

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 4

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 4. Кардиология. 2017;57(11):94–104.*

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 4

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 4. Kardiologiia. 2017;57(11):94–104.*

Список членов комитета экспертов:

д. м. н. Аверков О. В. (Москва); академик РАН, профессор Алесян 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 Затеищников 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).

9. Некоторые осложнения ОКСбпST

Осложнения, характерные для ОКС вообще, встречаются и при ОКСбпST. Однако при общности патогенеза в силу понятных причин некоторые из них, например относимые к «механическим», у больных с ОКСбпST встречаются многократно реже, чем при ОКСпST (ИМпST). К таковым относятся, например, внешние и внутренние разрывы сердца (но не острая митральная регургитация!) и некоторые другие. Поэтому их описание и рекомендации по диагностике и лечению выведены за рамки настоящего документа. Для ознакомления с ними можно воспользоваться российскими рекомендациями «Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», опубликованными в 2014 г. и сохраняющими силу до настоящего времени [1, 2]. Другие осложнения достаточно часто встречаются и у пациентов с ОКСбпST и играют важную роль в судьбе этих больных.

9.1. Левожелудочковая недостаточность

Левожелудочковая недостаточность – частое осложнение ОКСбпST. Если при ОКСпST острая левожелудочковая недостаточность при обширном очаге поражения может развиваться у лиц, у которых ранее функциональная способность ЛЖ была нормальной, то при ОКСбпST обычно идет речь о «капле, переполнившей чашу»: об ишемии миокарда, функциональная способность которого уже ранее была скомпрометирована хронической ИБС, предыдущими коронарными атаками и сопутствующими заболеваниями. Достаточно типичная ситуация: у больного пожилого возраста с субкомпенсацией кровообращения ангинозный приступ провоцирует повышение артериального давления (нередко весьма умеренное), как результат – развитие отека легких.

Сердечная недостаточность существенно ухудшает прогноз заболевания. Ее лечение проводится по общим правилам, описанным в соответствующих документах. Важно иметь в виду: если есть веские основания считать, что в основе развития острой левожелудочковой недостаточности лежит ишемия миокарда, – это показание к срочной КАГ, и при соответствующей анатомической картине, – к безотлагательной реваскуляризации. Естественно, что при определении показаний к реваскуляризации принимаются во внимание не только анатомия коронарного русла, но и все прочие аргументы (сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и др.).

9.2. Нарушения ритма сердца

Это самое частое осложнение ОКС. При ОКСбпST можно наблюдать весь спектр нарушений ритма и проводимости, причем некоторые из них встречаются даже

чаще, чем при ОКСпST. Это в первую очередь относится к фибрилляции предсердий. Феномен объясняется, скорее всего, тем фоном, на котором чаще развивается ОКСбпST: как правило, больные с ОКСбпST – люди пожилого возраста с длительным анамнезом сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний. Фибрилляция предсердий увеличивает вероятность появления или усугубления сердечной недостаточности, периферических тромбоэмболий, обострения коронарной недостаточности и существенно ухудшает прогноз. Как и сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий может затруднять диагностику ОКСбпST, в частности потому, что при обоих этих состояниях может быть повышен уровень сердечных тропонинов – ключевой признак некроза миокарда. Лечебная тактика при фибрилляции предсердий соответствует описанной в соответствующих рекомендательных документах [3, 4], но если есть основания считать, что аритмия провоцирует коронарную недостаточность или проявления левожелудочковой недостаточности, это требует незамедлительных и самых энергичных попыток восстановления ритма или снижения частоты желудочкового ответа.

9.3. Кровотечения у больных, получающих антитромботическую терапию, и их лечение

9.3.1. Виды кровотечений

Частота кровотечений, возникших в связи с ЧКВ, составляет 1,3–12%. Среди множества существующих классификаций тяжести кровотечений эксперты рекомендуют использовать классификацию BARC (Bleeding Academic Research Consortium) (Приложение 11). Определение типов кровотечений по этой классификации основано на клинико-лабораторных характеристиках. Как показали исследования последних лет, тяжесть кровотечений, определяемая по типам BARC, коррелирует с риском смерти.

Крупное кровотечение, возникшее в связи с ЧКВ, увеличивает риск смерти в течение одного года в 5 раз. Основные немодифицируемые факторы риска кровотечений – женский пол, пожилой возраст, почечная недостаточность, кровотечение в анамнезе. Из модифицируемых факторов риска следует упомянуть сопутствующую антитромботическую терапию.

Среди всех кровотечений, возникших в связи с ЧКВ, кровотечения из места пункции артерии составляют 40–60%. Использование радиального доступа при КАГ и ЧКВ позволило существенно уменьшить риск кровотечений в связи с ЧКВ. Применение специальных устройств для закрытия места пункции артерии укорачивает время, необходимое для осуществления гемостаза, но не уменьшает частоты кровотечений.

9.3.2. Кровотечения, вызванные антитромбоцитарными препаратами

Прямых антидотов у антиагрегантов нет. Для остановки кровотечений, вызванных антитромбоцитарными препаратами, используется тромбоцитарная масса. У здоровых доноров, принимающих клопидогрел и АСК, функция тромбоцитов восстанавливается после введения 2–3 доз тромбоцитарной массы. Подавление агрегации тромбоцитов, вызванное ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, восстановить труднее, чем вызванное АСК. Переливание тромбоцитарной массы наиболее эффективно, если оно начато спустя 2 ч после приема тикагрелора. В случае возникновения внутричерепного кровотечения у пациента, принимающего монотерапию АСК, ему следует ввести до 5 единиц концентрата тромбоцитов. Если внутричерепное кровотечение возникло у больного на фоне приема АСК и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, то ему следует ввести до 10 единиц концентрата тромбоцитов.

9.3.3. Кровотечения, вызванные парентеральными антикоагулянтами

При кровотечениях, вызванных НФГ, обычно достаточно отмены препарата, поскольку период полувыведения при внутривенной инфузии составляет 60–90 мин, поэтому через 3–4 ч после прекращения инфузии антикоагулянтное действие НФГ заканчивается. При подкожном введении больших доз период полувыведения НФГ – от 8 до 12 ч. При необходимости немедленно прекратить действие НФГ вводят протамина сульфат: 1 мг протамина сульфата связывает примерно 100 ЕД НФГ. Например, доза протамина, необходимая для прекращения действия гепарина при скорости инфузии НФГ от 1000 до 1250 ЕД/ч, составляет 25–30 мг с учетом препарата, введенного за предыдущие 2–3 ч. Если инфузия НФГ прекращена 30 мин назад, то вводят половинную дозу протамина. Препарат вводят медленно (не более 5 мг/мин), суммарная доза не должна превышать 100 мг за 2 ч. Половину рассчитанной дозы вводят болюсом, оставшуюся часть – в виде инфузии, скорость которой зависит от динамики кровотечения, а также от показателей АЧТВ или АВС, которые необходимо контролировать уже через 5–15 мин после начала введения протамина.

При подкожном введении НФГ дозу протамина рассчитывают с учетом большего времени полувыведения препарата; половину лекарства вводят в виде болюса, вторую половину – в виде длительной инфузии (принимая во внимание медленное поступление НФГ из подкожной клетчатки в кровь).

Кровотечения, вызванные НМГ. Антикоагулянтное действие НМГ прекращается через 12–24 ч после введения. Частично нейтрализовать действие НМГ можно введением протамина сульфата. Протамин сульфат вводят

в дозе 1 мг на каждые 100 МЕ анти-Ха-активности НМГ. На 1 мг эноксапарина, введенного в течение последних 8 ч, вводят 1 мг протамина. При продолжающемся кровотечении допустимо повторное введение половинной дозы протамина. В случае подкожного введения НМГ оправдана длительная инфузия протамина; в остальном правила введения аналогичны описанным выше для НФГ.

Бивалирудин имеет самый короткий период полувыведения из всех антикоагулянтов (25 мин). Специфического антидота для бивалирудина нет.

Фондапаринукс. Антикоагулянтное действие фондапаринукса прекращается через 24–30 ч после введения препарата (в случае тяжелой почечной недостаточности дольше).

9.3.4. Кровотечения, вызванные антагонистами витамина К

Антикоагулянтный эффект АВК сохраняется на протяжении нескольких дней после отмены препаратов. Это связано с длительностью периодов полужизни четырех факторов свертывания крови, синтез которых снижается приемом АВК. Период полужизни протромбина (фактор II) составляет 60 ч, фактора X – 48–72 ч, фактора IX – 24 ч и фактора VII – 4–6 ч.

При возникновении кровотечения у больного, принимающего варфарин, важно решить, достаточно ли будет только прекращения его приема или есть необходимость в срочной заместительной терапии. Известно, что при значениях МНО в пределах 6,0–10,0 и прекращении приема препарата требуется не менее 2,5 дня для снижения значений МНО до 4,0. Риск кровотечений существенно возрастает при МНО >4,5. У варфарина есть антидот – витамин К₁, который применяется в случаях угрожающих жизни кровотечений, однако он отсутствует в РФ. Тем не менее в РФ доступны концентраты факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор VII), а также свежемороженая плазма. Концентрат протромбинового комплекса, вероятно, более эффективен, чем свежемороженая плазма, так как не дает перекрестных реакций, не перегружает пациента объемом и его можно ввести за 15–30 мин. Концентрат протромбинового комплекса имеет преимущества перед активированным фактором VII, так как менее тромбогенен.

Необходимо подчеркнуть, что отечественный препарат викасол не является аналогом пероральной формы витамина К₁. Эффект викасола наступает медленно, и он бесполезен для быстрого восстановления витамин-К-зависимых факторов свертывания крови. Отечественный витаминный препарат фитоменадион, содержащий 10% масляный раствор витамина К₁, не может использоваться для снижения МНО, так как содержащаяся в нем доза

витамина К₁ вызывает резистентность к действию АВК на 7–10 дней.

9.3.5. Кровотечения, вызванные НПАКГ

Новые пероральные антикоагулянты пока не имеют специфических антидотов, разрешенных к клиническому применению в РФ. Имеющийся опыт применения НПАКГ указывает на небольшое число больных, которым требуется немедленная инактивация препаратов, что связывают с их коротким периодом полувыведения (около 12 ч). При возникновении кровотечения у пациента, принимающего НПАКГ, следует применять традиционные способы лечения (механическая компрессия места кровотечения, хирургические мероприятия, введение жидкости, поддержка гемодинамики). Следует помнить, что все НПАКГ выводятся в определенной степени почками (дабигатран на 80%, остальные на 25–30%), поэтому у больных со сниженным клиренсом креатинина НПАКГ (особенно дабигатран) выводятся медленнее. У каждого пациента, получающего НПАКГ, должен быть рассчитан клиренс креатинина. При необходимости немедленной инактивации дабигатрана полезным может оказаться назначение мочегонных, а в тяжелых случаях – использование гемодиализа. В случае возникновения внутричерепного или внутриглазного кровоизлияния целесообразно назначение концентрата протромбинового комплекса в начальной дозе 25 ед/кг с повторным введением при необходимости. Можно использовать активированный концентрат протромбинового комплекса (50–200 МЕ/кг). Назначение протамина сульфата и витамина К₁ в этих случаях бесполезно.

9.3.6. Кровотечения, не связанные с сосудистым доступом

Эти кровотечения составляют 30–60% в структуре всех кровотечений у больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ. Их последствия имеют значительно худший прогноз, чем последствия геморрагий из места пункции крупной артерии. Результаты исследований и регистров обнаружили четкую связь между кровотечениями не из места пункции артерии, общей смертностью и частотой ИМ. Наиболее частыми локализациями кровотечений не из места пункции артерии являются желудочно-кишечный тракт, носовая полость, мочеполовой тракт, подкожная клетчатка, полость черепа.

9.3.7. Кровотечения, связанные с КШ

Частота кровотечений, связанных с КШ, составляет 64–80%. Вероятно, столь разные цифры определяются разными способами учета кровотечений и временем, прошедшим от прекращения ДАТТ. Кровотечения во время операции КШ напрямую связаны с госпитальной летальностью. Среди причин кровотечений, возникающих

во время КШ, помимо ДАТТ следует иметь в виду и факторы, связанные с самой операцией (длительность искусственного кровообращения, техника выполнения КШ).

При кровотечениях, возникающих в связи с КШ, рекомендуют введение тромбоцитарной массы. Рекомбинантный фактор VII рассматривают только как терапию отчаяния, так как его введение может способствовать возникновению тромбозов установленных шунтов.

9.4. Тромбоцитопения

Под тромбоцитопенией понимают снижение числа тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл или уменьшение их числа более чем на 50% от исходного. Тромбоцитопения является независимым предиктором негативных исходов, включающих смерть, крупные кровотечения и протромботические состояния. Среди причин, вызывающих тромбоцитопению у больных с ОКС бпСТ, – ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов и НФГ.

9.4.1. Тромбоцитопения при использовании ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов

Частота легкой тромбоцитопении (50 000–100 000 в 1 мкл) в исследованиях с применением абцикзимаба составляла 4,2%, тяжелой (20 000–50 000 в 1 мкл) – 1%. Пациентам, получившим лечение ингибиторами ГП IIb/IIIa-рецепторов, следует контролировать число тромбоцитов через 8–12 ч после начала лечения (в случае введения абцикзимаба и руциромаба – через 4 ч) или сразу в случае возникновения кровотечения, а затем через 24 ч.

Инфузию ингибиторов ГП IIb/IIIa-рецепторов следует прекратить, если количество тромбоцитов снизилось до значения < 100 000 в 1 мкл или более чем на 50% от исходного значения.

В случае активного кровотечения на фоне тромбоцитопении, вызванной ингибиторами ГП IIb/IIIa-рецепторов, следует вводить тромбоцитарную массу (концентрат тромбоцитов). В случае падения количества тромбоцитов < 5000–10 000 в 1 мкл следует иметь в виду профилактическое введение концентрата тромбоцитов. У пациентов с массивным кровотечением, вызванным ингибиторами ГП IIb/IIIa-рецепторов, возможно также введение препаратов фибриногена, свежезамороженной плазмы и криопреципитата. В случаях тяжелой тромбоцитопении рекомендуется введение иммуноглобулина и кортикостероидов.

9.4.2. Тромбоцитопения, индуцированная гепарином

Лечение НФГ в течение первых 48–72 ч сопровождается легкой тромбоцитопенией (>100 000 в 1 мкл) у 10–20% больных, и это снижение, как правило, не требует дополнительных мероприятий и отмены гепарина.

Иммунная тромбоцитопения встречается реже (0,5–3%) и является потенциально опасным для жизни состо-

янием. Типичным для гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) является снижение тромбоцитов $<100\,000$ в 1 мкл на 5–10-й день от начала терапии гепарином, хотя оно может наблюдаться и раньше – в первые часы после начала использования НФГ. Механизм развития ГИТ связан с образованием антител IgG к связанному с гепарином тромбоцитарному фактору 4, что, в свою очередь, активирует тромбоциты с образованием прокоагулянтных микрочастиц и повышает риск возникновения артериальных и венозных тромбозов.

Сразу после подозрения на ГИТ следует прекратить введение НФГ и НМГ, а также исключить любую возможность попадания гепарина в организм (покрытые катетеры, промывочные растворы). При необходимости следует использовать антикоагулянты, не вызывающие ГИТ. Заместительной терапии (введение концентрата тромбоцитов) следует избегать, так как это может усилить активацию тромбоцитов.

9.5. Переливание крови

Переливание крови требуется примерно 10% больных с ОКС. Показания к переливанию эритроцитарной массы: снижение уровня гемоглобина менее 7 г/дл, гематокрита менее 25%. Следует добиваться повышения уровня гемоглобина до 9–10 г/дл. Вне зависимости от кровотечений переливание крови у больных с ОКС ассоциируется с 4-кратным увеличением общей смертности и 3-кратным увеличением суммы случаев смерти и ИМ. В связи с этим к гемотрансфузиям следует прибегать в крайних случаях. Исследования последних лет показывают, что пациенты могут пережить снижение гематокрита до 25% без гемотрансфузии при условии стабильной гемодинамики и отсутствии ишемии миокарда.

10. Особые группы больных с ОКСбпСТ

10.1. Половые различия

Лечебная тактика у мужчин и женщин при ОКСбпСТ практически одинакова. Вместе с тем у женщин реже используется весь арсенал лечебных средств, рекомендуемых в этой ситуации, что обычно связывают с затруднениями диагностики в раннем периоде заболевания. Это, например, обусловлено тем, что у женщин чаще, чем у мужчин, встречаются атипичные варианты клинической картины. Некоторые объективные моменты являются причиной, отмечаемой многими авторами, несколько меньшей эффективности лечения женщин с ОКСбпСТ: средний возраст заболевших выше, чем у мужчин; у них чаще имеются сопутствующие заболевания, которые могут ограничивать возможности терапии (например, снижение функции почек, сахарный диабет и пр.) и самостоятельно влиять на прогноз; анатомические особенности чаще делают невозможным радиальный доступ

при ЧКВ и пр. Выбор лекарств и их дозировка определяются общими показаниями и противопоказаниями и не имеют отличий по признаку пола.

10.2. Пожилой возраст

Лица пожилого и старческого возраста (≥ 75 лет) составляют существенную часть (около 30%) всех больных с ОКСбпСТ, и доля пожилых больных постоянно увеличивается.

Пожилой возраст – важный прогностический фактор, существенно влияющий на течение и исход заболевания, значительно его ухудшая. Это обусловлено как возрастными изменениями метаболизма, так и часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, которые как влияют на выбор лечебной тактики (см., например, зависимость от возрастного фактора дозировки НМГ), так имеют и самостоятельное влияние на прогноз. У пожилых лиц чаще снижена функция почек, чаще указания на нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, чаще сопутствующая анемия и пр. При этом людей пожилого и особенно старческого возраста реже включают в рандомизированные клинические испытания, и это значительно затрудняет распространение на эту группу больных результатов доказательной медицины.

Худший прогноз ОКСбпСТ у пожилых во многом обусловлен и затруднениями в диагностике, в связи с чем она нередко запаздывает. У них чаще отмечается атипичная картина заболевания (относительно чаще одышка; ангинозные боли отступают на второй план, а нередко вовсе отсутствуют). У пожилых больше причин для повышения уровня сердечного тропонина, не связанных с острой коронарной патологией. Это приводит к тому, что у пожилых реже используются такие современные методы лечения, как, например, ЧКВ, хотя их эффективность у них не меньше, чем у более молодых больных. Лечение больных пожилого и старческого возраста с ОКС требует особенно взвешенного, индивидуализированного подхода с учетом функции внутренних органов (почки!), сопутствующих заболеваний, вероятности осложнений лечения (кровотечения!), качества жизни и ожидаемой ее продолжительности. Вместе с тем возраст не является причиной для отказа от современных методов лечения больных с ОКСбпСТ.

10.3. Сахарный диабет

Сахарный диабет – частый спутник ОКС, в том числе ОКСбпСТ. В среднем у каждого третьего пациента с подтвержденным диагнозом ОКС имеется диабет (о существовании которого до половины больных не знает, и это становится в определенном смысле находкой) или нарушение толерантности к глюкозе.

В большинстве случаев сопутствующий сахарный диабет утяжеляет течение заболевания и ухудшает ближай-

Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

ЭЛИКВИС®
апиксабан

Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабан. Показания к применению: – профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие. Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер Инновации». Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300.

PP-ELI-RUS-0055 25.01.2017

ший и отдаленный прогноз. Госпитальная летальность от ОКСбпСТ среди этих больных, как правило, удваивается. У них чаще отмечаются характерные для этого заболевания сопутствующие поражения внутренних органов, что обуславливает более частое развитие осложнений. Это нужно учитывать при выборе лечебной тактики. Особое внимание следует уделять состоянию функции почек. От этого может зависеть дозировка некоторых препаратов (например, НМГ – см. выше). У больных сахарным диабетом существенно выше риск развития и контраст-индуцированной нефропатии, что необходимо учитывать при определении показаний к проведению исследований с введением рентгеноконтрастных препаратов, выборе их объема, а также при принятии решения об использовании активной профилактики (гидратация), когда это позволяет состояние больного.

Диагноз сахарного диабета при поступлении определяется на основании обычных критериев (уровень глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л) или уровня гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} \geq 6,5\%$). В некоторых случаях ближе к выписке с диагностической целью оправдано проведение нагрузки с глюкозой.

У пациентов с сахарным диабетом более часто встречаются и осложнения, характерные для ОКС, причем связанные как с повышенной готовностью к тромбообразованию (инсульты, повторные ишемические приступы), так и с склонностью к кровотечениям. Особенно высока их вероятность при нарушенной функции почек, малой массе тела и у женщин. Характерная для диабетиков сниженная болевая чувствительность приводит к тому, что у них, по сравнению с больными без диабета, чаще встречаются безболевые и малосимптомные формы ОКС, что способствует более поздней диагностике и запоздалому началу лечения.

По мнению большинства исследователей, у больных с ОКС (в том числе с ОКСбпСТ) не следует стремиться к обязательному достижению «идеального» уровня глюкозы в крови, так как в этой нестабильной ситуации легко перейти искомую границу и больной может впасть в состояние гипогликемии, что прогностически значительно менее благоприятно, чем умеренная гипергликемия. Обычно не стремятся к снижению содержания глюкозы в крови менее 7–8 ммоль/л и не меняют обычной для больного терапии, если она ≤ 10 ммоль/л. Особенно осторожно снижать уровень гликемии следует у пожилых лиц с давним диабетом, в том числе у пациентов, находящихся на лечении инсулином. Очень высокие цифры гликемии (> 20 – 25 ммоль/л) требуют, как правило, введения инсулина, в том числе и внутривенно. В последующем, после стабилизации состояния, возможно возвращение к обычной для пациента противодиабетической терапии, в том числе отказ от инъекций инсулина и переход на прием пероральных препаратов.

Антиагреганты применяются по обычной схеме, но при определении тактики антикоагулянтной терапии, дозировок и пути введения препаратов обязателен учет функции почек.

Наличие сопутствующего сахарного диабета при прочих равных условиях делает особенно настоятельными показания к реваскуляризации. У этих больных обычно показана ранняя инвазивная тактика (см. выше). Есть основания предполагать, что при многососудистом поражении после стабилизации состояния операция аортокоронарного шунтирования – предпочтительный метод реваскуляризации в этой группе больных. Важное условие предпочтительности такого метода лечения – опытная бригада хирургов.

При ЧКВ у больных с ОКСбпСТ безусловное преимущество имеют стенты с лекарственным покрытием. При этом значительно реже возникают рестенозы и существенно меньше потребность в повторной реваскуляризации. Особенно хорошие результаты (по стабильности сопоставимые, по некоторым данным, с результатами КШ) получены при использовании современных стентов (с лекарственным антипролиферативным покрытием 2-го поколения).

Имеются данные, что усугубления поражения почек можно с более высокой вероятностью ожидать, если больной получает метформин. Поэтому рекомендуют прекратить его прием в течение 2–3 сут после контрастирования коронарных артерий и не возобновлять до возвращения функции почек к исходному уровню (Приложение 12).

10.4. Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) множественными путями утяжеляет течение заболевания у больных с ОКСбпСТ и ухудшает его прогноз. Особое внимание привлекают пожилые больные, страдающие артериальной гипертонией, сахарным диабетом, лица с малой массой тела. Снижение почечной функции больше характерно для женщин, чем для мужчин.

Снижение почечной функции может существенно влиять на выбор и дозировку препаратов (в том числе антикоагулянтов) и иногда значительно изменяет лечебную тактику (например, не всегда оправданный отказ от инвазивного лечения).

Диагностика ОКСбпСТ на фоне ХБП нередко затруднена. Это связано не только с влиянием коморбидных состояний на некоторые важные для диагностики ОКСбпСТ показатели, например, изменения ЭКГ у больных, длительно страдающих артериальной гипертонией. Нередко встречается ошибка, когда повышение сердечного тропонина у больных с ХБП связывают только с нарушением его клиренса. Поэтому у таких больных особенно существенно сравнить свежую ЭКГ с предыду-

щими и ориентироваться на динамику уровня сердечного тропонина, чтобы отличить острую ситуацию от тех состояний, при которых уровень сердечного тропонина повышен хронически.

Вместе с тем эффективность инвазивного подхода (влияние на прогноз заболевания), безусловно, связана со степенью почечной недостаточности, и при наибольшей выраженности (расчетная СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или у пациентов, находящихся на диализе) ее отличия от неинвазивной тактики становятся незначимыми.

Особое внимание при ХБП следует уделять профилактике контраст-индуцированной нефропатии. Это относится как к «экономии» контрастных препаратов при КАГ и ЧКВ (< 4 мл контраста на 1 кг массы тела), так и к гидратации изотоническим раствором хлорида натрия внутривенно, которая, если позволяет время, начинается за 12 ч до начала манипуляции и продолжается в течение суток, а иногда и больше, после ее окончания.

Это же относится к оценке эффективности и безопасности многих лекарственных средств, у которых основной путь элиминации – почки (в частности, парентеральные антикоагулянты и НПАКГ).

В зависимости от индивидуальных особенностей фармакокинетики различные степени почечной недостаточности по-разному влияют на вероятность развития такого феномена, как передозировка. Практически нет необходимости в коррекции доз лекарств (включая антитромботические средства) при I–II стадиях ХБП (расчетная СКФ > 59 мл/мин/1,73 м²) (Приложение 13).

Ниже приводятся данные об использовании некоторых антитромботических средств при ХБП различной степени выраженности (Приложение 14).

11. Основные принципы ведения больных с ОКСбпСТ после выписки из стационара

11.1. Вторичная профилактика

Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца – хронические заболевания. Они остаются с пациентом и после того, как он выписан из стационара по поводу ОКС, в том числе ОКСбпСТ. Значит, сохраняется база для повторных обострений. Вторичная профилактика ОКС состоит из комплекса мероприятий (Приложение 15). Пациент, перенесший ОКСбпСТ, должен применять несколько групп препаратов неопределенно долго (при отсутствии побочных эффектов фактически пожизненно). К группе профилактических мероприятий относятся модификация факторов риска и изменение стиля жизни (диета, адекватная физическая нагрузка), отказ от вредных привычек, в первую очередь от курения. Соблюдение этих принципов существенно снижает вероятность повторных коронарных приступов и значительно улучшает прогноз.

Медикаментозная терапия у лиц, перенесших ОКС, включает в себя прием (если не развиваются побочные эффекты или не появляются противопоказания) ряда препаратов (Приложение 16).

- 1. Антитромботические средства.** АСК принимают неопределенно долго в дозе 75–100 мг 1 раз в сутки. Кроме того, в течение первых 12 мес продолжается прием второго антиагреганта – тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки или клопидогрела 75 мг 1 раз в сутки. Двойная антитромбоцитарная терапия (сочетание АСК с тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки или клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки) у больных с высоким риском тромботических и низким риском геморрагических осложнений может продолжаться более 12 мес. Антитромботическая терапия после ОКС может включать и пероральный антикоагулянт ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК и клопидогрелом в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Продолжительность этого варианта профилактической антитромботической терапии – 12 мес.
- 2. Интенсивная терапия статинами** (целевой уровень ХС ЛНП ≤ 70 мг/дл) продолжается неопределенно долго. Если этого уровня не удастся достичь с помощью статинов и диеты, к терапии присоединяют эзетимиб.
- 3. Ингибиторы АПФ** показаны больным со сниженной функцией ЛЖ (ФВ $< 40\%$) или с клиническими проявлениями СН и при сопутствующем сахарном диабете. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут заменять ингибиторы АПФ, если больной плохо переносит последние.
- 4. Бета-адреноблокаторы** у лиц со сниженной функцией ЛЖ (ФВ $< 40\%$) или клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Необходимость профилактического приема β -адреноблокаторов после адекватной реваскуляризации и без признаков левожелудочковой недостаточности не доказана.
- 5. Антагонисты альдостерона** (эплеренон) значительно улучшают прогноз у перенесших ОКС со сниженной функцией ЛЖ (ФВ $< 40\%$) и сопутствующим сахарным диабетом.

Наряду с этим необходим тщательный контроль за уровнем АД (целевой уровень $\leq 140/90$ мм рт. ст., а при сопутствующем сахарном диабете 130/85 мм рт. ст.) и гликемии (у диабетиков).

Коррекция стиля жизни – важная рекомендация для пациентов, перенесших ОКСбпСТ. Регулярная дозированная физическая нагрузка, отказ от курения, соблюдение соответствующей диеты – составляющие плана вторичной профилактики. Хорошую базу для соблюдения этих условий и высокой приверженности рекомендованной медикаментозной терапии создает правильно построенная программа физической и психологической реабилитации после ОКСбпСТ.

Приложение 11. Классификация тяжести кровотечений по критериям BARC (Bleeding Academic Research Consortium)

Тип кровотечения	Признаки
Тип 0	Отсутствие кровотечений
Тип 1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
Тип 2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5
Тип 3 (большие)	Внутричерепные кровоизлияния (не включают микрокровоизлияния, включают спинальные кровоизлияния)
Тип 3а	Подтипы: подтверждено на аутопсии, путем инструментальных обследований или по данным люмбальной пункции
	Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушениям зрения (даже временным)
	Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии, что снижение уровня гемоглобина является следствием кровотечения)
	Гемоперикард с тампонадой сердца
	Кровотечение, потребовавшее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) либо инотропной поддержки
Тип 3б	Любые трансфузии, выполненные по поводу очевидного кровотечения. Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина на 3–5 г/дл
Тип 4 (ассоциированные с КШ)	Кровотечения, связанные с КШ, отвечающие тем же основным критериям, что и все остальные кровотечения
Тип 5 (фатальные)	Кровотечения, приведшие к смерти пациента (при отсутствии других возможных причин); подразделяются на подтвержденные и вероятные

Приложение 12. Лечение больных с ОКСбпСТ и сопутствующим сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Определение уровня глюкозы в крови (или HbA _{1c}) должно быть проведено немедленно при поступлении в стационар больного с ОКСбпСТ (или обоснованном подозрении на него)	I	C
Снижение уровня глюкозы следует проводить при выраженной гипергликемии (> 10 ммоль/л), тщательно контролируя результаты лечения, чтобы не допустить состояния гипогликемии	I	C
Необходимо тщательно мониторировать состояние функции почек, стараясь свести к минимуму количество контраста, используемого при КАГ или ЧКВ, особенно у больных с исходно нарушенной функцией почек или получающих лечение метформином	I	C
У этой группы больных ранняя инвазивная тактика предпочтительнее консервативного лечения	I	A
Оптимальные результаты достигаются при использовании современных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием	I	A
Медикаментозная терапия (в том числе антитромботическая) при условии тщательного контроля и учета состояния функции почек такая же, как у больных без диабета	I	C

Приложение 13. Оценка функции почек

Расчет клиренса креатинина (мл/мин) по формуле Cockcroft–Gault

Для мужчин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]})$

Для женщин: $(140 - \text{возраст [в годах]}) \times \text{масса тела [в кг]} / (72 \times \text{креатинин в крови [мг/дл]}) \times 0,85$

Расчет скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²) по формуле, разработанной при анализе исследования MDRD*

Для мужчин: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203)$

Для женщин: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 0,742$

Для чернокожих: $186 \times (\text{креатинин в крови [мг/дл]} - 1,154) \times (\text{возраст [в годах]} - 0,203) \times 1,21$

Перевод значений креатинина из мкмоль/л в мг/дл

Креатинин (мг/дл) = креатинин (мкмоль/л) / 88

Оценка функции почек по величине скорости клубочковой фильтрации

Категория	Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м²)	Оценка
C1	> 90	Высокая или оптимальная
C2	60–89	Незначительно снижена
C3a	45–59	Умеренно снижена
C3б	30–44	Существенно снижена
C4	15–29	Резко снижена
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

* – Существуют и другие формулы расчета скорости клубочковой фильтрации.

Приложение 14. Хроническая болезнь почек и дозировки антитромботических препаратов

Препарат	3-я стадия ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²)	4-я стадия ХБП (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²)	5-я стадия ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²)
НФГ	Обычная доза	Обычная доза	Обычная доза
Эноксапарин	Обычная доза	Интервал между введением препаратов увеличивается с 12 до 24 ч	Не следует использовать
Фондапаринукс	Обычная доза	Не следует применять при СКФ <20 мл/мин/1,73 м²	
Бивалирудин	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 1 мг/кг/ч	На диализе; обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,25 мг/кг/ч
Клопидогрел	Обычная доза	Обычная доза	Использовать только в отдельных случаях (например, профилактика тромбоза стента)
Тикагрелор	Обычная доза	Обычная доза	Не следует использовать
Абциксимаб	Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Эптифибатид	Обычный болюс, при СКФ <50 мл/мин/1,73 м² уменьшить скорость инфузии до 1 мкг/кг/ч	Не следует использовать	Не следует использовать
Руциромаб (монафрам)	Нет рекомендаций. Учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Тирофибан	Обычная доза	Обычный болюс, уменьшить скорость инфузии до 0,05 мкг/кг/мин	Не следует использовать

Приложение 15. Рекомендации для больных с ОКСбпСТ и хронической болезнью почек

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У всех больных следует определить уровень функции почек	I	C
С учетом почечной функции следует подбирать дозу препаратов, в том числе антитромботических	I	B
При соответствующем (разном для разных антикоагулянтов) уровне почечной функции следует переходить к инфузии НФГ	I	C
У больных с ОКСбпСТ и ХБП при использовании инвазивной тактики лечения следует ограничить дозу рентгеноконтрастного вещества (<4 мл/кг) и провести гидратацию организма, которую следует начать за 12 ч до начала процедуры и продолжать в течение 24 ч после ее окончания	I	C
У этой группы больных предпочтение отдается современным стентам с антипролиферативным покрытием перед непокрытыми металлическими стентами	I	B

Приложение 16. Рекомендации по вторичной профилактике после ОКСбпСТ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Как можно раньше начать терапию статинами и продолжать ее неопределенно долго	I	A
Если не удастся достичь целевого уровня ХС ЛНП (≤ 70 мг/дл = 1,8 ммоль/л) – присоединение эзетимиба	IIa	A
Ингибиторы АПФ при дисфункции ЛЖ (ФВ <40%) или клинических признаках сердечной недостаточности и/или сопутствующей артериальной гипертензии (целевой уровень АД $\leq 140/90$ мм рт. ст., при сопутствующем сахарном диабете 130/85 мм рт. ст.) или сахарном диабете. Возможна альтернатива – блокаторы рецепторов ангиотензина (в частности, при плохой переносимости иАПФ)	I	A
Бета-адреноблокаторы при сниженной функции ЛЖ (ФВ < 40%) или клинических признаках сердечной недостаточности	I	A
Антагонисты альдостерона (эплеренон) при сниженной функции ЛЖ (ФВ <40%) или клинических признаках сердечной недостаточности и/или при сопутствующем сахарном диабете	I	B
Изменение стиля жизни, включая отказ от курения, соблюдение рекомендованной диеты и режима физической активности как продолжение адекватной программы физической и психологической реабилитации	I	B