

О.И. Иркин, ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

# Цель и цена фармакоинвазивной стратегии при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST

**Р**ассмотрим клинический случай пациента с острой болью в груди, возникшей впервые в жизни. Приступ длится более 20 минут. Боль настолько сильна, что больной вызывает скорую помощь. Прибывшая бригада скорой помощи снимает электрокардиограмму (ЭКГ) с целью исключения заболевания сердца.

На ЭКГ отмечается развитие острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST, что в англоязычной литературе именуется STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) (рис. 1).

Врач бригады скорой помощи, анализируя ситуацию, понимает, что доставить больного в центр инвазивной кардиологии для проведения коронарографии (КАГ) и urgentной механической реваскуляризации (стентирования) в течение 120 минут не сможет. Учитывая данную ситуацию, он принимает решение провести догоспитальную фибринолитическую терапию согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2017) (рис. 2).

Пациенту назначают двойную антитромбоцитарную терапию: ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрель в нагрузочных дозах 300 мг внутрь и гепаринотерапию (наиболее обоснованное применение эноксапарина болюсом

внутривенно в дозе 30 мг и затем подкожно 1 мг/кг дважды в сутки). В дальнейшем проводят внутривенное введение фибринолитического агента, в данном случае альтеплазы в дозе 15 мг болюсом, затем 0,75 мг/кг (50 мг) через 30 мин и 0,5 мг/кг (35 мг) через 60 мин, но не более 1,5 мг/кг при весе пациента <65 кг.

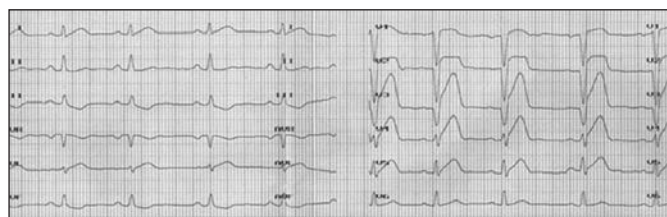
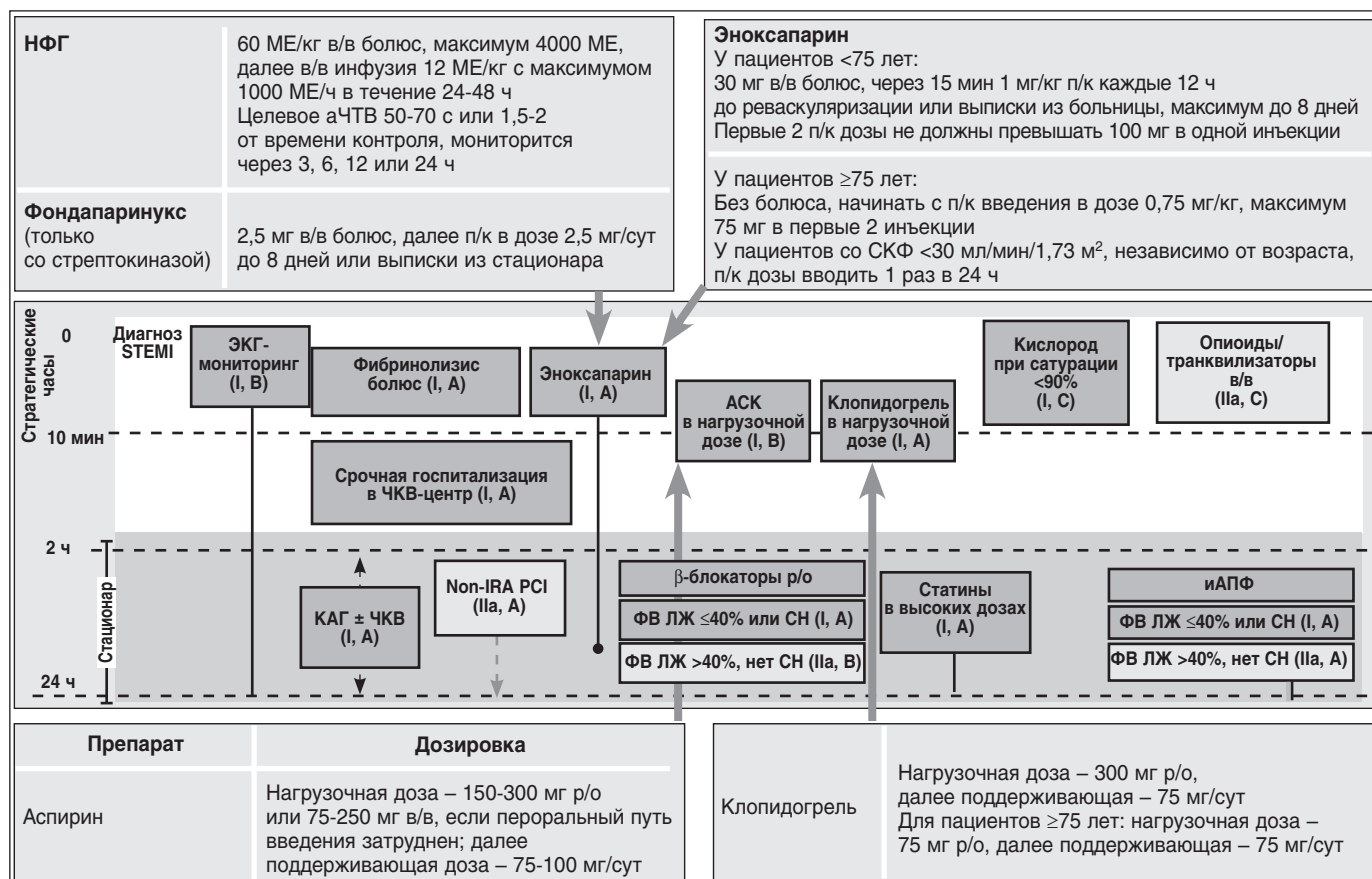


Рис. 1. Развитие STEMI



**Рис. 2. Обязательные процедуры у пациентов со STEMI, следующих стратегии фибринолиза: догоспитальная фибринолитическая терапия (ESC, 2017)**

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; Non-IRA PCI – ЧКВ артерий, не связанной с инфарктом; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НФГ – нефракционированный гепарин; аЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

После фибринолитической терапии пациент транспортирован в центр инвазивной кардиологии, где возможно проведение КАГ и механического восстановления коронарного кровотока методом стентирования. При поступлении в центр жалобы у больного отсутствуют, гемодинамика стабильна, на ЭКГ подострая фаза острого инфаркта миокарда (ИМ) передней стенки левого желудочка (ЛЖ) с формированием отрицательной фазы зубца Т (рис. 3).

Несмотря на мнимое благополучие, пациенту была проведена КАГ, и исход оказался предполагаемым, но достаточно угрожающим: выявлено, что инфаркт-зависимая коронарная артерия открыта – эффект фибринолитической терапии. Однако сохранялось 95% сужение сосуда с пристеночным тромбообразованием, что неминуемо вызвало бы раннюю постинфарктную стенокардию, рецидив ИМ или внезапную сердечную смерть. Только выполнение urgentного стентирования инфаркт-зависимой коронарной артерии приводит к отличному результату проходности коронарной артерии TIMI 3, Blush 3 (рис. 4).

Конечный результат коронарного стентирования устраивал, однако оставался открытым вопрос о антитромбоцитарной терапии. По данным исследования PLATO, наиболее эффективным антитромбоцитарным препаратом из группы блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов в комбинации с АСК является тикагрелор. Влияние тикагрелора на риск развития тромбоза стента, больших сердечно-сосудистых событий (БССС) у стентированных пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST достоверно превосходит эффекты клопидогреля. Возможен ли переход с клопидогреля на тикагрелор в данной ситуации? Тактика ведения пациентов с ОКС и элевацией сегмента ST подразумевает возможность перевода с клопидогреля на тикагрелор как более сильный блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов (рис. 5, 6). При первичном стентировании перевод на нагрузочную дозу тикагрелора (180 мг) осуществляется непосредственно после принятия решения о проведении urgentного стентирования и не зависит от времени назначения клопидогреля и полученной пациентом дозы препарата.

При выполнении фармакоинвазивной стратегии, согласно рекомендациям ESC (2017), переход с клопидогреля на тикагрелор может осуществляться только через 48 часов после проведения фибринолитической терапии несмотря на стентирование коронарной артерии. Данные рекомендации были озвучены в конце 2017 г., а уже в марте 2018 г. показаны результаты испытания TREAT, в котором изучали раннее применение тикагрелора после фибринолитического лечения. Всего в исследование вошло 3799 пациентов (фибриноспецифических – 75,9%); лица старше 75 лет не включались.

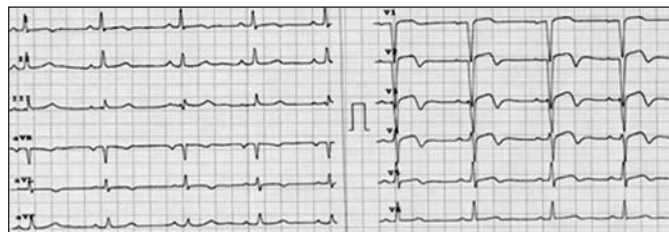


Рис. 3. Подострая фаза острого ИМ передней стенки ЛЖ с формированием отрицательной фазы зубца Т

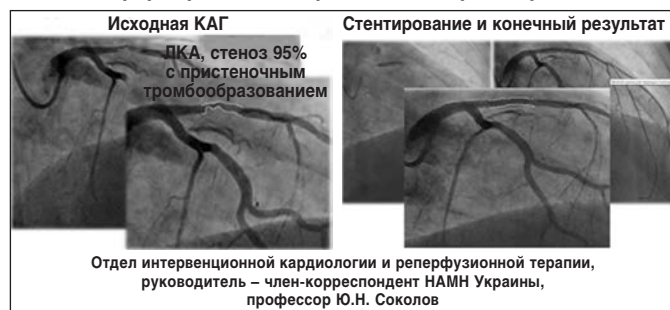


Рис. 4. Исходная КАГ и стентирование: конечный результат  
Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия.

| Табл. 1. Исследование TREAT                                                    |            |              |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|------|
|                                                                                | Тикагрелор | Клопидогрель | p    |
| Большое кровотечение по TIMI                                                   | 14 (0,73%) | 13 (0,69%)   |      |
| Большие кровотечения по TIMI (пациенты, получавшие ИП в течение 4 ч после ТЛТ) | 1,53%      | 1,22%        | 0,73 |
| Большое кровотечение по PLATO                                                  | 23 (1,2%)  | 26 (1,38%)   |      |
| BARC, 3-5 баллов                                                               | 23 (1,2%)  | 26 (1,38%)   |      |
| Интракраниальное кровотечение                                                  | 8 (0,42%)  | 7 (0,37%)    | 0,82 |
| Фатальное кровотечение                                                         | 3 (0,16%)  | 2 (0,11%)    | 0,67 |

Примечание: Адаптировано по TREAT Study Group, JAMA Cardiol, 2018.

Время от развития боли до тромболитической терапии (ТЛТ) составило 2,6 часа (межквартильный размах [МКР] 1,5–4,3). Назначение тикагрелора осуществлялось в среднем через 11,4 часа (МКР 5,8–18,2) после фибринолитического лечения, при этом частота кровотечений, в основном больших и жизнеопасных, достоверно не отличалась (табл. 1). До рандомизации 90% пациентов получали клопидогрель в дозе 300 мг. Аспирин принимали 99% больных. Для большей достоверности оценку кровотечений в данном исследовании проводили по шкалам TIMI, PLATO и BARC.

Отличия не отмечены также при регистрации фатальных кровотечений. Исследование TREAT показало безопасность раннего применения тикагрелора после выполнения фибринолитической терапии. Таким образом, в результате 12-месячного наблюдения за пациентами имели место различия только в частоте развития минимальных (клинически незначимых) кровотечений (2,06 [1,49–2,85];  $p < 0,01$ ) и требующих врачебного внимания (1,86 [1,26–2,74];  $p < 0,01$ ). Количество малых (0,98 [0,44–2,19];  $p = 0,97$ ), больших (0,86 [0,47–1,56];  $p = 0,61$ ), внутримозговых (1,10 [0,44–2,69];  $p = 0,84$ ) и фатальных кровотечений (1,47 [0,42–5,21];  $p = 0,55$ ) не отличалось.

Эффективность раннего перехода с клопидогреля на тикагрелор после проведения фибринолитической терапии была оценена в исследовании реальной клинической практики (рис. 6). Так, 1426 пациентов со STEMI, получавших фибринолитическую терапию, которые выписались из стационара, включены в Vital Heart Response Registry с 2013 по 2017 гг. На тикагрелор перешли 396 больных, клопидогрель принимали 1030. Переход на тикагрелор привел к снижению первичной конечной точки: общая смертность, повторный ИМ или инсульт достоверно уменьшались (скорректированный относительный риск [ОР] 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,26–0,84;  $p = 0,010$ ).

При рутинном лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST у всех пациентов рекомендовано определять липидный профиль как можно скорее после поступления, что, однако, не влияет на срок назначения липидснижающей терапии. Начинать таковую следует как можно раньше при отсутствии противопоказаний и поддерживать длительное время. Целевой уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) должен быть  $< 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл) или его снижение как минимум на 50%, если исходный уровень ХС ЛПНП 1,8–3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл). У пациентов с концентрацией ХС ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л ( $\geq 70$  мг/дл), несмотря на прием максимальных доз статинов, при наличии высокого риска необходимо рассмотреть лечение, направленное на дальнейшее снижение данного показателя. Согласно рекомендациям начинать липидснижающую терапию необходимо в течение первых 24 часов от начала заболевания и как можно раньше. Подтверждением этому является цикл исследований по назначению высокодозовой статинотерапии до проведения внутрикоронарного вмешательства. Было показано влияние нагрузочных доз статинов

| Табл. 2. Частота развития перипроцедурного ИМ при проведении ЧКВ и использовании нагрузочных доз розувастатина при ОКС        |    |     |    |     |       |                  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----|-----|-------|------------------|--|
| 1.2.2. ACS                                                                                                                    |    |     |    |     |       |                  |  |
| Gao, 2012                                                                                                                     | 0  | 59  | 4  | 58  | 2,1%  | 0,10 (0,01-1,93) |  |
| Leoncini, 2014                                                                                                                | 2  | 252 | 5  | 252 | 5,3%  | 0,40 (0,08-2,06) |  |
| Li, 2013                                                                                                                      | 2  | 103 | 4  | 100 | 5,0%  | 0,48 (0,09-2,65) |  |
| Luo, 2013                                                                                                                     | 3  | 31  | 11 | 38  | 6,6%  | 0,24 (0,06-0,97) |  |
| Wang, 2013                                                                                                                    | 5  | 62  | 14 | 63  | 8,7%  | 0,31 (0,10-0,91) |  |
| Xie, 2014                                                                                                                     | 14 | 79  | 21 | 80  | 11,7% | 0,61 (0,28-1,30) |  |
| Yun, 2011                                                                                                                     | 13 | 225 | 25 | 220 | 12,4% | 0,48 (0,24-0,96) |  |
| Общий показатель (95% ДИ)                                                                                                     |    | 811 |    | 809 | 51,7% | 0,43 (0,29-0,65) |  |
| Общее количество событий                                                                                                      | 39 |     | 84 |     |       |                  |  |
| Гетерогенность: $T^2=0,00$ ; $\chi^2=2,83$ , $df=6$ ( $p=0,83$ ), $I^2=0\%$<br>Оценка общего эффекта: $Z=3,99$ ( $p<0,0001$ ) |    |     |    |     |       |                  |  |
| Примечание: Адаптировано по Pan et al., 2015.                                                                                 |    |     |    |     |       |                  |  |

| Табл. 3. Частота развития БССС при проведении ЧКВ и использовании нагрузочных доз розувастатина при ОКС       |    |     |    |     |       |                   |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----|-----|-------|-------------------|--|
| 1.1.2. ACS                                                                                                    |    |     |    |     |       |                   |  |
| Gao, 2012                                                                                                     | 2  | 59  | 10 | 58  | 10,6% | 0,17 (0,04; 0,81) |  |
| Ko, 2014                                                                                                      | 2  | 62  | 2  | 70  | 2,0%  | 1,13 (0,15; 8,29) |  |
| Leoncini, 2014                                                                                                | 2  | 252 | 3  | 252 | 3,2%  | 0,66 (0,11; 4,01) |  |
| Li, 2013                                                                                                      | 2  | 103 | 3  | 100 | 3,3%  | 0,64 (0,10; 3,92) |  |
| Liang, 2014                                                                                                   | 2  | 65  | 5  | 66  | 5,3%  | 0,38 (0,07; 2,04) |  |
| Luo, 2013                                                                                                     | 1  | 31  | 2  | 36  | 2,0%  | 0,57 (0,06; 6,57) |  |
| Wang, 2013                                                                                                    | 0  | 62  | 0  | 63  |       | недостоверно      |  |
| Xie, 2014                                                                                                     | 4  | 79  | 5  | 80  | 8,2%  | 0,48 (0,14; 1,68) |  |
| Yun, 2011                                                                                                     | 18 | 225 | 39 | 220 | 39,5% | 0,40 (0,22-0,73)  |  |
| Общий показатель (95% ДИ)                                                                                     |    | 939 |    | 945 | 74,0% | 0,42 (0,27; 0,65) |  |
| Общее количество событий                                                                                      | 33 |     | 72 |     |       |                   |  |
| Гетерогенность: $T^2=2,65$ , $df=7$ ( $p=0,90$ ), $I^2=0\%$<br>Оценка общего эффекта: $Z=3,93$ ( $p<0,0001$ ) |    |     |    |     |       |                   |  |
| Примечание: Адаптировано по Pan et al., 2015.                                                                 |    |     |    |     |       |                   |  |

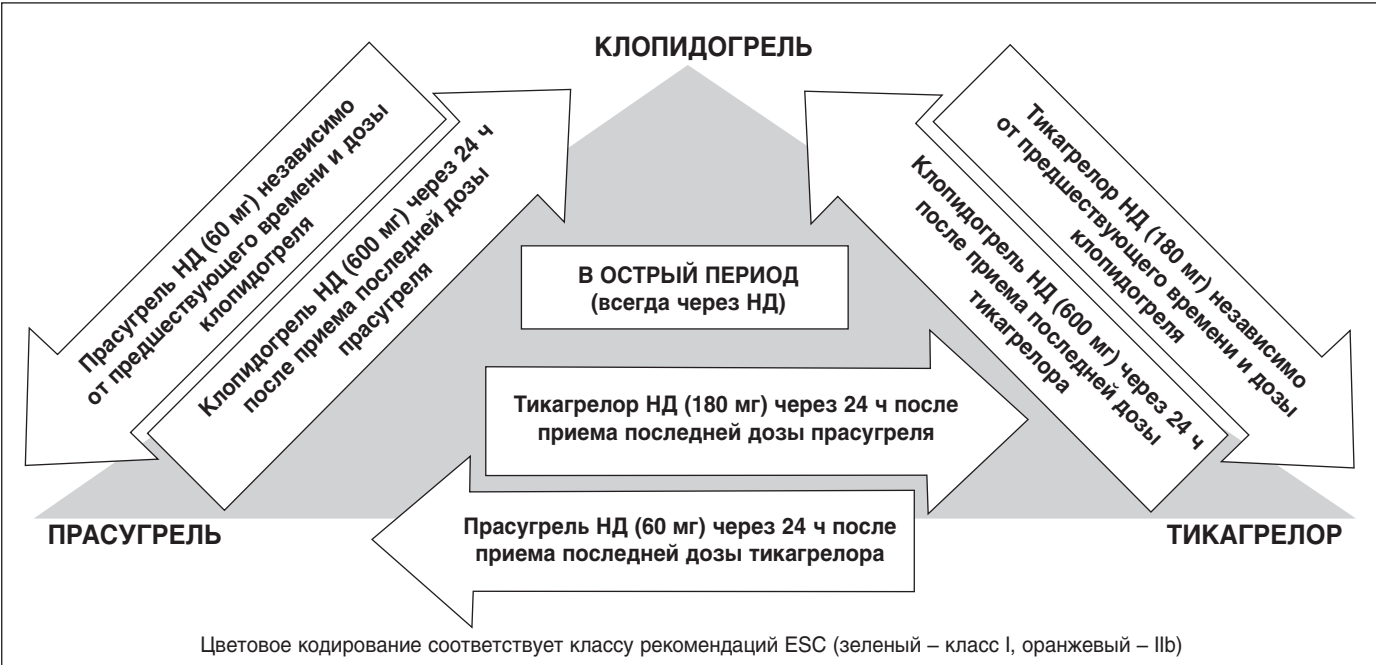
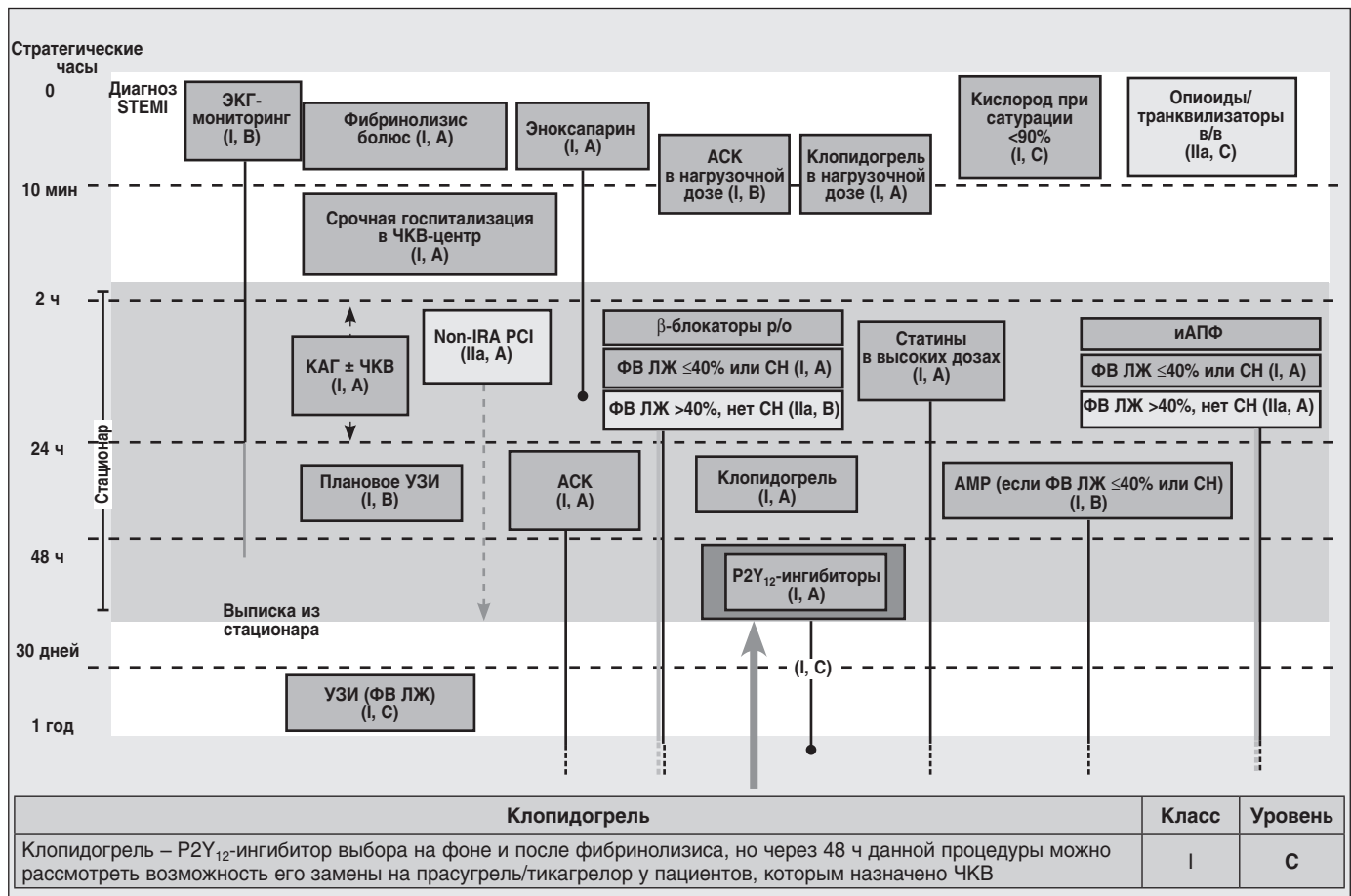


Рис. 5. Алгоритм переключения между оральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> при острой клинической ситуации (ESC, 2017)  
Примечание: НД – нагрузочная доза.



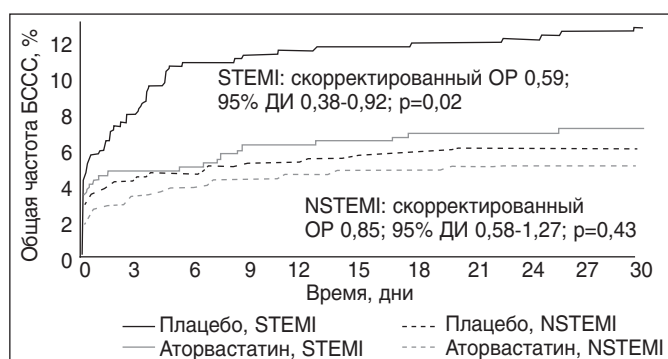
**Рис. 6. Обязательные процедуры у пациентов со STEMI, следующих стратегии фибринолизиса: возможность перехода с клопидогреля на тикагрелор (ESC, 2017)**

Примечания: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; Non-IRA PCI – ЧКВ артерии, не связанной с инфарктом; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

до внутрикоронарного вмешательства по снижению частоты развития периперационного ИМ и БССС в первые полгода после стентирования при ОКС.

Частота развития периперационного ИМ и БССС при проведении ЧКВ и использовании нагрузочных доз розувастатина при ОКС в различных исследованиях представлена в таблицах 2 и 3.

В марте 2018 г. на сессии ACC были представлены (и опубликованы в журнале JAMA) данные исследования Secure PCI, в котором пациентам с ОКС с/без подъема сегмента ST назначали нагрузочную дозу аторвастатина 80 мг или плацебо (рис. 7). Наиболее ошеломляющими оказались результаты дополнительной нагрузочной дозы аторвастатина у лиц со STEMI. В данной группе пациентов применение нагрузочной дозы до процедуры стентирования привело к достоверному снижению комбинированной конечной точки,



**Рис. 7. Снижение комбинированной конечной точки при приеме дополнительной нагрузочной дозы аторвастатина у пациентов со STEMI в исследовании Secure PCI**

Примечание: Адаптировано по Berwanger et al., 2018.

включавшей смерть, ИМ, инсульт и незапланированную реваскуляризацию (скорректированный ОР 0,59; 95% ДИ 0,38-0,92; p=0,02).

Дополнительным положительным эффектом нагрузочного назначения высоких доз статинов (80 мг аторвастатина и 20-40 мг розувастатина) является защитное действие от негативного влияния контрастного вещества, используемого при коронарографии, на функцию почек, так называемой контрастиндуцированной нефропатии. При этом наблюдается повышение уровня креатинина ≥44 ммоль/л или на ≥25% в течение 72 ч после введения контраста. В исследовании PRATO ACS было показано снижение острого повреждения почек после введения контрастного вещества при КАГ (скорректированный ОР; 95% ДИ 0,38 [0,20-0,71]; p=0,001). В рекомендациях по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS (2014) продемонстрировано краткосрочное назначение высоких доз статинов 40/20 мг розувастатина или 80 мг аторвастатина в целях профилактики контрастиндуцированной нефропатии (класс доказательности IIa, уровень A).

Таким образом, пациент рассмотренного клинического случая получает:

- двойную антитромбоцитарную терапию: АСК и тикагрелор с первых суток несмотря на проведенную фармакоинвазивную стратегию;
- β-адреноблокатор, до целевой частоты сердечного ритма;
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, до достижения целевых уровней артериального давления;
- статины в высокой дозе, корректируемой не по уровню ХС, а по переносимости терапии;
- блокатор протонной помпы, на срок назначения двойной антитромбоцитарной терапии.

Список литературы находится в редакции.



# КАРДІО АГНІЛ

*Маленькі сердечка  
для великих сердець*

- ♥ Профілактика тромбоутворення<sup>1</sup>
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда<sup>2</sup>

*Виробляється  
в Німеччині<sup>3</sup>*



**Діюча речовина:** кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння

(індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років прийимні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність важкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астма-

тичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р.п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів

і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)