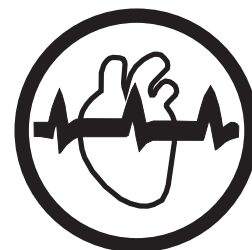


УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



Додаток 2/2013

Ukrainian Journal of Cardiology

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST

Головний редактор: В.О. Шумаков
Наукові редактори: О.М. Пархоменко

Адреса редакції журналу

Національний науковий центр «Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України
вул. Народного Ополчення, 5
03680 МСП м. Київ-151
Випускаючий редактор:
Н.П. Строганова (тел.: (044) 249-70-20)
Відповідальний секретар:
О.Й. Жарінов (тел./факс: (044) 291-61-30)
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.ukrcardio.org

Адреса видавництва

ТОВ «Четверта хвиля»
проспект Червонозоряний, 119, оф. 213
03039, м. Київ
Тел.: (044) 221-13-82
Факс: (044) 501-68-24
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.4w.com.ua

Опубліковано за підтримки компанії «АстраЗенека Україна»

Зміст

1. Передмова	3	5.4. Коронарна реваскуляризація	28
2. Вступ	3	5.4.1. Порівняння інвазивного та консервативного підходів	29
2.1. Епідеміологія та перебіг	3	5.4.2. Терміни проведення ангіографії та реваскуляризації.	29
2.2. Патофізіологія	4	5.4.3. Черезшкірне коронарне втручання порівняно з аортокоронарним шунтуванням.....	30
3. Діагноз	4	5.4.4. Операція аортокоронарного шунтування.	31
3.1. Клінічні прояви	5	5.4.5. Техніка черезшкірного коронарного втручання.....	31
3.2. Засоби діагностування.....	6	5.5. Спеціальні умови та групи населення	32
3.2.1. Фізичний огляд.....	6	5.5.1. Особи похилого віку	32
3.2.2. Електрокардіограма	6	5.5.2. Гендерні питання	33
3.2.3. Біомаркери.....	6	5.5.3. Цукровий діабет	34
3.2.4. Візуальні методи	7	5.5.4. Хронічні захворювання нирок	35
3.3. Диференційна діагностика	8	5.5.5. Систолічна дисфункція лівого шлуночка і серцева недостатність.....	37
4. Оцінка прогнозів	8	5.5.6. Екстремальна вага тіла.....	38
4.1. Клінічна оцінка ризику	8	5.5.7. Необструктивні ураження коронарних артерій.....	38
4.2. Електрокардіографічні показники ..	8	5.5.8. Анемія	39
Тестування на ішемію при навантаженні.....	9	5.5.9. Кровотечі та переливання крові.....	39
Тривалий моніторинг сегмента ST	9	5.5.10. Тромбоцитопенія.....	42
4.3. Біомаркери	9	5.6. Довгострокове лікування	43
4.4. Шкали ризику.....	9	6. Показники ефективності	44
Шкала ризику кровотечі.....	10	7. Стратегії лікування	44
4.5. Довгостроковий ризик	10	Етап перший: початкова оцінка	45
5. Лікування	11	Етап другий: підтвердження діагнозу і оцінка ризику	45
5.1. Антиішемічні засоби	11	Етап третій: інвазивна стратегія	46
Бета-адреноблокатори	11	Етап четвертий: методи реваскуляризації.....	48
Нітрати	12	Етап п'ятий: Виписка із лікарні і терапія після виписки.....	49
Блокатори кальцієвих каналів	12	Список скорочень	56
Інші антиангінальні препарати.....	13		
5.2. Антитромбоцитарні засоби	13		
5.2.1. Ацетилсаліцилова кислота.....	13		
5.2.2. Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	13		
5.2.3. Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa.....	18		
5.3. Антикоагулянти	21		
5.3.1. Непрямі інгібітори каскаду коагуляції.....	22		
5.3.2. Прямі інгібітори тромбіну (бівалірудин).....	26		
5.3.3. Антикоагулянти, що клінічно вивчаються	27		
5.3.4. Поєднання антикоагуляційного та антитромбоцитарного лікування	27		

Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST

Модератор: О.М. Пархоменко

Робоча група: Г.В. Дзяк (Дніпропетровськ), В.М. Коваленко (Київ), К.М. Амосова (Київ), В.З. Нетяженко (Київ), Ю.М. Соколов (Київ), О.А. Коваль (Дніпропетровськ), М.П. Копиця (Харків), В.К. Ташук (Чернівці), В.О. Шумаков (Київ), О.І. Іркін (Київ), Б.І. Голобородько (Одеса), Я.М. Лутай (Київ), С.М. Кожухов (Київ)

1. Передмова

Серцево-судинні захворювання – найчастіша причина смерті в Україні та світі [1]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань і характеризується високими показниками захворюваності та смертності. Клінічні прояви ІХС включають безбольову ішемію, стабільну та нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда (ІМ), серцеву недостатність (ішемічна кардіопатія) та раптову смерть. Виявлення пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) серед усіх випадків серцевих захворювань є складним завданням діагностики, особливо якщо вони не мають чітких симптомів та змін на електрокардіограмі (ЕКГ), а смертність, частота розвитку ІМ та повторної госпіталізації у цій групі хворих залишаються високими, незважаючи на сучасне лікування. Патологічні, візуальні та біологічні спостереження показали, що у більшості випадків причиною ГКС є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки з тромбозом різного ступеня та дистальною емболізацією, що призводить до недостатньої перфузії крові в міокарді.

Основним симптомом при ГКС є біль у грудях, однак класифікацію пацієнтів проводять на основі даних ЕКГ. Виділяють дві категорії пацієнтів:

1. Пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою (>20 хв) елевацією сегмента ST.

Йдеться про ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST і, як правило, про гостру повну коронарну оклюзію. У подальшому у більшості таких

пацієнтів розвивається ІМ з елевацією сегмента ST (у більшості випадків ІМ із зубцем Q). Завдання терапії – досягти швидкої, повної та стійкої реперфузії за допомогою первинної ангіопластики або фібринолітичної терапії.

2. Пацієнти з гострим болем у грудях, але без елевації сегмента ST.

У таких пацієнтів спостерігають достатньо стійку або мінущу депресію сегмента ST, інверсію, сплющення або псевдонормалізацію зубця Т чи взагалі не відзначають жодних змін при дослідженні ЕКГ. Початкова стратегія для таких пацієнтів полягає у зменшенні ішемії та симптомів, моніторингу ЕКГ, а також повторному вимірюванні рівня маркерів некрозу міокарда. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST після вимірювання рівня тропонінів може змінитися на нестабільну стенокардію або ІМ без елевації сегмента ST (Рисунок 1).

У цьому документі йдеться про ведення пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST.

2. Вступ

2.1. Епідеміологія та перебіг

Дані міжнародних реєстрів, в яких брали участь і центри з України, свідчать, що ГКС без елевації сегмента ST спостерігають частіше, ніж з елевацією сегмента ST [4], а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна ле-

тальність пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST вища, ніж у пацієнтів без елевації ST (7 проти 3–5 % відповідно), однак через 6 місяців ймовірність смерті від серцево-судинних причин вирівнюється в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13 % [4, 5, 6]. При тривалому спостереженні виявилось, що через 4 роки смертність у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST була удвічі вищою, ніж у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. Таку різницю пояснюють особливостями хворих з ГКС без елевації сегмента ST, оскільки вони, як правило, більш старшого віку, мають супутні захворювання, такі як діабет та ниркова недостатність. Тому стратегія ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST полягає не тільки в лікуванні в гостру фазу захворювання, а й у зменшенні ризику протягом тривалого періоду.

2.2. Патофізіологія

Причиною ГКС є гострий тромбоз, викликаний розривом або ерозією атеросклеротичної бляшки, що призводить до критичного зниження кровотоку. Процес дестабілізації та ушкодження бляшки в цілому вважають основним патофізіологічним елементом. У рідкісних випадках ГКС може мати не атеросклеротичну етіологію, наприклад, при артеріїті, травмі, розшаруванні, тромбоемболії, вроджених аномаліях, зловживанні кокаїном, або ускладненні при катетеризації серця.

3. Діагноз

Основним симптомом ГКС є біль у грудях. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST, як правило, встановлюють на основі ЕКГ (відсутність стійкої елевації сегмента ST). Подальша діагностика базується на вимірюванні вмісту біомаркерів (у першу чергу тропонінів). Встановлення діагнозу і стратифікація ризику тісно пов'язані (див. Розділ 4).

3.1. Клінічні прояви

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST охоплюють велику кількість симптомів. Традиційно виділяють такі основні симптоми:

- тривалий (більше 20 хв) ангінозний біль у стані спокою;

Таблиця 1. Класи рекомендацій

Клас	Визначення
I	Доказ і/або загальна згода з тим, що це лікування або діагностична процедура є корисною, успішною та ефективною
II	Суперечливі докази і/або розбіжність думок щодо користі / ефективності цього лікування або втручання
IIa	Сукупність доказів / думок свідчить про користь / ефективність лікувального втручання
IIb	Користь / ефективність менш переконливо визначена на підставі доказів/думок
III	Доказ або загальна думка свідчить про те, що це лікування або втручання не є корисним / ефективним, а в деяких випадках може бути небезпечним

Таблиця 2. Рівень доказовості

Рівень доказовості А	Дані ґрунтуються на результатах чисельних рандомізованих клінічних досліджень або метааналізі
Рівень доказовості В	Дані ґрунтуються на результатах одного рандомізованого клінічного дослідження або великих нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості С	Є спільна думка експертів та/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

- стенокардія, що вперше виникла, II чи III класи за класифікацією Канадського товариства кардіологів [11];
- нещодавня дестабілізація раніше стабільної стенокардії з характеристиками стенокардії класу III за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань (стенокардія *crescendo*);
- постінфарктна стенокардія.

Довготривалий біль відзначають у 80 % пацієнтів, у той час як стенокардію, що вперше виникла або прогресує, – у решти хворих (20 %).

Типові клінічні симптоми ГКС без елевації сегмента ST – відчуття здавлювання і тяжкості за грудниною з іррадіацією у ліву руку, шию або щелепу, що можуть бути переривчастими (як правило, тривають кілька хвилин) або постійними. Ці скарги можуть супроводжуватися іншими симптомами, такими як пітливість, нудота, біль у животі, задишка і непритомність. Проте нерідко

зустрічаються атипові прояви [13], такі як епігастральний біль, диспепсія, пронизуючий біль у грудях, біль у грудях з характерними ознаками ураження плеври або посилення задишки. Атипові скарги частіше спостерігають у пацієнтів віком понад 75 років, жінок та у пацієнтів з діабетом, хронічною нирковою недостатністю або деменцією [13, 14]. Відсутність болю у грудях призводить до помилок при розпізнаванні та лікуванні захворювання. Особливо важко поставити діагноз та призначити лікування, якщо на ЕКГ не виявляють особливостей або майже не виявляють, або навпаки, якщо на ЕКГ виявляють невеликі відхилення за рахунок дефекту внутрішньошлуночкової провідності, або гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [16].

Деякі особливості, з огляду на симптоми, можуть полегшувати діагностування ІХС та визначення методів лікування пацієнта. Загострення симптомів при фізичних навантаженнях та їх

послаблення під час відпочинку або після застосування нітратів полегшує діагностування ішемії. Важливо вивчити клінічні обставини, що можуть загострити або прискорити ГКС без елевації сегмента ST, такі як анемія, інфекції, запалення, лихоманка, порушення обміну речовин або ендокринної системи (зокрема, щитоподібної залози).

Якщо у пацієнта є симптоми, деякі фактори можуть підвищити ймовірність діагностування ІХС і, отже, ГКС без елевації сегмента ST. До таких факторів належать похилий вік, чоловіча стать, спадковість, наявність атеросклерозу в периферійних судинах або в сонній артерії. Наявність факторів ризику, зокрема цукрового діабету і ниркової недостатності, а також попередні прояви ІХС (ІМ, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ)), підвищують ймовірність виявлення ГКС без елевації сегмента ST.

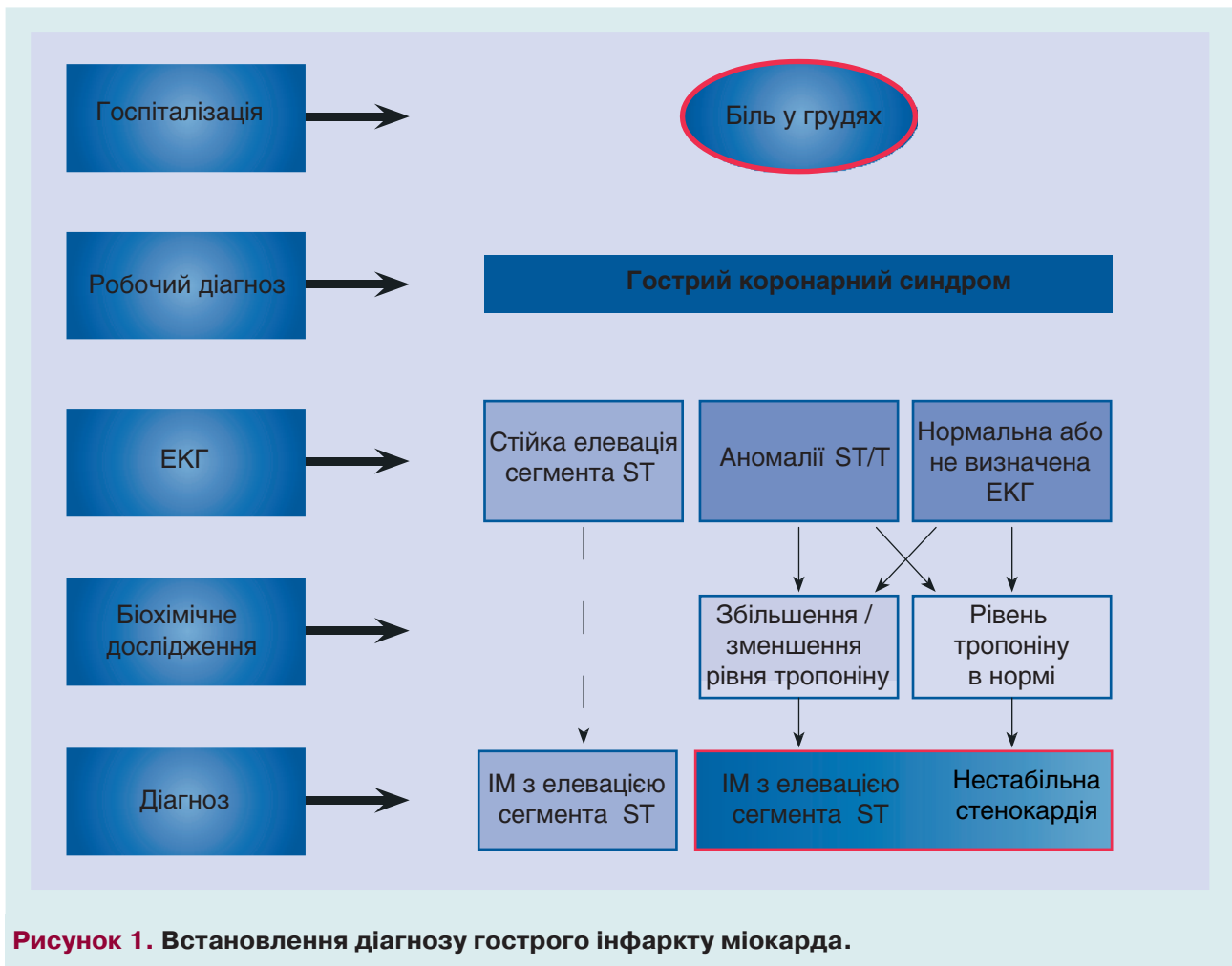


Рисунок 1. Встановлення діагнозу гострого інфаркту міокарда.

3.2. Засоби діагностування

3.2.1. Фізичний огляд

Фізичний огляд часто має задовільні результати. Дуже важливо під час фізичного огляду виключити несерцеві причини болю у грудях та неішемічні захворювання серця (наприклад тромбоемболія легеневої артерії, розшарування аорти, перикардит, вади серця) або потенційно екстракардіальні причини, такі як гострі захворювання легень (пневмоторакс, пневмонія або плеврит). З огляду на це, різниця тиску у верхніх і нижніх кінцівках, нерегулярний пульс, шуми у серці, шум тертя, біль при пальпації, абдомінальна маса можуть бути фізикальними ознаками, що не стосуються діагнозу ГКС без елевації сегмента ST. Інші симптоми, такі як блідість, підвищене потовиділення, тремтіння можуть вказувати на наявність таких захворювань, як анемія і тиреотоксикоз.

3.2.2. Електрокардіограма

ЕКГ в 12 відведеннях є методом вибору у діагностиці пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST. Електрокардіографію потрібно проводити не пізніше ніж за 10 хвилин від моменту першого медичного контакту (прибуття пацієнта у відділення невідкладної допомоги), її повинен негайно розшифрувати кваліфікований лікар [17]. Характерними порушеннями ЕКГ при ГКС без елевації сегмента ST є депресія або транзиторна елевація сегмента ST і/або зміни зубця T [6, 18]. ЕКГ слід порівняти з попередніми, що особливо важливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями серця, такими як гіпертрофія ЛШ або перенесений ІМ. Реєструвати ЕКГ потрібно повторно щонайменше через 3 год, 6–9 год, 24 год після першого прояву та негайно у випадку повернення болю у грудях або інших симптомів. Повністю нормальна ЕКГ не виключає ймовірності ГКС без елевації сегмента ST. Зокрема ішемія в ділянці огинаючої лівої вінцевої артерії або ізолювана ішемія правої коронарної артерії часто «вислизає» від звичайної ЕКГ у 12 відведеннях, але може бути виявлена відповідно у відведеннях V7-V9 та V3R і V4R [18]. Під час ішемічних атак можуть виникати мінущі блокади провідності.

Стандартна ЕКГ у стані спокою не завжди адекватно відображає динаміку коронарного

тромбозу та ішемії міокарда. Майже дві третини всіх епізодів ішемії у фазі нестабільності клінічно не виражені, а тому навряд чи їх можна виявити на звичайній ЕКГ. Тому неперервне комп'ютерне у реальному часі моніторування ЕКГ у 12 відведеннях за сегментом ST також є важливим інструментом діагностики.

3.2.3. Біомаркери

Серцеві тропоніни відіграють провідну роль у встановленні діагнозу й оцінці ризику. Тропоніни мають більшу специфічність і чутливість, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа, її ізофермент MB і міоглобін. Підвищення вмісту серцевих тропонінів свідчить про пошкодження клітин міокарда, яке при ГКС без елевації сегмента ST може виникнути в результаті дистальної емболізації тромботичними або атероматозними масами. Відповідно до цього, наявність тропонінів може означати активне формування тромбів [19]. Підвищення рівня тропонінів свідчить про наявність ІМ [18].

У пацієнтів з ІМ початкове підвищення рівня тропонінів виникає у період до 4 годин після появи симптомів. Рівень тропонінів може залишатися підвищеним протягом 2 тижнів, що пов'язано з протеолізом скорочувального апарата. При ГКС без елевації сегмента ST мінімальне підвищення рівня тропонінів, як правило, спостерігається протягом 48–72 годин. Суттєвої різниці між тропоніном T і тропоніном I немає. Нещодавно були впроваджені нові високочутливі тести на тропонін, що мають нижній рівень вимірювання в 10 та 100 разів менший за існуючі. Тому діагностувати некроз міокарда зараз можна частіше і раніше [20, 21]. При використанні нових тестів негативна прогностична значущість щодо розвитку ІМ становить >95 % вже під час госпіталізації, а повторне вимірювання через 3 години після появи симптомів збільшує її до 100 % [22, 23]. Це дозволяє виключити діагноз гострого ІМ вже на ранніх етапах розвитку ГКС. Завдяки підвищеній чутливості, низький рівень тропоніну наразі може бути виявлений і в багатьох пацієнтів зі стабільною стенокардією [24, 25] та у здорових осіб [26]. Основні механізми вивільнення тропонінів досі ще недостатньо вивчені, але будь-який їхній рівень свідчить про несприятливий прогноз [24].

Інші небезпечні для життя причини болю у грудях, такі як аневризма аорти, або легенева

Таблиця 3. Можливі причини підвищення рівня тропоніну за відсутності гострого коронарного синдрому (виділено диференційні діагнози)

• Хронічні або гострі порушення функції нирок
• Тяжка застійна серцева недостатність – гостра та хронічна
• Гіпертонічний криз
• Такі- або брадіаритмія
• Легенева емболія , тяжка легенева гіпертензія
• Запальні захворювання, наприклад, міокардит
• Гострі неврологічні захворювання, у тому числі інсульт або субарахноїдальні крововиливи
• Розшарування аорти, хвороби аортального клапана або гіпертрофована кардіоміопатія
• Закрита травма серця, видалення, стимуляція, кардіостимуляція електрошоком або ендоміокардіальна біопсія
• Гіпотиреоз
• Синдром апікального розширення (кардіоміопатія «такоцубо»)
• Інфільтративні захворювання, наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродермія
• Токсичність ліків, наприклад, адріаміцину, 5-фторурацилу, герцептину, зміїних отрут
• Опіки, якщо охоплюють понад 30 % площі поверхні тіла
• Рабдоміоліз
• Критично хворі пацієнти, особливо при дихальній недостатності або сепсисі

емболія також мають розглядатися як диференціальний діагноз. Рівень серцевих тропонінів також підвищується при некоронарному пошкодженні міокарда (Таблиця 3). Це також впливає на чутливість маркера пошкодження клітин міокарда і не має вважатися хибнопозитивним результатом. «Хибнопозитивні» результати реєструють при скелетній міопатії або хронічній нирковій недостатності. Підвищення тропоніну часто зустрічається при рівні сироваткового креатиніну понад 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) при відсутності доведеного ГКС, що також асоціюється з несприятливим прогнозом [28, 29].

3.2.4. Візуальні методи

Неінвазивні технології візуалізації

Серед неінвазивних технологій візуалізації ехокардіографія є найбільш важливою при гострих станах. Цей метод швидкий і широкодоступний. У хворих з ІХС систолічна функція ЛШ є дуже важливим прогностичним маркером. Її можна легко і точно оцінити за допомогою ехокардіографії. Досвідчений спеціаліст може виявити під час ішемії перехідну сегментарну гіпокінезію або акінезію. Більше того, може бути встановлений диференційний діагноз, такий як розшарування аорти, легенева емболія, аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія або перикардит [33]. Ехокардіографія повинна проводитися у всіх пацієнтів. У хворих, у яких не виявлено змін на ЕКГ

у 12 відведеннях або отримано негативний тест на серцеві біомаркери, однак залишається підозра на ГКС, можна провести ехокардіографію з навантаженням за відсутності болю в грудях. Дослідження, в яких використовували стрес-ехокардіографію, мали високу негативну прогностичну цінність.

Чисельні дослідження показали користь магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виявлення або виключення діагнозу ГКС [35]. Крім того, МРТ застосовують з метою оцінки життєздатності міокарда або для виявлення міокардиту. Мультидетекторна комп'ютерна томографія (КТ) зараз не використовується для виявлення ішемії, але вона є прямим методом візуалізації коронарних артерій. Тому така технологія має потенціальну перевагу для виключення діагнозу ІХС.

Інвазивні методи візуалізації (коронарна ангіографія)

Коронарна ангіографія забезпечує унікальну інформацію про наявність та тяжкість ІХС, і тому залишається золотим стандартом. Коронарну ангіографію рекомендують проводити до і після внутрішньокоронарного введення вазодилататорів (нітратів) з метою зменшення вазоконстрикції і компенсації динамічного компонента, які часто спостерігають при ГКС. Ангіографію необхідно проводити терміново для діагностичних цілей у пацієнтів з високим ризиком, в яких диференціальний діагноз неясний (див. Розділ 5.4).

Таблиця 4. Серцеві і несерцеві події, що можуть нагадувати ГКС без елевації сегмента ST

Серцеві	Легеневі	Гематологічні	Васкулярні	Шлунково-кишкові	Ортопедичні / інфекційні
Міокардит	Легеневий емболізм	Серповидно-клітинна криза	Розшарування аорти	Спазм стравоходу	Дископатія шийного відділу
Перикардит	Інфаркт легені	Анемія	Аневризма аорти	Запалення стравоходу	Перелом ребра
Кардіоміопатія	Пневмонія Плеврит		Цереброваскулярні хвороби	Виразкова хвороба	Травма м'язів / запалення
Вада серця	Пневмоторакс			Панкреатит	Костохондрит
Кардіоміопатія «такоцубо»				Холецистит	Оперізуючий герпес
Серцева травма					

Результати досліджень TIMI-3B [42] і FRISC-2 [43] показали, що у 30–38 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST виявляють ураження однієї судини, у 44–59 % – ураження багатьох судин (стеноз >50 %). Звуження стовбура лівої коронарної артерії виявляють у 4–8 % випадків. Типовими ангиографічними знахідками при ГКС є ексцентричне розташування ураження, нечіткість його границі, виразки або дефекти заповнення, що вказують на наявність внутрішньокоронарного тромбу. При ураженні, серйозність якого важко оцінити, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження або дослідження фракційного резервного кровотоку (FFR) можуть бути корисними для визначення стратегії лікування.

Було доведено, що ризик кровотечі менший при радіальному, ніж при стеговому доступі при проведенні втручання. Але при радіальному доступі більш низькі показники виникнення гематом досягають завдяки вищій дозі опромінення пацієнта і персоналу [45]. Тому перевагу має таке місце доступу, з яким оператором має достатній досвід роботи. У пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю перевага надається феморальному доступу для полегшення використання внутрішньоаортальної балонної контрапульсації.

3.3. Диференційна діагностика

Деякі серцеві і несерцеві захворювання можуть бути схожими з ГКС без елевації сегмента ST (Таблиця 4).

4. Оцінка прогнозів

Оцінка ризику – це неперервний процес, що триває від першого контакту з хворим до виписки

з лікарні. З огляду на оцінку ризику, стратегія лікування може змінитися в будь-який момент. Навіть після виписки у пацієнта з ГКС без елевації сегмента ST зберігається підвищений ризик, і він потребує особливого догляду.

4.1. Клінічна оцінка ризику

Додатково до деяких загальноприйнятих клінічних маркерів ризику, таких як похилий вік, діабет, ниркова недостатність, або інші супутні захворювання, для раннього прогнозу використовують початкові клінічні прояви. Симптоми у стані спокою свідчать про гірший прогноз, ніж симптоми, що виникають тільки при фізичному навантаженні. У пацієнтів з переривчастими симптомами кількість випадків, що передують основній події, також впливають на результат. Наявність тахікардії, гіпотонії, серцевої недостатності погіршує прогноз і потребує швидкого встановлення діагнозу та вживання заходів [48–50]. У молодших пацієнтів з ГКС вживання кокаїну може призводити до більшого ураження міокарда і більшої частоти розвитку ускладнень [51].

4.2. Електрокардіографічні показники

Пацієнти з нормальною ЕКГ при прибутті в стаціонар мають кращий прогноз, ніж пацієнти з негативним зубцем Т на ЕКГ. Прогноз для пацієнтів з депресією сегмента ST на ЕКГ ще гірший. [52, 53]. Кількість відведень, в яких реєструють депресію сегмента ST та її величину, вказує на ступінь і тяжкість ішемії і корелює з прогнозом [52]. Депресія сегмента ST >0,05 мВ в двох чи більше послідовних відведеннях у відповідному клінічному контексті свідчить про ГКС без елевації

сегмента ST і враховується при прогнозуванні. Депресія сегмента ST $>0,1$ мВ пов'язана з ризиком смерті / ІМ на рівні 11 % протягом 1 року. При депресії сегмента ST $>0,2$ мВ рівень смертності збільшується в 6 разів [53]. Пацієнти з депресією сегмента ST у поєднанні з його транзиторною елевацією належать до групи ще більш високого ризику. Інші показання, такі як елевація ($>0,1$ мВ) у відведеннях aVR, пов'язані з високою ймовірністю ураження лівої основної або трьох коронарних артерій [53].

Тестування на ішемію при навантаженні

У пацієнтів, в яких зберігається типовий ішемічний біль у стані спокою, не слід проводити тести з навантаженнями. Проте тести з навантаженням мають прогностичну цінність при індукованій ішемії, і тому корисні перед випискою з лікарні при нормальній ЕКГ, за умов відсутності болю, ознак серцевої недостатності і при нормальному рівні біомаркерів (повторне тестування). Раннє тестування із вправами має високу негативну прогностичну цінність.

Тривалий моніторинг сегмента ST

У дослідженнях з використанням тривалого моніторингу сегмента ST на ЕКГ було виявлено, що 15–30 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають нестійкі зміни сегмента ST, переважно депресію сегмента ST. У таких пацієнтів підвищений ризик розвитку подальших серцевих подій, у тому числі кардіоваскулярної смерті [56].

4.3. Біомаркери

Біомаркери відображають різні патофізіологічні аспекти ГКС без елевації сегмента ST, такі як ушкодження клітин міокарда, запалення, активацію тромбоцитів і нейрогормональну активацію. Тропоніни T або I є кращими біомаркерами для визначення ризику ІМ або смерті протягом перших 30 днів [30, 58]. Прогностична цінність тропонінів також підтверджена для довгострокового періоду (1 рік і більше). Визначення тропоніну також необхідне для вибору тактики лікування. Проте не можна спиратися лише на рівень тропоніну, оскільки летальність у певних тропонін-негативних підгрупах може становити до 12,7 % [60].

У той час як серцеві тропоніни залишаються провідним біомаркером особливо для початкового розрахунку ризиків, С-реактивний білок (СРБ) і мозковий натрійуретичний пептид (МНП) дозволяють отримати додаткову прогностичну інформацію при тривалому спостереженні. Натрійуретичні пептиди, такі як МНП або його N-термінальний фрагмент (NT-проМНП), є високочутливими і досить специфічними маркерами для виявлення дисфункції ЛШ, проте вони мають обмежену прогностичну цінність для початкової оцінки ризиків, а тому і для вибору початкової терапевтичної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST [62]. Існують переконливі докази, що серед пацієнтів з тропонін-негативним ГКС без елевації сегмента ST підвищення рівня СРБ (>10 мг/л) є предиктором довгострокової смерті (від 6 місяців до 4 років) [60, 63, 64]. Порушення функції нирок (зменшення кліренсу креатиніну і/або швидкості клубочкової фільтрації) є сильним незалежним предиктором довгострокової смерті у хворих на ГКС [60, 71].

Гіперглікемія при госпіталізації є предиктором смерті і серцевої недостатності, навіть у пацієнтів без цукрового діабету [67, 68]. Рівень глюкози натщесерце в ранній період госпіталізації може бути навіть кращим предиктором летального випадку, ніж рівень при надходженні в стаціонар [68]. Більше того, коливання рівня глюкози натщесерце протягом усього періоду перебування в лікарні визначають поганий прогноз [67]. Відхилення багатьох звичайних гематологічних показників також є предиктором поганого прогнозу. Так у пацієнтів з анемією зберігається підвищений ризик [69, 70]. Так само підвищена кількість білих кров'яних клітин або зниження рівня тромбоцитів при надходженні в стаціонар пов'язане з гіршими результатами [70].

4.4. Шкали ризику

Серед шкал оцінки короткострокового і довгострокового ризику найбільш широко використовують шкалу GRACE [50] та TIMI [49].

Шкалу ризиків TIMI (використовується лише 6 параметрів у додатковій системі градування) простіше використовувати, проте вона менш точна, ніж шкала GRACE [80] (Таблиця 5). Оскільки в ній не враховуються основні фактори ризику, такі як клас за Killip, частота пульсу і рівень систолічного артеріального тиску [82].

Таблиця 5. Смертність у лікарні протягом 6 місяців у групах низького, середнього і високого ризику за шкалою GRACE за даними реєстрів

Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Госпітальна смертність, %
Низька	≤108	<1
Середня	109–140	1–3
Висока	>140	>3
Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Ризик смерті протягом 6 міс після виписки, %
Низька	≤88	<3
Середня	89–118	3–8
Висока	>118	>8

Таблиця 6. Оцінка ризику кровотечі за даними реєстру CRUSADE

Алгоритм використовується для визначення оцінки ризику тяжких кровотеч у лікарні за даними CRUSADE	
Предиктор	Бали
Базовий рівень гематокриту, %	
<31	9
31–33,9	7
34–36,9	3
37–39,9	2
>40	0
Кліренс креатиніну, мл/хв	
<15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>121	0
Частота скорочень серця за 1 хв	
<70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
>121	11
Стать	
Чоловіча	0
Жіноча	8
Наявність ознак ІХС	
Ні	0
Так	7
Попередні хвороби судин	
Ні	0
Так	6
Цукровий діабет	
Ні	0
Так	6
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	
<90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
>201	3



Рисунок 2. Ризик розвитку великих кровотеч за шкалою CRUSADE.

Шкала ризику кровотечі

Кровотеча пов'язана з несприятливим прогнозом при ГКС без елевації сегмента ST. Шкала ризику кровотечі CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/) ґрунтується на даних, отриманих від 71 277 пацієнтів з реєстру CRUSADE (Таблиця 6, рисунок 2) [83].

Інша шкала оцінки ризику кровотечі отримана з досліджень ACUITY і HORIZONS [84]. В ній визначені шість основних незалежних факторів ризику (жіноча стать, похилий вік, підвищений рівень креатиніну у сироватці, кількість білих кров'яних тілець, анемія, ІМ з елевацією сегмента ST або без елевації сегмента ST) і один параметр, залежний від лікування (використання гепарину та інгібіторів глікопротеїнових (ГП) рецепторів IIb/IIIa характеризується більшим ризиком розвитку кровотеч, ніж при призначенні бівалірудину).

Жодна шкала не може замінити клінічних розрахунків, але вони є об'єктивним клінічним методом оцінки ризику кровотечі для окремих осіб, або для певної групи.

4.5. Довгостроковий ризик

Є низка факторів ризику, пов'язаних з довгостроковим прогнозом. Такі фактори включають ускладнення госпітального перебігу ГКС, систолічну дисфункцію ЛШ, вираженість атеро-

Рекомендації щодо діагностики та оцінки ризиків

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²	Посилання
У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST діагноз і короткострокова оцінка ризику ішемії / кровотечі має базуватися на даних анамнезу, клінічній симптоматиці, ЕКГ (повторне або постійне моніторування сегмента ST) і визначенні рівня біомаркерів	I	A	16, 18, 27, 30, 56–58
Пацієнти з ГКС мають надходити у відділення кардіореанімації або блоки / палати інтенсивної терапії	I	C	47
Для оцінки прогнозу серцево-судинних ускладнень та кровотеч рекомендовано використовувати встановлені шкали ризику (наприклад GRACE, CRUSADE)	I	B	50, 83
ЕКГ у 12 відведеннях має бути записана протягом 10 хв від моменту першого медичного контакту і негайно розшифрована досвідченим лікарем. Повторна ЕКГ проводиться при виникненні симптомів ішемії, а також через 6–9 і 24 год після надходження у стаціонар, перед випискою з лікарні	I	B	17, 18
Рекомендуються додаткові відведення ЕКГ (V3A, V4R, V7–V9), коли на основі стандартних відведень не можна зробити висновки	I	C	18
Якнайшвидше взяти кров для визначення рівня тропоніну Т або І. Результати мають бути доступними у межах 60 хв. При негативному першому вимірюванні – повторний тест через 6–9 год. Якщо клінічні умови продовжують свідчити про ГКС, рекомендується повторити аналіз	I	A	27, 30
Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, рекомендується провести швидкий протокол виключення (0 або 3 год)	I	B	20, 21, 23
Ехокардіографія рекомендована у всіх пацієнтів для оцінювання регіональної і глобальної функції ЛШ, а також для проведення диференційного діагнозу	I	C	–
Коронарна ангіографія показана пацієнтам, яким потрібно визначити тяжкість ІХС або причину захворювання (див. розділ 5.4)	I	C	–
Коронарна КТ ангіографія має розглядатися як альтернатива інвазивній ангіографії для виключення ГКС, коли ймовірність ІХС низька або помірна, а також якщо не можна зробити висновок за даними ЕКГ та визначенням рівня тропоніну	IIa	B	37–41
Пацієнтам без повторного болю, з нормальними результатами ЕКГ, негативним тропоніновим тестом і низьким ризиком (шкали) рекомендується провести неінвазивне навантажувальне тестування перед призначенням інвазивної стратегії	I	A	35, 54, 55

Тут і далі: ¹ – клас рекомендацій; ² – рівень доказовості.

склеротичного ураження, проведення ревазуляризації та наявність ішемії при неінвазивному тестуванні.

5. Лікування

5.1. Антиішемічні засоби

Антиішемічні препарати можуть або зменшувати потребу міокарда в кисні (за рахунок зменшення ЧСС, зниження артеріального тиску, зменшення кінцево-діастолічного тиску або скорочення міокарда) або підвищувати надходження кисню до міокарда (за рахунок дилатації коронарних судин).

Бета-адреноблокатори

Бета-адреноблокатори конкурентно блокують вплив циркулюючих катехоламінів на міокард і знижують споживання кисню міокардом шляхом

зменшення ЧСС, артеріального тиску та скоротливості. Позитивний вплив β-адреноблокаторів доведено у дослідженнях, що включали пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та стабільною стенокардією [85, 86]. У двох подвійних сліпих дослідженнях порівнювали призначення β-адреноблокаторів та плацебо при нестабільній стенокардії [87, 88]. Аналіз цих досліджень виявив зменшення відносного ризику прогресування нестабільної стенокардії до ІМ з елевацією сегмента ST на 13 % при застосуванні β-адреноблокаторів [89]. У цих відносно невеликих дослідженнях не було показано впливу на рівень летальності [90]. В той же час у реєстрі CRUSADE у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST призначення β-адреноблокаторів супроводжувалося зменшенням внутрішньогоспітальної летальності на 34 % (3,9 проти 6,9 %, P<0,001) [91]. Застереження щодо призначення β-адреноблокаторів були отримані у дослідженні COMMIT, в якому у більшості хворих з ІМ з елевацією сег-

Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Для зменшення симптоматики стенокардії рекомендоване пероральне чи внутрішньовенне застосування нітратів; внутрішньовенне лікування нітратами рекомендовано пацієнтам із повторною стенокардією і/або ознаками серцевої недостатності	I	C	–
Пацієнти, що отримували постійну терапію β-адреноблокаторами, мають її продовжувати після розвитку ГКС, окрім хворих з ознаками ГЛШН ≥III клас за Killip	I	B	91
Пероральне лікування β-адреноблокаторами показано пацієнтам із дисфункцією ЛШ (див. розділ 5.5.5), якщо вони не мають протипоказань	I	B	86, 90, 91
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані для послаблення симптомів у пацієнтів, що отримують нітрати і β-адреноблокатори (дигідропіридини), і у пацієнтів із протипоказаннями до β-адреноблокади (верапаміл або дилтіазем)	I	B	88
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані пацієнтам з вазоспастичною формою стенокардії	I	C	–
Внутрішньовенне лікування β-адреноблокаторами при надходженні в стаціонар може призначатися у гемодинамічно стабільних пацієнтів (ГЛШН <III клас за Killip) із гіпертензією або тахікардією	IIa	C	93
Ніфедипін, або інші дигідропіридини не рекомендуються, окрім випадків поєднання із β-адреноблокаторами	III	B	88

Примітка. ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність.

мента ST при використанні метопрололу спостерігали істотно вищий рівень розвитку кардіогенного шоку (5 проти 3,9 %, $P > 0,0001$) [93]. За даними метааналізу, який не враховував результати COMMIT, застосування β-адреноблокаторів знижує відносний ризик внутрішньогоспітальної летальності на 14 % [92].

Нітрати

Доцільність застосування нітратів, передусім при нестабільній стенокардії, заснована на патофізіологічних міркуваннях та клінічному досвіді. Рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, в яких була б доведена ефективність препаратів цього класу щодо зменшення ризику розвитку тяжких серцевих подій, не проводилося.

У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST внутрішньовенне введення нітратів більш ефективне, ніж сублінгвальне, щодо зменшення клінічних симптомів і змін на ЕКГ [96]. Дозу нітратів потрібно титрувати до зникнення симптомів (стенокардія і/або задишка) або до появи побічних ефектів (зокрема головного болю або гіпотензії). Тривалість терапії нітратами обмежується через розвиток толерантності. Нітрати протипоказані пацієнтам, що отримують інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл), у зв'язку з ризиком розвитку значної вазодилатації і критичним зниженням артеріального тиску.

Блокатори кальцієвих каналів

Механізм дії блокаторів кальцієвих каналів пов'язують у першу чергу з їх вазодилатуючою дією. Крім того, вони безпосередньо впливають на атріовентрикулярну провідність і ЧСС. Атріовентрикулярна блокада може бути викликана недигідропіридиновими антагоністами кальцію. Ніфедипін і амлодипін зумовлюють найбільш виражену дилатацію периферичних артерій, тоді як дилтіазем має найслабший вазодилатуючий ефект. Усі препарати цієї групи викликають подібну коронарну вазодилатацію, тому блокатори кальцієвих каналів переважно призначають при вазоспастичній стенокардії. Дилтіазем та верапаміл мають схожу ефективність щодо полегшення симптомів і еквівалентні β-адреноблокаторам [97, 98].

Вплив блокаторів кальцієвих каналів на прогноз у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST вивчали у невеликих рандомізованих дослідженнях. При застосуванні ніфедипіну, порівняно з метопрололом, у дослідженні HINT спостерігали тенденцію до підвищення частоти розвитку повторних інфарктів [88]. Дослідження DAVIT-I і DAVIT-II навпаки продемонстрували значне зниження частоти виникнення раптової смерті, повторних інфарктів і загальної смерті при використанні верапамілу. Найбільший ефект спостерігали у пацієнтів зі збереженою функцією ЛШ [99]. Схожі тенденції були відзначені і в дослідженнях з дилтіаземом [100].

Інші антиангінальні препарати

Івабрадин селективно інгібує Іf-канали синусового вузла серця і може використовуватися у пацієнтів з протипоказаннями до β-адреноблокаторів [102].

5.2. Антитромбоцитарні засоби

Антитромбоцитарну терапію потрібно розпочати якнайраніше після встановлення робочого діагнозу ГКС. Активацію тромбоцитів можна блокувати за допомогою трьох класів препаратів, у кожного з яких свій механізм дії.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) діє на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що блокує формування тромбоксану A_2 і викликає пригнічення функції тромбоцитів. Проте для ефективного попередження коронарних тромбозів необхідно заблокувати також інші шляхи агрегації тромбоцитів. Приєднання АДФ до рецепторів $P2Y_{12}$ тромбоцитів відіграє важливу роль в активації та агрегації тромбоцитів, тому інгібітори рецепторів $P2Y_{12}$ широко використовуються в лікуванні ГКС. Тієнопіридини (клопідогрель та прасугрель) є проліками, що активно трансформуються в молекули, які незворотно блокують рецептори $P2Y_{12}$. Представником нового класу антитромбоцитарних препаратів є тікагрелор. Цей препарат без біотрансформації зворотно зв'язується з рецептором $P2Y_{12}$, протидіючи його взаємодії з АДФ та активації тромбоцитів. Абсиксимаб, ептифібатид і тирофібан пригнічують фінальний етап у каскаді агрегації тромбоцитів за рахунок блокади ГП рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів.

5.2.1. Ацетилсаліцилова кислота

За результатами досліджень, що проводилися 30 років тому, призначення АСК зменшувало частоту виникнення повторного ІМ або смерті у пацієнтів із захворюванням, що тоді називалося нестабільною стенокардією [відношення шансів (ВШ) 0,47; ДІ 0,37–0,61; $P < 0,001$] [104–106]. Рекомендована навантажувальна доза АСК становить 150–300 мг [107] перорально. Альтернативний спосіб застосування – внутрішньовенне введення АСК – систематично не досліджували, і він не завжди доступний. Щоденний прийом препарату в дозі 75–100 мг не менш ефективний, ніж у високих дозах, але супроводжується меншим ризиком шлунково-кишкових розладів [108], які

можуть бути причиною відміни лікування приблизно в 1 % пацієнтів. Алергічні реакції на АСК (анафілактичний шок, висипання на шкірі та астматичні реакції) спостерігають рідко (<0,5 %).

Оскільки АСК є надійним інгібітором ЦОГ-1, немає потреби моніторувати його ефект. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), такі як ібупрофен, за рахунок конкурентної дії на ЦОГ-1, а також пригнічення ЦОГ-2 можуть викликати потенційний протромботичний ефект. Тому НПЗП можуть підвищувати ризик ішемічних ускладнень, і тому їх призначення слід уникати [109].

5.2.2. Інгібітори рецепторів $P2Y_{12}$

5.2.2.1. Клопідогрель

Огляд інгібіторів рецепторів $P2Y_{12}$ наведено у Таблиці 7.

У дослідженні CURE призначення клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг і з подальшим щоденним використанням у дозі 75 мг протягом 9–12 міс додатково до АСК приводило до зменшення ризику серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або інсульту порівняно з монотерапією АСК (відповідно 9,3 і 11,4 %; ВР 0,80; 95 % ДІ 0,72–0,90; $P < 0,001$) у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [110]. У цьому дослідженні зменшення ризику ІМ було суттєвим, а зменшення кількості серцево-судинних смертей та інсультів мало тенденцію до достовірності. Переваги такого лікування були виявлені в усіх підгрупах (особи похилого віку, із змінами сегмента ST, без підвищеного рівня серцевих біомаркерів, з ЧКВ або без нього, діабетики) впродовж перших 30 днів і протягом наступних 11 міс [111]. Після припинення прийому клопідогрелю, особливо у пацієнтів, які отримували медикаментозне лікування, може спостерігатися ефект відміни [112]. Проте лікування тривалістю понад 12 міс поки що недостатньо обґрунтоване.

При застосуванні клопідогрелю спостерігали підвищення частоти розвитку великих кровотеч (3,7 проти 2,7 %; ВР 1,38; 95 % ДІ 1,13–1,67; $P < 0,001$), але збільшення кількості фатальних і небезпечних для життя кровотеч було несуттєвим [110]. Загалом у пацієнтів з ГКС, у тому числі у хворих, яким проводили ревазуляризацію шляхом ЧКВ або АКШ, користь від лікування клопідогрелем була вищою, ніж ризик виникнення кровотечі.

У дослідженні CURRENT-OASIS клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг з наступним при-

Таблиця 7. Огляд досліджень інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

Дослідження	Вибірка	Порівняння	Первинна кінцева точка	Смертність	ІМ	Інсульт	Тромбоз стента ^a	Кровотечі
CURE (2001)	12 562 ГКС без елевації сегмента ST	Клопідогрель 75 мг (300 мг навантажувальна доза) із плацебо	СС смерть, ІМ, інсульт Клопідогрель – 9,3 % Плацебо – 11,4 % (P<0,001) ЗАР – 2,1 %; ЗВР – 20 %; NNT – 48	СС причини Клопідогрель – 5,1 % Плацебо – 5,5 % (P – незначуща)	Клопідогрель – 5,2 % Плацебо – 6,7 % (P не дано)	Клопідогрель – 1,2 % Плацебо – 1,4 % (P не дано)	Не дано	Великі кровотечі ^b Клопідогрель – 3,7 % Плацебо – 2,7 % (P=0,001) NNH – 100
PCI Cure (2001)	2658 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ	Як і CURE (після ЧКВ клопідогрель в обох групах протягом 1 міс)	СС смерть, ІМ, інсульт Клопідогрель – 4,5 % Плацебо – 6,4 % ЗАР – 1,9 %; ЗВР – 30 %; NNT 53	Клопідогрель – 2,4 % Плацебо – 2,3 % (P – незначуща)	Клопідогрель – 4,5 % Плацебо – 6,4 % (P не дано)	Не дано	Не дано	Великі кровотечі ^b Клопідогрель – 2,7 % Плацебо – 2,5 % (P=0,69)
TRITON (2007)	13 608 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ, – 74 % ІМ з елевацією сегмента ST – 26 %	Прасургель 10 мг (60 мг навантажувальна доза) із клопідогрелем 75 мг (300 навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт Прасургель – 9,9 % Клопідогрель – 12,1 % (P<0,001) ЗАР – 2,2 %; ЗВР – 27 %; NNT – 45	СС причини Прасургель – 2,1 % Клопідогрель – 2,4 % (P=0,31) Будь-які випадки Прасургель – 3,0 % Клопідогрель – 3,2 % (P=0,64)	Прасургель – 7,3 % Клопідогрель – 9,5 % (P<0,001)	Прасургель – 1,0 % Клопідогрель – 1,0 % (P=0,93)	Прасургель – 1,1 % Клопідогрель – 2,4 % (P<0,001)	Великі кровотечі, не пов'язані з АКШ ^c Прасургель – 2,4 % Клопідогрель – 1,8 % (P=0,03) NNH – 167 Великі кровотечі, пов'язані з АКШ: Прасургель – 13,4 % Клопідогрель – 3,2 % (P<0,001) NNH10 (АКШ)
PLATO (2009)	18 624 ГКС без елевації сегмента ST; 59 % ІМ з елевацією сегмента ST; 38 % (інвазивні та неінвазивні)	Тікагрелор 90 мг д.н.д. (180 мг навантажувальна доза) із клопідогрелем 75 мг (300–600 мг навантажувальна доза)	Смерть від судинних причин, ІМ, інсульт Тікагрелор – 9,8 % Клопідогрель – 11,7 % (P<0,001) ЗАР – 1,9 %, ЗВР – 16 % NNT – 53	Судинні причини Тікагрелор – 4,0 % Клопідогрель – 5,1 % (P=0,001) Довільні причини Тікагрелор – 4,5 % Клопідогрель – 5,9 % (P<0,001)	Тікагрелор – 5,8 % Клопідогрель – 6,9 % (P=0,005)	Тікагрелор – 1,5 % Клопідогрель – 1,3 % (P=0,22)	Див. нижче	Великі кровотечі ^e : Тікагрелор – 11,6 % Клопідогрель – 11,2 % (P=0,43) NNH: н/д Кровотечі, не пов'язані з АКШ: Тікагрелор – 4,5 % Клопідогрель – 3,8 % (P=0,03) NNH – 143 (не підлягають АКШ)
PLATO Планова інвазивна стратегія (2010)	13 408 (інвазивна стратегія) ГКС без елевації сегмента ST – 50,9 % ІМ з елевацією сегмента ST – 49,1 %	Як і в PLATO	Смерть від судинних причин, ІМ, інсульт: Тікагрелор – 9,0 % Клопідогрель – 4,3 % (P=0,0025) ЗАР – 1,7 % ЗВР – 16 %; NNT – 59	СС смерть: Тікагрелор – 3,4 % Клопідогрель – 4,3 % (P=0,025) Довільні причини Тікагрелор – 3,9 % Клопідогрель – 5,0 % (P=0,010)	Тікагрелор – 5,3 % Клопідогрель – 6,6 % (P=0,0023)	Тікагрелор – 1,2 % Клопідогрель – 1,1 % (P=0,65)	Тікагрелор – 2,2 % Клопідогрель – 3,0 % (P=0,014)	Великі кровотечі ^e : Тікагрелор – 11,6 % Клопідогрель – 11,5 % NNH н/д
CURRENT OASIS 7 (2010)	25 086 (інвазивна стратегія)	Клопідогрель подвійна доза (600 мг навантажувальна доза, 150 мг дні 2–7-й, далі 75 мг) із стандартною дозою 75 мг (150 мг навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30 днів): Подвійна – 4,2 % Стандартна – 4,4 % (P=0,30)	СС смерть: Подвійна – 2,1 % Стандартна – 4,4 % Довільні причини: Подвійна – 2,3 % Стандартна – 2,4 %	Подвійна – 1,9 % Стандартна – 2,2 % (P=0,09)	Подвійна – 0,5 % Стандартна – 0,5 % (P=0,95)	Н/д	Великі кровотечі ^e : Подвійна – 2,5 % Стандартна – 2,0 % NNH – 200
CURRENT ЧКВ (2010)	17263, що підлягають ЧКВ, 95 % стентів ГКС без елевації сегмента ST – 63 % ІМ з елевацією сегмента ST – 37 %	Як і в CURRENT	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30 днів): Подвійна – 3,9 % Стандартна – 4,5 % (P=0,039) ЗАР – 0,6 % ЗВР – 14 %; NNT – 167	СС смерть: Подвійна – 1,9 % Стандартна – 1,9 % Довільні причини: Подвійна – 1,9 % Стандартна – 2,1 %	Подвійна – 2,0 % Стандартна – 2,6 % (P=0,018)	Подвійна – 0,4 % Стандартна – 0,4 % (P=0,56)	Абсолютні дані н/д (31 % ЗВР при подвійній дозі порівняно із стандартною)	Великі кровотечі ^e : Подвійна 1,6 % Стандартна 1,1 % (P=0,009) NNH – 200

^a ARC можливий або визначений; ^b визначення CURE; ^c стосується всього спостереження (не лише 30-денного терміну, як первинної кінцевої точки); ^d критерій TIMI; ^e критерій PLATO; ^f включається лише подвійна сітка компонента дослідження (тобто висока порівняно із низькими дозами клопідогрелю); ^g критерій CURRENT; ARC – Academic Research Consortium; ЗАР – зниження абсолютного ризику; ЗВР – зниження відносного ризику; д.н.д. – дані на день; СС – серцево-судинний; н/д – недоступно; NNH – кількість хворих, яких потрібно пролікувати, щоб запобігти 1 випадку смерті / ІМ; NNT – кількість хворих, яких потрібно пролікувати, щоб запобігти 1 випадку реваскуляризації судин.

значенням 150 мг щоденно у перші 7 днів і 75 мг щоденно впродовж наступного лікування порівнювали із звичайними дозами у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST. Всім хворим у дослідженні якомога раніше, але не пізніше 72 год після рандомізації, планували проведення коронарної ангіографії з наступним ЧКВ. Аналіз первинної комбінованої кінцевої точки (серцева смерть, ІМ або інсульт) не виявив достовірних переваг підвищених доз клопідогрелю протягом 30 діб спостереження [відповідно 4,2 і 4,4 %; відношення ризиків (BP) 0,94; 0,83–1,06; P=0,30]. Втім підвищення дози клопідогрелю призвело до збільшення частоти виникнення великих кровотеч за критеріями CURRENT (2,5 проти 2,0 %; BP 1,24; 1,05–1,46; P=0,01), критеріями TIMI (1,7 проти 1,3 %; BP 1,26; 1,03–1,54; P=0,03), а також потреб у переливанні крові (2,2 проти 1,7 %; BP 1,28; 1,07–1,54; P=0,01). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ (17 263 хворих), застосування підвищених доз клопідогрелю привело до зменшення розвитку первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинна смерть / ІМ / інсульт (3,9 проти 4,5 %; BP 0,86; 95 % ДІ 0,74–0,99; P=0,039), в основному за рахунок зменшення частоти ІМ (2,0 проти 2,6 %; BP 0,69; 95 % ДІ 0,56–0,87; P=0,001), а також до зменшення загальної кількості тромбозів стентів (BP 0,69; 95 % ДІ 0,56–0,87; P=0,001). Ефективність збільшення дози клопідогрелю у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST не відрізнялася [108].

Фармакодинаміка клопідогрелю зумовлена низкою факторів, включаючи генетичні поліморфізми. Перетворення клопідогрелю в активний метаболіт відбувається в печінці у два етапи і залежить від активності ізоферментів цитохрому P450 (CYP) – CYP3A4 і CYP2C19. Крім того, абсорбція клопідогрелю (і прасугрелю) регулюється P-глікопротеїном, який кодується геном ABCB1. Як результат, ефективність формування активного метаболіту клопідогрелю є індивідуальною і, окрім інших факторів (вік, діабет, ниркова функція), на неї впливають генетичний поліморфізм, що визначає функцію P-глікопротеїнів та CYP2C19 [118]. Поки що генетичні проби не стали щоденними у клінічній практиці, тому багато зусиль докладають, щоб виявити пацієнтів, нечутливих до клопідогрелю, шляхом аналізу функції тромбоцитів *ex vivo* [12]. Показано, що високі рівні реактивності тромбоцитів після засто-

сування клопідогрелю пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу стента або іншими випадками ішемії [122, 123]. Проте клінічна роль аналізу функції тромбоцитів залишається нез'ясованою. Тому клінічне застосування тестів для визначення функції тромбоцитів у пацієнтів, що приймають клопідогрель, при ГКС не рекомендується.

Інгібітори протонної помпи, що пригнічують CYP2C19 (наприклад омепразол) зменшують антитромбоцитарний ефект клопідогрелю *ex vivo*, але наразі відсутні клінічні дані щодо збільшення ішемічних подій при одночасному прийомі цих двох препаратів [125, 126]. У той же час призначення омепразолу суттєво зменшувало частоту виявлення шлунково-кишкових розладів (у тому числі кровотеч) на фоні терапії клопідогрелем. Сильні інгібітори (наприклад кетоконазол) або активатори (наприклад рифампіцин) CYP3A4 можуть суттєво зменшити або збільшити ефективність клопідогрелю, але вони рідко використовуються у лікуванні пацієнтів з ГКС.

Побічні ефекти клопідогрелю

Окрім кровотеч та висипання, можливими побічними ефектами клопідогрелю є шлунково-кишкові розлади (діарея, дискомфорт у животі). Тромбоцитопенічну пурпуру та патологічні зміни у показниках крові спостерігають рідко.

5.2.2.2. Прасугрель

Формування активного метаболіту прасугрелю також відбувається у два етапи: перший етап потребує лише естераз плазми крові; другий – відбувається в печінці [119]. Прасугрель продукує більш швидке та стійке гальмування тромбоцитів порівняно із клопідогрелем [128]. На дію прасугрелю суттєво не впливають інгібітори цитохрому P450 або поліморфізм генів CYP2C19 та ABCB1 [129].

У дослідженні TRITON-TIMI 38 порівнювали ефективність прасугрелю у навантажувальній дозі 60 мг з його подальшою щоденною дозою 10 мг та клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг та подальшою щоденною дозою 75 мг у хворих ГКС, яким проводили ЧКВ [130]. Пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що перебували на медикаментозному лікуванні, не включали у дослідження. У підгрупі хворих з ГКС без елевації сегмента ST (10 074 пацієнти) виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) зафіксували у 11,2 % пацієнтів, які отримували

клопідогрель, і у 9,3 % пацієнтів, які отримували прасугрель (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,73–0,93; $P=0,002$), переважно за рахунок значного зниження ризику розвитку ІМ (з 9,2 до 7,1 %; ЗВР 23,9 %; 95 % ДІ 12,7–33,7; $P<0,001$) [130]. Кількість випадків виникнення нефатальних інсультів і серцево-судинної смерті у пацієнтів не відрізнялися. При терапії прасугрелем ризик тромбозів стентів у загальній групі хворих з ГКС значно зменшився. При застосуванні прасугрелю спостерігали значне збільшення частоти розвитку великих (за ТІМІ) кровотеч, не пов'язаних з АКШ (2,4 проти 1,8 %; ВР 1,32; 95 % ДІ 1,03–1,68; $P=0,03$), в основному за рахунок значного збільшення спонтанних кровотеч (1,6 проти 1,1 %; ВР 1,51; 95 % ДІ 1,09–2,08, $P=0,01$); збільшення небезпечних для життя (1,4 і 0,9 %; ВР 1,52; 95 % ДІ 1,08–2,13; $P=0,01$) і фатальних кровотеч (0,4 і 0,1 %; ВР 4,19; 95 % ДІ 1,58–11,11; $P=0,002$).

У дослідженні TRILOGY ACS 7243 хворих з ГКС без елевації сегмента ST, віком менше 75 років, яким не планували проведення ЧКВ, були рандомізовані на додатковий (до АСК) прийом прасугрелю 10 мг/добу (5 мг при масі тіла менше ніж 60 кг) або клопідогрелю 75 мг/добу. Через 17 міс (середній термін спостереження) первинна комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт) була зареєстрована у 13,9 % хворих з групи прасугрелю та 16,0 % хворих з групи клопідогрелю (ВР 0,91; $P=0,21$). У цьому дослідженні серед хворих віком <75 років не виявлено відмінностей у частоті розвитку великих (за ТІМІ) не пов'язаних з АКШ кровотеч між двома групами – відповідно 2,1 % в групі прасугрелю та 1,5 % в групі клопідогрелю (ВР 1,31; 95 % ДІ 0,81–2,11; $P=0,27$). Однак кількість великих та малих кровотеч (за ТІМІ) була значно більшою в групі прасугрелю (відповідно 3,3 проти 2,1 %; ВР 1,54; 95 % ДІ 1,06–2,23; $P=0,02$). Таким чином, у хворих з ГКС без елевації ST, у яких обрана медикаментозна тактика лікування, прасугрель не має додаткових переваг перед клопідогрелем щодо попередження ішемічних подій.

Побічні ефекти прасугрелю

За результатами дослідження TRITON частота виявлення інших побічних ефектів прасугрелю і клопідогрелю була однаковою. В обох групах з однаковою частотою відзначали тромбоцитопенію (0,3 %), однак нейтропенію частіше виявляли при застосуванні клопідогрелю (відповідно 0,1 і 0,2 %; $P=0,02$).

Таблиця 8. Порівняння інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

	Клопідогрель	Прасугрель	Тікагрелор
Клас	Тієнопіридини	Тієнопіридини	Тріазолопиримідин
Зворотність дії	Незворотний	Незворотний	Зворотний
Активация	Проліки, обмежені метаболізмом	Проліки, обмежені метаболізмом	Активний препарат
Поява ефекту ¹	2–4 год	30 хв	30 хв
Тривалість ефекту	3–10 днів	5–10 днів	3–4 дні
Припинення перед великою операцією	5 днів	7 днів	5 днів

¹ 50 % інгібування агрегації тромбоцитів.

5.2.2.3 Тікагрелор

Тікагрелор належить до нового хімічного класу речовин, циклопентилтріазолопиримідинів. Він є пероральним зворотним інгібітором рецепторів P2Y₁₂ тромбоцитів з періодом напіввиведення у плазмі крові ~12 год. Вміст тікагрелору (і меншою мірою його активного метаболіту) у плазмі крові визначає рівень блокування рецепторів P2Y₁₂. Тікагрелор діє швидше і має більш стійкий ефект, при цьому функція тромбоцитів відновлюється швидше, ніж при застосуванні клопідогрелю (Таблиця 8) [131]. Тікагрелор підвищує рівень ліків, що метаболізуються через CYP3A, наприклад симвастатину, у той час як інгібітори CYP3A, такі як дилтіазем, підвищують його концентрацію і тривалість дії.

У дослідженні PLATO пацієнти з помірним або високим ризиком ГКС без елевації сегмента ST (із запланованим медикаментозним або інвазивним втручанням) або ІМ з елевацією сегмента ST із запланованим первинним ЧКВ були рандомізовані і розподілені на групи, що отримували клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім у дозі 75 мг щоденно), або тікагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім у дозі 90 мг двічі на день) [132]. Пацієнти, яким планували проведення ЧКВ, залежно від призначеного лікування отримували додатково 300 мг клопідогрелю (сумарна навантажувальна доза 600 мг) або 90 мг тікагрелору, якщо пройшло >24 год після початкової навантажувальної дози. Лікування тривало до 12 місяців (мінімальний термін лікування – 6 місяців і середня тривалість призначення препарату – 9 місяців) [132]. ІМ без

елевації сегмента ST або нестабільну стенокардію діагностували у 11 067 пацієнтів. У загальній групі хворих частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІМ або інсульт) становила 11,7 % у групі клопідогрелю і 9,8 % у групі тікагрелору (BP 0,84; 95 % ДІ 0,77–0,92; $P < 0,001$). При цьому рівень смерті від судинних причин при застосуванні тікагрелору зменшився з 5,4 до 4,0 % (BP 0,79; 95 % ДІ 0,69–0,91; $P = 0,001$), розвиток ІМ – з 6,9 до 5,8 % (BP 0,84; 95 % ДІ 0,75–0,95; $P = 0,005$), однак суттєвих змін щодо частоти розвитку інсульту між групами не спостерігали (1,3 проти 1,5 %; $P = 0,22$). Частота тромбозу стентів зменшилася з 1,9 до 1,3 % ($P < 0,01$), а загальна смертність – з 5,9 до 4,5 % ($P < 0,001$). Частота розвитку великих кровотеч за критеріями PLATO у групах клопідогрелю і тікагрелору не відрізнялася (відповідно 11,2 та 11,6 %, $P = 0,43$). Частота розвитку великих кровотеч, не пов'язаних з АКШ, в групі клопідогрелю становила 3,8 %, у групі тікагрелору – 4,5 % (BP 1,19; 95 % ДІ 1,02–1,38; $P = 0,03$), натомість, частота розвитку великих кровотеч, пов'язаних з АКШ, була однаковою в обох групах (відповідно 7,9 та 7,4 %, $P = 0,32$). Кількість невеликих кровотеч при застосуванні тікагрелору була вищою порівняно з клопідогрелем. Групи не відрізнялися за кількістю фатальних кровотеч (0,3 % в обох групах). Терапія тікагрелором мала найбільшу ефективність у хворих з позитивним першим тестом на тропонін (10,3 проти 12,3 %; BP 0,85; 95 % ДІ 0,77–0,94) та у пацієнтів з діагнозом ІМ без елевації сегмента ST (11,4 проти 13,9 %; BP 0,83; 95 % ДІ 0,73–0,94). У той же час у хворих з негативним початковим тестом на тропоніни та з діагнозом нестабільної стенокардії додаткових переваг виявлено не було. При використанні тікагрелору зменшення кількості тромбозів стентів відзначали вже на ранніх етапах лікування [133], проте ефект щодо попередження ІМ та смерті поступово збільшувався протягом 12 місяців лікування [132].

Побічні ефекти тікагрелору

Крім підвищення частоти розвитку малих або великих кровотеч, не пов'язаних з АКШ, побічними ефектами тікагрелору є задишка, збільшення частоти пауз у серцевих скороченнях і безсимптомне збільшення вмісту сечової кислоти [132, 135, 136]. Задишку, що виникає на фоні лікування тікагрелором, відзначають найчастіше (до 15 %)

впродовж першого тижня лікування, вона може бути постійною або минущою аж до припинення лікування, проте лише зрідка є причиною припинення лікування [132, 137]. Задишка не пов'язана із погіршенням серцевої чи легеневої функції [137]. Шлуночкові паузи, що реєструють на фоні прийому тікагрелору, в основному складаються з нічних синоатріальних блокад. Пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла чи атріовентрикулярною блокадою 2-го або 3-го ступенів призначають тікагрелор з обережністю, якщо не встановлений кардіостимулятор. Механізм виникнення задишки та шлуночкових пауз досі не з'ясований [137]. Прийом тікагрелору супроводжувався деяким підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, але цей ефект нівелювався через місяць після припинення лікування [132]. Частота розвитку шлуноково-кишкових розладів і висипань була однаковою при використанні тікагрелору і клопідогрелю [136].

5.2.2.4. Припинення прийому інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів перед хірургічним втручанням

Призначати подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST необхідно якнайшвидше, оскільки можлива користь від такого лікування перевищує ризику. Переваги клопідогрелю над плацебо щодо зниження ризиків розвитку ішемічних випадків у дослідженні CURE спостерігали переважно при його застосуванні перед проведенням АКШ (BP 0,82; 95 % ДІ 0,58–1,16), ніж після нього (BP 0,97; 95 % ДІ 0,75–1,26). Частота розвитку тяжких кровотеч була вищою на тлі прийому клопідогрелю (BP 1,27; 95 % ДІ 0,96–1,69), але з'ясувалося, що їх імовірність різко зменшується, якщо клопідогрель відміняли за 5 днів до проведення АКШ. Подальші оглядові дослідження показали, що у хворих, які продовжували отримувати клопідогрель протягом 5 днів перед АКШ, збільшувалася кількість випадків потреби в переливанні крові та повторних операцій, але не смертельних випадків [138–140]. У дослідженні ACUITY АКШ було проведено 1539 пацієнтам, з них 50,9 % хворих перед операцією отримували клопідогрель. У пацієнтів, які отримували клопідогрель перед АКШ, період госпіталізації тривав довше, ніж у хворих, що не приймали клопідогрель (відповідно 12,0 та 8,9 дня; $P = 0,0001$), проте кількість випадків розвитку ішемії (смерть, ІМ або позапланова реваскуляризація) протягом 30 діб була значно

меншою (12,7 проти 17,3 %; $P < 0,01$). Частота розвитку великих кровотеч, як зумовлених втручанням (50,3 проти 50,9 %; $P = 0,83$), так і не пов'язаних з АКШ (3,4 проти 3,2 %; $P = 0,87$), суттєво не відрізнялася. Використання клопідогрелю перед операцією є незалежним предиктором зменшення кількості випадків ішемії, а не підвищення рівня кровотеч [141].

Незалежними факторами ризику розвитку кровотеч (повторна операція з приводу кровотечі, переливання еритроцитів, зниження гематокриту більше ніж на 15 %) у пацієнтів з плановим або позаплановим АКШ були також базовий рівень гематокриту ($P < 0,0001$); використання апарата штучного кровообігу ($P < 0,0001$), досвід хірурга, який виконує АКШ ($P = 0,02$); жіноча стать ($P < 0,0001$); зниження кліренсу креатиніну ($P = 0,0002$); наявність стенокардії ($P = 0,0003$), використання блокаторів ГП IIb/IIIa рецепторів перед АКШ ($P = 0,0004$), а також кількість уражених судин ($P = 0,002$) [142]. Якщо враховувати вищевказані фактори, використання клопідогрелю протягом 5 днів перед АКШ не асоціювалося з підвищенням ризику виникнення кровотечі (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,52–2,10; $P = 0,45$). Тому у пацієнтів з групи високого ризику (наприклад, активна ішемія міокарда за наявності ураження стовбура лівої коронарної артерії або кількох коронарних артерій у проксимальних відділах) не рекомендують припинити терапію клопідогрелем. У таких пацієнтів АКШ необхідно проводити на тлі прийому препарату та вжити заходи для зменшення кровотечі [143]. Тільки у пацієнтів з дуже високим ризиком виникнення кровотечі, зокрема при повторному коронарному шунтуванні або складному АКШ з операцією на клапані, можливо, доцільно відмінити клопідогрель за 3–5 діб до операції, навіть за умов активної ішемії, та переглянути стратегію медикаментозного лікування (див. нижче).

У дослідженні PLATO лікування клопідогрелем рекомендували відмінити за 5 днів, а тікагрелором – за 1–3 дні до АКШ. Так, у хворих, які отримували клопідогрель або тікагрелор протягом 7 днів перед АКШ, кількість великих кровотеч і переливань крові не відрізнялися [134]. Хоча кількість нефатальних ІМ та інсультів в обох групах також суттєво не відрізнялися, летальність у групі тікагрелору зменшилася більше ніж удвічі (4,7 проти 9,7 %; ВР 0,49; 95 % ДІ 0,32–0,77; $P < 0,01$), причому суттєво за рахунок зменшення ризику смерті протягом короткого періоду після АКШ. У

цьому дослідженні 36 % пацієнтів з кожної групи відновили прийом тікагрелору або клопідогрелю протягом 7 днів після операції, 26–27 % – більше ніж через 7 днів, 37–38 % – не відновлювали прийом препаратів [134]. Оптимальний термін відновлення прийому блокаторів рецепторів P2Y₁₂ після операції АКШ залишається невизначеним.

5.2.2.5. Припинення подвійної антитромбоцитарної терапії

Відміна антитромбоцитарних засобів може призвести до зростання кількості повторних серцево-судинних подій [112, 144]. При перериванні ПАТТ невдовзі після імплантації стента збільшується ризик підгострого тромбозу стента, що має особливо несприятливий прогноз, при цьому летальність протягом 1 місяця, за даними різних авторів, становить 15–45 %. Переривання ПАТТ може бути виправданим у разі невідкладного оперативного втручання більш ніж через 1 місяць після розвитку ГКС у пацієнтів без встановленого елютинг-стента.

Якщо ПАТТ необхідно відмінити, наприклад, у разі термінової операції (зокрема нейрохірургічної) або великої кровотечі, яку не можна контролювати локальними заходами, може бути запропонована альтернативна терапія – у першу чергу низькомолекулярними гепаринами (НМГ), ефективність яких, однак, досі не доведена [145].

Терапію інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ потрібно припинити за 7 днів до оперативного втручання незалежно від препарату. Втім тактика ведення пацієнтів, які приймають ПАТТ, при необхідності хірургічного втручання залежить від ступеня терміновості, а також від ризику розвитку тромбозу або кровотечі в окремого пацієнта. Більшість хірургічних процедур можуть проводитися без відміни ПАТТ, або при застосуванні тільки АСК, враховуючи ризик кровотеч. Щоб визначити ризики для пацієнта і обрати кращу стратегію, необхідні консультації різних спеціалістів – кардіолога, анестезіолога, гематолога та хірурга.

5.2.3. Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів

Для клінічного використання схвалено три інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa. Це внутрішньовенні препарати, що належать до різних класів: абсиксимаб є моноклональним антитілом;

Рекомендації щодо застосування пероральних антиагрегантів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
АСК використовують у всіх пацієнтів без протипоказань. Початкова навантажувальна доза – 150–300 мг, підтримувальна доза – 75–100 мг на день довгостроково незалежно від стратегії лікування	I	A	107, 108
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ (тікагрелор або клопідогрель) якнайшвидше мають додаватися до АСК щонайменше на 12 міс, якщо немає протипоказань, зокрема підвищеного ризику кровотечі	I	A	110, 130, 132
Інгібітори протонної помпи (бажано не омепразол) у поєднанні з ПАТТ рекомендуються у пацієнтів з анамнезом шлунково-кишкової кровотечі або виразкової хвороби, а також у пацієнтів з наявністю декількох інших факторів ризику (інфекція <i>Helicobacter pylori</i> , вік ≥65 років, одночасне використання антикоагулянтів або стероїдів)	I	A	125–127
Не рекомендовано відмінити прийом інгібіторів рецепторів P2Y ₁₂ протягом перших 12 міс після ГКС, окрім випадків, коли це клінічно виправдано	I	C	–
Тікагрелор рекомендується призначити пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST із помірним і високим ризиком ішемічних подій (наприклад підвищений рівень тропоніну) у навантажувальній дозі 180 мг, потім 90 мг двічі на день, незалежно від проведення інтервенційних втручань	I	B	132
Прасургрель (навантажувальна доза – 60 мг, щоденна – 10 мг) рекомендується для пацієнтів, які раніше не приймали інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ (особливо при діабеті), яким проводили ЧКВ, окрім пацієнтів з високим ризиком небезпечних для життя кровотеч або іншими протипоказаннями	I	B	130
Клопідогрель рекомендується у навантажувальній дозі – 300 мг, щоденній – 75 мг на добу протягом 12 міс (медикаментозне лікування)	I	A	110, 146, 147
Навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг (або 300 мг додатково під час ЧКВ, якщо пацієнт отримав початкову навантажувальну дозу 300 мг) рекомендується для пацієнтів, у яких запланована інвазивна стратегія та немає можливості приймати прасургрель або тікагрелор	I	B	108, 114, 115
Більш висока підтримувальна доза клопідогрелю 150 мг щоденно протягом перших 7 днів може бути розглянута у пацієнтів без підвищеного ризику кровотечі, яким проводили ЧКВ	IIa	B	108
Підвищення підтримувальної дози клопідогрелю на підставі тестування функції тромбоцитів у цілому не рекомендується, але може бути застосоване у певних випадках	IIb	B	124
Генотипування і/або визначення функції тромбоцитів може використовуватися у деяких випадках при використанні клопідогрелю	IIb	B	119, 121
У пацієнтів, що приймають інгібітори рецепторів P2Y ₁₂ та підлягають нетерміновому хірургічному втручанню (включаючи АКШ), слід відкласти операцію щонайменше на 5 днів після закінчення прийому клопідогрелю / тікагрелору і на 7 днів після припинення застосування прасургрелю, якщо це клінічно можливо і пацієнт не має високого ризику ішемічних подій	IIa	C	–
Прийом тікагрелору або клопідогрелю потрібно відновити після АКШ, як тільки це стане безпечним	IIa	B	134
Поєднання АСК і НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗП) не рекомендується	III	C	–

ептифібатид – циклічним пептидом; тирофібан – пептидоміметичною молекулою. Мета-аналіз, що охоплював 29 570 пацієнтів з ГКС, яким призначали медикаментозну терапію, а в подальшому планували проведення ЧКВ, показав зниження на 9 % відносного ризику смерті і нефатального ІМ при призначенні блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa (10,7 проти 11,5 %; P=0,02) [149]. Утім суттєві переваги цього лікування були відзначені тільки у пацієнтів, яким проводили ЧКВ (10,5 проти 13,6 %, або 0,74; 95 % ДІ 0,57–0,96; P=0,02), і були відсутні при медикаментозній тактиці лікування. Використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa було пов'язане зі збільшенням рівня великих кровотеч, але кількість внутрішньочерепних кровотеч зросла не суттєво. Біль-

шість досліджень з використанням препаратів цієї групи проводили за відсутності клопідогрелю або більш нових інгібіторів рецепторів P2Y₁₂.

Порівняння раннього рутинного до ангиографії та вибіркового (під час ЧКВ) призначення блокаторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa

У дослідженні ACUITY (9207 пацієнтів) використання вибіркової стратегії (тільки при ЧКВ) призначення блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa сприяло зниженню кількості великих кровотеч, не пов'язаних з АКШ (4,9 проти 6,1 %; BP 0,80; 95 % ДІ 0,67–0,95; P=0,009), без суттєвого збільшення кількості ішемічних подій (7,9 проти 7,1 %; BP 1,12; 95 % ДІ 0,97–1,29; P=0,13) протягом 30 днів порівняно з раннім рутинним (усім

хворим) призначенням цих препаратів. У дослідженні EARLY-ACS (9492 пацієнти) в умовах сучасної антитромботичної терапії також не виявили переваг раннього призначення ептифібатиду у хворих з ГКС, у яких була обрана інвазивна стратегія лікування, порівняно із тимчасово відкладеним (тільки у хворих з ЧКВ) введенням препарату. Рання рутинна терапія також супроводжувалася збільшенням кількості великих кровотеч.

Дані різних досліджень свідчать про більш високу кількість кровотеч при upstream-терапії блокаторами ГП рецепторів IIb/IIIa. Тому починати введення цих препаратів слід після проведення ангіографії. При проведенні ЧКВ на рішення щодо застосування цих препаратів мають впливати результати ангіографії (наявність тромбу і ураження судинного русла), підвищення рівня тропоніну, вік пацієнта, дані щодо попереднього лікування інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ та інші фактори, що впливають на ризик кровотечі [2, 152]. Upstream-терапію інгібіторами ГП IIb/IIIa рецепторів IIb/IIIa можна розглядати при наявності активної ішемії у пацієнтів з високим ризиком або при неможливості застосування ПАТТ. Пацієнти, що отримували початкове лікування ептифібатидом або тирофібаном перед ангіографією, мають приймати ті самі препарати під час ЧКВ і після нього.

Тромбоцитопенія

Частота розвитку гострої тромбоцитопенії у клінічних дослідженнях парентеральних інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa становила 0,5–5,6 % [153, 154], тобто спостерігалася на рівні, характерному для самостійного призначення нефракціонованого гепарину (НФГ). Відстрочена тромбоцитопенія виникає через 5–11 діб і (як і деякі випадки гострої тромбоцитопенії) має імунний характер [155]. Тяжка тромбоцитопенія при призначенні абсиксимабу спостерігалася майже вдвічі частіше, ніж при застосуванні плацебо. При використанні ептифібатиду ризик тромбоцитопенії значно менший – 0,2 % хворих [156], тирофібану – 0,5 % [157].

Порівняльна ефективність інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів

У дослідженні TARGET (дві третини пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [158]) абсиксимаб більш суттєво знижував ризик смерті, ІМ і невідкладної реваскуляризації, ніж тирофібан про-

тягом 30 днів. Утім ця різниця стала несуттєвою через 6 місяців спостереження [159]. Подальші дослідження, а також результати метааналізів показали, що більш високі дози тирофібану (25 мкг/кг болюсно з подальшою інфузією) мають такий самий ефект, що й абсиксимаб [160, 161]. Результатів порівняння з ептифібатидом немає.

Комбінація інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa з АСК та інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів

Даних про переваги додавання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa до комбінації АСК та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ у хворих з ГКС без елевації сегмента ST недостатньо. У дослідженні ISAR-REACT-2 (2022 пацієнти) при лікуванні абсиксимабом під час ЧКВ на тлі ПАТТ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST з високим ризиком значно зменшило кількість ішемічних (смерть, ІМ або термінова реваскуляризація) подій протягом 30 діб спостереження порівняно з плацебо (8,9 проти 11,9 %, ВР 0,75; 95 % ДІ 0,58–0,97, P=0,03). Зниження ризику при прийомі абсиксимабу було в основному за рахунок зменшення кількості випадків смерті або нефатального ІМ. Ефект був більш вираженим у певних, попередньо визначених підгрупах, зокрема тропонін-позитивних пацієнтів (13,1 проти 18,3 %; ВР 0,71; 95 % ДІ 0,54–0,95, P=0,02).

У дослідженнях TRITON і PLATO інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa отримували відповідно 55 і 27 % хворих. Пацієнти, що отримували інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa у дослідженні TRITON, мали вищий рівень великих та малих кровотеч за ТІМІ, не пов'язаних з АКШ, але використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa не впливало на відносний ризик кровотечі при вживанні прасугрелю порівняно з клопідогрелем (P=0,19) [162]. Під впливом прасугрелю зменшувався ризик смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем, як при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa (6,5 проти 8,5 %; ВР 0,76; 95 % ДІ 0,64–0,90), так і без них (4,8 % проти 6,1 %; ВР 0,78; 95 % ДІ 0,63–0,97). У дослідженні PLATO тікагрелор також зменшував ризик смерті, ІМ або інсульту у пацієнтів, що отримували (10,0 проти 11,1 %; ВР 0,90; 95 % ДІ 0,76–1,07), або не отримували (9,7 проти 11,9 %; ВР 0,82; 95 % ДІ від 0,74–0,92) інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa [132].

Загалом доцільно поєднувати інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa з АСК та інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента

Рекомендації щодо застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Рішення про поєднання пероральних антиагрегантів, інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa та антикоагулянтів має прийматися з урахуванням ризику ішемічних подій і кровотеч	I	C	–
На фоні ПАТТ додаткове введення інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa рекомендоване при проведенні ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком ішемічних подій (підвищені рівні тропоніну, видимі тромби) та низьким ризиком кровотеч	I	B	152, 161
Ептифібатид або тирофібан можна додавати до АСК перед ангіографією у пацієнтів з високим ризиком, якщо пацієнти до того не вживали інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	IIa	C	–
У пацієнтів з високим ризиком ептифібатид та тирофібан можуть використовуватися перед ранньою ангіографією додатково до ПААТ у разі наявності активної ішемії і низького ризику кровотеч	IIb	C	–
Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa не рекомендують перед ангіографією при інвазивній стратегії лікування	III	A	151, 170
Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa не рекомендують поєднувати з ПААТ у пацієнтів, що лікуються медикаментозно	III	A	150, 151

ST, що підлягають ЧКВ, з високим ризиком процедурного ІМ і за відсутності ризику кровотеч.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa і додаткова антикоагулянтна терапія

У більшості досліджень, які демонструють переваги інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, використовували антикоагулянти. Результати декількох досліджень за участю пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і оглядових досліджень показали, що НМГ, переважно еноксапарин, можна безпечно поєднувати з інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa без зменшення ефективності. У дослідженні OASIS-5 інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa поєднувалися з АСК, клопідогрелем і фондапаринуксом у 1308 пацієнтів або з еноксапарином у 1273 пацієнтів [164]. Загалом, випадків ускладнень у вигляді кровотеч було менше при застосуванні фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (див. розділ 5.3). У дослідженні ACUITY бівалірудин та НФГ / НМГ мали однакову ефективність і безпечність при поєднанні з АСК, клопідогрелем та інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa [165]. Кількість ішемічних подій при використанні комбінації бівалірудину та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa не відрізнялася від такої при самостійному введенні бівалірудину, втім застосування комбінації асоціювалося з вищою частотою розвитку великих кровотеч [166]. Тому така комбінація не рекомендується для широкого використання.

Дозування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa тромбоцитів

Використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa у реальній клінічній практиці оцінювалося за дани-

ми декількох реєстрів. При цьому спостерігали високу частоту великих кровотеч [167, 168]. Чинниками, що збільшували ризик кровотеч, були похилий вік, жіноча стать, ниркова недостатність, мала маса тіла, цукровий діабет і застійна серцева недостатність. Таким чином, частота кровотеч у клінічних дослідженнях не відображає ситуацію у реальному житті, коли у пацієнтів спостерігають збільшення кількості супутніх патологій.

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa та аортокоронарне шунтування

Необхідність проведення операції АКШ під час прийому інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa потребує відповідних заходів для забезпечення адекватного гемостазу та призупинення прийому цих препаратів до або, якщо не можливо, під час операції. Ептифібатид і тирофібан мають короткий період напівжиття (~2 год), тому функція тромбоцитів може відновитися до кінця операції АКШ. Відновлення агрегації тромбоцитів після припинення інфузії абсиксимабу триває близько 48 год. Введення свіжозамороженої плазми або криопреципітату самостійно або в комбінації з трансфузією тромбоцитів використовується для лікування геморагічних ускладнень [169].

5.3. Антикоагулянти

Антикоагулянти використовуються у лікуванні ГКС без елевації сегмента ST для інгібування синтезу і/або активності тромбіну, що приводить до зниження кількості тромботичних подій. Доведено, що поєднання антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії є більш ефективним,

ніж кожен з видів антитромботичної терапії окремо [171, 172, 262]. У хворих з ГКС без елевації сегмента ST досліджувалися або ще досліджуються такі антикоагулянти, що діють на різних рівнях каскаду коагуляції:

Непрямі інгібітори коагуляції (для їхньої повної дії потрібен антитромбін):

- Непрямі інгібітори тромбіну: НФГ, НМГ.
- Непрямі інгібітори фактора Ха: НМГ, фондапаринукс.

Прямі інгібітори коагуляції:

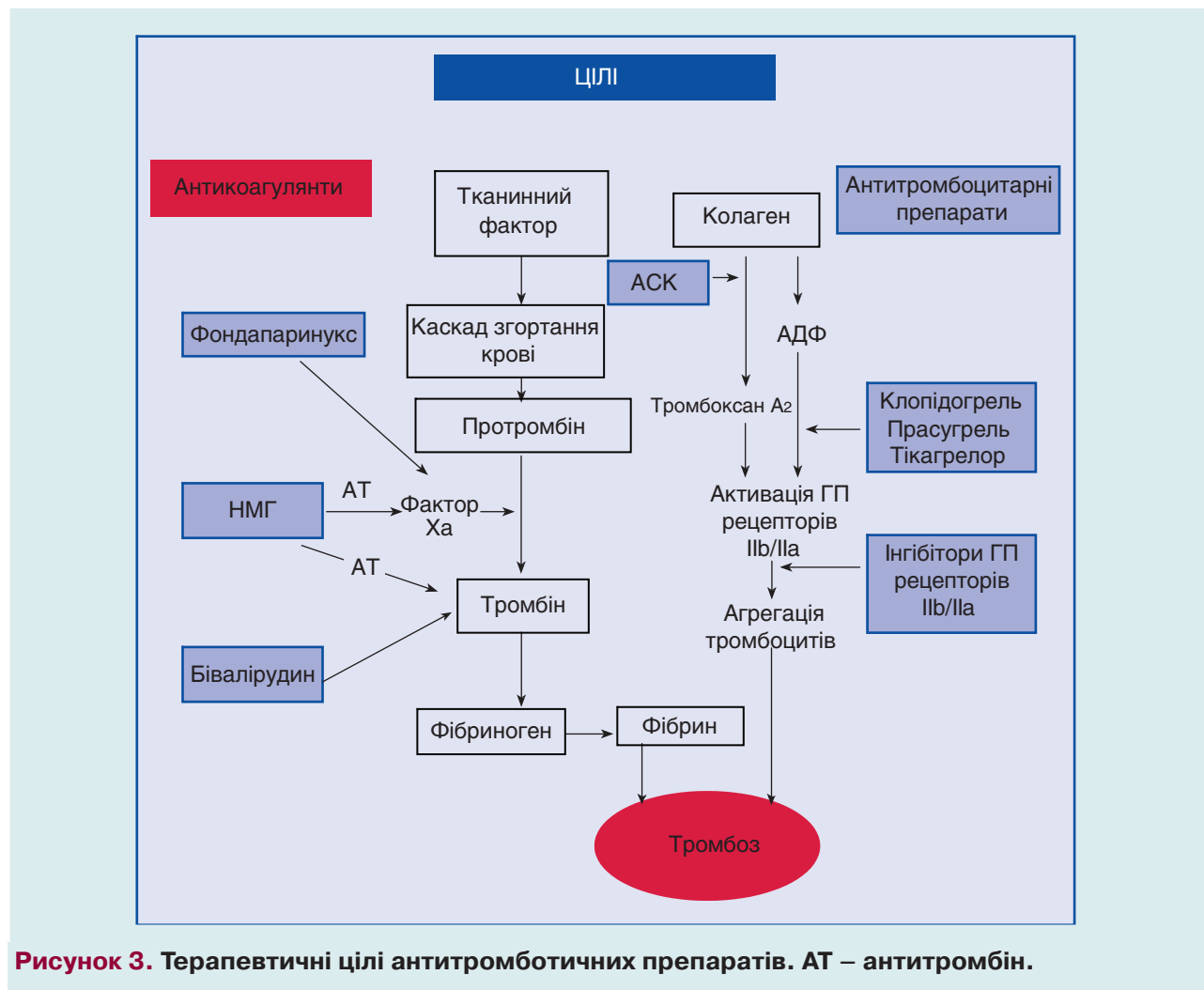
- Прямі інгібітори фактора Ха: апіксабан, ривароксабан, отаміксабан.
- Прямі інгібітори тромбіну: бівалірудин, дабігатран.

Огляд антикоагулянтів та їхній вплив на каскад коагуляції наведено на *Рисунку 3*.

5.3.1. Непрямі інгібітори каскаду коагуляції

5.3.1.1. Фондапаринукс

Парентеральним селективним інгібітором активованого фактора X (фактор Ха), доступним для клінічного використання, є синтетичний пентасахарид фондапаринукс. Він пригнічує фактор коагуляції Ха шляхом зворотного і нековалентного зв'язування з антитромбіном з високою афінністю. Він каталізує антитромбін-опосередковане інгібування фактора Ха, тим самим запобігаючи синтезу тромбіну. Фондапаринукс підвищує в 300 разів здатність антитромбіну блокувати фактор Ха. Блокування 1 молекули фактора Ха запобігає синтезу 1000 молекул тромбіну. Фондапаринукс має 100 % біодоступність при підшкірному введенні, з періодом напіввиведення



17 годин, і тому його можна приймати лише раз на добу. Виводиться, в основному, через нирки, протипоказаний при кліренсі креатиніну <20 мл/хв. Фондапаринукс нечутливий до інактивації тромбоцитарними гепарин-нейтралізуючими білками. При використанні цього препарату не спостерігалися випадки гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ). Таким чином, кількість тромбоцитів контролювати не обов'язково. Підбір дози та контроль анти-Ха-активності також не потрібні. Фондапаринукс не має значного впливу на звичайні показники антикоагулянтної активності, такі як активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ), рівні протромбіну і тромбіну.

При ГКС рекомендують приймати щоденну фіксовану дозу 2,5 мг фондапаринуксу. Така доза була визначена на основі результатів дослідження PENTUA, а потім випробувана у двох дослідженнях III фази – OASIS-5 і OASIS-6 [173–175]. Фондапаринукс внутрішньовенно в дозах 2,5 або 5 мг також вивчали при проведенні термінового або планового ЧКВ. Суттєвої різниці в ефективності і безпечності між двома дозами фондапаринуксу, а також між кожною з доз фондапаринуксу і НФГ не спостерігали [176]. Втім тромботичні оклюзії коронарної артерії і утворення тромбів під час ангиографії при застосуванні фондапаринуксу спостерігали частіше, ніж при прийомі НФГ (відповідно 2,5 і 5,1 % для дози фондапаринуксу 2,5 мг та 0 і 4,3 % для дози фондапаринуксу 5,0 мг, у контрольній групі НФГ – 0,9 і 0,9 %) [176].

У дослідженні OASIS-5 20 078 пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST були рандомізовані для отримання 2,5 мг фондапаринуксу підшкірно один раз на день або еноксапарину 1 мг/кг підшкірно двічі на день протягом максимум 8 днів (в середньому відповідно 5,2 та 5,4 дня) [175]. Первинної кінцевої точки – смерть, ІМ, рефрактерна ішемія – протягом 9 днів досягли 5,7 % хворих, які отримували еноксапарин, і 5,8 % хворих, які отримували фондапаринукс (ВР 1,01; 95 % ДІ 0,90–1,13). Однак частота розвитку великих кровотеч під впливом фондапаринуксу була удвічі меншою (2,2 %), ніж при застосуванні еноксапарину (4,1 %) (ВР 0,52; 95 % ДІ 0,44–0,61; $P<0,001$). Великі кровотечі виявилися незалежним предиктором довгострокової смертності, що суттєво зменшилася при застосуванні фондапаринуксу через 30 днів (2,9 проти 3,5 %; ВР 0,83; 95 % ДІ 0,71–0,97; $P=0,02$) і через 6 місяців

(5,8 проти 6,5 %; ВР 0,89; 95 % ДІ 0,80–1,00; $P=0,05$). Через 6 місяців частота виникнення комбінованої кінцевої точки – смерть, ІМ або інсульт – була значно нижчою при лікуванні фондапаринуксом порівняно з еноксапарином (11,3 проти 12,5 %; ВР 0,89; 95 % ДІ 0,82–0,97; $P=0,007$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ, спостерігали значно нижчий рівень великих кровотеч (включаючи кровотечі з місця доступу) протягом 9 днів у групі фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (2,4 проти 5,1 %; ВР 0,46; 95 % ДІ 0,35–0,61; $P<0,001$). Тромбоз катетера спостерігали частіше при застосуванні фондапаринуксу (0,9 %), ніж еноксапарину (0,4 %), але йому запобігали шляхом введення емпірично визначеного болюсу НФГ під час ЧКВ.

Було запропоновано механічне пояснення різниці між дією фондапаринуксу та еноксапарину [177]. Фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на день має на ~50 % нижчий антикоагулянтний ефект порівняно з еноксапарином у стандартній дозі за оцінкою анти-Ха-активності. Це свідчить про те, що нижчого рівня антикоагуляції достатньо для запобігання подальших ішемічних подій протягом гострої фази ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів, які отримують повну антиагрегантну терапію, що включає АСК і клопідогрель, а також у деяких випадках інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa [175]. Такий низький рівень антикоагуляції пояснює значне зниження ризику кровотечі. Проте настільки низький рівень антикоагуляції недостатній для запобігання тромбозу катетера впродовж ЧКВ у високотромбогенному середовищі та вимагає введення додаткового болюсу НФГ під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися спочатку фондапаринуксом.

У дослідженні FUTURA/OASIS-8 вивчали оптимальну дозу НФГ у вигляді болюсу під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися фондапаринуксом [178]. У цьому дослідженні 2026 пацієнтів, які лікувалися фондапаринуксом, отримували низьку (50 МО/кг) або стандартну дозу (85 або 60 Од/кг у випадку використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa) НФГ внутрішньовенно болюсно під час ЧКВ. ЧКВ проводилося протягом 4 год від останнього введення фондапаринуксу. За даними цього дослідження всім пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, які отримували фондапаринукс, під час проведення ЧКВ з метою більшої клінічної користі і зниження ризику тромбозу катетера рекомендовано введення НФГ у стандартній дозі.

5.3.1.2. Низькомолекулярні гепарини

НМГ – клас гепаринпохідних сполук з молекулярною масою, що варіюється від 2000 до 10 000 Да. Вони мають збалансовану анти-Ха- і анти-IIa-активність, що залежить від молекулярної маси молекули, із більшою анти-IIa-активністю при зростанні молекулярної маси. НМГ мають різні фармакокінетичні властивості та антикоагуляційну активність, і тому не можуть бути клінічно взаємозамінними. НМГ мають декілька переваг перед НФГ (майже повністю абсорбуються після введення підшкірно, менше зв'язуються з білками плазми крові, меншою мірою активують тромбоцити), і тому характеризуються більш тісною залежністю доза – ефект [171]. При використанні НМГ спостерігають менший ризик ГІТ порівняно з НФГ. НМГ принаймні частково виводяться через нирки. При порушенні функції нирок виникає ризик накопичення препарату та розвитку кровотечі. Тому більшість НМГ протипоказані при нирковій недостатності з кліренсом креатиніну <30 мл/хв. Утім таким хворим можна призначати еноксапарин в адаптованій дозі (1 мг/кг один раз на добу, замість двох).

Дози НМГ, що використовуються при ГКС без елевації сегмента ST, визначаються залежно від маси тіла і, як правило, вводяться підшкірно двічі на день, хоча для пацієнтів з високим ризиком можливе введення початкового болюсу внутрішньовенно [179–182]. При дозах, що використовуються у клінічній практиці, контролювати анти-Ха-активність не обов'язково, окрім випадків, коли пацієнт має ниркову недостатність або ожиріння. Оптимальний рівень анти-Ха-активності, якого потрібно досягти при лікуванні пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, недостатньо вивчений. У пацієнтів, що лікувалися від венозної тромбоемболії, терапевтичний проміжок становив 0,6–1,0 МО/мл, без чіткого взаємозв'язку між анти-Ха-активністю і клінічним результатом. Однак при анти-Ха-активності більше 1,0 МО/мл ризик кровотечі збільшується [183]. При ГКС без елевації сегмента ST еноксапарин досліджували в дозах 1,25 та 1,0 мг/кг двічі на день. Пік анти-Ха-активності становив 1,5 МО/мл при вищій дозі та 1,0 МО/мл при нижчій дозі препарату. При дозі 1,25 мг/кг частота розвитку великих кровотеч впродовж 14 днів становила 6,5 % (в основному з місць пункції). При дозі еноксапарину 1,0 мг/кг кількість великих кровотеч була значно нижчою і становила 1,9 %. У пацієнтів з великими кровотечами анти-Ха-активність

спостерігали у проміжку 1,8–2,0 МО/мл [184]. У великій групі пацієнтів з нестабільною стенокардією / ІМ без елевації сегмента ST низька анти-Ха-активність (<0,5 МО/мл) еноксапарину була пов'язана зі збільшенням смертності у 3 рази порівняно з пацієнтами, в яких рівень анти-Ха-активності був у цільовому діапазоні 0,5–1,2 МО/мл [185]. У низці клінічних і малих досліджень з проведенням ЧКВ було показано, що анти-Ха-активність >0,5 МО/мл асоціюється з низькою частотою виникнення ішемічних подій і кровотеч [186, 187].

В кількох метааналізах визначали ефективність НМГ та НФГ при ГКС без елевації сегмента ST. Перший охопив 12 досліджень з різними препаратами, в яких було залучено 17 157 пацієнтів. Метааналіз підтвердив, що у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, які отримували АСК, гепарини мали значну перевагу перед плацебо щодо смерті або ІМ (BP 0,53; 95 % ДІ 0,38–0,73; P=0,0001). Суттєвої переваги НМГ перед НФГ в ефективності та безпечності не спостерігали [172]. Метааналіз усіх досліджень з використанням еноксапарину (21 946 хворих) також не показав переваг цього НМГ перед НФГ щодо розвитку загальної смерті протягом 30 днів (3,0 проти 3,0 %; BP 1,00; 95 % ДІ 0,85–1,17; P = не значуща). Втім виявили значне зменшення комбінованої кінцевої точки смерть / ІМ при застосуванні еноксапарину порівняно з НФГ (10,1 проти 11,0 %; ВШ 0,91; 95 % ДІ 0,83–0,99). Частота переливання крові (7,2 проти 7,5 %, або 1,01; 95 % ДІ 0,89–1,14) або розвитку великих кровотеч (4,7 проти 4,5 %, або 1,04 при 95 % ДІ 0,83–1,30) протягом 7 днів після рандомізації не відрізнялася. Ще один метааналіз, що охоплював усі дослідження еноксапарину при ГКС, не тільки ГКС без елевації сегмента ST, показав аналогічні результати [188]. Нарешті, у ряді невеликих досліджень порівнювали ефективність і безпечність НМГ і НФГ на тлі прийому інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa. В цілому суттєвої різниці щодо безпечності між препаратами не виявили. Жодне з цих досліджень також не продемонструвало різниці в ефективності, окрім дослідження INTERACT, в якому відзначали переваги еноксапарину перед НФГ у хворих, які отримували ептифібатид [189–191]. Проте жодне з цих досліджень не має достатньої статистичної значущості, щоб зробити конкретні висновки.

Більшість цих досліджень проводили в той час, коли інвазивна стратегія була не дуже поши-

реною, тому результати, що були в них отримані, зараз вважаються дещо застарілими. Єдиним дослідженням, в якому порівнювали еноксапарин і НФГ при використанні сучасних підходів лікування (висока частота ЧКВ, реваскуляризації, імплантації стентів, активна антиагрегантна терапія, яка включає АСК, клопидогрель та інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa), є дослідження SYNERGY [192]. Воно включало 10 027 пацієнтів з високим ризиком, що підлягали ранній інвазивній оцінці і реваскуляризації, 76 % з яких отримували антикоагулянти перед рандомізацією. Суттєвої різниці у кількості випадків смерті та ІМ у 30-денний термін не спостерігали (еноксапарин – 14,0 %, НФГ – 14,5 %; ВР 0,96 при 95 % ДІ 0,86–1,06 відповідно; недостовірно) [193]. Більшу кількість кровотеч спостерігали при застосуванні еноксапарину, із значним збільшенням великих кровотеч за ТІМІ (9,1 проти 7,6 %; $P=0,008$), при несуттєвому збільшенні великих кровотеч за класифікацією GUSTO (2,7 проти 2,2 %; $P=0,08$), а також гемотрансфузій (17,0 проти 16,0 %; $P=0,16$). При ретроспективній оцінці надмірна кількість кровотеч була зумовлена прийомом антикоагулянтів до рандомізації, а також, можливо, частим переходом після рандомізації від одного антикоагулянта до іншого.

Тим не менше, НМГ, насамперед еноксапарин, широко використовується при проведенні ЧКВ, незважаючи на те, що антикоагуляцію не можна легко контролювати. Внутрішньовенне застосування еноксапарину має інший фармакокінетичний / фармакодинамічний профіль, ніж підшкірне застосування. Під час планових ЧКВ еноксапарин використовується в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно. Дози еноксапарину, що використовували у клінічних дослідженнях, були нижчими (0,5 мг/кг внутрішньовенно), і при цьому такого ж піку анти-Ха-активності було досягнуто протягом 3 хв [194]. Внутрішньовенне введення препарату забезпечує швидку і передбачувану антикоагуляцію протягом 2 годин. Нижчі дози також використовували у дослідженні STEEPLE [195]. При дозі еноксапарину 0,5 і 0,75 мг/кг спостерігали нижчу кількість кровотеч порівняно із такою при застосуванні НФГ. Проте дослідження не ставило за мету порівняння ефективності еноксапарину у різних групах.

Пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, що попередньо лікувалися еноксапарином, не рекомендували вводити додаткову дозу еноксапарину під час ЧКВ, якщо його останню дозу було введе-

но менш ніж за 8 год перед процедурою. Якщо ж остання ін'єкція еноксапарину проводилася більш ніж за 8 год до операції, рекомендується призначити додатково внутрішньовенно болюсно 0,3 мг/кг еноксапарину. Перехід на інший антикоагулянт під час ЧКВ у таких пацієнтів протипоказаний.

5.3.1.3. Нефракціонований гепарин

НФГ є гетерогенною сумішшю молекул полісахариду, з молекулярною масою 2000–30 000 (в основному 15 000–18 000) Да. Одна третина молекул стандартного НФГ містить пентасакхаридні послідовності, які приєднуються до антитромбіну і підвищують швидкість, з якою антитромбін блокує фактор Ха. Для блокування фактора IIa гепарин має приєднатися до тромбіну і антитромбіну, щоб зв'язати їх. НФГ погано засвоюється при введенні підшкірно, тому його рекомендується вводити внутрішньовенно. Препарат має досить вузьке терапевтичне вікно, що потребує частого контролю АЧТВ (оптимально у межах 50–75 с, що у 1,5–2,5 рази вище верхньої межі норми). При вищих значеннях АЧТВ збільшується ризик кровотеч, при цьому антитромботичний ефект не покращується. При значеннях АЧТВ <50 с антитромботичний ефект є недостатнім. Дозу призначають залежно від маси пацієнта, з початковим болюсом 60–70 МО/кг (максимум 5000 МО) і подальшою початковою інфузією 12–15 МО/кг/год (але не більше 1000 МО/год). У наш час цей режим рекомендують як такий, при якому ймовірність досягнення цільових значень АЧТВ найбільша [171]. Антикоагулянтний ефект НФГ швидко втрачається протягом кількох годин після переривання. Протягом перших 24 год після припинення лікування існує ризик реактивації процесу коагуляції, і тому тимчасово підвищується ризик повторних ішемічних подій, незважаючи на прийом АСК.

На основі узагальненого аналізу 6 досліджень, в яких короткострокове призначення НФГ порівнювали з плацебо або контрольною групою без лікування, було показано зменшення частоти розвитку смерті / ІМ на 33 % при активній терапії (ВР 0,67; 95 % ДІ 0,45–0,99; $P=0,04$) [172]. Успіх терапії майже в цілому був забезпечений за рахунок зниження ризику розвитку ІМ. У дослідженнях, що порівнювали комбінацію НФГ і АСК із застосуванням тільки АСК при ГКС без елевації сегмента ST, спостерігали тенденцію до знижен-

ня ішемічних подій при комбінованій терапії, однак при цьому підвищувався ризик кровотеч. Розвиток ішемічних подій після переривання прийому НФГ пояснює, чому така перевага не зберігається з часом, крім випадків, коли пацієнт пройшов реваскуляризацію перед перериванням НФГ.

У випадку ЧКВ НФГ вводився внутрішньовенно болюсно, або враховуючи АЧЗ (АЧЗ у проміжку 250–350 с, або 200–250 с, якщо застосовувалися інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa), або у дозі залежно від маси тіла (зазвичай 70–100 МО/кг чи 50–60 МО/кг у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa) [171]. Через відзначену варіабельність біодоступності рекомендується дозування з урахуванням АЧЗ, особливо для тривалих процедур, коли, можливо, буде потрібна додаткова доза. Продовження гепаринізації після закінчення процедури не рекомендується.

Якщо пацієнт надійшов у лабораторію катетеризації з внутрішньовенною інфузією гепарину, подальший внутрішньовенний болюс НФГ має бути адаптований з урахуванням величини АЧЗ та використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa.

5.3.2. Прямі інгібітори тромбіну (бівалірудин)

Упродовж тривалого часу вивчали декілька прямих інгібіторів тромбіну, але тільки бівалірудин отримав дозвіл для застосування під час ЧКВ та у хворих з ГКС. Бівалірудин безпосередньо зв'язується з тромбіном (фактор IIa) і блокує перетворення фібриногену у фібрин. Він інактивує як вільний, так і зв'язаний із фібрином, тромбін. Оскільки бівалірудин не зв'язується з білками плазми, його антикоагулянтний ефект більш передбачуваний. Препарат виводиться через нирки. Коагуляційні тести (АЧЗ та АЧТЧ) добре корелюють з концентрацією препарату в плазмі крові, тому ці два тести можуть використовуватися для контролю за антикоагулянтною активністю бівалірудину.

Спочатку застосування бівалірудину вивчали при проведенні ЧКВ. У дослідженні REPLACE-2 було показано, що комбінація бівалірудину та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa не поступається комбінації НФГ і інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa щодо захисту від ішемічних подій під час ЧКВ, але має значно нижчий ризик великих кровотеч (2,4 проти 4,1 %, $P < 0,001$). Частота розвитку кінцевих

точок протягом 1 місяця, 6 місяців та 1 року суттєво не відрізнялася. Бівалірудин схвалений для використання під час ургентного чи планового ЧКВ в дозі 0,75 мг/кг болюсно з наступною інфузією 1,75 мг·кг⁻¹·год⁻¹. У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST бівалірудин рекомендують використовувати у дозі 0,1 мг/кг болюсно, з подальшою інфузією 0,25 мг·кг⁻¹·год⁻¹ до проведення ЧКВ.

ACUITY було єдиним дослідженням, в якому вивчали бівалірудин саме у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [196]. Це було рандомізоване, відкрите дослідження за участю 13 819 пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST з високим ризиком, яким було заплановано провести інвазивну стратегію. Пацієнти були всліпу рандомізовані на три групи: стандартна комбінація НФГ або НМГ та інгібітора ГП рецепторів IIb/IIIa (контрольна гілка) ($n=4603$), бівалірудин та інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa ($n=4604$), тільки бівалірудин ($n=4612$). Введення бівалірудину розпочинали перед ангіографією (внутрішньовенно болюсно – 0,1 мг/кг та інфузія – 0,25 мг·кг⁻¹·год⁻¹), із додатковим болюсом 0,5 мг/кг перед ЧКВ та інфузією 1,75 мг·кг⁻¹·год⁻¹ під час процедури. Препарат припиняли вводити після проведення ЧКВ. Суттєвої різниці між застосуванням стандартних комбінацій НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa порівняно з комбінацією бівалірудину та ГП рецепторів IIb/IIIa за кількістю ішемічних подій (7,3 проти 7,7 %; ВР 1,07; 95 % ДІ 0,92–1,23, $P=0,39$) та великих кровотеч (5,7 проти 5,3 %; ВР 0,93; 95 % ДІ 0,78–1,10; $P=0,38$) протягом 30 днів не спостерігали. Монотерапія бівалірудином не поступалася стандартній комбінації НФГ / НМГ та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa в досягненні комбінованої кінцевої точки ішемії (7,8 проти 7,3 %; ВШ 1,08; 95 % ДІ 0,93–1,24; $P=0,32$), але частота розвитку великих кровотеч була значно меншою (3,0 проти 5,7 %; ВШ 0,53; 95 % ДІ 0,43–0,65; $P < 0,001$). Таким чином, протягом 30 днів клінічні результати були значно кращими (10,1 проти 11,7 %; ВШ 0,86; 95 % ДІ 0,77–0,94; $P=0,02$) при застосуванні тільки бівалірудину порівняно з комбінованою терапією [196].

Ефект монотерапії бівалірудином спостерігався у більшості підгруп, за винятком пацієнтів, що не отримали клопідогрель перед ЧКВ. У цих пацієнтів спостерігалось значне збільшення ішемічних подій (9,1 проти 7,1 %; ВР 1,29; 95 % ДІ 1,03–1,63) порівняно із групою, яка отримувала комбінацію НФГ / НМГ та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa.

Рекомендації щодо застосування антикоагулянтів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Антикоагулянтна терапія рекомендована всім пацієнтам додатково до антиагрегантної терапії	I	A	171, 172
Антикоагулянтну терапію потрібно призначати з урахуванням ризиків ішемії і кровотечі, а також згідно з профілем ефективність – безпечність препарату	I	C	–
Фондапаринукс (2,5 мг підшкірно щоденно) рекомендовано як препарат, що має найкращий профіль ефективність – безпечність	I	A	173, 175
Якщо початковим антикоагулянтом є фондапаринукс, під час ЧКВ має додаватися одноразово болюсно НФГ (85 МО/кг, з поправкою на АЧЗ, або 60 МО у випадку супутнього використання інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa)	I	B	178
Якщо використання фондапаринуксу неможливе, рекомендовано вживати еноксапарин (1 мг/кг двічі на день)	I	B	175, 193
Якщо фондапаринукс або еноксапарин недоступні, показаний прийом НФГ з цільовим АЧТЧ 50–70 с, або інші НМГ у конкретних рекомендованих дозах	I	C	–
Бівалірудин рекомендовано як альтернативу НФГ та інгібіторам ГП рецепторів IIb/IIIa у пацієнтів, яким призначено термінову або ранню інвазивну стратегію; зокрема у пацієнтів з високим ризиком кровотечі	I	B	165, 196, 197
У виключно медикаментозній стратегії антикоагулянтна терапія має проводитися до виписки з лікарні або до 8 діб	I	A	175, 180–182
Ривароксабан в низькій дозі (2,5 мг двічі на добу) слід застосовувати пацієнтам з підвищеним ризиком ішемічних подій (з повторним ГКС, ЦД, серцевою недостатністю та ін.), які приймають АСК або АСК з клопідогрелем. Слід уникати призначення ривароксабану пацієнтам, що мають інсульт або транзиторні ішемічні атаки в анамнезі, і пацієнтам з надмірним ризиком кровотечі ¹	IIb	B	
Ривароксабан у низькій дозі (2,5 мг двічі на добу) доцільно призначати після припинення введення парентеральних антикоагулянтів	IIb	B	
Зміна гепаринів (НФГ і НМГ) не рекомендована	III	B	171, 183, 193

¹ Ривароксабан, як і інші антитромботичні препарати, необхідно застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, у тому числі за наявності: тяжкого порушення функції нирок (рівень креатиніну <30 мл/хв), тяжкої анемії, патології згортання крові, неконтрольованої тяжкої артеріальної гіпертензії, нещодавно перенесеної або активної виразки шлунково-кишкового тракту, судинної ретинопатії, нещодавно перенесеного внутрішньочерепного крововиливу або крововиливу в мозок, внутрішньоспінальних або внутрішньочеребральних судинних аномалій, нещодавно проведених втручань на головному, спинному мозку або офтальмологічних операцій, легеневої кровотечі в анамнезі або бронхоектазу.

Загалом терапія бівалірудином була такою ж ефективною, як і поєднання НФГ / НМГ та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, але із значно нижчим ризиком великих кровотеч [197]. У дослідженні ACUITY ефективність цих двох антикоагулянтних стратегій суттєво не відрізнялася як протягом короткого, так і протягом тривалого періоду спостереження [198]. Також було продемонстровано, що перехід з НФГ чи НМГ на бівалірудин під час ЧКВ не викликає збільшення кількості кровотеч, а навпаки має протекторний ефект щодо цього ускладнення [199].

5.3.3. Антикоагулянти, що клінічно вивчаються

Для лікування у гостру фазу ГКС застосовують комбінацію антиагрегантних та антикоагулянтних засобів для впливу на обидва механізми тромбоутворення (коагуляційний каскад та активацію тромбоцитів). Доведено, що рівень тромбіну у пацієнтів залишається підвищеним

протягом декількох місяців після ГКС [321], і подовжене застосування антикоагулянтів знижує ризик повторних ішемічних подій. Але до останнього часу через свої недоліки (вузька терапевтична широта та незручність застосування) антикоагулянтна терапія припинялася після стабілізації стану пацієнта. Десятиріччями проводився пошук антикоагулянтного засобу, застосування якого було б ефективним, зручним та безпечним протягом тривалого часу [322].

Наразі вивчаються нові пероральні антикоагулянти в пацієнтів з ГКС. Застосування більшості з них передбачається переважно для вторинної профілактики, ніж для лікування у початковій фазі захворювання. Однак у дослідженні третьої фази апіксабану APPRAISE-2 [263] не вдалося знайти переваги додавання апіксабану до АСК або до ПАТТ в групі пацієнтів з високим ризиком ГКС. Дарексабан і дабігатран випробовувалися в дослідженнях другої фази у різних дозах у пацієнтів після ГКС [264, 265], і в обох випадках було знайдено залежне від дози підвищення

частоти випадків значної кровотечі без жодної вказівки на додаткову ефективність. Водночас, за показником смертності значну користь спостерігали при використанні низької дози ривароксабану в комбінації з АСК або ПАТТ.

В дослідженні ATLAS ACS 2 – TIMI 51 вивчали призначення блокаторів Ха факторів згортання крові ривароксабану до АСК або АСК та тіенопридину у пацієнтів після перенесеного ГКС. В цьому дослідженні ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу не тільки значно зменшував розвиток первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту (9,1 проти 10,7 %, $p=0,02$), а й знижував рівень загальної смерті на 32 % (2,9 проти 4,5 %, $p=0,002$). Терапія ривароксабаном привела також до зниження ризику тромбозу стента більш ніж на третину. Такий позитивний результат супроводжувався збільшенням майже утричі кількості великих, не асоційованих з АКШ кровотеч (1,8 проти 0,6 %; $p<0,001$), та внутрішньомозкових кровотеч (0,6 проти 0,2 %; $p=0,009$), однак частота фатальних кровотеч і фатальних внутрішньочерепних крововиливів не підвищувалася. У дослідженні не вивчали вплив комбінації ривароксабану та тіагрелору. Це дослідження показало, що ривароксабан у дозі 2,5 мг двічі на день слід застосовувати для попередження смерті від серцево-судинних подій, ІМ та тромбозу стента в пацієнтів, які перенесли ГКС. Ривароксабан рекомендований у комбінації з АСК або АСК та клопідогрелем.

5.3.4. Поєднання антикоагулянтного та антитромбоцитарного лікування

Починаючи з ранніх строків від розвитку ГКС без елевації сегмента ST рекомендовано одночасно приймати антикоагулянтну та ПАТТ (АСК і інгібітори рецепторів P2Y₁₂). ПАТТ рекомендують протягом 12 місяців. У гостру фазу захворювання застосовують ін'єкційні антикоагулянти. Після припинення введення парентеральних антикоагулянтів пацієнтам, що приймають АСК або АСК і клопідогрель, з багатосудинним ураженням або зі значним порушенням регіональної скоротливості передньої стінки, або супутніми станами, що підвищують ризик ішемічних подій, слід продовжувати пероральну антикоагулянтну терапію ривароксабаном у низькій дозі протягом щонайменше двох років.

До тривалої пероральної антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К (АВК) має пока-

Таблиця 9. Критерії високого ризику у хворих з показаннями до інвазивного ведення

Первинні
Відповідне підвищення рівня тропоніну ¹ Динамічні зміни сегмента ST, або зубця Т (симптоматичні)
Вторинні
Цукровий діабет
Ниркова недостатність (ШКФ <60 мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ⁻²)
Зменшення функції ЛШ (ФВ <40 %)
Рання постінфарктна стенокардія
Недавнє ЧКВ
Попереднє АКШ
Помірні або високі оцінки ризику за GRACE

¹ Підвищення / зниження рівня тропоніну відповідає точності тесту (див. розділ 3.2.3)

зання значна кількість (6–8 %) пацієнтів після ГКС з фібриляцією передсердь, механічними клапанами серця, венозною тромбоемболією, внутрішньополосним тромбоутворенням. Слід зауважити, що така терапія асоціюється зі збільшенням ризику великих кровотеч у 3 або 4 рази, тому ведення таких пацієнтів є складним завданням. Переривання терапії АВК може збільшити ризик тромбоемболічних епізодів. Проведення втручань, таких як ангіографія, ЧКВ або АКШ може бути нелегким або неможливим при повній антикоагуляції АВК, а довгострокове лікування пацієнтів потрібною терапією тісно пов'язане із високим ризиком кровотеч. Використання елутинг-стентів у цій категорії пацієнтів має обмеження і може застосовуватися лише при наявності подовженого стенозу, ураженні малих судин, ЦД тощо, коли очікується, що матимуть значну перевагу над непокритими стентами. При проведенні ангіографії рекомендовано використовувати радіальний доступ.

У гострий період захворювання доцільно перервати терапію АВК і призначити антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію, якщо міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) <2,0. У середньо- та довгостроковій перспективі, якщо терапія АВК має проводитися у поєднанні з клопідогрелем і/або малими дозами АСК, доцільно ретельно контролювати величину МНВ, із цільовими значеннями у проміжку 2,0–2,5. Потрійна терапія має бути обмежена у часі, залежно від клінічних умов, ризику ішемії або кровотечі (Таблиця 9). Оскільки ~50 % всіх спонтанних кровотеч є шлунково-кишковими, реко-

мендовано для захисту шлунку використовувати інгібітори протонної помпи.

У дослідження WOEST було включено 573 пацієнти, яким проводили стентування коронарних артерій на тлі лікування АВК з приводу фібриляції передсердь або протезування клапанів серця. Хворі були рандомізовані на дві групи: 1-ша група отримувала подвійну терапію (клопідогрель та АВК), 2-га – потрійну (АСК, клопідогрель та АВК). За результатами дослідження подвійна терапія мала значну перевагу перед потрійною щодо зменшення випадків розвитку кровотеч та ризику загальної смерті хворих протягом 1 року спостереження. Таким чином, відмова від АСК у такій ситуації дозволяє зменшити ризик кровотеч без збільшення ризику тромботичних подій (ІМ, тромбозу стентів, інсульту). Хоча тільки 27,5% хворих, включених в дослідження, мали ГКС та невелика кількість хворих у дослідженні надає певні обмеження щодо оцінки його результатів, отримані дані можуть бути використані при виборі тактики ведення хворих.

5.4. Коронарна реваскуляризація

Проведення реваскуляризації у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST позитивно впливає на симптоматику захворювання, скорочує термін перебування у лікарні та покращує прогноз. Необхідність, оптимальний час та метод (ЧКВ або АКШ) проведення реваскуляризації міокарда залежить від багатьох чинників, зокрема від стану хворого, наявності додаткових ризиків, супутніх захворювань, а також ступеня і важкості пошкоджень, виявлених при коронарній ангіографії.

Стратифікація ризику повинна проводитися якомога раніше для швидкого визначення хворих з високим ризиком та скорочення затримки з проведенням раннього інвазивного втручання. Однак пацієнти без елевації сегмента ST є гетерогенною популяцією: від пацієнтів з низьким ризиком, для яких ефективним є медикаментозне лікування, до пацієнтів з високим ризиком смерті і серцево-судинних ускладнень, яким потрібно швидко провести ангіографію та реваскуляризацію. Таким чином, оцінка ризику має вирішальне значення для вибору оптимальної стратегії лікування. Аналіз ризику може бути виконаний за допомогою загальноприйнятих критеріїв і/або за допомогою шкал оцінки ризику, зокрема шкали GRACE (див. Розділ 4.4) [205].

5.4.1. Порівняння інвазивного та медикаментозного підходів

У багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях і метааналізах порівнювалися ефективність і безпечність рутинного інвазивного, медикаментозного та вибіркового інвазивного підходів щодо впливу на короткостроковий і/або довгостроковий прогноз. Переваги реваскуляризації важко визначити у зв'язку з великою кількістю хворих (від 28 до 58 % залежно від дослідження), які під час проведення дослідження переходять з медикаментозної групи до інвазивної і навпаки. Загалом ефективність реваскуляризації тим більша, чим більша різниця в проведенні реваскуляризаційних процедур між інвазивною та медикаментозною групами.

У метааналізі семи рандомізованих контрольованих досліджень застосування рутинної ангіографії з реваскуляризацією на основі селективної інвазивної стратегії приводило до суттєвого зниження смерті та ІМ (тенденція до зменшення смерті і значне зниження кількості ІМ) порівняно з рутинною інвазивною стратегією [206]. Найбільш суттєве збільшення ризику смерті та ІМ при рутинній інвазивній стратегії відзначено в ранній термін після реваскуляризації. Однак чотири з семи досліджень не були сучасними з огляду на критично недостатній рівень використання стентів та інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa. Результати іншого метааналізу з більш сучасним додатковим лікуванням показали, що ризик смерті від будь-яких причин та нефатальних ІМ при ранній інвазивній стратегії значно знизився порівняно з медикаментозним лікуванням протягом 2 років спостереження, при цьому не відзначали підвищення смерті та кількості ІМ протягом першого місяця після реваскуляризації [207]. Раніше проведений метааналіз восьми рандомізованих контрольованих досліджень показав значне зниження кількості випадків смерті, ІМ або повторної госпіталізації з приводу ГКС протягом 1 року при ранній інвазивній стратегії [208]. Втім позитивний результат було досягнуто передусім за рахунок поліпшення результатів у пацієнтів з позитивним тестом на біомаркери (група високого ризику). У жінок з негативним тестом на біомаркери спостерігали тенденцію до збільшення кількості серцево-судинних ускладнень при виборі ранньої інвазивної стратегії, тому слід уникати засто-

сування цього підходу у жінок з тропонін-негативним тестом. Останній метааналіз, що охоплював результати досліджень FRISC-2, ICTUS та RITA-3, в яких порівнювали рутинну (у всіх хворих) інвазивну стратегію з селективною, показав зниження показників смерті і нефатального ІМ протягом 5 років спостереження в групі рутинної інвазії, з найбільш вираженою різницею у пацієнтів з високим ризиком [209]. Відзначали абсолютне зменшення ризику смерті від серцево-судинних захворювань або ІМ на 2,0–3,8 % в групах з низьким та середнім ризиком та на 11,1 % – у пацієнтів з групи високого ризику. Ці результати підтверджують користь рутинної інвазивної стратегії, але підкреслюють велике значення оцінки ризику в процесі прийняття рішень.

Підгрупи пацієнтів з високим ризиком, що отримують користь від раннього інвазивного лікування (хворі на ЦД, люди похилого віку, пацієнти з нирковою недостатністю), розглядаються у відповідних розділах.

5.4.2. Терміни проведення ангиографії та реваскуляризації

Пацієнти з групи дуже високого ризику (з рефрактерною стенокардією, тяжкою серцевою недостатністю, небезпечними для життя шлуночковими аритміями і/або гемодинамічною нестабільністю) мають якомога швидше (<2 год) отримати інвазивне лікування, незалежно від ЕКГ-картини та результатів тесту на біомаркери.

Порівняння дуже ранньої (0,5–14 год) та відстроченої (21–86 год) інвазивної стратегії проводилося у п'ятьох рандомізованих контрольованих дослідженнях, з яких тільки дослідження TIMACS було достатнього розміру (див. рекомендації Європейського товариства кардіологів з реваскуляризації [148]). У метааналізі досліджень ABOARD [210], ELISA [211], ISAR-COOL [170] та TIMACS [212] тактика ранньої катетеризації з коронарним втручанням у перший день госпіталізації була безпечною та супроводжувалася зменшенням ризику повторної ішемії (–41 %) та терміну перебування в стаціонарі (–28 %) [213]. Тільки у невеликому дослідженні (OPTIMA) було показано збільшення перипроцедурних ІМ у хворих з невідкладною (30 хв) порівняно з відстроченою (25 год) інвазивною стратегією [214]. Проте у дослідженні ABOARD не було підтверджено, що при проведенні

невідкладного втручання (1,2 год) ризик розвитку ІМ був більший, ніж при відстроченні процедури до наступного робочого дня (в середньому 21 год) [210].

Оптимальний термін для інвазивного підходу може змінюватися залежно від групи ризику. Існує чимало доказів користі інвазивного лікування протягом перших 24 годин у пацієнтів з високим ризиком ускладнень. У дослідженні TIMACS відзначили значне зниження (на 38 %) частоти виникнення смерті, ІМ, інсульту через 6 місяців у пацієнтів цієї групи (оцінка за шкалою GRACE >140) при виборі ранньої стратегії (≤24 год) порівняно із затримкою (≥36 год) з проведенням інвазивного втручання. Істотної різниці в результатах лікування залежно від терміну проведення інвазивного втручання не спостерігали у пацієнтів з низьким та середнім ризиком (GRACE ≤140) [212]. За даними дослідження AClUTY, затримка з проведенням ЧКВ >24 год була незалежним предиктором смерті протягом 30 днів та 1 року спостереження [215].

Оптимальна фармакотерапія відіграє важливу роль в інвазивній стратегії, але проведення терапії не повинно затримувати ангиографію та втручання [151]. Навмисна затримка в проведенні інвазивної терапії для стабілізації, в тому числі з використанням інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa (стратегія «охолодження»), не приносить користі [151, 170].

Таким чином, при визначенні термінів ангиографії та реваскуляризації потрібно враховувати групу ризику пацієнтів. Пацієнти з дуже високим ризиком (як визначено вище) мають бути направлені на термінову коронарографію (2 год). У пацієнтів з високим ризиком (>140 балів за шкалою GRACE або принаймні один з первинних (Табл. 9) критеріїв ризику) рання інвазивна стратегія протягом перших 24 годин є найбільш оптимальною. У цей термін пацієнти, госпіталізовані до лікарні, в якій немає обладнання для проведення катетеризації, повинні транспортуватися до катетеризаційних центрів. У групі більш низького ризику (<140 балів за шкалою GRACE, але принаймні з одним критерієм ризику з Табл. 9), проведення інвазивного втручання можна відкласти, але його необхідно провести протягом перебування в лікарні, бажано протягом 72 годин від моменту госпіталізації. У пацієнтів з низьким ризиком (без повторення симптомів) потрібно провести неінвазивну оцінку ішемії (стрес-тест) до виписки з лікарні. Коронарну

Рекомендації щодо інвазивної оцінки і реваскуляризації

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Інвазивна стратегія (протягом 72 год) показана пацієнтам із: • наявністю хоча б одного з критеріїв високого ризику (див. Табл. 9) • повторними симптомами ішемії	I	A	148
Термінова коронарна ангиографія (<2 год) рекомендована пацієнтам з дуже високим ризиком (рефрактерна стенокардія, гостра серцева недостатність, загрозливі шлуночкові аритмії, гемодинамічна нестабільність)	I	C	148, 209
Рання інвазивна стратегія (<24 год) рекомендована пацієнтам з оцінкою за GRACE >140 балів та наявністю хоча б одного з первинних критеріїв високого ризику	I	A	212, 215
Проведення стрес-тестів для виявлення ішемії рекомендоване для пацієнтів із низьким ризиком без повторних симптомів перед рішенням щодо інвазивної оцінки	I	A	54, 55, 148
Стратегія реваскуляризації (ЧКВ інфаркт-залежної артерії / багатосудинне ЧКВ / АКШ) має враховувати клінічний стан, вираженість та поширеність коронарного атеросклерозу, характеристику уражень (оцінка за SYNTAX) і проводиться згідно з місцевим протоколом	I	C	–
Оскільки використання елютинг-стентів при ГКС є безпечним, їх імплантація показана на індивідуальній основі з урахуванням базових характеристик, коронарної анатомії і ризику кровотечі	I	A	225, 226
ЧКВ незначних уражень проводити не рекомендовано	III	C	–
Звичайна інвазивна оцінка пацієнтів із низьким ризиком не рекомендована	III	A	148, 208

ангіографію слід виконати у разі позитивного результату тесту.

5.4.3. Порівняння черезшкірного коронарного втручання з аортокоронарним шунтуванням

У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST ще не проводилися специфічні рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювалися б ЧКВ та АКШ. У всіх дослідженнях, що порівнювали ранню чи пізню інвазивну стратегію, або інвазивну і медикаментозну стратегії, рішення проводити АКШ чи ЧКВ приймав медичний працівник.

У пацієнтів з ГКС після стабілізації стану вибір методики реваскуляризації може проводитися так само, як і при стабільній ІХС [148]. Приблизно у третини пацієнтів при ангиографії виявляють ураження однієї судини, що дозволяє у більшості випадків провести ЧКВ. Багатосудинні ураження виявляються приблизно у половини хворих [181, 182]. У цьому випадку рішення більш складне – можна провести ЧКВ тільки інфаркт-залежної судини, багатосудинне ЧКВ, АКШ або комбіновану (гібридну) реваскуляризацію. При виборі стратегії реваскуляризації потрібно враховувати клінічний стан пацієнта, вираженість та поширеність коронарного атеросклерозу, характеристики уражень.

У більшості пацієнтів із багатосудинним ураженням методикою вибору є ЧКВ на інфаркт-залежній судині. Порівняння стратегії багатосу-

динного стентування зі стентуванням тільки інфаркт-залежної коронарної артерії у рандомізованих клінічних дослідженнях не вивчали. Проте таке порівняння було проведено з використанням великої бази даних, що охоплювала 105 866 пацієнтів з ГКС без елевації ST [216]. При багатосудинному ЧКВ значно рідше вдавалося досягти успішного результату, втім за частотою госпітальних ускладнень та летальності обидві стратегії суттєво не відрізнялися. Довгострокові результати не повідомлялися.

У пацієнтів із багатосудинним ураженням АКШ порівнювали із ЧКВ за результатами дослідження ACUITY [217]. Проведення ЧКВ асоціювалося з нижчою частотою розвитку інсульту, ІМ, кровотеч, ниркових уражень, однак значно вищу кількість незапланованих реваскуляризацій через 1 місяць і 1 рік. Обидва підходи характеризувалися однаковою ризиком смерті як протягом 1 місяця, так і протягом 1 року. Було відзначено тенденцію до збільшення основних несприятливих серцевих подій протягом 1 року при проведенні ЧКВ (25 % при ЧКВ порівняно з 19,5 % при АКШ, P=0,05). Ці результати узгоджуються з результатами дослідження SYNTAX, в яке було включено 28,5 % пацієнтів з ГКС [218].

ЧКВ інфаркт-залежної артерії за клінічними або ангиографічними показаннями може бути проведено відразу після ангиографії. Подальша тактика реваскуляризації при багатосудинному ураженні потребує обговорення. Протоколи, що ґрунтуються на визначенні складності ураження

за шкалою SYNTAX та клінічного стану хворого, повинні бути розроблені у кожному закладі та використовуватися при виборі оптимального методу подальшої реваскуляризації (ЧКВ або АКШ).

5.4.4. Операція аортокоронарного шунтування

Операцію АКШ проводять приблизно у 10 % хворих з ГКС без елевації сегмента ST [220]. В той час, як переваги ЧКВ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST пов'язані із його раннім проведенням, ефективність АКШ більша, якщо пацієнти можуть бути прооперовані після декількох днів медикаментозної стабілізації. Оскільки не проводилося рандомізованих досліджень, які порівнювали б ранню і відстрочену стратегії проведення АКШ, у пацієнтів з багатосудинним ураженням, яким провели ЧКВ на інфаркт-залежній артерії, загальноприйнятним вважається відстрочення АКШ на 46–72 години. Аналіз великої бази даних пацієнтів з ГКС продемонстрував, що проведення раннього АКШ, навіть у пацієнтів із високим ризиком, було пов'язане із низькою госпітальною летальністю [221]. У реєстрах CRUSADE та ACTION – GWTG результати оперативних втручань, які проводилися в ранній (≤ 24 год) чи пізній період (> 24 год), не відрізнялися, хоча у пацієнтів з високим ризиком АКШ відтермінували частіше [222]. Тому у пацієнтів, що були відібрані для АКШ, початок операції потрібно підбирати індивідуально, залежно від симптомів, гемодинамічного стану, анатомії коронарних судин, розвитку ішемії при навантаженні та коронарного резерву. Активна ішемія, повторні епізоди ішемії у спокої, шлуночкові аритмії та гемодинамічна нестабільність є показаннями для негайного проведення АКШ. Операцію необхідно проводити до виписки з лікарні у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або з ураженням трьох судин, у тому числі проксимальних відділів передньої низхідної артерії. Під час прийняття такого рішення важливо врахувати ризик кровотеч у пацієнтів, особливо з огляду на попередню агресивну антитромботичну терапію [142, 223, 224]. Тим не менше попереднє лікування з потрійним або подвійним режимом антитромбоцитарної терапії необхідно розглядати лише як відносне протипоказання до ранньої операції, воно потребує спеціальних хірургічних заходів з метою мінімізації кровотеч.

5.4.5. Техніка черезшкірного коронарного втручання

Результати ЧКВ при ГКС без елевації сегмента ST значно покращилися при використанні внутрішньокоронарного стентування і сучасної антитромботичної терапії. Імплантація стента при ЧКВ дозволяє зменшити ризик раптового перекриття артерії та рестенозу. Безпечність та ефективність елютинг-стентів у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST не вивчалися, хоча ці хворі становили до 50 % всіх пацієнтів, яких включали в дослідження з ЧКВ. Через активацію тромбоцитів і запальну природу ГКС результати імплантації елютинг-стента за таких умов можуть відрізнятися від результатів у пацієнтів у стабільному стані. Проте у дослідженні HORIZONS AMI у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST при імплантації елютинг-стентів не виявили будь-яких проблем щодо їх безпечності та порівняно з непокритими стентами спостерігали зниження кількості рестенозів і позапланових реваскуляризацій на фоні їх використання [225]. Через брак рандомізованих досліджень при ГКС без елевації сегмента ST при виборі простого металевого стента і елютинг-стента потрібно враховувати індивідуальну оцінку переваг / ризику [226]. ПАТТ необхідно проводити протягом 12 місяців незалежно від типу стента. У пацієнтів із показаннями до проведення довгострокової антикоагулянтної терапії з метою скорочення терміну потрібної терапії перевагу надають імплантації простого металевого стента над звичайною балонною ангіопластиком або АКШ. Можливе використання аспіраційної тромбектомії у пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST, проте її користь не оцінювали у рандомізованих дослідженнях [227]. Досі не визначено, чи потрібне втручання при незначних стенозах з ознаками нестабільності, а тому проведення ЧКВ у таких випадках не рекомендоване.

5.5. Спеціальні умови та групи населення

5.5.1. Особи похилого віку

Термін «похилий вік» використовують довільно для описання груп різного віку. Хоча традиційною межею був вік 65 років, при старінні населення більш доцільним буде ввести нову

Рекомендації щодо лікування пацієнтів похилого віку

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Через більш часті нетипові прояви пацієнти похилого віку (>75 років) мають обстежуватися щодо розвитку ГКС без елевації сегмента ST більш ретельно	I	C	15, 230
Лікування пацієнтів похилого віку (>75 років) має враховувати очікувану тривалість життя, супутні захворювання, якість життя, побажання пацієнтів	I	C	230
Вибір і дозування антитромботичних препаратів має бути обмеженим, для уникнення появи побічних ефектів	I	C	230
Рання інвазивна стратегія з варіантом можливої реваскуляризації у пацієнтів похилого віку повинна розглядатися після ретельного оцінювання ризику і користі	IIa	B	233–235

межу – 75, або навіть 80 років. Окрім біологічного віку, також мають братися до уваги супутні захворювання і пов'язані з ними такі стани, як слабкість, когнітивні і функціональні розлади, фізична залежність. У європейському реєстрі ГКС без елевації сегмента ST 27–34 % пацієнтів – це особи віком понад 75 років [228, 229]. Утім пацієнти похилого віку (понад 75 років), як правило, складають не більше 20 % всіх пацієнтів у недавніх дослідженнях з ГКС без елевації сегмента ST. Навіть якщо пацієнтів похилого віку включають у дослідження, зазвичай вони мають значно менше супутніх захворювань, ніж ті, що зустрічаються у щоденній практиці [230]. Тому застосування результатів клінічних досліджень до пацієнтів похилого віку у щоденній клінічній практиці може бути сумнівним.

Діагностика і стратифікація ризику в осіб похилого віку

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів похилого віку часто атипичні і у більшості випадків менш виражені [15]. В осіб похилого віку з атипичними скаргами основним симптомом є задишка, в той час як непритомність, нездужання, сплутаність свідомості зустрічаються рідше. Результати ЕКГ менш ймовірно будуть показувати значне відхилення сегмента ST. Особи похилого віку частіше потрапляють до лікарні із ГКС без елевації сегмента ST, ніж із IM з елевацією сегмента ST.

Вік – один з найбільш важливих предикторів ризику при ГКС без елевації сегмента ST [50]. Пацієнти віком понад 75 років мають щонайменше удвічі вищий показник летальності. Поширеність ускладнень, пов'язаних із ГКС, таких як серцева недостатність, кровотеча, інсульт, ниркова недостатність та інфекції, помітно збільшується з віком.

Рекомендації щодо статі

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Оцінка ризику та лікування пацієнтів обох статей має ґрунтуватися на однакових принципах	I	B	246

Лікування

В осіб похилого віку відзначають більший ризик розвитку побічних ефектів від медикаментозного лікування. Це особливо стосується ризику кровотеч при антиагрегантній та антикоагулянтній терапії, а також гіпотензії, брадикардії та ниркової недостатності. Пацієнтам похилого віку частіше призначають надмірну дозу антитромботичних препаратів, не враховуючи функціональний стан нирок [231].

Ризик тяжкої кровотечі, пов'язаний із прийомом НФГ, еноксапарину, інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, значно збільшується в осіб похилого віку. У дослідженні SYNERGY результати лікування у групах НФГ і еноксапарину у хворих віком понад 75 років не відрізнялися. Однак кількість великих за TIMI та тяжких за GUSTO кровотеч була значно вищою в групі еноксапарину. Як наслідок, у хворих похилого віку еноксапарин має використовуватися обережно, і його доза має призначатися, з огляду на функціональний стан нирок. Для пацієнтів віком понад 75 років доза має бути зменшеною до 1 мг/кг один раз на день, при цьому потрібно стежити за анти-Ха-активністю [232]. Значно нижчий ризик кровотеч спостерігали у пацієнтів віком понад 65 років при лікуванні фондапаринуксом (при зіставленні з еноксапарином) у дослідженні OASIS-5 [175].

У пацієнтів похилого віку набагато рідше проводять інвазивні втручання після ГКС без елевації

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Усі пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST мають бути досліджені на діабет. Рівень глюкози в крові треба моніторувати у всіх пацієнтів з виявленим діабетом або гіперглікемією	I	C	–
При корекції рівня глюкози крові потрібно утримувати рівень глікемії у межах <10–11 ммоль/л (<180–200 мг/дл) та >5 ммоль/л (>90 мг/дл)	I	B	251, 253
Показання до антитромботичного лікування такі самі, як і у пацієнтів без ЦД	I	C	–
Ретельне спостереження за функцією нирок повинно проводитися після введення контрасту	I	C	–
Рекомендується рання інвазивна стратегія	I	A	233, 255
Для зменшення кількості реваскуляризацій рекомендують застосовувати елютинг-стенти	I	A	148, 261
У пацієнтів з діабетом і ураженням стовбура лівої коронарної артерії і/або багатосудинним ураженням перевага має надаватися АКШ	I	B	259

сегмента ST. Проте, з огляду на деякі дослідження, існує припущення, що користь від інвазивної стратегії спостерігали переважно у пацієнтів віком понад 65 років [233, 234]. В підгрупах дослідження TACTICS-TIMI 18 у пацієнтів віком понад 75 років з ГКС без елевації сегмента ST при найбільшій користі інвазивної стратегії спостерігали збільшення ризику великих кровотеч і випадків потреби у переливанні крові [235]. Такий висновок був підтверджений недавніми метааналізами [209].

Ведення пацієнта похилого віку полягає у визначенні ризику ішемії та кровотечі, оцінці супутніх захворювань, якості життя, бажань пацієнта та можливих ризику і користі від проведення реваскуляризації.

5.5.2. Гендерні питання

Жінки з діагнозом ГКС без елевації сегмента ST, як правило, старші за чоловіків і частіше мають діабет, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність та інші супутні захворювання [228–238]. У них більш поширені атипові прояви, в тому числі задишка, а також симптоми серцевої недостатності [228, 239]. Незважаючи на різницю у початковому ризику, чоловіки і жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають однаковий прогноз, крім пацієнтів похилого віку, коли жінки мають кращий прогноз, ніж чоловіки. Частково це можна пояснити більшим поширенням необструктивної ІХС у жінок, яку виявили при проведенні ангіографічних досліджень [238]. З іншого боку, жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають вищий ризик кровотеч, ніж чоловіки.

Лікування

Хоча для більшості лікарських засобів не описано залежності ефекту від статі, доказані підходи

до лікування, у тому числі інвазивні діагностичні процедури і коронарна реваскуляризація, використовуються у жінок рідше, ніж у чоловіків [236, 237, 240].

Опубліковані дані щодо впливу статі пацієнта на результат інвазивної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST мають суперечливий характер. У той час як обсерваційні дослідження виявили кращі довгострокові результати у жінок, яким проводили ранню інвазивну стратегію, метааналіз не виявив переваг інвазивних стратегій у жінок протягом 1 року спостереження [241]. Більше того, у рандомізованих дослідженнях [233, 242] виявили вищу частоту смерті та нефатального ІМ у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, яким проводили ранню інвазивну стратегію. У дослідженні FRISC-2 протягом 5 років спостереження, було показано значне зменшення випадків смерті та ІМ при ранній інвазивній стратегії у чоловіків, але не у жінок [234].

Кокранівський метааналіз виявив, що жінки мають переваги від раннього інвазивного підходу щодо розвитку смерті або ІМ (BP 0,73; 95 % ДІ 0,59–0,91) порівняно із медикаментозною стратегією, однак при цьому збільшується ризик несприятливих подій у ранній період після реваскуляризації [243]. На основі декількох досліджень висловлено припущення, що рання інвазивна стратегія має переваги лише у жінок із високим ризиком, наприклад підвищеним рівнем тропоніну [244] або ураженням декількох судин. У групі з 35 128 пацієнтів з ангіографічними даними, отриманими з об'єднаного аналізу 11 досліджень смертність жінок протягом 30 днів несуттєво відрізнялася від такої у чоловіків, незалежно від типу ГКС. Різниця у 30-денній смертності у групах різної статі значно зменшилася після введення поправки на базові характеристики, результати ангіографії та обрану стратегію лікування [246].

Таким чином, рання інвазивна стратегія має розглядатися для жінок на тих самих принципах, що й для чоловіків – на основі оцінки ризику ішемії та кровотечі з урахуванням клінічних та ЕКГ даних, аналізу біомаркерів, супутніх захворювань і з використанням шкал ризику (див. розділ 4).

5.5.3. Цукровий діабет

Приблизно 20–30 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають ЦД, щонайменше стільки ж мають недіагностований діабет або порушений обмін глюкози [247]. В дослідженні Euro Heart Survey цукровий діабет (у тому числі вперше виявлений) мали 37 % пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST [248]. Пацієнти з ЦД – це особи, старші за віком, здебільшого жіночої статі, мають більше супутніх захворювань, таких як гіпертензія і ниркова недостатність, частіше надходять з атиповими симптомами та більш схильні до розвитку ускладнень, особливо серцевої недостатності і кровотеч [248].

ЦД – незалежний предиктор смерті у пацієнтів із ГКС. Пацієнти з діабетом мають удвічі більший ризик смерті [249, 250]. До того ж пацієнти із порушеною толерантністю до глюкози мають гірший прогноз, ніж пацієнти з нормальним метаболізмом, але кращий, ніж пацієнти із діагностованим діабетом.

Наявність гіперглікемії при надходженні в стаціонар або впродовж госпітального періоду є сильним незалежним маркером несприятливого прогнозу незалежно від того, чи є пацієнт діабетиком, і навіть може бути більш сильним маркером ризику, ніж діагностований діабет [251].

Лікування

Дані реєстрів свідчать, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і супутнім ЦД гірше піддаються лікуванню порівняно із пацієнтами без діабету. В європейських реєстрах пацієнтам із діабетом рідше призначали реваскуляризацію, тієнопіридини, або інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa, ніж хворим без діабету, що мало значний вплив на лікарняну летальність та результати тривалого спостереження (5,9 проти 3,2 % протягом 1 місяця, і 15,2 проти 7,6 % протягом 1 року) [248, 250].

Хворі з ЦД – це пацієнти із високим ризиком, і тому потребують агресивного фармакологічного та інвазивного лікування. Таким хворим після перенесеного ГКС, можливо, доцільно признача-

ти ривароксабану для попередження смерті від серцево-судинних подій, ІМ та тромбозу стента в комбінації з АСК або АСК та клопідогрелем.

Відомості про контроль глікемії при гострому ІМ не є остаточними [251]. У пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST жорсткий контроль глікемії, із застосуванням інсуліну внутрішньовенно, у дослідженні DIGAMI зменшував ризик смерті протягом 1 року на 30 %, але ці результати не підтвердилися у DIGAMI-2. Дослідження останніх років навпаки показали збільшення несприятливих серцево-судинних подій при жорсткому контролі глікемії у стабільних пацієнтів з діабетом, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, що пов'язано із епізодами гіпоглікемії [253]. На сьогодні метою лікування має бути уникнення тяжкої гіперглікемії [концентрація глюкози >10–11 ммоль/л (>180–200 мг/дл)] та гіпоглікемії [<5 ммоль/л (<90 мг/дл)]. Доказів того, що глюкозо-інсуліно-калієва суміш покращує результати лікування, немає і, навпаки, вона може бути шкідливою [254].

Реваскуляризація у хворих на ЦД може викликати особливі проблеми. Коронарний атеросклероз у цієї категорії хворих, як правило, дифузний та поширений, а кількість рестенозів та оклюзій після ЧКВ і АКШ значно вищі, ніж у загальній групі хворих. Утім, ранній інвазивний підхід більш ефективний у хворих з цукровим діабетом, ніж у тих, хто не хворіє на діабет [255].

У загальній популяції хворих на ЦД з багатосудинним ураженням АКШ має переваги перед ЧКВ. У метааналізі, що охоплював 7812 пацієнтів з 10 рандомізованих досліджень, АКШ було пов'язане із значно нижчим ризиком смерті протягом 5,9 року у хворих на ЦД, ніж ЧКВ [256]. У дослідженні BARI-2D хворі на ЦД із стабільною стенокардією були рандомізовані на дві групи: інтенсивної медикаментозної терапії, або інтенсивної медикаментозної терапії і реваскуляризації шляхом АКШ або ЧКВ (вибір лікаря). Протягом 5 років спостереження ризик смерті від будь-якої причини був значно нижчим у групі АКШ порівняно із групою медичної терапії (21,1 проти 29,2 %; $P < 0,010$), так само як і кількість серцевих смертей або ІМ (15,8 проти 21,9 %; $P < 0,03$) та ІМ (10 проти 17,6 %; $P < 0,003$). Результати інтенсивної медикаментозної терапії та інтенсивної медикаментозної терапії і ЧКВ суттєво не відрізнялися [257, 258]. У дослідженні SYNTAX, в якому порівнювали АКШ і ЧКВ із встановленням елютинг-стента у пацієнтів з уражен-

ням стовбура лівої коронарної артерії або багатосудинним ураженням, частота розвитку несприятливих серцевих і мозкових подій протягом 1 року спостереження серед пацієнтів з діабетом була вдвічі більшою при проведенні ЧКВ, в основному за рахунок повторної реваскуляризації [259]. Однак суттєвої різниці у кількості випадків смерті або ІМ не було. У Нью-Йоркському реєстрі у пацієнтів із діабетом також була виявлена тенденція до покращення результатів при проведенні АКШ порівняно з ЧКВ із застосуванням елютинг-стентів (ВР для смертності або ІМ протягом 18 місяців 0,84; 95 % ДІ 0,69–1,01) [260].

Усі ці дослідження свідчать, що у хворих на ЦД демонструє кращі результати порівняно з ЧКВ. Тим не менше, треба зазначити, що у ці дослідження включали переважно стабільних хворих, і не зовсім зрозуміло, чи можуть ці дані бути узагальнені для пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST.

Що стосується вибору стента, в метааналізі елютинг-стенти виявилися принаймні настільки ж безпечними, що й прості металеві стенти, якщо ПАТТ триватиме більше 6 місяців (у хворих з ГКС без елевації ST рекомендована протягом щонайменше 12 місяців) [261]. Частота проведення повторної реваскуляризації була значно нижчою при використанні елютинг-стента порівняно із простим металевим стентом (ВР 0,29 елютинг-сиролімус-стент; 0,38 елютинг-паклітаксел-стент). Можна припустити, що ситуація у хворих з ГКС і супутнім ЦД схожа. При проведенні АКШ спостереження свідчать, що артеріальні шунти дозволяють отримати кращі результати, аніж венозні.

Антитромботична терапія у пацієнтів з ЦД при розвитку ГКС повинна проводитися за загальними принципами. Хоча у більш ранніх метааналізах при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa (без супутнього прийому тіенопіридинів) було відзначено більш сприятливий вплив на результати лікування у пацієнтів з діабетом [264], у більш пізньому дослідженні EARLY-ACS рутинне призначення до проведення ангіографії (*upstream*) препаратів цієї групи у хворих із супутнім ЦД не виявило додаткових переваг [151].

Запобігання контраст-індукованій нефропатії особливо важливо у хворих на ЦД, яким потрібно здійснити ангіографію і/або ЧКВ (див. 5.5.4). Після введення контрасту потрібен ретельний контроль за функцією нирок.

Таблиця 10. Рекомендації щодо використання антитромботичних препаратів при ХЗН

Препарат	Рекомендації
Клопідогрель	Інформації щодо пацієнтів із нирковою дисфункцією немає
Прасугрель	Корекція дози не потрібна, в тому числі і для пацієнтів з вираженою дисфункцією
Тікагрелор	Зменшення дози не потрібне. Інформації щодо пацієнтів із діалізом немає
Еноксапарин	У випадку тяжкої ниркової дисфункції (КК <30 мл/хв) необхідне зменшення дози до 1 мг/кг один раз на день. Моніторингування анти-Ха-активності
Фондапаринукс	Протипоказано при тяжкій нирковій дисфункції (КК <20 мл/хв). Препарат вибору для пацієнтів із помірно зниженою функцією нирок (КК 30–60 мл/хв)
Ривароксабан	Коригувати дозу не потрібно. Досвіду застосування при термінальній стадії захворювання нирок / діалізі немає
Бівалірудин	Пацієнти із помірним порушенням функції нирок (КК 30–59 мл/хв) мають отримувати інфузію 1,75 мг·кг ⁻¹ ·год ⁻¹ . Якщо КК <30 мл/хв, швидкість інфузії має зменшитися до 1 мг·кг ⁻¹ ·год ⁻¹ . Зменшення дози болюсу не потрібне. Якщо пацієнт перебуває на гемодіалізі, швидкість інфузії має бути зменшена до 0,25 мг·кг ⁻¹ ·год ⁻¹
Абсиксимаб	Особливих рекомендацій щодо використання абсиксимабу або корекції його дози при нирковій недостатності немає. Необхідна ретельна оцінка ризику кровотечі перед використанням препарату у випадку ниркової недостатності
Ептифібатид	Швидкість інфузії має бути зменшена до 1 мг·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹ для пацієнтів із КК <50 мл/хв. Доза болюсу 180 мг/кг залишається без змін. Ептифібатид протипоказаний пацієнтам із КК <30 мл/хв.
Тирофібан	Для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідна адаптація дози. Якщо КК <30 мл/хв – перехід на 50 % дози болюсу та стандартної швидкості інфузії

5.5.4. Хронічні захворювання нирок

Ниркову дисфункцію виявляють у 30–40 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [266, 267]. Функціональний стан нирок визначають шляхом оцінки швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD, що включає у розрахунки такі фактори, як раса і стать. Її потрібно розраховувати для всіх осіб з наявністю або підвищеним ризиком хронічного захворювання нирок (ХЗН). Проте у щоденній клінічній практиці також може використовуватися КК, розрахований за формулами Кокрофта – Голта.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Ниркову функцію потрібно оцінювати за КК або ШКФ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, звертаючи особливу увагу на осіб похилого віку, хворих на ЦД, жінок і пацієнтів з недостатньою масою тіла	I	C	–
Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН повинні отримувати таку ж антитромботичну терапію першої лінії, як і пацієнти без ХЗН, з корекцією дози відповідно до ступеня порушення функції нирок	I	B	269, 270
Антитромбоцитарним препаратом вибору у хворих з порушеною функцією нирок при КК <60 мл/хв або ШКФ <60 мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ² є тікагрелор	IIa	B	
Залежно від ступеня ниркової дисфункції треба проводити корекцію дози фондапаринуксу, еноксапарину, бівалірудину (або переходити на НФГ) та проводити корекцію дози низькомолекулярних інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa	I	B	269, 270
Для продовженої антикоагулянтної терапії пацієнтам з нирковою дисфункцією легкого або середнього ступеня тяжкості (КК <80–30 мл/хв) рекомендоване застосування ривароксабану у низькій дозі (2,5 мг двічі на добу) після припинення введення парентеральних антикоагулянтів	IIb	B	262
У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН при виборі інвазивної стратегії рекомендують гідратацію та низько- або ізоосмотичні контрастні речовини, які повинні використовуватися у малих дозах (<4 мл/кг)	I	B	148, 272
Інфузію НФГ, кориговану відповідно до АЧТЧ, рекомендують при КК <30 мл/хв або ШКФ <30 мл·хв ⁻¹ ·1,73 м ² (перехід з фондапаринуксу на НФГ при КК <20 мл/хв)	I	C	–
Проведення АКШ або ЧКВ у пацієнтів з ХЗН рекомендується після ретельної оцінки співвідношення ризик – користь з урахуванням тяжкості порушення функції нирок	I	B	273

У пацієнтів з ХЗН набагато частіше виявляють серцеву недостатність та відсутність типового болю у грудях [268]. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН часто не дотримуються рекомендованого лікування, хоча це пов'язано з дуже несприятливим прогнозом [266, 268] і є незалежним предиктором коротко- і довгострокового ризику смерті і великих кровотеч [267].

Лікування

Незважаючи на той факт, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST та ХЗН представлені у клінічних дослідженнях не репрезентативно, лікування таких пацієнтів не повинно суттєво відрізнятися від терапії у пацієнтів без ниркової дисфункції. Проте необхідно з обережністю призначати антиагрегантну терапію у зв'язку з

більшим ризиком кровотеч [168, 269, 270]. Дані реєстрів свідчать, що пацієнти із ХЗН часто отримують антикоагулянти та інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa у дуже високих дозах, і тому у них більший ризик розвитку кровотеч. Препарати, що виводяться виключно або переважно через нирки, у пацієнтів із ХЗН мають застосовуватися у низьких дозах, або не використовуватися зовсім. Це стосується таких препаратів, як еноксапарин, фондапаринукс, бівалірудин, низькомолекулярні інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa (Таблиця 10). У випадку тяжкого захворювання нирок, якщо фондапаринукс і еноксапарин протипоказані, потрібно використовувати НФГ. Проте у реєстрі GRACE застосування НФГ не запобігало виникненню кровотеч, а збільшення ризику розвитку кровотеч відповідало ступеню ниркової дисфункції [269].

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
β-адреноблокатори та інгібітори АПФ / БРА потрібно титрувати у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ з ознаками серцевої недостатності або без неї	I	A	275
Інгібітори альдостерону, переважно еплеренон, показані пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, дисфункцією ЛШ і серцевою недостатністю	I	A	275–277
Пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю рекомендують пройти коронарну реваскуляризацію, якщо це можливо	I	A	209
У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і тяжкою дисфункцією ЛШ через 1 місяць слід розглянути питання щодо застосування пристроїв (ресинхронізатор і/або кардіовертер-дефібрилятор) додатково до оптимальної медикаментозної терапії	IIa	B	275, 278

Переваги НФГ над іншими антикоагулянтами при ХЗН полягають у тому, що за антикоагулянтною активністю можна легко спостерігати за допомогою АЧТЧ, а дія НФГ може бути легко нейтралізована у випадку кровотечі. Фондапаринукс характеризується більш безпечним профілем, ніж НМГ, при ХЗН за даними дослідження OASIS-5.

При призначенні ривароксабану хворим з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості (КК <80–30 мл/хв) корекція дози не потрібна. У пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня з КК <30–15 мл/хв ривароксабан слід застосовувати обережно. Застосування ривароксабану не рекомендується для пацієнтів із КК <15 мл/хв.

Даних щодо впливу інвазивної стратегії на клінічні кінцеві точки у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН, на жаль, немає, оскільки у численних дослідженнях з реваскуляризації пацієнтів з ХЗН виключали. У великому реєстрі, так само як і в декількох субдослідженнях, результати лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутнім ХЗН при інвазивному лікуванні покращувалися не тільки при вираженій дисфункції, а й при помірній нирковій недостатності. При клінічних спостереженнях рання інвазивна терапія асоціювалася з кращим виживанням протягом 1 року у пацієнтів з легкою та помірною нирковою дисфункцією, але переваги інвазивного підходу зникали з погіршенням функції та були непереконливі при нирковій недостатності або у пацієнтів на діалізі.

Пацієнти із ХЗН мають ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії. Цей ризик зростає у пацієнтів старшого віку і при наявності діабету. У випадку термінової ангіографії ризик контраст-індукованої нефропатії має урівноважуватися ризиком розвитку ішемії. Стратегія, що найефективніше зменшує ризик нефропатії, – це проведення гідратації перед (12 год) та після (24 год) ангіографії і/або ангіопластики. Кількість використаного контрасту має становити <4 мл/кг.

5.5.5. Систолічна дисфункція лівого шлуночка і серцева недостатність

Серцева недостатність – одне з найбільш поширених і фатальних ускладнень ГКС без елевації сегмента ST [274], хоча частоту її розвитку можна зменшувати [50]. ФВ ЛШ і розвиток

серцевої недостатності є незалежними предикторами смерті та інших несприятливих серцевих подій при ГКС без елевації сегмента ST.

Серцева недостатність частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку і пов'язана із гіршим прогнозом незалежно від того коли її виявляють – при надходженні або протягом перебування у стаціонарі [274]. У пацієнтів із серцевою недостатністю без болю у грудях ГКС, можливо, буде складно діагностувати через підвищений рівень тропонінів, пов'язаний із гострою серцевою недостатністю. У таких пацієнтів часто неможливо відрізнити гостру серцеву недостатність від ІМ без елевації сегмента ST, ускладненого серцевою недостатністю.

Терапевтичні міркування

Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю доволі рідко отримують рекомендовану терапію, що включає β-адреноблокатори та інгібітори АПФ або БРА, коронарну ангіографію та реваскуляризацію у повному обсязі [50, 274]. Всі рекомендації, отримані із досліджень за участю хворих, що перенесли ІМ, можуть бути екстрапольовані для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю. У пацієнтів з ГКС і серцевою недостатністю, можливо, доцільно застосовувати тривалу антикоагулянтну терапію з використанням ривароксабану у низькій дозі.

5.5.6. Екстремальна маса тіла

Недостатня маса тіла асоціюється зі збільшеним ризиком смерті або ІМ, а також із кровотечами, що часто виникають у результаті невідповідного дозування антитромботичних препаратів [279]. Нормальний рівень креатиніну у пацієнтів із недостатньою масою тіла може приховувати ниркову недостатність, особливо у пацієнтів похилого віку, що може збільшувати ризик побічних ефектів від препаратів, що виводяться через нирки. Тому у пацієнтів із недостатньою масою тіла рекомендовано оцінювати КК і коригувати дози препаратів відповідно до його рівня.

Хоча ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком розвитку коронарних подій, у пацієнтів з надлишковою масою тіла при ГКС без елевації сегмента ST спостерігають кращі результати лікування протягом госпітального періоду та одного року спостереження, в тому числі нижчий

ризик кровотеч, що отримало назву «парадокс ожиріння» [279, 280]. Пацієнти з ожирінням, як правило, мають більшу кількість факторів ризику, але молодші за віком. Загалом такі хворі частіше отримують терапію, засновану на доказовій медицині, що може пояснити кращі результати [280].

5.5.7. Необструктивні ураження коронарних артерій

У досить значної кількості пацієнтів (~15 %) із ГКС без елевації сегмента ST коронарні артерії не є ураженими, або мають необструктивний характер. Патолофізіологія ГКС без елевації сегмента ST неоднорідна, і серед можливих механізмів можуть бути спазм коронарних артерій (стенокардія Принцметала), нестенозуюча бляшка, ускладнена гострим тромбозом із подальшою реканалізацією, коронарна емболізація та «синдром Х».

У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST виявлення нормальних або близьких до нормальних коронарних артерій за допомогою ангіографії ускладнює діагностику. Проте зміни сегмента ST на ЕКГ і вивільнення біомаркерів у пацієнтів із типовим болем у грудях, незважаючи на прохідність коронарних артерій без значного стенозу, скоріше спостерігаються при некрозі, ніж при хибнопозитивних результатах тестів. Така клінічна картина частіше спостерігається у жінок. Значуще атеросклеротичне ураження може виявлятися навіть при відсутності значного стенозу при ангіографії, оскільки воно може мати дифузний характер і призводити до ремоделювання артеріальної стінки, при цьому стінка потовщується і розширюється назовні, без потовщення у просвіт. Прогноз у таких пацієнтів кращий, ніж у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і вираженим коронарним атеросклерозом, але вони повинні отримувати оптимальну антитромботичну терапію та вторинну профілактику антиагрегантами і статинами [281].

Варіантна стенокардія, або стенокардія Принцметала, часто не розпізнається. Її проявом може бути типовий біль у грудях, що виникає за відсутності фізичного навантаження чи емоційного стресу, при цьому спостерігають тимчасову елевацію сегмента ST на ЕКГ. Патологічний механізм, що лежить в її основі, – спазм епікардіальної коронарної артерії, що може виникати у зоні значущого фокального стенозу, але, як пра-

Рекомендації для пацієнтів з анемією

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Низький базовий рівень гемоглобіну є незалежним маркером ризику ішемії і кровотечі, тому вимірювання гемоглобіну рекомендується для оцінки ризику	I	B	69, 283
Переливання крові рекомендується лише у випадку небезпечного гемодинамічного стану або гематокриту <25 % або рівня гемоглобіну <7 г/дл	I	B	287

вило, виявляється при ангіографії у зонах з ангіографічно мінімальним атеросклеротичним ураженням. Пацієнти із таким варіантом стенокардії, як правило, молодші за віком, ніж пацієнти зі звичайним ГКС без елевації сегмента ST, і часто є завзятими курцями. Симптоми при цьому часто тяжкі і можуть супроводжуватися втратою свідомості. Напади стенокардії Принцметала найчастіше відбуваються у проміжку між 12-ю годиною ночі та 8-ю годиною ранку. Спазм може бути спонтанним, або його може викликати ацетилхолін, холодова проба або гіпервентиляція. Основна терапія під час перебування у стаціонарі при стенокардії Принцметала полягає у призначенні антагоністів кальцію. Показано, що таке лікування ефективно при профілактиці коронарного спазму у вигляді монотерапії, або у комбінації із нітратами. Їх потрібно призначати у максимально переносних дозах.

Термін «синдром Х» використовується для описання пацієнтів із стенокардією, що виникає при фізичних вправах, із депресією сегмента ST під час тесту з навантаженням, і з відсутністю обструктивного ураження коронарних артерій при ангіографії. Такі пацієнти можуть мати типові характеристики нестабільної стенокардії (збільшення частоти та тривалості ангінозних нападів або біль у стані спокою). Прогноз, як правило, сприятливий. Реальна причина синдрому досі не встановлена і найбільш часто її пов'язують зі зниженою ендотелій-залежною артеріальною вазодилатацією, зменшенням продукування оксиду азоту, підвищеною чутливістю до симпатичної стимуляції. Існує дедалі більше доказів того, що такі пацієнти мають підвищену чутливість до болю. Оскільки прогноз є сприятливим, найбільш важливо при лікуванні заспокоїти пацієнта і полегшити симптоми шляхом призначення нітратів, β-адреноблокаторів і антагоністів кальцію.

Розширення верхівки ЛЖ (кардіоміопатія «такоцубо») клінічно може нагадувати ІМ з елевацією сегмента ST чи ГКС без елевації сегмента ST, при цьому виявляють ангіографічно нормальні коронарні артерії, що доповнюються апікальною, іноді медіавентрикулярною або базальною акінезією. Вона частіше виникає у жінок, і переважно після значного емоційного стресу. Дисфункція ЛШ, як правило, відновлюється протягом певного періоду – від 1 дня до 1 тижня.

У рідкісних випадках ГКС без елевації сегмента ST з нормальною або майже нормальною ангіограмою пов'язаний із коронарним емболізацією при фібриляції або тріпотінні передсердь. Оскільки фібриляцію передсердь часто клінічно важко розпізнати, частота такого механізму ГКС без елевації сегмента ST може недооцінюватися.

5.5.8. Анемія

Анемія при ГКС асоціюється з несприятливим прогнозом (серцева-судинна смерть, ІМ або повторна ішемія) [69]. Окрім госпітального періоду, у пацієнтів зі стійкою або прогресуючою анемією ризик смерті і/або серцевої недостатності вищий порівняно з пацієнтами без наявності анемії або з вилікованою анемією [282]. Анемія пов'язана із великою кількістю супутніх станів, такими як похилий вік, ЦД, ниркова недостатність, а також із несерцево-судинними факторами (геморагічний діатез або злоякісні новоутворення), які частково можуть впливати на погіршення прогнозу. Початковий рівень гемоглобіну є незалежним предиктором ризику кровотечі: чим нижчий рівень гемоглобіну, тим вищий ризик пов'язаних та непов'язаних з інвазією кровотеч [283].

Лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутньою анемією є емпіричним. Важливо виявити причину анемії, можливо, вона виникає через невиявлені кровотечі. Особливу увагу потрібно приділяти антитромботичній терапії. Використання елютинг-стентів потрібно обмежити через необхідність довготривалої ПАТТ. Показання до ангіографії і точки доступу (переважно радіальний підхід) мають розглядатися дуже прискіпливо, щоб запобігти подальшій втраті крові [284, 285]. Трансфузію червоних кров'яних клітин здійснювати лише за суворими показаннями, оскільки існують докази того, що

трансфузія пов'язана із підвищеною смертністю у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. На основі результатів досліджень припускають, що трансфузії потрібно уникати, поки гематокрит >25 % і анемія добре переноситься [286].

5.5.9. Кровотечі та переливання крові

Кровотечі є найбільш частими неішемічними ускладненнями, що виникають при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST. Оскільки немає універсального визначення стану кровотечі, її справжню частоту у різних дослідженнях і реєстрах важко оцінити. Частота розвитку кровотеч, що спостерігається у реєстрах, зменшується протягом останніх 7 років, незважаючи на частіше використання агресивного фармакологічного лікування із подвійною або потрійною антиагрегантною терапією і антикоагулянтами, і частіше використання інвазивної стратегії для діагностики і в терапевтичних цілях [289]. Це може свідчити про те, що лікарі стають більш обізнаними про ризик кровотеч, що виникають у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, і відповідно до того адаптують стратегії лікування.

Велика кількість досліджень підтвердила прямий взаємозв'язок між кровотечею та ризиком смерті або інших ішемічних подій. Показано, що великі кровотечі пов'язані із чотирікратним збільшенням ризику смерті, п'ятикратним збільшенням ризику повторного ІМ і трикратним збільшенням ризику інсульту у 30-денний термін [290]. Ці дані були підтверджені при аналізі реєстру GRACE та у клінічних дослідженнях OASIS-5 [291] і ACUITY [292]. Малі кровотечі також можуть впливати на результат, хоча і меншою мірою.

Виникнення кровотеч докладно вивчалось у початковій фазі ГКС (протягом перших 30 днів), у той же час ризик кровотеч, які виникають на фоні тривалої антиагрегантної терапії (від 30 днів до року), досліджено набагато гірше. У дослідженні CURE [111] ризик великої кровотечі протягом перших 30 днів становив 1,54 % у групі плацебо і 2,01 % у групі клопідогрелю. Дані у період від 30 днів до 1 року становили відповідно 1,18 і 1,75 %. У дослідженні TRITON з інвазивним протоколом частота великих кровотеч становила 1,23 % для клопідогрелю і 1,71 % для прасугрелю у період від 30 до 450 днів [293]. Відповідні показники недоступні у дослідженні PLATO. Різниці у загальній кількості великих кровотеч не спос-

Рекомендації для пацієнтів з ускладненнями у вигляді кровотеч

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Оцінку індивідуального ризику кровотечі рекомендують проводити на основі базових характеристик (з використанням шкал ризику), типу і тривалості фармакотерапії	I	C	83
Пацієнтам з високим ризиком кровотеч показані препарати, комбінації препаратів та процедури (судинне втручання), пов'язані з меншим ризиком кровотеч	I	B	196, 285, 299
У випадку великих кровотеч показано переривання та нейтралізація антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, окрім випадків, якщо кровотеча може бути контрольована певними гемостатичними заходами	I	C	–
Поєднання інгібіторів протонної помпи і антитромботичних препаратів показано пацієнтам із збільшеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч	I	B	125–127
Малі кровотечі потрібно зупинити переважно без переривання активного лікування	I	C	–
Переривання антиагрегантної терапії і її нейтралізацію шляхом трансфузії тромбоцитів проводять залежно від препарату і тяжкості кровотечі	I	C	–
Переливання крові може мати негативний ефект, тому показане лише після індивідуальної оцінки, але не рекомендоване у гемодинамічно стабільних пацієнтів із гематокритом >25 % або рівнем гемоглобіну >7 г/дл	I	B	287, 298
Еритропоетин не показаний при лікуванні анемії або втраті крові	III	A	303

терігалося, але відзначали поступове підвищення кількості тяжких кровотеч, не пов'язаних з АКШ (BP 1,19; 95 % ДІ 1,02–1,38; $P < 0,03$), протягом року. При стабільних судинних захворюваннях спостерігали подібне поступове підвищення ризику кровотеч при застосуванні клопідогрелю порівняно з плацебо (BP 1,88; 95 % ДІ 1,45–2,45; $P = 0,001$) протягом 1 року спостереження [294]. Таким чином, найвищий ризик кровотеч спостерігається протягом перших 30 днів, але тривалий прийом антиагрегантної терапії також призводить до стійкого підвищення ризику кровотеч.

Незалежними предикторами розвитку великих кровотеч є вік, жіноча стать, вихідний рівень гемоглобіну, наявність кровотечі, ЦД, ниркової дисфункції в анамнезі. Лікування також відіграє важливу роль. Ризик кровотеч зростає зі збільшенням кількості антитромботичних препаратів, а також при застосуванні стегового (не радіального) доступу при проведенні інвазивної процедури [284, 285]. Передозування антитромботичних препаратів у пацієнтів із дуже високим ризиком (жінки, пацієнти похилого віку та із нирковою недостатністю) також дуже сильно впливає на ризик кровотеч [168]. Більше того, комбінація ПАТТ і АВК, яка відносно часто призначається у пацієнтів з ГКС, також потенційно збільшує ризик кровотеч [295]. Для визначення ризику кровотеч див. розділ 4.4.

Механізми, що реалізують негативний вплив кровотечі на результат лікування, залишаються невизначеними. Мабуть головним чинником ризику є необхідність у призупиненні прийому антитромботичних препаратів, що призводить до

підвищеного ризику ішемічних подій, зокрема тромбозу стента після ЧКВ. Більше того, оскільки багато факторів ризику кровотечі та ішемічних подій є спільними, пацієнти із високим ризиком належать до обох груп і лікуються згідно з найбільш агресивними медикаментозними та інвазивними стратегіями. У реєстрі GRACE збільшення ризику кровотеч при погіршенні ниркової функції спостерігалося паралельно зі збільшенням ризику смерті, що підтвердилося також при аналізі результатів OASIS-5, в якому ризик кровотечі збільшувався при збільшенні кількості балів за шкалою GRACE [296]. Таким чином, виникнення кровотечі тільки збільшує ймовірність ускладнень у вже скомпрометованій групі хворих. Інші фактори також можуть збільшувати кількість ускладнень у пацієнтів з кровотечею, а саме: гемодинамічні наслідки кровотечі, потенційно шкідливі наслідки переливання крові, а також протромботичний та прозапальний стан, пов'язаний з кровотечею [297, 298].

Лікування ускладнень кровотечі

Профілактика кровотеч стала настільки ж важливою, як і профілактика ішемічних подій. Тому оцінка ризику у пацієнтів з ГКС повинна враховувати ймовірність виникнення цих обох ускладнень. Профілактика кровотеч включає вибір більш безпечних препаратів, їх правильне дозування (з урахуванням віку, статі, КК), зменшення тривалості антитромботичного лікування, використання комбінації антитромботичних і антиагрегантних препаратів за показаннями, вибір радіального, замість стегового, доступу

при використанні інвазивної стратегії [299]. В об'єднаному аналізі досліджень ACUITY і HORIZONS показано, що використання бівалірудину замість звичайних антикоагулянтів у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa позитивно впливає на зменшення ризику кровотечі [300].

Шлунково-кишкові кровотечі становлять приблизно 50 % усіх спонтанних кровотеч у гострий період ГКС. Тому у цей період рекомендують використовувати інгібітори протонної помпи, особливо у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами або із пептичною язвою в анамнезі. Потенційна взаємодія клопідогрелю з омепразолом, та особливо іншими інгібіторами протонної помпи, не є клінічно важливою (див. розділи 5.2.2)

Малі кровотечі (за винятком тривалих) не потребують переривання активної терапії. Великі кровотечі (шлунково-кишкові, заочеревенні, внутрішньочерепні або інші значні втрати крові) потребують припинення та нейтралізації антиагрегантного і антикоагулянтного лікування. Переривання терапії необов'язкове, якщо повний контроль над кровотечею може бути встановлений за допомогою локальних заходів. У клінічній практиці ризик переривання антитромботичної терапії має порівнюватися із ризиком тромботичних подій, особливо у пацієнтів після імплантації стента.

Дія НФГ нейтралізується еквімолярними дозами протаміну сульфату. Протамін сульфат меншою мірою нейтралізує дію еноксапарину і не впливає на антикоагулянтні ефекти фондапаринуксу або бівалірудину. Бівалірудин має короткий термін напіввиведення, тобто його нейтралізація може бути непотрібною. Для зменшення ефектів фондапаринуксу рекомендують введення рекомбінантного VIIa фактора згортання крові, застосування якого втім пов'язане з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [301]. Неспецифічними антидотами до ривароксабану є концентрат протромбінового комплексу та активований концентрат протромбінового комплексу. Досвід їх застосування обмежений. З огляду на низькі застосовувані дози та короткий період напіввиведення ривароксабану, необхідність введення антидоту може не виникнути. Антидоти до АСК, клопідогрелю, прасугрелю та тікагрелору досі не відомі. Тому їх дія може бути нейтралізована лише шляхом переливання свіжих тромбоцитів. Дія тікагрелору є зворотною і відновлення функції тромбоцитів відбувається

Рекомендації для пацієнтів з тромбоцитопенією

Рекомендації	Клас	Рівень
Негайна відміна блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa і/або гепаринів (НФГ чи НМГ) у разі значної тромбоцитопенії (< 100 000/мкл або зниження >50 % від вихідного рівня) під час лікування	I	C
Трансфузія тромбоцитарної маси з або без поповнення фібриногену за рахунок введення свіжомороженої плазми або кріопреципітату показана у разі розвитку кровотечі на фоні тяжкої тромбоцитопенії (< 10 000/мкл), викликаній введенням блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa	I	C
Переривання гепаринів показано у разі розвитку або при підозрі на розвиток ГТ та їх заміна прямими інгібіторами тромбіну при наявності тромботичних ускладнень	I	C
Для попередження ГТ рекомендовано призначення антикоагулянтів з низьким ризиком її розвитку (фондапаринукс або бівалірудин) або гепаринів (НФГ та НМГ) короткостроковим курсом	I	C

раніше, ніж при застосуванні інших препаратів. Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa мають різні фармакологічні властивості, які слід враховувати при оцінці умов для нейтралізації. Малі молекули (тирофібан та ептіфібатид) зворотно зв'язуються із рецептором і швидко виводяться через нирки, повернення до нормальної тромбоцитарної функції очікується через 4–8 годин після переривання інфузії. У випадку абсиксимабу нормальна функція тромбоцитів відновлюється приблизно через 48 годин після призупинення застосування препарату. Антиагреганти і/або антикоагулянти не повинні вводитися повторно до тих пір, поки не буде отриманий стійкий контроль над кровотечею протягом щонайменше 24 годин.

Вплив переливання крові

Переливання крові має негативний вплив (підвищує ризик смерті та ІМ, а також легеневої інфекції) у багатьох клінічних ситуаціях, включаючи ГКС, ЧКВ, операції на серці та інтенсивну терапію [286, 298]. Механізм негативного впливу переливання крові багатофакторний і в основному пов'язаний із зберіганням крові. Негативний вплив переливання крові на кінцеві точки багато в чому залежить від найнижчого рівня гематокриту або рівня гемоглобіну, при яких призначається переливання. Переливання крові має позитивний вплив лише при рівні гематокриту <25 %, але не вище [286, 298]. У зв'язку з цим рекомендовано

обмежити переливання крові. В умовах інтенсивної терапії під час переливання крові спостерігали кращі результати лише при зниженні рівня гемоглобіну нижче 70 г/л (цільовий рівень – 90–100 г/л) [287, 302]. Останнім часом у гемодинамічно стабільних пацієнтів дедалі частіше рекомендують розглядати процедуру переливання крові лише при вихідному рівні гемоглобіну <70 г/л, хоча у пацієнтів із не-стабільною гемодинамічною ситуацією немає обмежень.

Терапія залізом та еритропоетином

Терапія залізом необхідна при наявності анемії, пов'язаної із дефіцитом заліза або кровотечами із значними втратами крові. Лікування дефіциту заліза полягає у довгостроковому пероральному прийомі сполук заліза. Внутрішньовенне введення заліза може використовуватися, якщо пероральний прийом погано переноситься. Одночасне введення еритропоетину при ГКС неможливий через підвищений ризик глибокого тромбозу вен, інсульту і гострих коронарних подій [303].

5.5.10. Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія визначається як зменшення кількості тромбоцитів <100 000/мкл або більш ніж на 50 % від початкового рівня. При рівні тромбоцитів 20 000–50 000/мкл тромбоцитопенія вважається помірною, <20 000/мкл – тяжкою. У хворих з ГКС розрізняють два типи тромбоцитопенії, обумовленої препаратами, – ГП і

тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa.

ГП виникає у <15 % пацієнтів, що лікуються НФГ, менш часто при використанні НМГ, і зовсім не спостерігалася при прийомі фондапаринуксу і ривароксабану. При підозрі на ГП, необхідно негайно припинити терапію НФГ / НМГ. Потрібно призначити альтернативне антитромботичне лікування, навіть за відсутності тромботичних ускладнень. З цією метою можуть використовуватися гепариноїди, такі як данапароїд натрію, або прямі інгібітори тромбіну, такі як аргатробан, гірудин, або їх похідні. Фондапаринукс також теоретично може використовуватися при ГП, проте він не затверджений для таких показань.

Тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa, виникає у 0,5–5,6 % хворих залежно від препарату, який використовується. Навіть значна тромбоцитопенія при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa може бути практично безсимптомною, лише з незначною кровотечею або виділенням у місці катетеризації. Тяжкі кровотечі доволі рідкісні, але можуть загрожувати життю. Для всіх пацієнтів, що лікуються за допомогою інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, треба вимірювати кількість тромбоцитів протягом 8 години після початку введення препарату, або у випадку появи кровотечі. Якщо кількість тромбоцитів знизиться нижче 10 000/мкл, рекомендується припинити прийом інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, так само як і НФГ або еноксапарину. У випадку кровотечі рекомендується трансфузія тромбоцитів. Також можливо поповнення фібриногену за рахунок введення

Рекомендації щодо застосування препаратів у вторинній профілактиці

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
β-адреноблокатори рекомендовані всім пацієнтам, переважно у хворих зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ ≤40 %)	I	A	314
Призначення інгібіторів АПФ протягом перших 24 годин показано всім пацієнтам із серцевою недостатністю, діабетом, гіпертензією, ХЗН та ФВ ЛШ ≤40 %, якщо немає протипоказань	I	A	315, 316
Інгібітори АПФ показані всім іншим пацієнтам з метою профілактики повторних ішемічних подій; перевага має надаватися препаратам і дозам, ефективність яких доведена (раміприл, перидоприл)	I	B	309, 310
БРА рекомендуються всім пацієнтам із поганою переносністю інгібіторів АПФ	I	B	311, 317
Блокатор альдостерону еплеренон показаний відразу після надходження у стаціонар пацієнтам після ІМ, що лікуються інгібіторами АПФ і β-блокаторами, та мають ФВ ЛШ ≤35 %, діабет або серцеву недостатність, без значного порушення функції нирок [креатинін сироватки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) для чоловіків і >177 мкмоль/л (>2,0 мг/дл) для жінок] або гіперкаліємії	I	A	276, 277
Терапія статинами рекомендована відразу після надходження у стаціонар пацієнтів з цільовими рівнями ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)	I	B	313

свіжомороженої плазми або криопреципітату, як у чистому вигляді, так і одночасно із трансфузією тромбоцитів.

5.6. Довгострокове лікування

Оскільки ішемічні події часто виникають після виписки із стаціонару, вторинна профілактика має першочергове значення. У базі даних, що охоплювала 16 321 пацієнта з ГКС, 20 % пацієнтів були повторно госпіталізовані, і 18 % чоловіків та 23 % жінок віком понад 40 років померли протягом першого року [304].

У такому контексті вторинна профілактика має великий вплив на довгостроковий результат. Рекомендації щодо вторинної профілактики докладно описані у рекомендаціях щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці [252], які стосуються всіх пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, або з наявними серцево-судинними захворюваннями.

У вторинній профілактиці слід застосовувати всі заходи і методи лікування, ефективність яких доведена: зміна стилю життя, контроль факторів ризику та прийом фармакологічних препаратів (АСК, інгібітори рецепторів P2Y₁₂, β-адреноблокатори, статини, інгібітори АПФ або БРА. Нещодавно було показано, що пацієнти із нестабільною стенокардією рідше отримують

Рекомендації щодо показників ефективності лікування

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендується розробка регіональних і/або національних програм із систематичного вимірювання показників ефективності лікування і повідомлення цих результатів у лікарні	I	C

рекомендовану вторинну медикаментозну профілактику порівняно з пацієнтами з ІМ без елевачії сегмента ST [59]. Проте слід наголосити, що всі пацієнти із ГКС отримують користь від повної вторинної профілактики.

Включення у програми серцевої реабілітації / вторинної профілактики може покращити дотримання пацієнтами медичного режиму і особливо рекомендується хворим із декількома факторами ризику, а також з помірним або високим ризиком розвитку ускладнень. Переваги вторинної профілактики були описані у дослідженні OASIS-5, в якому через 30 днів після появи симптомів пацієнтам із ГКС без елевачії сегмента ST було запропоновано приєднатися до здорового харчування, регулярної фізичної активності і відмовитися від куріння. У пацієнтів, що погодилися приєднатися до здорового харчування і фізичної активності, спостерігалось зниження відносного ризику ІМ, інсульту або смерті на 54 % (BP 0,46; 95 % ДІ 0,38–0,57; P<0,0001), для тих,

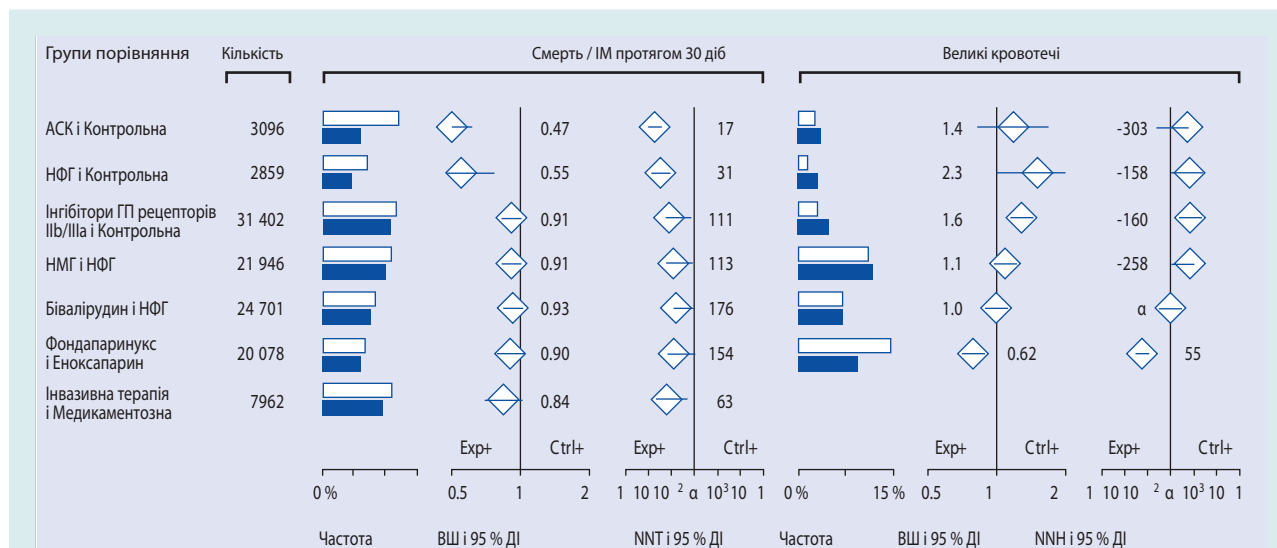


Рисунок 4. Користь та ризик різних лікувальних стратегій. NNT – кількість хворих, яких потрібно пролікувати, щоб запобігти 1 випадку смерті / ІМ; NNH – кількість хворих, яких потрібно пролікувати, щоб запобігти розвитку 1 великої кровотечі.

Таблиця 11. Показники ефективності лікування для пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST

Використання АСК
Використання клопідогрелю / тікагрелору
Використання НФГ / еноксапарину / фондапаринуксу / бівалірудину / ривароксабану
β-адреноблокатори при виписці у пацієнтів з дисфункцією ЛШ
Використання статинів
Використання інгібіторів АПФ або БРА
Використання ранніх інвазивних процедур у пацієнтів з високим і середнім ризиком
Порада припинити куріння
Залучення до програм вторинної профілактики / реабілітації

хто кинув курити, зменшення відносного ризику ІМ становило 43 % (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,36–0,89; P=0,0145) [306]. Два інші дослідження підтвердили, що введення заходів вторинної профілактики після ГКС рятує принаймні таку ж кількість життів, що й лікування, надане у гостру фазу [307, 308].

Інгібітори АПФ і БРА добре вивчені при застосуванні у вторинній профілактиці [309, 310], і особливо показані у пацієнтів зі зниженою функцією ЛШ. У пацієнтів, що погано переносять інгібітори АПФ, альтернативою є застосування БРА. Комбінація інгібіторів АПФ і БРА не рекомендується.

Показано, що антагоністи альдостерону, зокрема еплеренон, зменшують серцево-судинну смертність після ІМ у пацієнтів із зниженою функцією ЛШ (ФВ ЛШ ≤35 %), навіть у пацієнтів із невираженими симптомами [277]. Таким чином, ці результати можуть бути екстрапольовані на пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST із дисфункцією ЛШ.

Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST (при відсутності протипоказань) незалежно від рівня холестерину на ранніх стадіях (1–4 дні) після госпіталізації з метою досягнення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл). Ці твердження ґрунтуються на результатах декількох великих досліджень з аторвастатином і правастатином. Метааналіз ранньої терапії статинами не виявив покращення результатів лікування у перші 4 місяці [312]. Проте при тривалому спостереженні (до 2 років) було виявлено зниження на 19 % ризику смерті або серцево-судинних подій. Зменшення рівня

Таблиця 12. Початкові терапевтичні заходи

Кисень	Інсуфляція (4–8 л/хв) при насиченні киснем spO ₂ <90 %
Нітрати	Під язик або внутрішньовенно за наявності больового синдрому і/або гострої серцевої недостатності (обережно, якщо систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст.)
Морфін	3–5 мг внутрішньовенно у випадку сильного болю

ХС ЛПНЩ до <1,81 ммоль/л (<70 мг/дл) супроводжувалося подальшим зниженням серцево-судинних подій [313]. Для досягнення максимального ефекту доза статинів має бути високою.

6. Показники ефективності

Декілька великих реєстрів показали недоліки у лікуванні пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST при порівнянні із сучасними рекомендаціями. Недотримання рекомендацій, заснованих на доказовій базі, на жаль, є досить поширеним. Дотримання ж сучасних рекомендацій покращує результати лікування, в тому числі зменшує ризик смерті [318].

Співвідношення ризик / користь рекомендованого лікування можна оцінити на *Рисунку 4*.

Для підвищення якості лікування і мінімізації небажаних відхилень від лікування, заснованого на доказовій базі, слід проводити безперервний моніторинг показників ефективності. Послідовне застосування лікування на основі надійних даних (Рис. 4) може мати навіть більший ефект у реальних умовах, ніж у клінічних дослідженнях, особливо при комбінованому застосуванні декількох ефективних методів лікування. Такі програми з моніторингу успішно проходять у декількох країнах, включаючи Швецію (реєстр RIKS-HIA), Велику Британію (реєстр MINAP), Німеччину, Італію та Ізраїль, а також у багатьох інших країнах (на тимчасовій основі). Такі програми планується проводити і в Україні (реєстр з інтервенційних втручань, тромболітичної терапії при гострому ІМ).

Найбільш корисні показники ефективності лікування для моніторингу і покращення стандартів надання допомоги при ГКС без елевації сегмента ST наведені у *Таблиці 11*.

7. Стратегії лікування

Цей розділ узагальнює діагностичні та терапевтичні підходи, докладно розглянуті в

попередніх розділах, з метою їх об'єднати і визначити послідовність дій. У певних пацієнтів можливі відхилення від запропонованої стратегії, оскільки спектр пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST дуже гетерогенний з різними ризиком смерті, ІМ та інших серцево-судинних подій. Для кожного пацієнта лікар має обирати індивідуальне лікування, беручи до уваги анамнез (супутні захворювання, вік тощо), клінічний стан пацієнта, оцінку при першому контакті і доступні фармакологічні і нефармакологічні методи лікування.

Етап перший: початкова оцінка

Наявність болю або дискомфорту у грудях, а також інших симптомів, описаних у розділі 3.1, потребує медичного спостереження та госпіталізації пацієнта. Пацієнт із підозрою на ГКС без елевації сегмента ST має бути госпіталізований і відразу обстежений кваліфікованим лікарем. Спеціалізовані кардіологічні відділення з палатою інтенсивної терапії або відділення кардіореані-

Таблиця 13. Медикаментозне лікування для пацієнтів з великою ймовірністю встановлення діагнозу ГКС

АСК	Початкова доза 150–300 мг (неентеральна форма) з наступною дозою 75–100 мг/день (можливе внутрішньовенне введення)
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	Навантажувальна доза тікагрелору або клопідогрелю ¹
Антикоагулянтна терапія	Вибір з декількох варіантів залежно від стратегії: <ul style="list-style-type: none"> • Фондапаринукс у дозі 2,5 мг/день підшкірно • Еноксапарин у дозі 1 мг/день підшкірно • НФГ внутрішньовенно болюсно у дозі 60–70 МО/кг (максимум 5000 МО) з наступною інфузією 12–15 МО/кг (максимум 1000 МО/год) під контролем АЧТЧ (збільшення 1,5–2,5 × контроль) • Бівалірудин показаний тільки пацієнтам з плановою інвазивною стратегією
Пероральні β-адреноблокатори	При тахікардії або гіпертензії без ознак серцевої недостатності

¹ Прасугрель не згадується і не підтверджений для лікування перед інвазивною стратегією, а тільки після ангіографії, коли відомі анатомічні особливості.

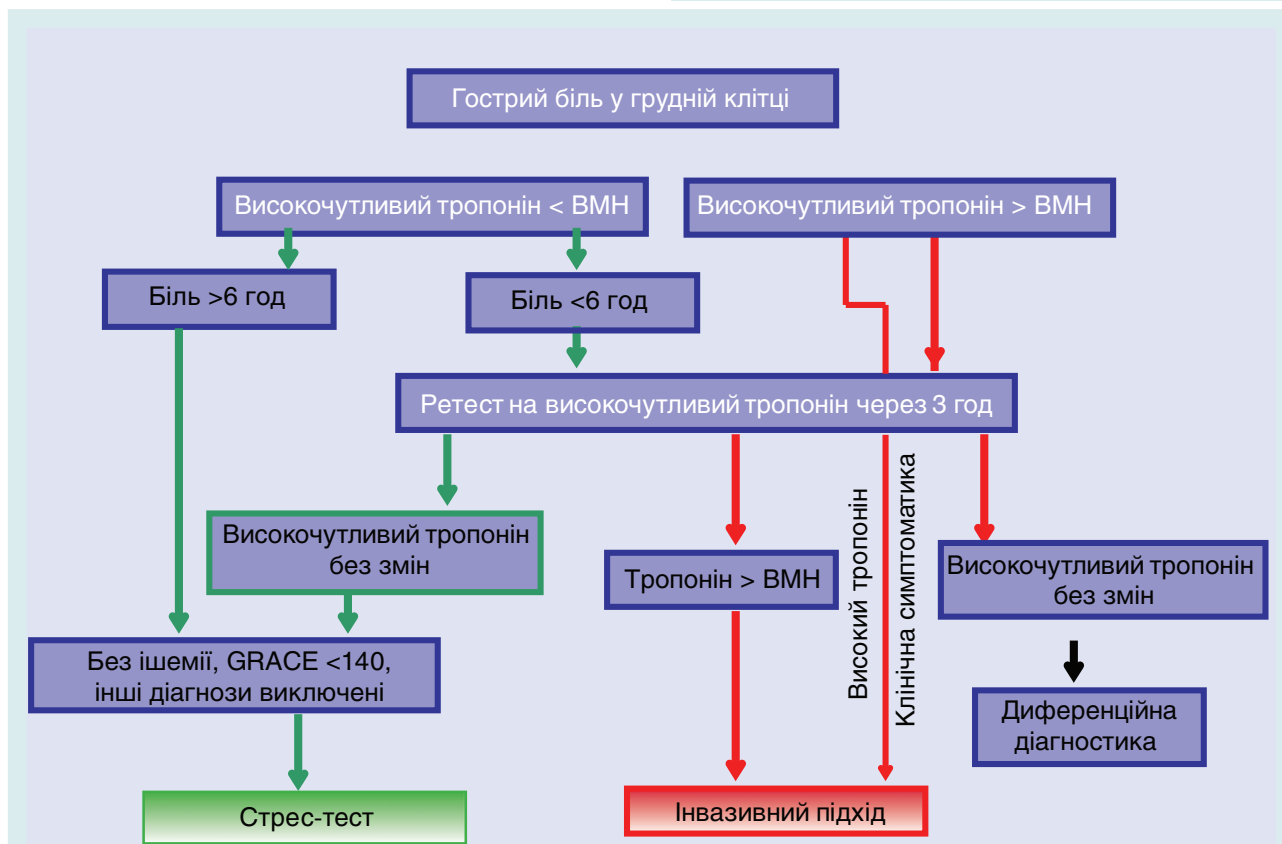


Рисунок 5. Швидка діагностика ГКС з використанням високочутливого тропоніну. BMN – верхня межа норми.

мації надають кращу і найоперативнішу допомогу [47].

Першим кроком є негайне визначення робочого діагнозу, на якому буде засновуватися стратегія лікування.

Критерії оцінки такі:

Тип болю у грудях і фізичне обстеження, орієнтоване на симптоми.

- Оцінка ймовірності ІХС (вік, фактори ризику, перенесені ІМ, АКШ, ЧКВ).
- ЕКГ (для виявлення відхилення сегмента ST або інших аномалій).

На основі цих результатів, що мають бути доступними через 10 хвилин після першого медичного контакту, пацієнту може бути встановлений один із трьох основних робочих діагнозів:

- ІМ з елевацією сегмента ST.
- ГКС без елевації сегмента ST.
- Підозра на ГКС (висока / мала ймовірність).

Лікування пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST описане у відповідних рекомендаціях [2]. Діагноз, віднесений до категорії «малоймовірно», має встановлюватися з обережністю, або якщо є очевидне пояснення (наприклад травма грудної

клітки). Заходи щодо початкового лікування наведені у *Таблиці 12*.

Аналіз крові проводять відразу після госпіталізації та результати повинні бути доступними у межах 60 хвилин для використання на другому етапі. Початкові аналізи крові мають включати: вміст тропоніну Т або І, креатиніну, гемоглобін, глюкози крові, стандартний біохімічний та загальний аналіз крові. Після встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST розпочинається другий етап – підтвердження діагнозу і оцінка ризику.

Етап другий: підтвердження діагнозу й оцінка ризику

Після встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST потрібно розпочати внутрішньовенне та пероральне антитромботичне лікування (*Таблиця 13*). Подальше ведення пацієнта ґрунтується на додатковій інформації:

- Реакція на антиангінальну терапію.
- Показники біохімічного аналізу крові та рівень тропонінів (при госпіталізації і через 6–9 год), а також інших маркерів відповідно до диференційного діагнозу (наприклад

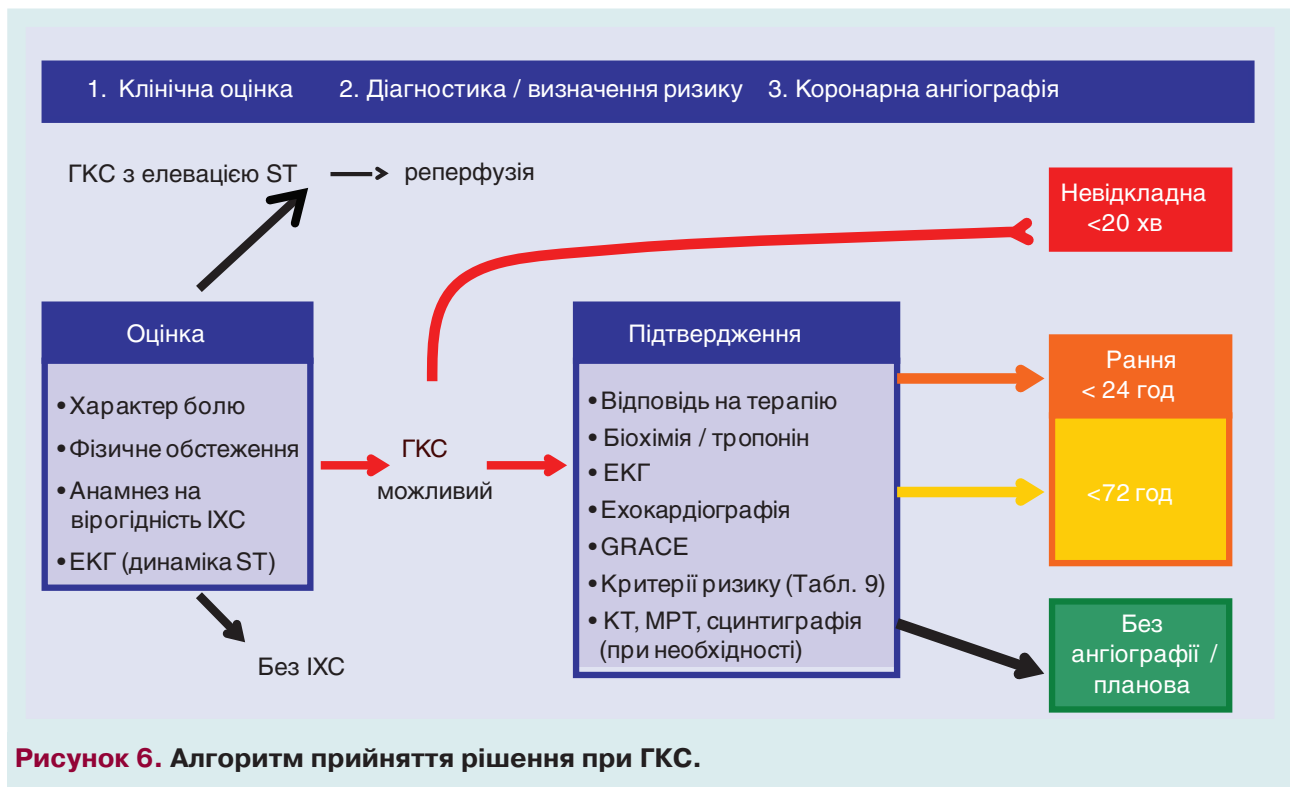


Рисунок 6. Алгоритм прийняття рішення при ГКС.

D-димери, МНП, NT-проМНП). Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, може бути реалізований швидкий (3 год) протокол виключення ураження міокарда (Рисунок 5).

- Повторне або безперервне монітування сегмента ST (якщо доступно).
- Оцінка значення ризику ішемічних подій (за шкалою GRACE).
- Ехокардіограма.
- Додатково: рентгенологічне дослідження грудної клітки, КТ, МРТ для проведення диференційної діагностики (наприклад розшарування аорти, тромбоемболія легеневої артерії тощо).
- Оцінка ризику кровотечі (за шкалою CRUSADE).

Під час другого етапу можуть бути встановлені чи виключені інші діагнози, такі як тромбоемболія легеневої артерії або аневризма аорти (див. табл. 4 або розділ 3.3).

Лікування пацієнта проводиться з урахуванням його ризику, який має бути оцінений якомога раніше, а також неодноразово протягом лікування (при виникненні повторних симптомів ішемії міокарда, а також при отриманні додаткової інформації щодо лабораторних аналізів крові або методів візуалізації).

Оцінка ризику є важливою складовою процесу прийняття рішення, його потрібно постійно оцінювати. Вона включає в себе як ішемічний ризик, так і ризик кровотеч. Фактори ризику для кровотеч та ішемії є значною мірою спільними. Таким чином, дуже важливо вибрати медикаментозну стратегію (подвійна або потрійна антиагрегантна терапія, антикоагулянтна терапія), так і дозування препаратів, місце пункції при ангіографії. Особливу увагу потрібно приділяти функції нирок, порушення якої часто відзначають в осіб похилого віку, а також у пацієнтів із діабетом. Способи медикаментозної терапії наведені у Таблиці 13.

Етап третій: інвазивна стратегія

Існують дані, що катетеризація серця із наступною реваскуляризацією запобігає повторній ішемії і/або покращує короткострокові та довгострокові результати лікування. За допомогою декількох факторів ризику (підвищений рівень тропоніну, діабет, депресія сегмента ST, ниркова недостатність тощо) можна визначити

Таблиця 14. Антитромботичне лікування пацієнтів перед проведенням ЧКВ

АСК	Підтвердити призначення навантажувальної дози перед ЧКВ
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	Підтвердити призначення навантажувальної дози тікагрелору або клопідогрелю перед ЧКВ Якщо блокатори P2Y ₁₂ не призначалися, можна використовувати прасугрель (якщо <75 років, >60 кг, не було раніше інсульту або транзиторних ішемічних атак)
Анти-коагулянтна терапія	Попереднє лікування фондапаринуксом: додатково НФГ перед ЧКВ Попереднє лікування еноксапарином: додати, якщо показано Попереднє лікування НФГ: титрування до АЧЗ >250 с, або перейти на бівалірудин (болюсно 0,1 мг/кг із наступним 0,25 мг·кг ⁻¹ ·год ⁻¹)
Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa	Введення тирофібану або ептифібатиду пацієнтам з анатомічними особливостями, пов'язаними з високим ризиком, або підвищенням рівня тропонінів Абсиксимаб тільки при ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком

довгострокову користь від проведення інвазивної стратегії. Залежно від ступеня ризику, терміни проведення ангіографії розділяють на чотири категорії (Рисунок 6):

- **Інвазивна (< 72 год):**

- Термінова інвазивна (< 120 хв);
- Рання інвазивна (< 24 год).

- **Медикаментозна (первинно):**

– вибір оптимального часу залежить від профілю ризику для окремого пацієнта і може бути оцінений за допомогою кількох параметрів.

Термінова інвазивна стратегія (< 120 хв після першого медичного контакту)

Терміновій інвазивній стратегії потребують пацієнти з дуже високим ризиком, а саме:

- з рефрактерною стенокардією;
- з повторною стенокардією, незважаючи на інтенсивне антиангінальне лікування, пов'язане із депресією ST (2 мм) або глибокими негативними зубцями T;
- з клінічними симптомами серцевої недостатності або гемодинамічної нестабільності («шок»);
- з аритміями із загрозою для життя (фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія).

Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa (ептифібатид або тирофібан) можуть вводитися таким пацієнтам щоб знизити ризик до проведення кате-

теризації. Антитромботичне лікування, що передує ЧКВ, наведено у Таблиці 14.

Рання інвазивна стратегія (<24 год після першого медичного контакту)

Більшість пацієнтів спочатку відповідають на антиангінальне лікування, однак вони все ж мають підвищений ризик і потребують ангіографії із подальшою реваскуляризацією. Пацієнти із високим ризиком (оцінка за шкалою GRACE >140 і/або наявністю хоча б одного первинного критерію ризику з Табл. 9) мають пройти інвазивні процедури протягом 24 годин.

Інвазивна стратегія (менше ніж 72 години після першого медичного контакту)

У пацієнтів із менш значним ризиком згідно з Табл. 9 і без повторення симптомів, ангіографію можна проводити у проміжку до 72 годин. Такі пацієнти повинні проходити інвазивні процедури при першій можливості, що визначається локальними особливостями.

Медикаментозна стратегія (без планової ангіографії або з нею)

Пацієнти, що задовольняють всім описаним нижче критеріям, вважаються такими, що мають низький ризик і не повинні обов'язково проходити ранні інвазивні процедури:

- немає повторного болю у грудях;
- немає ознак серцевої недостатності;
- немає змін на початковій ЕКГ або на другій ЕКГ (через 6–9 годин);
- немає підвищення рівня тропоніну (при надходженні і через 6–9 годин);
- немає ішемії у відповідь на навантаження.

Низький ризик за шкалою GRACE (див. розділ 4.4) підтверджує вибір медикаментозної стратегії лікування. Подальше ведення таких пацієнтів відповідає лікуванню стабільної ІХС [319]. Тест з навантаженням для виявлення ішемії проводять перед випискою з лікарні для вибору лікування та призначення планової ангіографії.

Етап четвертий: методи реваскуляризації

Якщо ангіографія не виявила критичних стенозів коронарних артерій, пацієнтам буде надаватися медичне лікування. Перед випискою діагноз ГКС без елевації сегмента ST може бути переглянутим і особлива увага повинна приділятися іншим можливим причинам появи

симптомів. Однак відсутність критичних коронарних уражень не відкидає діагноз ГКС. В такій ситуації пацієнти мають проходити лікування згідно з рекомендаціями для ГКС без елевації сегмента ST.

Рекомендації щодо вибору методу реваскуляризації при ГКС без елевації сегмента ST подібні до таких при планових процедурах. У пацієнтів з односудинним ураженням найкращим методом реваскуляризації є ЧКВ із стентуванням. У пацієнтів з ураженням багатьох судин вибір між ЧКВ та АКШ має робитися індивідуально, відповідно до встановлених протоколів. Етапний підхід, що складається із реваскуляризації інфаркт-залежної артерії за допомогою ЧКВ із подальшим плановим АКШ для інших уражень, може бути оптимальним у деяких пацієнтів.

Під час ЧКВ не повинні змінюватися антикоагулянти. У пацієнтів, що попередньо лікувалися фондапаринуксом, перед ЧКВ необхідно додати НФГ. Якщо рівень тропонінів підвищений або при ангіографії виявлено тромб, слід використовувати інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa. При плановому АКШ інгібітори рецепторів P2Y₁₂ можна відмінити і операцію можна відтермінувати, тільки якщо дозволяють клінічні умови і ангіографічні результати.

Якщо ангіографія вказує на неможливість реваскуляризації через ступінь ураження і/або

Таблиця 15. Заходи, що проводяться при виписці пацієнта зі стаціонару

АСК	Продовжувати пожиттєво
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	Продовжувати 12 міс (окрім випадків високого ризику кровотечі)
β-адрено-блокатори	Дисфункція ЛШ
Ривароксабан	Продовжувати щонайменше 24 міс (окрім випадків високого ризику кровотечі та пацієнтів з інсультом або транзиторними ішемічними атаками в анамнезі)
Інгібітори АПФ / БРА	Дисфункція ЛШ Без зниження функції ЛШ
Антагоністи альдостерону / еплеренон	Якщо функція ЛШ знижена (ФВ ЛШ ≤35 %) і при наявності ЦД або серцевої недостатності без значної ниркової дисфункції
Статини	Тривалий прийом, титрувати до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЦ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)
Стиль життя	Поради щодо модифікації факторів ризику, залучення до програм серцевої реабілітації / вторинної профілактики

слабкий дистальний витік, за допомогою медикаментів потрібно зменшити симптоми стенокардії у стані спокою, а також потрібно провести заходи щодо вторинної профілактики.

Етап п'ятий: виписка з лікарні і терапія після виписки

Хоча при ГКС без елевації сегмента ST більшість подій виникає під час гострої фази, але ризик ІМ або смерті залишається підвищеним ще декілька місяців. У пацієнтів, що проходили ранню реваскуляризацію, ризик небезпечних для життя аритмій є низьким (2,5 %), 80 % з яких виникає протягом перших 12 годин після появи симптомів [320]. Таким чином, регулярне спостереження за пацієнтами через 24–48 годин не є виправданим. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST мають залишатися у стаціонарі щонайменше 24 години після вдалого стентування.

Через 24 години після госпіталізації після припинення введення парентеральних антикоагулянтів слід розглянути доцільність призначення ривароксабану в низькій дозі 2,5 мг двічі на добу. Найбільша користь від застосування ривароксабану спостерігається у хворих з багатосудинним ураженням, з порушенням скоротливості передньої стінки, або з супутніми захворюваннями, що підвищують ризик ішемічних подій (постінфарктна стенокардія, гіпертензія, ЦД, серцева недостатність та ін.), які приймають АСК або АСК з клопідогрелем.

Інтенсивна модифікація факторів ризику і зміна способу життя виправдані у всіх пацієнтів з діагнозом ГКС без елевації сегмента ST (див. розділ 5.6). Зарахування до програми серцевої реабілітації після виписки може збільшити прихильність пацієнтів до лікування і може позитивно вплинути на зміну факторів ризику. Порядок дій, які необхідно провести при виписці з лікарні, наведено у *Таблиці 15*.

Список скорочень

АКШ	– аортокоронарне шунтування	МНП	– мозковий натрійуретичний пептид
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент	МРТ	– магнітнорезонансна томографія
АСК	– ацетилсаліцилова кислота	НМГ	– низькомолекулярні гепарини
АЧЗ	– активований час згортання	НФГ	– нефракціонований гепарин
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час	ОМТ	– оптимальна медикаментозна терапія
ВГА	– висхідна гілка артерії	ПЕТ	– позитронноемісійна томографія
ВР	– відносний ризик	РҚД	– рандомізоване контрольоване дослідження
ВРІТ	– відділення реанімації та інтенсивної терапії	СН	– серцева недостатність
ВСА	– внутрішня сонна артерія	СРБ	– С-реактивний білок
ВШ	– відношення шансів	ССА	– стентування сонної артерії
ГІК	– глюкозо-інсуліно-калієва суміш	ТІА	– транзиторна ішемічна атака
ГКС	– гострий коронарний синдром	ФВ	– фракція викиду
ГЛШН	– гостра лівошлуночкова недостатність	ФК	– функціональний клас
ГП	– глікопротеїни	ФЛТ	– фібринолітична терапія
ГСН	– гостра серцева недостатність	ФП	– фібриляція передсердь
ЕКГ	– електрокардіографія	ХЗН	– хронічне захворювання нирок
ЄТК	– Європейське товариство кардіологів	ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ІМ	– інфаркт міокарда	ХС	– холестерин
ІХС	– ішемічна хвороба серця	ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЛКА	– ліва коронарна артерія	ЦД	– цукровий діабет
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності	ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання
ЛШ	– лівий шлуночок	ЧСС	– частота скорочень серця
МДКТ	– мультидетекторна комп'ютерна томографія	ЦОГ	– циклооксигеназа
		ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.
Підписано до друку 05.04.2012 р.
Формат 84x108 1/16. Гарн. Pragmatica. Папір офсетний. Друк офсетний.
Зам. № 16.

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001
03039, Київ, проспект Червонозоряний, 119, оф. 213, тел.: (044) 221-13-82
www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua