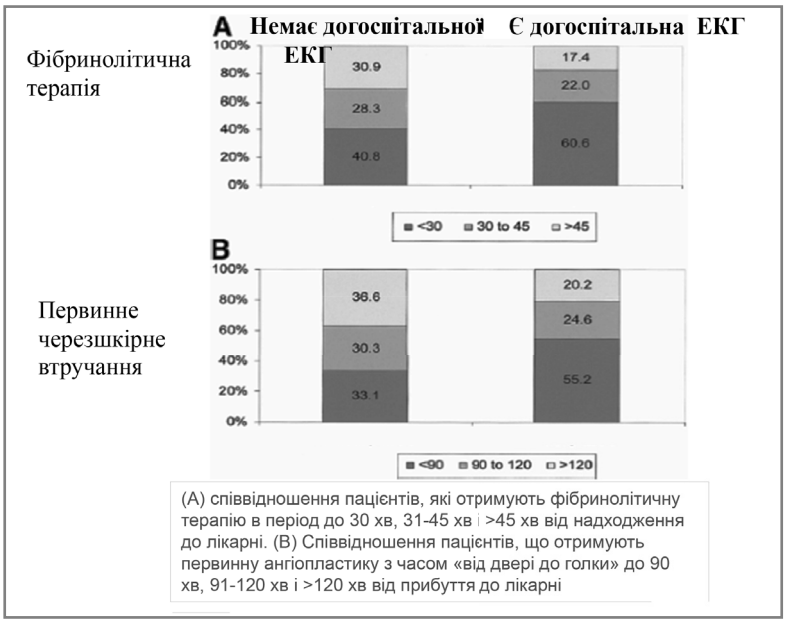

Рис. 8. Виконання ЕКГ на догоспітальному етапі скорочує час «від двері до голки» та «від двері до балона»

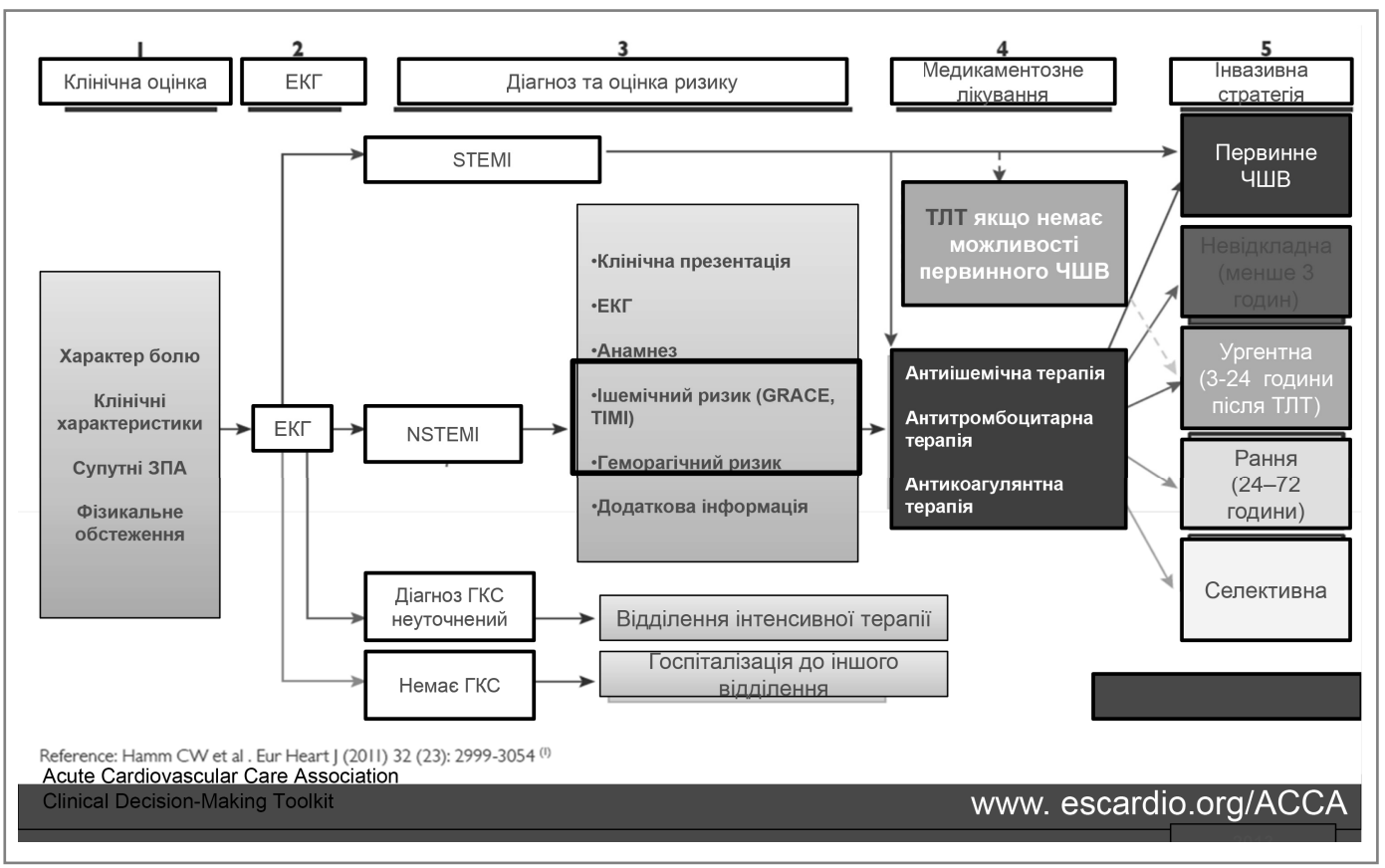

Рис. 9. Алгоритм обстеження хворого із підозрою на гострий коронарний синдром: тактика терапії

Примітки: ЕКГ – електрокардіографія, ЗПА – захворювання периферичних артерій, ГКС – гострий коронарний синдром, ТЛТ – тромболітична терапія, ЧШВ – черезшкірне втручання.

Висновки

Одночасно з традиційними антиагрегантними засобами тикагрелор набуває значної популярності серед сучасних лікарів. Цей препарат завдяки дослідженню PLATO має доказову базу ефективності як блокатор рецепторів тромбоцитів P2Y12. Він ефективно запобігає активації та агрегації тромбоцитів, що дозволяє вчасно розпочати процес тромболізису. Тикагрелор рекомендовано для використання у випадках ГКС, починаючи з догоспітального етапу та протягом 1 року від початку захворювання (дослідження ATLANTIC – Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery, ESC, Барселона, серпень 2014). Залишаючись безпечним препаратом, тикагрелор є незамінним помічником кардіолога в лікуванні пацієнтів з NSTEMI та STEMI, допомагаючи зменшити показники смертності від серцево-судинних захворювань.

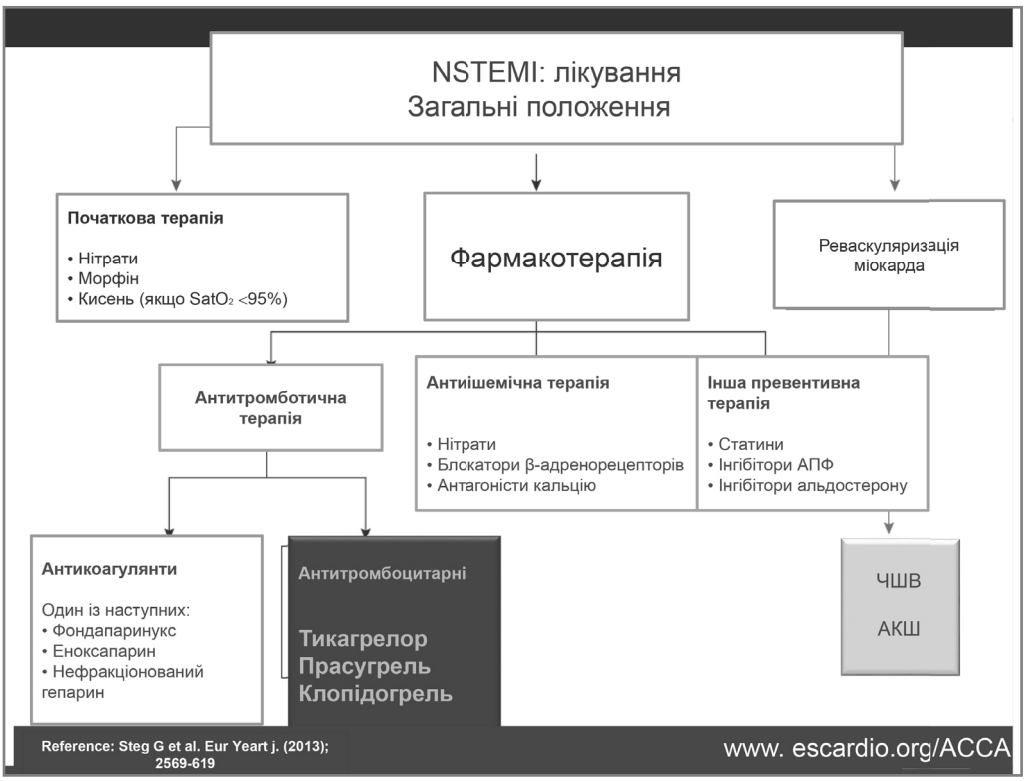

Рис. 10. NSTEMI: лікування. Загальні положення

Примітки: ЧШВ – черезшкірне втручання, АКШ – аортокоронарне шунтування.

Список літератури знаходиться в редакції

Резюме

Острый коронарный синдром – медународный опыт и современные позиции

С.А.Андриевская

Одесский национальный медицинский университет

В статье рассматриваются современные вопросы классификации острого коронарного синдрома, методы его диагностики и лечения. На основании результатов клинических исследований показаны мировые тенденции в диагностике и лечении острого коронарного синдрома. В частности проводится сравнение эффективности тикагрелора с другими антикоагулянтами. Эффективность лечения тикагрелором согласно данным клинических исследований была достоверно выше по сравнению с клопидоргелем независимо от вида лечения пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, тикагрелор, клопидогрель

Summary

Acute coronary syndrome – international practice and current viewpoint

S.A. Andrievskay

Odesa National Medical University

The article deals with modern issues of classification of acute coronary syndrome, methods of its diagnostics and treatment. There are shown global trends in diagnostics and treatment of acute coronary syndrome on the basis of the results of clinical studies. In particular the efficacy of ticagrelor was compared to other anticoagulants. According to the data of clinical studies the efficacy of treatment with ticagrelor was significantly higher compared to clopidogrel, regardless of patient treatment option.

Key words: acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, ticagrelor, clopidogrel

Додаткова інформація. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Стаття надійшла в редакцію: 29.07.2015
Стаття пройшла рецензування: 17.08.2015
Стаття прийнята до друку: 25.08.2015

Received: 29.07.2015
Reviewed: 17.08.2015
Published: 25.08.2015