

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Руда М. Я. (председатель), Аверков О. В., Панченко Е. П., Явелов И. С.

РЕКОМЕНДАЦИИ ОБЩЕСТВА СПЕЦИАЛИСТОВ ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ. ЧАСТЬ 2

РЕКОМЕНДОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, 2015

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, диагностика, лечение.

Ссылка для цитирования: Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций Руда М. Я., Аверков О. В., Панченко Е. П., Явелов И. С. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Часть 2. Кардиология. 2017;57(9):83–96.

Working group on preparation of the text of recommendations

Ruda M. Ya. (Chairman), Averkov O. V., Panchenko E. P., Yavelov I. S.

RECOMMENDATIONS OF THE SOCIETY OF SPECIALISTS IN URGENT CARDIOLOGY

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ST- SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME. PART 2

RECOMMENDED BY THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, 2015

Keywords: Non-ST-elevation acute coronary syndrome, diagnosis, treatment

For citation: Working group on preparation of the text of recommendations Ruda M. Ya., Averkov O. V., Panchenko E. P., Yavelov I. S. Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without an elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Part 2. Kardiologiia. 2017;57(9):83–96.

Список членов комитета экспертов:

д. м. н. Аверков О. В. (Москва); академик РАН, профессор Алекян Б. Г. (Москва); профессор Аронов Д. М. (Москва); профессор Архипов М. В. (Екатеринбург); профессор Барбараш О. Л. (Кемерово); профессор Белялов Ф. И. (Иркутск); профессор Болдуева С. А. (Санкт-Петербург); профессор Бойцов С. А. (Москва); профессор Васильева Е. Ю. (Москва); профессор Габинский Я. Л. (Екатеринбург); профессор Галявич А. С. (Казань); профессор Говорин А. В. (Чита); профессор Голицын С. П. (Москва); профессор Гринштейн Ю. И. (Красноярск); профессор Довгалецкий П. Я. (Саратов); к. м. н. Ерегин С. Я. (Ярославль); профессор Затейщиков Д. А. (Москва); академик РАН, профессор Карпов Р. С. (Томск); профессор Карпов Ю. А. (Москва); д. м. н. Комаров А. Л. (Москва); профессор Космачева Е. Д. (Краснодар); профессор Куимов А. Д. (Новосибирск); профессор Лопатин Ю. М. (Волгоград); профессор Марков В. А. (Томск); академик РАН, профессор Моисеев В. С. (Москва); профессор Панченко Е. П. (Москва); к. м. н. Певзнер Д. В. (Москва); профессор Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург); профессор Репин А. Н. (Томск); профессор Руда М. Я. (Москва); профессор Самко А. Н. (Москва); профессор Сеницын В. Е. (Москва); д. м. н. Староверов И. И. (Москва); профессор Сулимов В. А. (Москва); профессор Сыркин А. Л. (Москва); профессор Терещенко С. Н. (Москва); профессор Туев А. В. (Пермь); профессор Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону); профессор Хрусталева О. А. (Ярославль); академик РАН, профессор Чазов Е. И. (Москва); чл.-корр. РАН, профессор Чазова И. Е. (Москва); профессор Шалаев С. В. (Тюмень); профессор Шальнова С. А. (Москва); профессор Шпектор А. В. (Москва); д. м. н. Явелов И. С. (Москва); к. м. н. Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург); профессор Якушин С. С. (Рязань).

ЧАСТЬ 2.

7. Лечение ОКСбпСТ в остром периоде

7.1. Медикаментозное лечение

7.1.1. Обезболивание

Для обезболивания больных с ОКСбпСТ следует использовать внутривенное введение наркотического анальгетика, предпочтительно морфина. Морфин обладает обезболивающим и анксиолитическим эффектами, вызывает венодилатацию, может немного уменьшить ЧСС за счет увеличения тонуса вагуса и понизить АД.

Внутривенное введение наркотического анальгетика при ОКСбпСТ стоит рассматривать в случаях, когда болевой синдром, связанный с ишемией миокарда, сохраняется после приема нитроглицерина. Дополнительные основания к применению морфина – выраженное возбуждение, удушье, признаки застоя в легких.

При введении морфина необходимо уделить особое внимание безопасности. Рекомендуется разводить препарат в 10–20 мл физиологического раствора и вводить внутривенно небольшими порциями (болюсами), постоянно оценивая достигнутый эффект, а также наличие и выраженность побочных проявлений (например, первоначально 1–5 мг, при необходимости повторно через 5–30 мин). Наиболее серьезные побочные эффекты морфина – артериальная гипотония и угнетение дыхания. Воздействие морфина устраняется налоксоном (0,4–2,0 мг внутривенно).

Морфин может замедлить начало действия современных антиагрегантов для приема внутрь (клопидогрел, тикагрелора) за счет замедления их всасывания в кишечнике. Однако нет оснований из-за этого отказываться от использования наркотических анальгетиков в случаях, когда к ним есть соответствующие показания.

7.1.2. Антиишемическое лечение

7.1.2.1. Общие подходы

Цель антиишемического лечения – уменьшить потребность миокарда в кислороде и/или увеличить доставку кислорода к миокарду. Этого можно добиться за счет уменьшения ЧСС, нормализации АД, уменьшения преднагрузки и снижения сократимости миокарда, а также поддержания достаточного насыщения артериальной крови кислородом и коронарной дилатации. Если имеется явный фактор, способный спровоцировать или усугубить ишемию миокарда (например, приступ тахикардии, необычно высокое или низкое АД, декомпенсация СН, выраженная анемия, гипоксемия, гипертермия), следует его как можно быстрее устранить, а если это невозможно – максимально уменьшить его воздействие. Простейший способ

понизить потребность миокарда в кислороде – ограничить двигательную активность за счет постельного режима и уменьшить уровень стресса за счет создания спокойной обстановки и психологического комфорта для больного.

В случаях, когда боль быстро не исчезает на фоне антиишемического лечения, необходима срочная КАГ вне зависимости от наличия или отсутствия изменений на ЭКГ и уровня сердечного тропонина в крови.

7.1.2.2. Нитраты

Сублингвальное использование быстродействующих нитратов рекомендуется для облегчения симптомов, связанных с ишемией миокарда [класс I, уровень C]. Больной должен принять под язык таблетку нитроглицерина, содержащую 0,3–0,4 мг действующего вещества, и при необходимости повторить этот прием дважды с интервалом в 5 мин. После этого следует оценить целесообразность начала внутривенной инфузии нитратов.

Внутривенная инфузия нитратов показана при сохранении симптомов ишемии миокарда, а также у больных с возобновляющейся стенокардией, при признаках СН или неконтролируемой АГ [класс I, уровень C]. При внутривенном введении доза нитратов осторожно титруется под контролем АД до исчезновения или хотя бы существенного уменьшения симптомов (стенокардия и одышка) или до снижения систолического АД на 10–15% при исходно нормальном АД и на 25–30% при АГ (но не ниже 95 мм рт. ст.). Увеличению дозы нитратов может препятствовать возникновение выраженной головной боли или артериальной гипотонии.

Если длительность внутривенной инфузии нитратов превышает 24 ч, для поддержания эффективности лечения может потребоваться увеличение дозы.

Нитраты можно использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию, а также у больных с доказанной вазоспастической стенокардией [класс IIa, уровень B].

Нитраты не следует применять у больных с артериальной гипотонией, а также у недавно принявших ингибитор фосфодиэстеразы V (силденафил или варденафил в ближайшие 24 ч, тадалафил – в ближайшие 48 ч) [класс III, уровень B]. Ориентировочные дозы нитроглицерина приведены в Приложении 8.

7.1.2.3. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы способствуют уменьшению ишемии миокарда за счет устранения влияния на сердце катехоламинов, снижения ЧСС, АД и сократимости миокарда. Бета-адреноблокаторы при раннем использовании улучшают прогноз при ОКС, в том числе и при ОКСбпСТ;

исключение составляют больные с высоким риском развития кардиогенного шока. Положительное влияние раннего начала использования β -адреноблокаторов на прогноз наиболее очевидно при ИМ.

При отсутствии противопоказаний прием внутрь β -адреноблокаторов, не обладающих внутренней симпатомиметической активностью, следует начать в первые часы лечения ОКСбпСТ [класс I, уровень A] и продолжать их применение в дальнейшем [класс I, уровень B]. Если в указанные сроки применить β -адреноблокаторы не удастся из-за противопоказаний, состояние больного надо регулярно оценивать и при исчезновении ограничивающих факторов начать титровать дозу одного из препаратов этой группы [класс I, уровень C].

У больных, которые раньше получали β -адреноблокаторы, их прием рекомендуется продолжить, если нет выраженной СН [класс I, уровень C]. У стабилизированных больных с СН и ФВ ЛЖ < 40% рекомендуется продолжить применение или начать использовать один из трех β -адреноблокаторов: метопролола сукцинат с замедленным высвобождением действующего вещества, карведилол или бисопролол, и при хорошей переносимости стремиться достичь целевых доз, обеспечивающих благоприятное влияние на прогноз.

Срочное начало лечения β -адреноблокаторами надо рассматривать у больных с сохраняющимися симптомами ишемии миокарда, не имеющих противопоказаний к их применению [класс I, уровень B]. Если необходим быстрый и контролируемый симптоматический эффект (сохраняющаяся выраженная ишемия миокарда, АГ, тахикардия, злокачественные желудочковые нарушения ритма), первую дозу желательно ввести внутривенно [класс I, уровень C].

Лечение β -адреноблокаторами (в особенности их внутривенное введение) не следует начинать при наличии СН (включая признаки низкого сердечного выброса), повышенной опасности развития кардиогенного шока (сочетание возраста >70 лет, ЧСС >110 мин⁻¹, систолического АД <120 мм рт.ст., длительного срока после возникновения ИМ), продолжительности интервала PQ >0,24 с, АВ-блокады 2-й или 3-й степени без установленного электрокардиостимулятора, сохраняющемся бронхоспазме. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких без сохраняющегося бронхоспазма не являются абсолютными противопоказаниями к β -адреноблокаторам. В этих случаях преимущества – за кардиоселективными β -адреноблокаторами и начинать лечение следует с низких доз.

Бета-адреноблокаторы не следует использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию [класс IIa, уровень B] или на фоне действия кокаина.

Сведения о препаратах этой группы и их ориентировочных дозах приведены в Приложении 8.

7.1.2.4. Блокаторы кальциевых каналов

Все препараты, относящихся к блокаторам кальциевых каналов, в равной степени вызывают коронарную вазодилатацию. Дилтиазем и верапамил эквивалентны α - β -адреноблокаторам по способности уменьшить симптомы ишемии миокарда.

Блокаторы кальциевых каналов при ОКСбпСТ рекомендуются у больных с сохраняющейся или возобновляющейся ишемией миокарда, когда β -адреноблокаторы недостаточно эффективны, противопоказаны или дают неприемлемые побочные эффекты [класс I, уровень C]. Длительное применение блокаторов кальциевых каналов стоит рассматривать, когда реваскуляризация миокарда невозможна или после нее сохраняется ишемия миокарда.

При наличии противопоказаний к β -адреноблокаторам альтернативой для первоначального лечения ОКСбпСТ могут служить дилтиазем или верапамил, если у больного отсутствует клинически значимая сократительная дисфункция ЛЖ, нет повышенного риска кардиогенного шока, продолжительность интервала PQ на ЭКГ не превышает 0,24 с и нет АВ-блокады 2-й или 3-й степени без функционирующего искусственного водителя ритма сердца [класс I, уровень B].

Пероральный прием дилтиазема или верапамила можно также рассматривать при возобновляющейся ишемии миокарда у больных, получающих надлежащие дозы β -адреноблокаторов и нитратов и не имеющих противопоказаний [класс I, уровень C].

Дилтиазем, верапамил или длительно действующие производные дигидропиридина следует использовать при подозрении на вазоспастическую стенокардию, а также у больных с доказанной вазоспастической стенокардией [класс I, уровень B].

При ОКСбпСТ не следует широко применять короткодействующие препараты нифедипина, которые в любом случае нельзя назначать без одновременного приема β -адреноблокатора [класс III, уровень B]. Длительно действующие производные дигидропиридина (амлодипин, фелодипин) могут быть полезными у больных пожилого возраста с систолической АГ в периоде реконвалесценции, однако они малоизучены при ОКСбпСТ.

Сведения о препаратах этой группы и их ориентировочных дозах приведены в Приложении 8.

7.1.3. Оксигенотерапия

Оксигенотерапия показана при насыщении артериальной крови кислородом < 90%, особенно в сочетании с одышкой, цианозом и другими проявлениями сердечно-легочной недостаточности [класс I, уровень C]. Роль оксигенотерапии у больных с ОКСбпСТ, не имеющих артериальной гипоксемии, не ясна.

7.1.4. Прочее неанти тромботическое лечение

7.1.4.1. Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Прием ингибиторов АПФ следует продолжить либо начать и продолжать неопределенно долго при остром ИМ, сочетающемся с СН, у больных с ФВ ЛЖ <40%, АГ, сахарным диабетом или стабильным хроническим заболеванием почек, если нет противопоказаний [класс I, уровень A]. Ингибиторы АПФ могут применяться и у более широкого круга больных с ИМ [класс IIa, уровень A]. У больных с острым ИМ титрование дозы ингибиторов АПФ следует начать в первые 24 ч после стабилизации гемодинамики, хотя при этом есть опасность возникновения артериальной гипотонии и нарушения функции почек. При повышенном риске осложнений разумно первоначально использовать препараты с коротким периодом полувыведения (например, каптоприл), а при исходно нарушенной функции почек дожидаться ее стабилизации и после начала использования ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина контролировать уровень креатинина в крови. При ИМ, ХСН с ФВ ЛЖ <40% рекомендуется использовать целевые дозы препаратов, оказывающих положительное влияние на прогноз (Приложение 8).

При непереносимости ингибиторов АПФ у больных с СН или ИМ и ФВ ЛЖ <40% рекомендуются блокаторы рецепторов ангиотензина [класс I, уровень A]. Блокаторы рецепторов ангиотензина могут применяться и у более широкого круга больных, которые не переносят ингибиторы АПФ [класс IIa, уровень B].

У больных с ИМ при ФВ ЛЖ ≤40% в сочетании с СН или сахарным диабетом, не имеющих существенного снижения функции почек (уровень креатинина в крови >2,5 мг/дл у мужчин или >2,0 мг/дл у женщин) и гиперкалиемии (уровень калия в крови >5,0 ммоль/л), в добавление к терапевтическим дозам ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов показано использование блокатора рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренона) [класс I, уровень B].

Сведения о препаратах этой группы и их дозах приведены в Приложении 8.

7.1.4.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные средства (за исключением низких доз АСК в качестве антиагреганта) не следует использовать при ОКСбпСТ из-за неблагоприятного влияния на прогноз [класс III, уровень B]. При этом речь идет не только о нежелательности их назначения, но и о необходимости отмены во время госпитализации.

7.1.4.3. Воздействие на уровень липидов в крови

Уровень липидов в крови натошак при ОКСбпСТ целесообразно определить как можно быстрее, предпочтительно в первые 24 ч после госпитализации [класс IIa, уровень C]. У всех больных с ОКСбпСТ следует начать или продолжить лечение высокой дозой статинов (в частности, аторвастатином в суточной дозе 80 мг), если к ним нет противопоказаний [класс I, уровень A].

7.1.5. Анти тромботическая терапия

7.1.5.1. Анти тромبوцитарные препараты (антиагреганты)

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации и нарастании коронарного тромбоза. Поэтому лекарства, подавляющие функцию тромбоцитов, так называемые антиагреганты, или анти тромبوцитарные препараты, являются важнейшей составляющей в патогенетической терапии ОКС. Анти тромبوцитарные препараты эффективны в отношении ишемических событий как в остром периоде, так и при вторичной профилактике атеротромботических эпизодов. По меньшей мере три класса антиагрегантов доказали свою эффективность у больных с ОКС (рис. 3). К ним относятся АСК, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Следует упомянуть о новом классе антиагрегантов, пока еще не нашедших широкого клинического применения, – ингибиторах PAR-рецепторов тромбоцитов. Механизм действия этих препаратов связан с подавлением активации тромбоцитов, вызванной тромбином. Реальная клиническая значимость ингибиторов PAR-рецепторов пока не ясна.

7.1.5.1.1. АСК

АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу 1-го типа (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A₂ в тромбоцитах; уменьшение его образования, в свою очередь, снижает активацию тромбоцитов (рис. 3). Активация тромбоцитов тромбоксаном и АДФ через P2Y₁₂-рецепторы является важнейшим механизмом, обеспечивающим тромбоцитарный ответ на повреждение сосудистой стенки. АСК необратимо действует на тромбоциты, поэтому ее эффект сохраняется на протяжении всего периода жизни этих клеток (7 дней).

Для достижения быстрой блокады ЦОГ-1 рекомендуется однократная нагрузочная доза АСК 150–300 мг. Для тех, кто не может проглотить таблетку, возможно внутривенное введение 150 мг АСК (эта доза эквивалентна 300 мг, данным per os). При отсутствии противопоказаний АСК рекомендована всем больным с ОКСбпСТ неопределенно долго, поддерживающая доза 75–100 мг 1 раз в сутки [класс I, уровень A]. При постоянном приеме АСК достигается устойчивая блокада ЦОГ-1, поэтому специального лабораторного контроля терапии АСК не требуется.

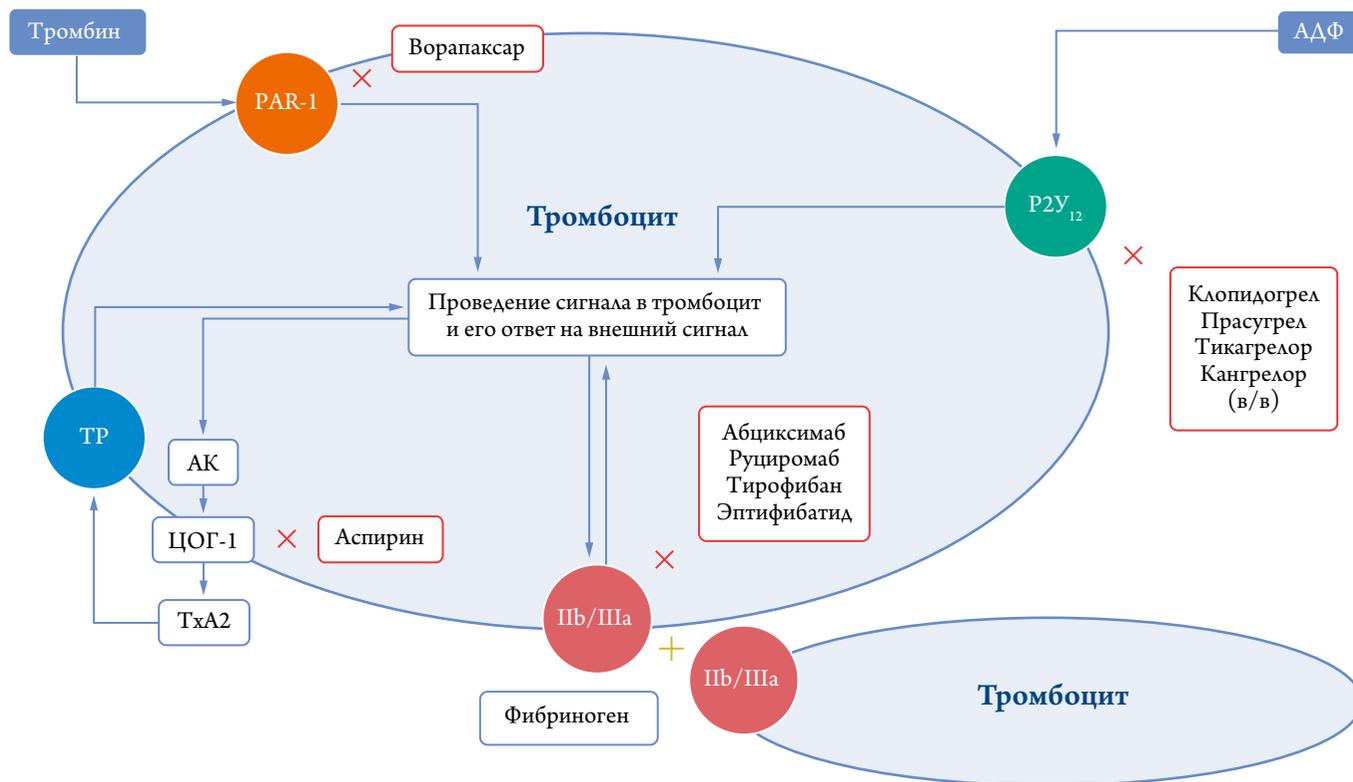


Рис. 3. Механизмы действия антитромбоцитарных препаратов.

АК – арахидоновая кислота; ТР – рецептор к тромбоксану; ТхА2 – тромбоксан А2; PAR-1 – рецептор, активируемый протеазами 1-го типа; P2Y₁₂ – рецептор к АДФ; Пб/Ша – ГП Пб/Ша-рецепторы.

7.1.5.1.2. Пероральные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

К этому классу препаратов относятся обратимые и необратимые блокаторы рецепторов тромбоцитов к АДФ. Среди них известны три производных тиенопиридина (не используемый в настоящее время тиклопидин, клопидогрел и прасугрел; последний отсутствует в РФ). Все они являются пролекарствами и должны пройти превращение в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 до образования короткоживущих активных метаболитов, которые необратимо модифицируют АДФ-рецепторы тромбоцитов. Тромбоциты, подвергнутые действию тиенопиридинов (так же, как и действию АСК), не могут восстановить свою функцию на протяжении всего периода жизни (7 дней).

Тикагрелор и кангрелор являются прямыми обратимыми блокаторами P2Y₁₂-рецепторов, им не требуется метаболическая активация, а их антитромбоцитарный эффект напрямую зависит от присутствия препарата в крови (Приложение 8а).

7.1.5.1.2.1. Клопидогрел

Клопидогрел (нагрузочная доза 300–600 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки) является тиенопиридином второго поколения и представляет собой неактивное пролекарство, которое превращается в печени

с помощью изоферментов цитохрома P450 в активный метаболит. Установлено, что до 85% пролекарства гидролизуются эстеразами в неактивную форму, а оставшиеся 15% превращаются в активный метаболит, который селективно и необратимо инактивирует P2Y₁₂-рецепторы и тем самым ингибирует АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. С 2001 г. ДАТТ, включающая комбинацию АСК и клопидогрела, становится стандартом лечения больных с ОКСбпСТ, так как она оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении рецидивирующих тромботических эпизодов. Тем не менее до 10% больных с ОКСбпСТ, получающих АСК и клопидогрел, в течение года переносят повторные ишемические эпизоды, у 2% больных отмечается тромбоз стента. Частично эти негативные события могут быть связаны с недостаточным антитромбоцитарным ответом на назначение клопидогрела. Фармакодинамические и фармакокинетические исследования обнаружили индивидуальные различия в реакции пациентов на клопидогрел. Была обнаружена связь степени подавления функции тромбоцитов с ишемическими и геморрагическими осложнениями. Недостаточное подавление функции тромбоцитов ассоциировалось с риском ишемических исходов, а слишком сильное – с риском кровотечений. Имеются доказательства того, что снижение или повышение чувствительности пациентов к клопидогрелу генетически детерми-

нировано и связано с носительством полиморфизмов, уменьшающих или увеличивающих образование активного метаболита, что клинически проявляется тромботическими эпизодами или кровотечениями.

Прасугрел представляет собой тиенопиридин третьего поколения и так же, как клопидогрел, необратимо блокирует P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов и является пролекарством, но с более быстрым превращением в печени, что обеспечивает более быстрый и сильный антитромбоцитарный эффект. Прасугрел изучали у больных с ОКС в сравнении с клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг и поддерживающей 75 мг 1 раз в сутки. Было показано его преимущество в отношении снижения суммарной частоты смерти, ИМ и инсульта в основном за счет снижения частоты ИМ. Однако частота крупных кровотечений оказалась существенно выше при использовании прасугрела. Прасугрел в сравнении с клопидогрелом оказался эффективнее в отношении возникновения тромбозов стентов. Прасугрел рекомендован в составе ДАТТ только у больных с ОКСбпСТ, подвергнутых коронарному стентированию, с некоторыми ограничениями, касающимися пациентов с высоким риском кровотечения: перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, старше 75 лет, с массой тела ниже 60 кг. На сегодняшний день прасугрел отсутствует в РФ.

7.1.5.1.2.2. Тикагрелор

Тикагрелор – пероральный обратимый ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов с периодом полувыведения в плазме крови от 6 до 12 ч. Помимо вышеописанного механизма тикагрелор ингибирует захват аденозина клетками. Из-за обратимости действия тикагрелора на тромбоциты степень и длительность подавления P2Y₁₂-рецепторов зависит от концентрации тикагрелора в плазме крови. При отмене тикагрелора функция тромбоцитов восстанавливается быстрее, чем при отмене клопидогрела. Тикагрелор повышает содержание лекарств, метаболизирующихся с помощью СУР3А, например симвастина, а умеренные ингибиторы СУР3А4, например дилтиазем, могут повышать концентрацию тикагрелора в плазме и несколько задерживать прекращение его антитромбоцитарного эффекта в случае отмены препарата.

Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) сравнивали с клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки) у больных с ОКСбпСТ среднего и высокого риска. Тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела в отношении снижения относительного риска суммарной частоты ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти, а также риска тромбоза стента, ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности. Крупных, не связанных с операцией КШ кровотечений, оказалось больше в груп-

пе тикагрелора, чем в группе клопидогрела, но разницы в частоте угрожающих жизни и фатальных кровотечений в сравниваемых группах не было. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом у больных с ОКСбпСТ сохранялись вне зависимости от выполнения реваскуляризации в первые 10 дней от появления ОКС.

Снижение смертности от всех причин в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом наблюдалось вне зависимости от пола пациентов, а также в различных подгруппах больных ОКС с высоким риском (старше 75 лет, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеющих хроническую болезнь почек). Помимо увеличения частоты малых и крупных (не связанных с КШ) кровотечений в группе тикагрелора чаще отмечались следующие побочные эффекты: одышка (без признаков бронхоспазма), брадикардия и повышение уровня мочевой кислоты. Одышка отмечается примерно у 14% больных, у 30% больных через 7 дней приема она исчезает или значительно уменьшается и полностью проходит после прекращения приема тикагрелора. Частота возникновения брадикардии не превышает 4%. Требуется осторожность при назначении тикагрелора больным со склонностью к брадикардии (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени) без установленного ЭКС. Повышение креатинина более чем на 30% отмечалось у 25% больных с ОКС, принимавших тикагрелор, что требует внимания у пациентов старше 75 лет, а также при хронической почечной недостаточности. Повышение мочевой кислоты отмечается у 22%, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность у больных с исходной гиперурикемией и подагрическим артритом в анамнезе, не рекомендуется использовать препарат у больных гиперурикемической нефропатией.

Итак, ингибитор P2Y₁₂-рецепторов рекомендован в добавление к АСК на протяжении 12 мес у больных с ОКСбпСТ, несмотря на увеличение риска кровотечений (класс I, уровень А). Возможны следующие варианты.

1. Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки) при отсутствии противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение) рекомендован всем больным со средним и высоким риском развития ишемических событий (в частности, с повышенным тропонином), вне зависимости от начальной тактики лечения и предшествующего использования клопидогрела (класс I, уровень В).
2. Клопидогрел (нагрузочная доза 300–600 мг, поддерживающая – 75 мг 1 раз в сутки) рекомендован больным, которые не могут получить тикагрелор или нуждаются в приеме пероральных антикоагулянтов (класс I, уровень В).

Внутривенные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Кангрелор представляет собой аналог АДФ, который обратимо связывается с P2Y₁₂-рецепторами тромбоцитов. Препарат имеет высокое сродство к P2Y₁₂-рецепторам и очень короткий период полувыведения (менее 10 мин), что обеспечивает после внутривенного введения болюса очень быстрое и эффективное подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов. У больных с ОКСбпСТ функция тромбоцитов восстанавливается спустя 1–2 ч после прекращения инфузии. Кангрелор пока не одобрен для использования в РФ.

7.1.5.1.3. Когда назначать ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов больному с ОКСбпСТ?

При неинвазивном лечении следует назначить ингибитор P2Y₁₂-рецепторов после того, как диагноз будет подтвержден. Единой точки зрения о целесообразности применения ингибитора P2Y₁₂-рецепторов до диагностической КАГ в случаях, когда планируется раннее инвазивное лечение ОКСбпСТ, нет. Прасугрел нельзя использовать до принятия решения о коронарном стентировании; переход с клопидогрела на прасугрел не изучен.

7.1.5.1.4. Мониторирование функции тромбоцитов при лечении ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов

Возможность исследования остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) или фармакогенетического исследования может быть рассмотрена в индивидуальном порядке у пациентов, получающих клопидогрел. Исследование ОРТ может быть оправдано в особых ситуациях, когда нет возможности заменить клопидогрел на тикагрелор и у больного имеется высокий риск тромботических осложнений. К ним относят следующие: тромбоз стента в анамнезе, опасения в отношении приверженности пациента к приему клопидогрела, высокая остаточная реактивность вопреки регулярному приему клопидогрела, ЧКВ на стволе левой коронарной артерии (ЛКА) или единственной проходимой артерии.

При этом следует учитывать, что гипотеза оптимизации антитромбоцитарной терапии на основе определения лабораторного эффекта антиагреганта пока не нашла своего подтверждения, также как и практическая значимость фармакогенетического исследования.

7.1.5.1.5. Длительность антитромбоцитарной терапии и ее прерывание

В настоящее время у больных с ОКСбпСТ рекомендуемая длительность ДАТТ составляет 1 год вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента. Имеются указания, что у больных высокого риска, переживших первый год лечения без осложнений, продление ДАТТ (сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг

2 раза в сутки или клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки) более 12 мес существенно снижает количество ишемических событий. Однако при этом отмечено достоверное увеличение частоты крупных кровотечений. К такой тактике можно прибегать у отдельных больных с высоким риском тромботических осложнений и низким риском кровотечений (Приложение 8б).

Преждевременное прерывание антитромбоцитарной терапии увеличивает частоту коронарных событий. Наиболее частой причиной досрочного прерывания ДАТТ является необходимость хирургического вмешательства. Минимальная длительность ДАТТ в случаях установки голометаллических стентов (ГМС) и современных типов стентов, выделяющих лекарства (СВА), составляет 1–3 мес. В подобных ситуациях оперативное лечение следует проводить в многопрофильных стационарах с возможностью проведения КАГ и ЧКВ в случаях возникновения периоперационного ИМ.

В случае необходимости экстренной несердечной хирургической операции или кровотечения лечение ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения. При высоком риске рецидива кровотечения минимальный срок терапии составляет 1 мес после установки ГМС и 3 мес после установки СВА последнего поколения (класс IIb, уровень C).

Если прерывание ДАТТ является абсолютно необходимым, то следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стента нет. По мере возможности прием АСК следует продолжить, так как отмена обоих препаратов еще больше повышает риск тромбоза стента.

Тикагрелор или клопидогрел следует отменить за 5 дней до хирургического вмешательства. При отсутствии возможности выдержать указанные сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены ДАТТ, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения коронарных артерий, время, прошедшее от начала ОКС и ЧКВ, характеристику установленных стентов. О последствиях преждевременного прерывания ДАТТ следует помнить и у больных с ОКСбпСТ с консервативной тактикой лечения. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать ДАТТ.

7.1.5.1.6. Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов блокируют ключевой механизм агрегации тромбоцитов, а именно склеивание пластинок посредством связывания

молекул фибриногена с активированными ГП IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов. В РФ разрешены к использованию четыре препарата, все они существуют в лекарственной форме для внутривенного введения. Краткая характеристика препаратов представлена в Приложении 8в.

Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов преимущественно были изучены до появления клопидогрела, тикагрелора и широкого использования ЧКВ. В настоящее время на фоне широкого применения ДАТТ ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов используются в основном как спасительное средство при тромботических осложнениях ЧКВ (класс IIa, уровень С). Основным осложнением, ограничивающим их применение, являются кровотечения. Факторы, способствующие передозировке препаратов, – пожилой возраст, женский пол, почечная недостаточность, малая масса тела, сахарный диабет и ХСН. Следует помнить, что применение ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов может вызывать тромбоцитопению.

Ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов в сочетании с ДАТТ должны использоваться вместе с парентеральными антикоагулянтами. Комбинация ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов с бивалирудином в рутинной практике не рекомендуется, так как по частоте ишемических событий она эквивалентна монотерапии бивалирудином, но вызывает больше крупных кровотечений.

7.1.5.2. Антикоагулянтная терапия у больных с ОКСбпСТ

Задача антикоагулянтов в остром периоде ОКСбпСТ – подавить образование или активность ключевого фермента свертывания крови – тромбина и тем самым снизить риск тромботических осложнений. Результаты клинических исследований свидетельствуют, что добавление антикоагулянтов к антитромбоцитарным препаратам улучшает исходы больных с ОКСбпСТ. В настоящее время несколько антикоагулянтов для парентерального введения показали свою пользу у больных с ОКСбпСТ (нефракционированный гепарин, эноксапарин, фондапаринукс и бивалирудин; рис. 4).

7.1.5.2.1. Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) представляет собой гетерогенную смесь полисахаридов. Для осуществления антикоагулянтной активности НФГ в плазме крови необходим кофактор – антитромбин. Связывание молекулы НФГ с антитромбином приводит к конформационным изменениям антитромбина, и он превращается в быстродействующий ингибитор.

Для ингибирования тромбина НФГ должен связаться с антитромбином и тромбином, причем для связи с тромбином молекула гепарина должна состоять как минимум из 18 пентасахаридов. Для ингибирования фактора Ха

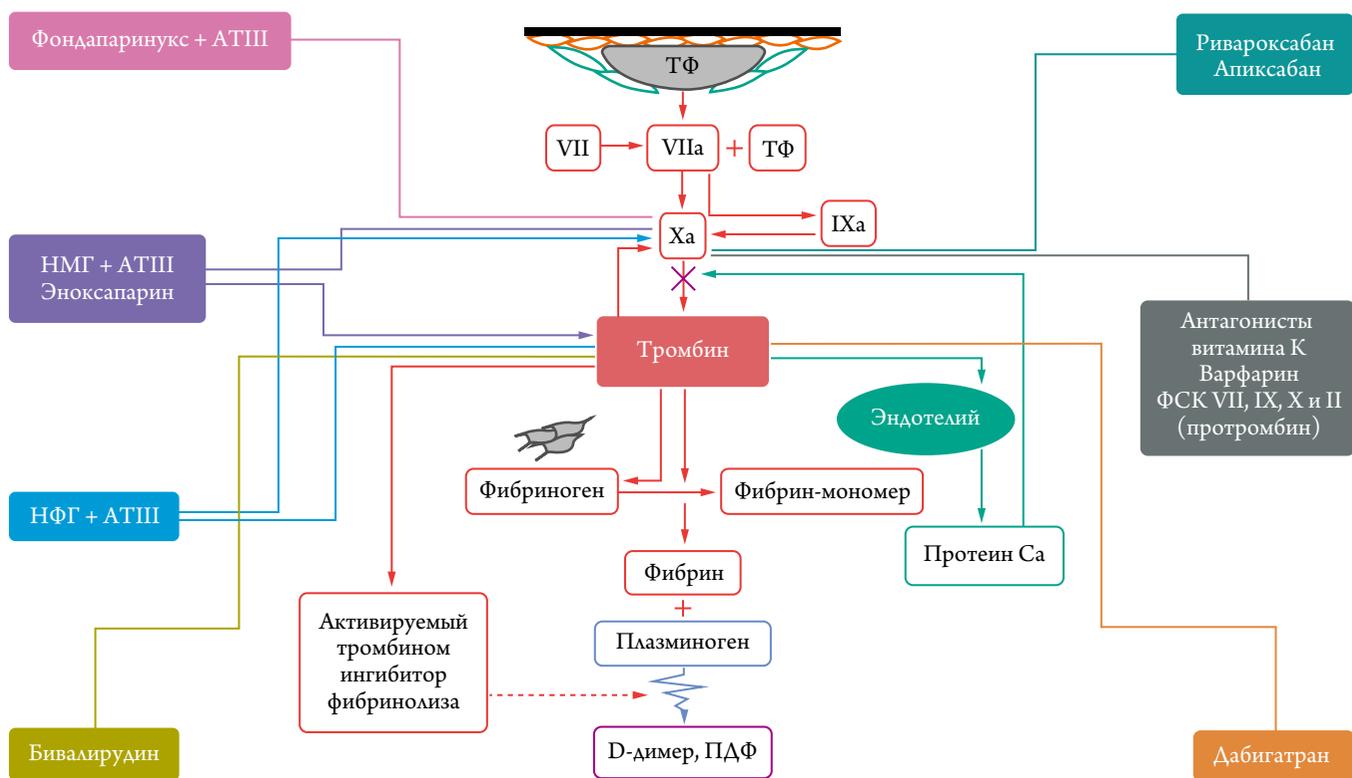


Рис. 4. Современные антикоагулянты.

НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АТIII – антитромбин III, ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина, ТФ – тканевой фактор, ФСК – фактор свертывания крови.

также необходима связь НФГ с антитромбином, но связи НФГ с фактором Ха не нужно. Из этого следует, что длины молекул НМГ не хватает для связи с тромбином, поэтому НМГ обладают преимущественно анти-Ха-активностью и практически не ингибируют тромбин.

Узкое терапевтическое окно НФГ предполагает индивидуальный подбор дозы в соответствии с массой тела пациента и внутривенное введение препарата: сначала болюс 60–70 ЕД/кг (не более 5000 ЕД) с дальнейшей инфузией со скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч). Скорость введения НФГ следует мониторировать по величине активированного времени свертывания (АВС) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Величина АЧТВ должна быть увеличена в 1,5–2,5 раза от верхнего предела нормального распределения АЧТВ по нормам местной лаборатории.

Хотя польза от добавления НФГ к АСК в виде снижения смерти и ИМ была продемонстрирована до широкого использования ЧКВ, НФГ часто используется и у больных, подвергаемых немедленному ЧКВ, так как дозу препарата легко регулировать в зависимости от массы тела больного и одновременного использования ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов.

Для антикоагулянтной поддержки ЧКВ НФГ назначают внутривенно в виде болюса под контролем АВС. Целевое значение АВС – 250–300 с и 200–250 с при одновременном использовании антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Также можно регулировать дозу НФГ в зависимости от массы тела пациента (70–100 ЕД/кг и 50–60 ЕД/кг при одновременном использовании антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов). Инфузию НФГ следует прекратить после завершения ЧКВ, если нет иных показаний для ее продолжения.

7.1.5.2.2. Низкомолекулярные гепарины

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются фрагментами НФГ, которые имеют перед ним ряд преимуществ: более быструю абсорбцию при подкожном введении, меньшую степень связывания с белками плазмы и тромбоцитами, и поэтому обладают более предсказуемым дозозависимым действием. Они также реже, чем НФГ, вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению. У больных с ОКСбпСТ доза НМГ определяется массой тела (1 мг/кг), а препараты вводятся подкожно, каждые 12 ч. Поскольку НМГ имеют почечный путь выведения из организма, у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин требуется уменьшение дозы (½ дозы однократно в сутки).

Эноксапарин является единственным НМГ, рекомендованным для лечения больных с ОКС. Эноксапарин по сравнению с НФГ не снижает смертность у больных

с ОКСбпСТ, но достоверно снижает суммарную частоту смерти и ИМ за 30 дней при отсутствии разницы в частоте крупных кровотечений. Следует избегать перехода с эноксапарина на НФГ или с НФГ на эноксапарин в остром периоде ОКС, так как это повышает риск кровотечений.

Для больных с ОКСбпСТ, получающих терапию эноксапарином до ЧКВ, разработана схема антикоагулянтной поддержки ЧКВ. Если пациент получил последнюю инъекцию препарата менее 8 ч назад, то дополнительного введения эноксапарина во время ЧКВ не требуется, но если с момента последнего введения эноксапарина прошло более 8 ч, то дополнительно во время ЧКВ следует внутривенно ввести болюс эноксапарина (0,3 мг/кг).

Лечение эноксапарином не требует рутинного мониторирования анти-Ха-активности за исключением пациентов с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин/1,73 м² и больных с массой тела более 100 кг. Эноксапарин не рекомендуется больным с клиренсом креатинина <15 мл/мин/1,73 м².

7.1.5.2.3. Фондапаринукс

Препарат является парентеральным селективным ингибитором фактора Ха и представляет собой синтетическую последовательность пентасахаридов, одинаковую для всех гепаринов. Фондапаринукс обратимо ингибирует фактор Ха путем связывания с антитромбином. У фондапаринукса 100% биодоступность после подкожного введения, а период полувыведения составляет 17 ч, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Препарат выводится почками и противопоказан при клиренсе креатинина < 20 мл/мин/1,73 м². Препарат не оказывает влияния на показатели гемостаза (АВС, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время) и не требует мониторирования в рутинной практике, практически не связывается с белками плазмы и не вызывает гепарининдуцированную тромбоцитопению. Больным с ОКСбпСТ препарат рекомендуется в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. Лечение фондапаринуксом, при отсутствии иных показаний, также как и другими парентеральными антикоагулянтами, должно прекращаться после ЧКВ. У больных, получающих консервативное лечение, парентеральное введение антикоагулянтов следует продолжать до выписки (но не более 8 дней).

Эффективность фондапаринукса сравнима с эноксапарином, при этом фондапаринукс оказался безопаснее в отношении крупных кровотечений, что положительно сказалось на показателях смертности в первый месяц. Следует отметить, что в группе фондапаринукса по сравнению с группой эноксапарина чаще отмечались тромбозы катетеров, но данную проблему смогли устранить путем введения дополнительного болюса НФГ во время КАГ.

7.1.5.2.4. Бивалирудин

Препарат представляет собой полусинтетический полипептид, состоящий из 20 аминокислот. Бивалирудин в равной степени связывает свободный и связанный с тромбом тромбин, не инактивируется фактором 4 тромбоцитов и не нуждается в кофакторе – антитромбине. Бивалирудин обладает предсказуемой линейной фармакокинетикой и достигает пиковой концентрации после внутривенного болюса через 5 мин. Во время инфузии создается устойчивая концентрация, напрямую зависящая от дозы. Препарат быстро выводится из плазмы. Антикоагулянтный эффект зависит от дозы; показатели АЧТВ, тромбиновое время и АВС линейно нарастают с увеличением дозы, эффект проявляется через несколько минут после внутривенного болюса и у здоровых лиц прекращается примерно через 1 ч после прекращения инфузии. Бивалирудин не связывается с другими (кроме тромбина) белками плазмы; выводится преимущественно почками.

Предполагалось, что важное преимущество бивалирудина – уменьшение склонности к кровотечениям, особенно при инвазивной тактике лечения. Однако в последнее время практическая значимость преимуществ бивалирудина по сравнению с НФГ подвергается сомнению.

7.1.5.2.5. Общие подходы к использованию парентеральных антикоагулянтов

Таким образом, назначение парентеральных антикоагулянтов рекомендуется с момента постановки диагноза ОКСбпСТ [класс I, уровень B]. При выборе препарата следует учитывать риск возможных ишемических осложнений и кровотечений [класс I, уровень B].

Фондапаринукс (2,5 мг в сутки подкожно) вне зависимости от тактики лечения обладает наиболее благоприятным профилем эффективности и безопасности [класс I, уровень B].

Эноксапарин (1 мг/кг подкожно каждые 12 ч) вызывает больше кровотечений, чем фондапаринукс, и его целесообразно использовать, когда фондапаринукс недоступен. Однако, если пациент получал эноксапарин до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры [класс I, уровень B].

Внутривенная инфузия НФГ (70–100 ЕД/кг и 50–70 ЕД/кг при одновременном применении антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов) может быть использована у больных, не получивших парентеральные антикоагулянты до КАГ [класс I, уровень B].

После завершения ЧКВ введение антикоагулянтов следует прекратить, если нет иных показаний [класс IIa, уровень C].

Переход с НФГ на эноксапарин и обратно не рекомендуется, так как это повышает риск кровотечений [класс III, уровень C].

У больных, получающих фондапаринукс, во время ЧКВ следует однократно ввести болюс НФГ в дозе 70–85 ЕД/кг. В случае одновременного применения антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов доза болюса НФГ составляет 50–60 ЕД/кг [класс I, уровень B].

Бивалирудин (внутривенно болюс 0,75 мг/кг и инфузия 1,75 мг/кг/ч) может быть использован для антитромботической поддержки ЧКВ в качестве альтернативы комбинации НФГ и антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов. Инфузию следует начинать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 ч после его завершения [класс IIa¹, уровень B].

7.1.5.2.6. Пероральные антикоагулянты для длительного лечения больных, перенесших ОКСбпСТ

7.1.5.2.6.1. Антагонисты витамина K

Комбинация варфарина (МНО 2,0–3,0) с АСК у больных с ОКС, леченных консервативно, оказалась эффективнее монотерапии АСК в отношении предотвращения смерти, ИМ и инсульта, но ценой двукратного увеличения частоты крупных кровотечений. Эта комбинация хуже ДАТТ в отношении ранних тромбозов стентов, поэтому варфарин не рекомендован для лечения больных с ОКС после ЧКВ за исключением случаев, когда имеются дополнительные показания к приему АВК (фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, искусственные клапаны сердца и т. д.).

7.1.5.2.6.2. Новые пероральные антикоагулянты

Ривароксабан в добавлении к АСК и клопидогрелу был изучен в двух дозах: 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки. Обе дозы ривароксабана снижали частоту сердечно-сосудистых событий, ИМ и ишемического инсульта. В подгруппе больных, получавших 2,5 мг ривароксабана 2 раза в сутки, по сравнению с больными, получавшими 5 мг, было меньше кровотечений, хотя в обеих группах их было больше, чем в группе плацебо. Преимущества в безопасности послужили основанием рекомендовать к применению ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

Ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки может быть назначен больным с ОКСбпСТ, получающим АСК и клопидогрел, при условии наличия у них высокого риска ишемических осложнений (повышение тропонина) и низкого риска кровотечений (без инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе, моложе 75 лет, с массой тела более 60 кг), после прекращения лечения парентеральными антикоагулянтами на срок до 1 года [класс IIb, уровень B].

¹ – Класс IIa, а не I, в отличие от некоторых рекомендаций, предложен для бивалирудина с учетом появившихся сообщений, ставящих под сомнение его существенные преимущества перед НФГ при проведении ЧКВ

7.1.5.3. Особые случаи антитромботической терапии у больных с ОКСбпST

7.1.5.3.1. Антитромбоцитарные препараты у больных с ОКСбпST, длительно принимающих пероральные антикоагулянты

От 6 до 8% больных с ОКС имеют показания к длительному приему пероральных антикоагулянтов в связи с наличием сопутствующих заболеваний со средним и высоким риском тромбоэмболических осложнений (фибрилляция предсердий, пороки и искусственные клапаны сердца, венозные тромбоэмболические осложнения).

Коронарную ангиографию можно проводить, не отменяя АВК, поскольку переход на парентеральные антикоагулянты может привести к увеличению как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений.

Безопасность проведения ЧКВ на фоне приема новых пероральных антикоагулянтов без перехода на парентеральные не изучена. Для уменьшения осложнений во время ЧКВ у больных, получающих пероральные антикоагулянты, рекомендуется использовать радиальный доступ. У больных, получающих АВК, можно проводить ЧКВ, не отменяя антикоагулянтов при условии терапевтических значений МНО. В этом случае НФГ дополнительно вводят лишь в составе раствора для промывки катетеров. У пациентов, получающих НПАКГ, во время ЧКВ целесообразно дополнительно вводить внутривенно небольшие дозы парентеральных антикоагулянтов (эноксапа-

рин 0,5 мг/кг или НФГ 60 мг/кг), однако нужно иметь в виду, что данный подход представляет мнение экспертов и не изучен в отношении риска кровотечений. Не следует насыщать пациента, получающего пероральный антикоагулянт, ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов до получения результатов КАГ, а антагонисты ГП IIb/IIIa-рецепторов рекомендуется использовать в исключительных ситуациях, в качестве жизнеспасающего средства при тромботических осложнениях, развивающихся при ЧКВ.

7.1.5.3.2. Антитромботическая терапия после ЧКВ у больных, длительно принимающих антикоагулянты

Тройная антитромботическая терапия, состоящая из АСК, клопидогрела и пероральных антикоагулянтов, в 2–4 раза опаснее ДАТТ в отношении риска крупных и фатальных кровотечений. У пациентов, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию, фатальным бывает каждое десятое кровотечение, среди которых внутричерепные и желудочно-кишечные геморрагии встречаются примерно поровну. В связи с этим тройную терапию следует назначать только в случаях абсолютной необходимости (фибрилляция предсердий при наличии ≥2 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, механические протезы клапанов сердца и недавние тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии) и максимально сократить ее длительность. У пациентов с фибрилляцией предсердий для оценки

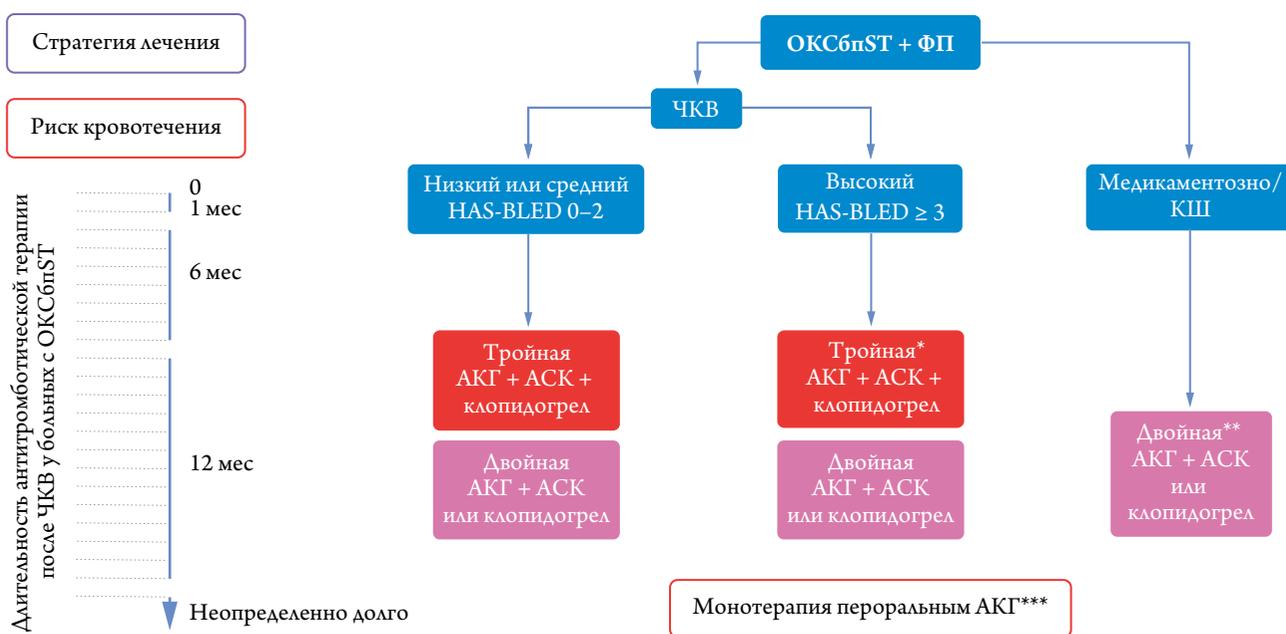


Рис. 5. Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с ОКСбпST и фибрилляцией предсердий [6].

АКГ – антикоагулянт, АСК – ацетилсалициловая кислота, КШ – коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий.

Примечания: * – у больных с очень высоким риском кровотечения и низким риском ишемических событий допустимо применение перорального антикоагулянта и клопидогрела; ** – у некоторых больных с очень высоким риском коронарных осложнений возможно продлить тройную терапию до 12 мес; *** – у больных с очень высоким риском коронарных осложнений допустимо продлить терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантом (АСК или клопидогрелом).

риска инсульта и кровотечений рекомендуется использовать шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. Тикагрелор и прасугрел в составе тройной терапии не изучены. Доза АВК в составе тройной антитромботической терапии должна быть минимально эффективной (МНО 2,0–2,5). Следует помнить, что применение НПАКГ после ОКС не изучено и их нельзя использовать у больных с искусственными клапанами и у больных с фибрилляцией предсердий при гемодинамически значимых пороках сердца (прежде всего при ревматическом митральном стенозе). С целью защиты желудка при назначении тройной терапии разумно использовать ингибиторы протонного насоса. Сравнение тройной терапии (варфарином, АСК и клопидогрелом) с двойной (варфарином и клопидогрелом) у небольшого числа больных, нуждавшихся в приеме антикоагулянтов и подвергнутых ЧКВ, показало преимущество комбинации варфарина и клопидогрела в отношении риска кровотечений при одинаковой частоте ишемических исходов.

Алгоритм выбора антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий и ОКСбпСТ, подвергнутых ЧКВ, предложенный европейскими экспертами, представлен на рис. 5.

При необходимости операции КШ у больных с ОКСбпСТ, длительно принимающих антикоагулянты, последние следует отменить из-за высокого риска кровотечения. При необходимости срочного КШ с целью восстановления факторов свертывания крови возможно введение концентрата протромбинового комплекса (25 МЕ/кг). Опыт КШ у больных, получающих НПАКГ, отсутствует. Новые пероральные антикоагулянты рекомендуется отменить за 48 ч до вмешательства. Терапию АСК и антикоагулянтами после операции КШ у больных с ОКС рекомендуется возобновить, как только позволит состояние послеоперационной раны. Тройная терапия после операции не рекомендуется.

Продолжение в следующих номерах журнала Кардиология.

Приложение 8. Медикаментозное лечение ОКСбпСТ

Препарат	Рекомендуемая доза
Антиагреганты	
АСК	Внутрь; у ранее регулярно не принимавших первая доза 150–325 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток 75–100 мг 1 раз в сутки
Данные о дозах ингибиторов P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов представлены в Приложении 8а	
Данные о дозах ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов представлены в Приложении 8в	
Антикоагулянты для парентерального введения	
Бивалирудин	При начале введения за некоторое время до ЧКВ: внутривенно, болюсом 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг/ч продолжительностью ≤72 ч; перед ЧКВ дополнительно болюсом 0,5 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). При начале введения непосредственно перед ЧКВ: внутривенно болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч до окончания процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч). Если до ЧКВ проводилась внутривенная инфузия НФГ, ее следует прекратить и начать вводить бивалирудин через 30 мин. Особенности при почечной недостаточности: у больных со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ² уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/ч, у больных со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ² или на диализе – до 0,25 мкг/кг/ч
Нефракционированный гепарин	Внутривенно, болюсом 60–70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц). При ЧКВ на фоне начатой внутривенной инфузии нефракционированного гепарина: внутривенно болюсом 2000–5000 ЕД, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с или 200–250 с при планируемом применении блокатора GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. При ЧКВ у больных, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 70–100 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с; в сочетании с блокаторами GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов первый болюс – 50–70 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200–250 с
Эноксапарин	Подкожно 1 мг/кг 2 раза в сутки. Особенности при почечной недостаточности: у больных со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ² подкожно 1 мг/кг 1 раз в сутки, при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ² не рекомендуется. При ЧКВ на фоне подкожного введения эноксапарина: если до ЧКВ было сделано как минимум две подкожных инъекции эноксапарина, в первые 8 ч после очередной инъекции дополнительного антикоагулянта не требуется; если до ЧКВ была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина или ЧКВ выполняется через 8–12 ч после подкожной инъекции – ввести внутривенно болюсом 0,3 мг/кг эноксапарина; если ЧКВ выполняется через > 12 ч после подкожной инъекции – возможно применение любого антикоагулянта. При ЧКВ у больных, до этого не получавших антикоагулянты: внутривенно болюсом 0,5–0,75 мг/кг

Приложение 8. Медикаментозное лечение ОКСбпСТ (продолжение)

Препарат	Рекомендуемая доза
Фондапаринукс	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки; перед ЧКВ на фоне применения фондапаринукса ввести НФГ внутривенно болюсом 85 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 250–350 с; в сочетании с блокаторами ГП IIb/Ша-рецепторов тромбоцитов первый болюс – 60 ЕД/кг, при необходимости повторно с целью поддерживать активированное время свертывания крови 200–250 с. Особенности при почечной недостаточности: при скорости клубочковой фильтрации < 20 мл/мин/1,73 м ² противопоказан
Пероральные антикоагулянты	
Антагонисты витамина К	Внутрь; доза подбирается индивидуально для поддержания МНО в границах целевого диапазона (в зависимости от ситуации 2,0–2,5, 2,0–3,0 или 2,5–3,5). Полное антитромботическое действие проявляется через 5 сут после начала подбора дозы. Дозу можно считать условно подобранной, если два последовательных дня МНО находится в границах целевого диапазона (в последующем может потребоваться ее дальнейшая коррекция, чтобы добиться минимальных колебаний МНО в границах целевого диапазона)
Ривароксабан	Внутрь; 2,5 мг 2 раза в сутки
Бета-адреноблокаторы^{а, б}	
Карведилол ^а	Внутрь; начальная доза 3,125–6,25 мг 2 раза в сутки, при хорошей переносимости дозу увеличивают с интервалом 3–10 сут до 25 мг 2 раза в сутки
Метопролол	Внутривенно медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг каждые 2 мин до максимальной дозы 15 мг; при хорошей переносимости через 15 мин после последнего внутривенного введения внутрь 25–50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем 2–3 раза в сутки при применении метопролола сукцината или 1 раз в сутки для пролонгированных лекарственных форм. Внутрь; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за 2–3 приема (или однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм)
Эсмолол	Внутривенная инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20–30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других β-адреноблокаторов внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы β-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД
Ингибиторы АПФ: лечение с 1-х суток заболевания^г	
Каптоприл	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 10–12 ч 25 мг; целевая доза 50 мг 2–3 раза в сутки
Лизиноприл	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч – 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз в сутки
Зофеноприл	Внутрь; первая доза 7,5 мг, через 12 ч еще 7,5 мг, затем при систолическом АД > 100 мм рт. ст. удвоение дозы каждые 12 ч до 30 мг 2 раза в сутки; возможен более медленный режим титрования дозы – 7,5 мг 2 раза в сутки в 1–2-е сутки, 15 мг 2 раза в сутки на 3–4-е сутки, затем 30 мг 2 раза в сутки
Ингибиторы АПФ: лечение с более отдаленных сроков заболевания^г	
Каптоприл ^а	Внутрь; целевая доза 50 мг 3 раза в сутки
Периндоприл ^е	Внутрь 8 мг 1 раз в сутки
Рамиприл ^{а, е}	Внутрь; начальная доза 1,25–2,5 мг; целевая доза 5 мг 2 раза в сутки
Трандолаприл ^а	Внутрь; начальная доза 0,5–1 мг; целевая доза 4 мг 1 раз в сутки
Эналаприл ^а	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза в сутки
Блокаторы рецепторов ангиотензина^г	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза в сутки
Антагонисты альдостерона^г	
Эплеренон ^ж	Внутрь; первая доза 25 мг 1 раз в сутки, при хорошей переносимости у больных, не принимающих амиодарон, дилтиазем или верапамил, в ближайшие 4 недели увеличение дозы до 50 мг 1 раз в сутки
Нитраты	
Нитроглицерин	Внутривенная инфузия 5–200 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10–20 мкг/мин с возможным увеличением на 5–10 мкг/мин каждые 5–10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10–15% при исходно нормальном АД и на 25–30% при АД (но не ниже 95 мм рт. ст.)

а – Могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью.

б – В каждом конкретном случае дозы β-адреноблокаторов могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного больного; у больных с ХСН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ положительное влияние на выживаемость показано для бисопролола в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки, карведилола в целевой дозе 25 мг 2 раза в сутки и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз в сутки.

в – У больных с ИМ и существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ≤40%) показано положительное влияние на выживаемость.

г – Указаны препараты с положительным влиянием на выживаемость после ИМ; особенности подбора дозы у конкретного больного зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удается, следует использовать максимально переносимую дозу.

д – Доказательства положительного влияния на прогноз получены у больных с СН (в том числе преходящей в ранние сроки ИМ) и/или ФВ ЛЖ <40%.

е – Доказательства положительного влияния на прогноз получены у больных без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

ж – При недоступности эплеренона можно использовать спиронолактон в тех же дозах.

Приложение 8а. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов

Показатель	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор	Кангрелор
Химический класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Циклопентилтриазолопиримидин	Стабильный аналог АТФ
Способ приема	Пероральный	Пероральный	Пероральный	Внутривенный
Связывание с тромбоцитами	Необратимо	Необратимо	Обратимо	Обратимо
Активация в печени	Пролекарство (два превращения в печени)	Пролекарство (одно превращение в печени)	Активное лекарство с дополнительным активным метаболитом	Активное лекарство
Начало действия ^а	2–6 ч ^б	30 мин ^б	30 мин ^б	2 мин
Длительность эффекта	3–10 дней	7–10 дней	3–5 дней	1–2 ч
Отмена перед хирургическим вмешательством	За 5 дней	За 7 дней	За 5 дней	За 1 ч
Период полувыведения активного ингибитора	30–60 мин	2–15 ч	6–12 ч	5–10 мин
Ингибирование захвата аденозина клетками	Нет	Нет	Нет	Да
Рекомендуемая доза	Внутрь; первая доза 300 мг, со 2-х суток по 75 мг 1 раз в сутки. При планируемом ЧКВ: внутрь; нагрузочная доза 600 мг (одномоментно или в совокупности), затем 75 мг 1 раз в сутки	Внутрь; первая доза 60 мг, со 2-х суток по 10 мг 1 раз в сутки. Не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ^{2в}	Внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза в сутки. Не рекомендуется при скорости клубочковой фильтрации < 15 мл/мин/1,73 м ²	Внутривенный болюс – 30 мкг/кг, затем инфузия со скоростью 4 мкг/мин. Особенности: применять только у больных, подвергаемых ЧКВ, если они не получили нагрузочную дозу пероральных ингибиторов P ₂ Y ₁₂ -рецепторов и антагонистов ГП IIb/IIIa-рецепторов ^{в,г}

а – Достижение 50% подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после применения нагрузочной дозы.

б – Начало эффекта может быть замедлено в случае нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте.

в – Отсутствует в РФ.

г – Одобрен Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA), не одобрен Европейским медицинским агентством (EMA).