

Стратификация риска
кровотечений у пациентов с
острым коронарным
синдромом без подъема
сегмента ST в период
госпитализации
(по данным регистра
CRUSADE)

Боль в грудной клетке, характерная для ишемии миокарда

предварительный диагноз
нестабильная стенокардия, подозрение на острый ИМ, острый ИМ

↓
ЭКГ в 12-ти отведениях

↓
Подъемов сегмента ST нет

*нестабильная стенокардия
(возможный) ИМ без подъемов сегмента ST*

↓
Подъемы сегмента ST есть

острый ИМ с подъемами сегмента ST

↓
маркеры некроза миокарда, повторно ЭКГ

↓
Нестабильная стенокардия

↓
ИМ без зубца Q

↓
ИМ с зубцом Q

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

↓
ДРУГАЯ ПРИЧИНА БОЛИ

- сердечная
- не сердечная

- **Больные с ОКС без стойкого подъема ST** - это пациенты с болью или дискомфортом в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST.

- У этих больных могут отмечаться **короткие эпизоды подъема сегмента ST, стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация ранее отрицательных зубцов T**.

У части пациентов ЭКГ при поступлении может быть нормальной.

- **Исходом ОКС без подъема ST** может стать НС или ИМ (ИМ без подъема ST).

- **ИМ без стойкого подъема ST (ИМБПST)-** "новая" или предположительно "новая" депрессия сегмента ST или только изменения зубца T (симметричная инверсия на 0,1 мВ или более) в 2-х или более смежных отведениях.
- в сочетании с ишемическими симптомами в виде дискомфорта (болей) за грудиной либо клинических эквивалентов в виде:
 - "беспричинных" тошноты, рвоты;
 - стойкой одышки, связанной с левожелудочковой недостаточностью;
 - "беспричинных" слабости, головокружения или синкоп.

Обязательно сочетание этих симптомов с типичными изменениями маркеров некроза.

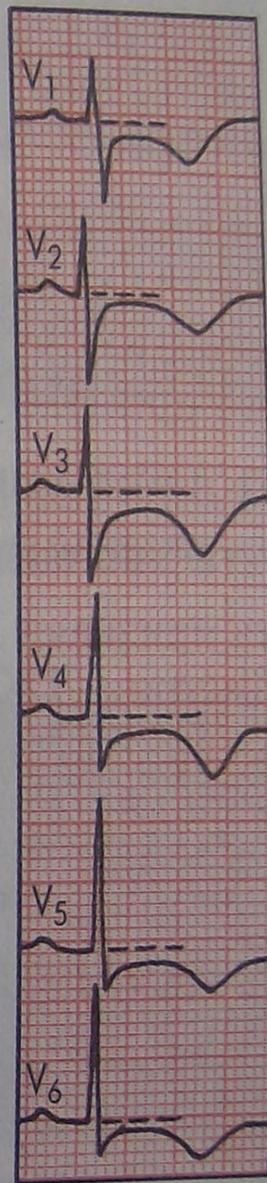
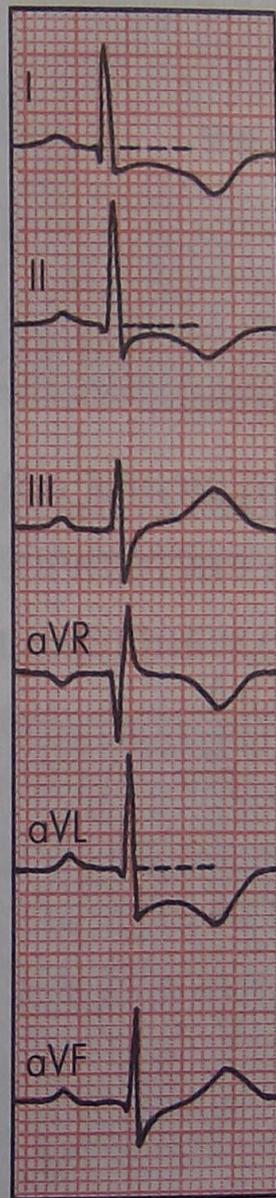
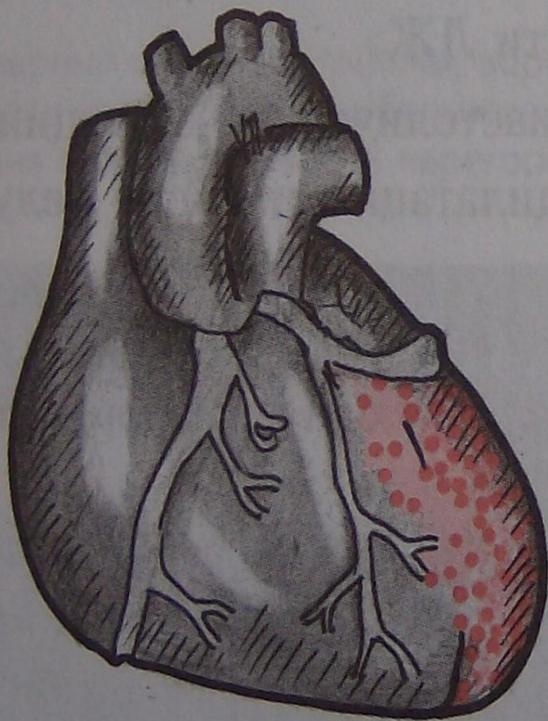


Рис. 6.34. Изменения ЭКГ при нетрансмуральном инфаркте миокарда без зубца Q с локализацией в передней стенке ЛЖ.

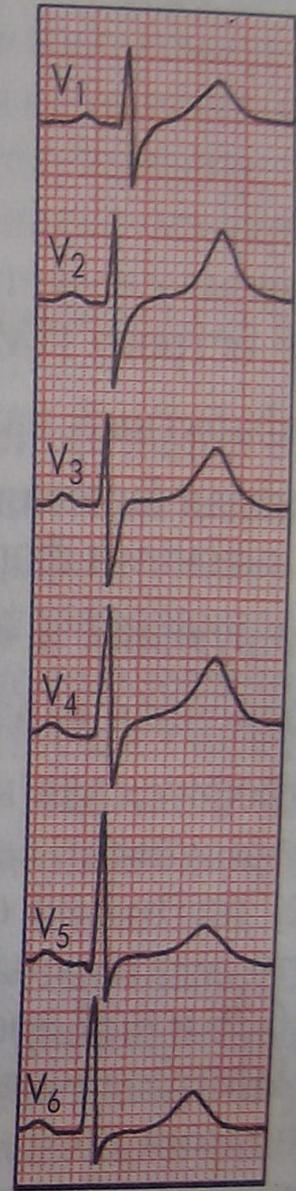
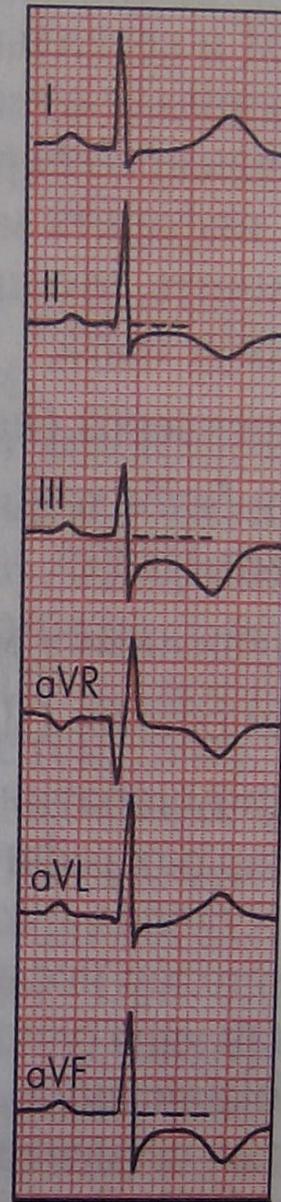
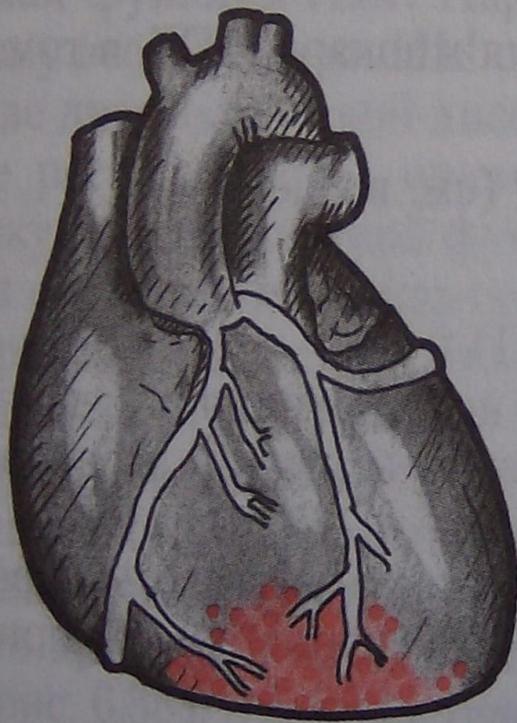


Рис. 6.35. Изменения ЭКГ при нетрансмуральном инфаркте миокарда без зубца Q с локализацией в заднедиафрагмальной (нижней) стенке ЛЖ.

Основные задачи лечения пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST заключаются в поддержании проходимости коронарной артерии путем ограничения и предупреждения внутрикоронарного тромбообразования и дистальных тромбоэмболий, ликвидации ишемии (консервативным или оперативным путем - ЧКВ).

СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОКС:

1. Анти тромботические средства

Анти тромбоцитарные средства	Анти коагулянты	Тромболитики
------------------------------	-----------------	--------------

2. Антиангинальные средства

Нитраты	Бета-блокаторы	Блокаторы Са-каналов
---------	----------------	----------------------

3. Прочие средства:

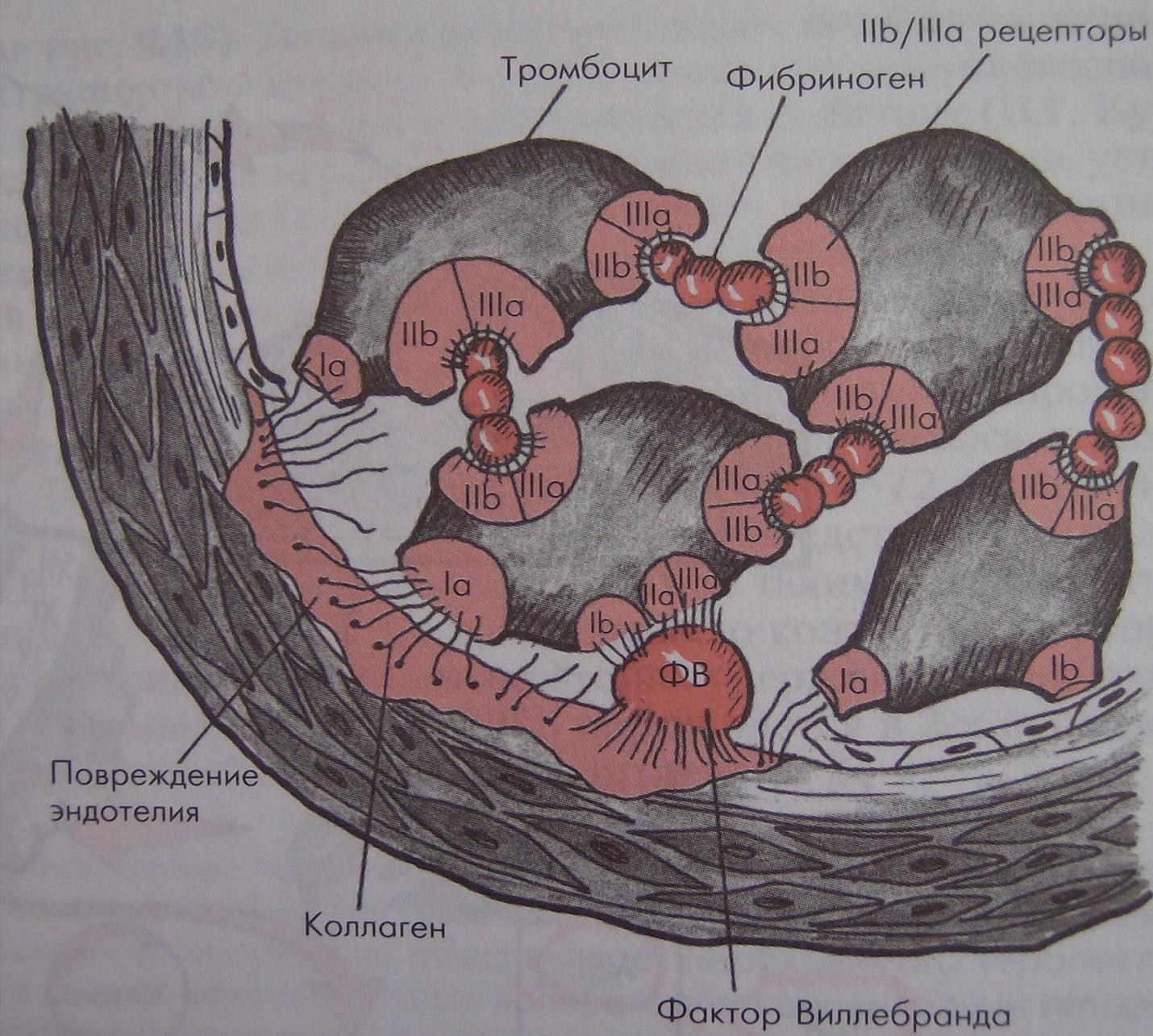
Опиоидные анальгетики	Инотропные средства	Антиаритмические средства
Ингибиторы АПФ	Статины	Симптоматические средства

Гемостаз:

- Сосудистый компонент гемостаза
- Тромбоцитарный компонент гемостаза
2 этапа: адгезия (прилипание)
тромбоцитов к обнаженному коллагену
сосудистой стенки
и их последующая агрегация
- "Плазменный" этап коагуляции

Сосудистый компонент:

- способствует уменьшению кровотечения из поврежденного сосуда за счет его сокращения и сдавления излившейся кровью
- обнажение субэндотелиального слоя, богатого коллагеном и тканевым тромбопластином



IIb/IIIa рецепторы

Тромбоцит

Фибриноген

Повреждение эндотелия

Коллаген

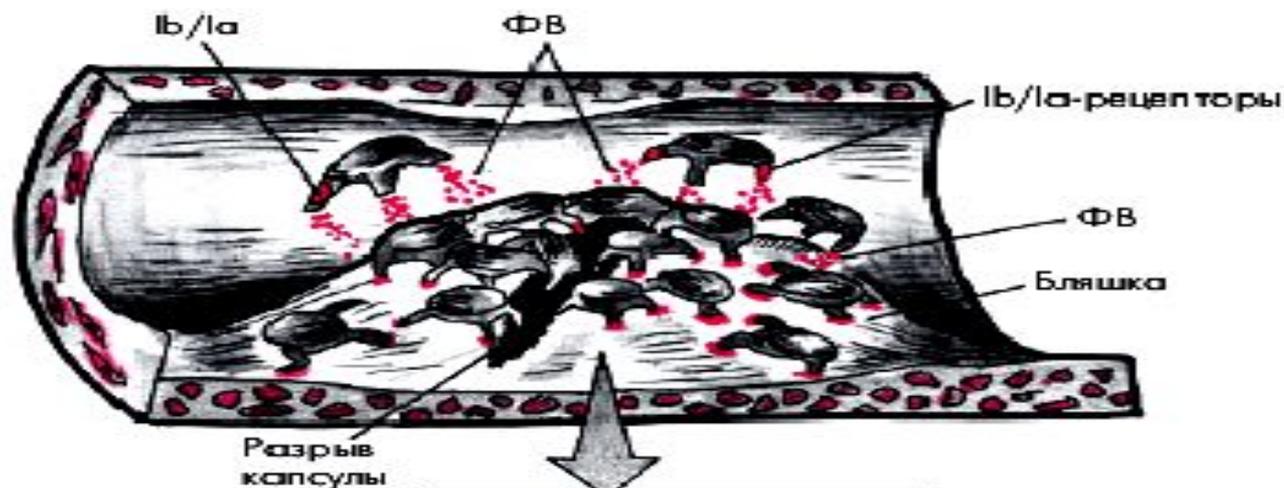
Фактор Виллебранда

ФВ

IIIa

IIb

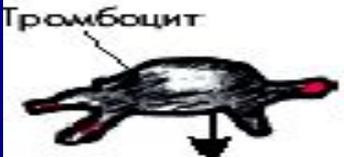
Ia



Реакция высвобождения

Повышение активности фосфолипаз

Индукторы агрегации тромбоцитов:
АДФ, 5, ф4, ф3, адреналин и др.



Циклооксигеназа

Эндпероксиды (PGG₂, PGH₂)

Тромбоксансинтетаза

Тромбоксан A₂ (TxA₂)

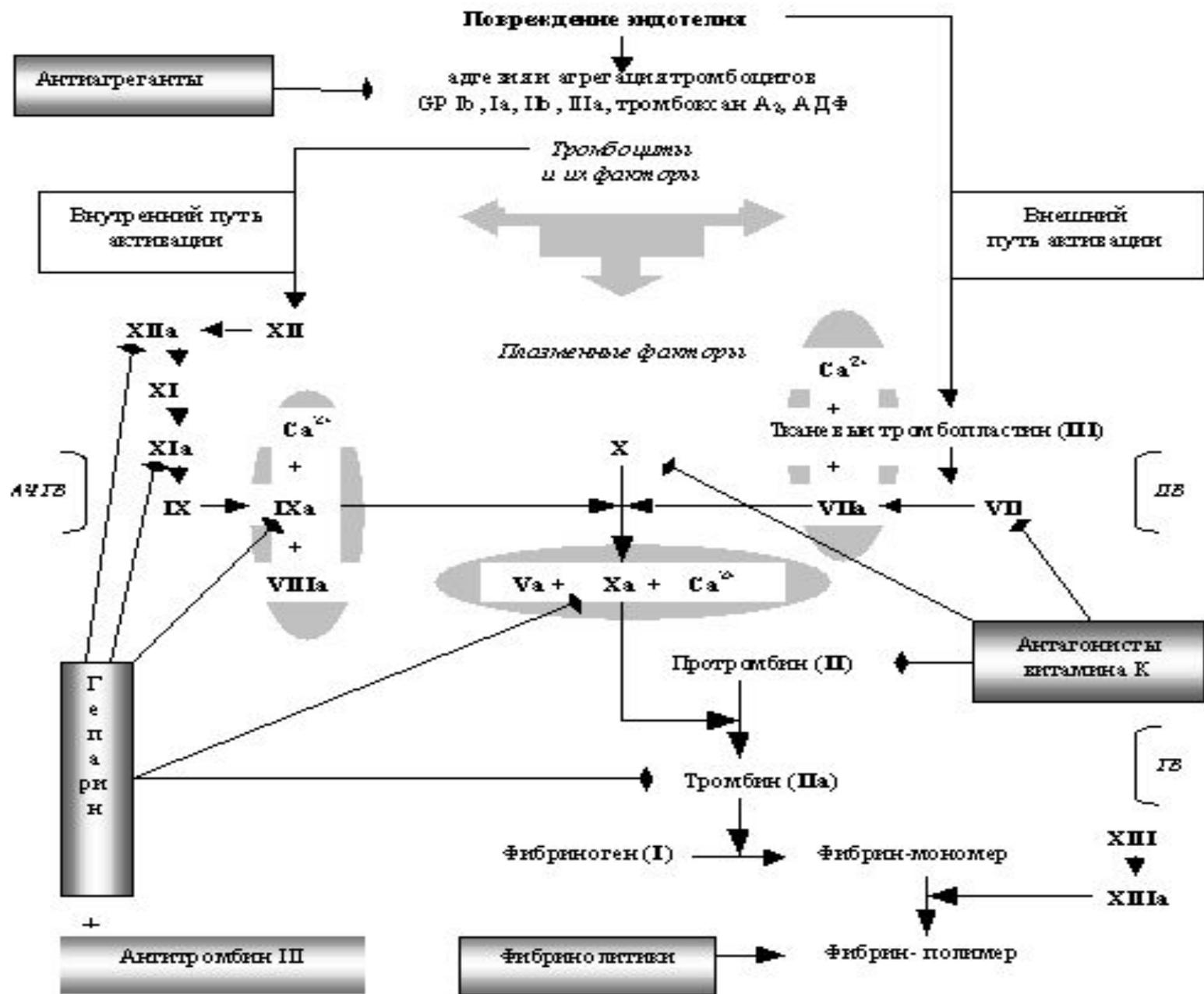
Вторая волна агрегации тромбоцитов



IIb/IIIa-рецепторы

Разрыв капсулы

Бляшка



Антитромбоцитарные средства (антиагреганты)

- уменьшают функциональную активность тромбоцитов, в первую очередь - их способность к агрегации.

Антитромбоцитарные средства (антиагреганты)

Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:

- 1) *ингибиторы циклооксигеназы:* ацетилсалициловая кислота (АСК), индобуфен, трифлузал
- 2) *блокаторы тромбоксана:* пикотамид, ридогрел, вапипрост

Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах:

- 1) *ингибиторы ФДЭ тромбоцитов:* дипиридамо́л, трифлузал
- 2) *стимуляторы аденилатциклазы:* илопрост

Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины):

тиклопидин; клопидогрель

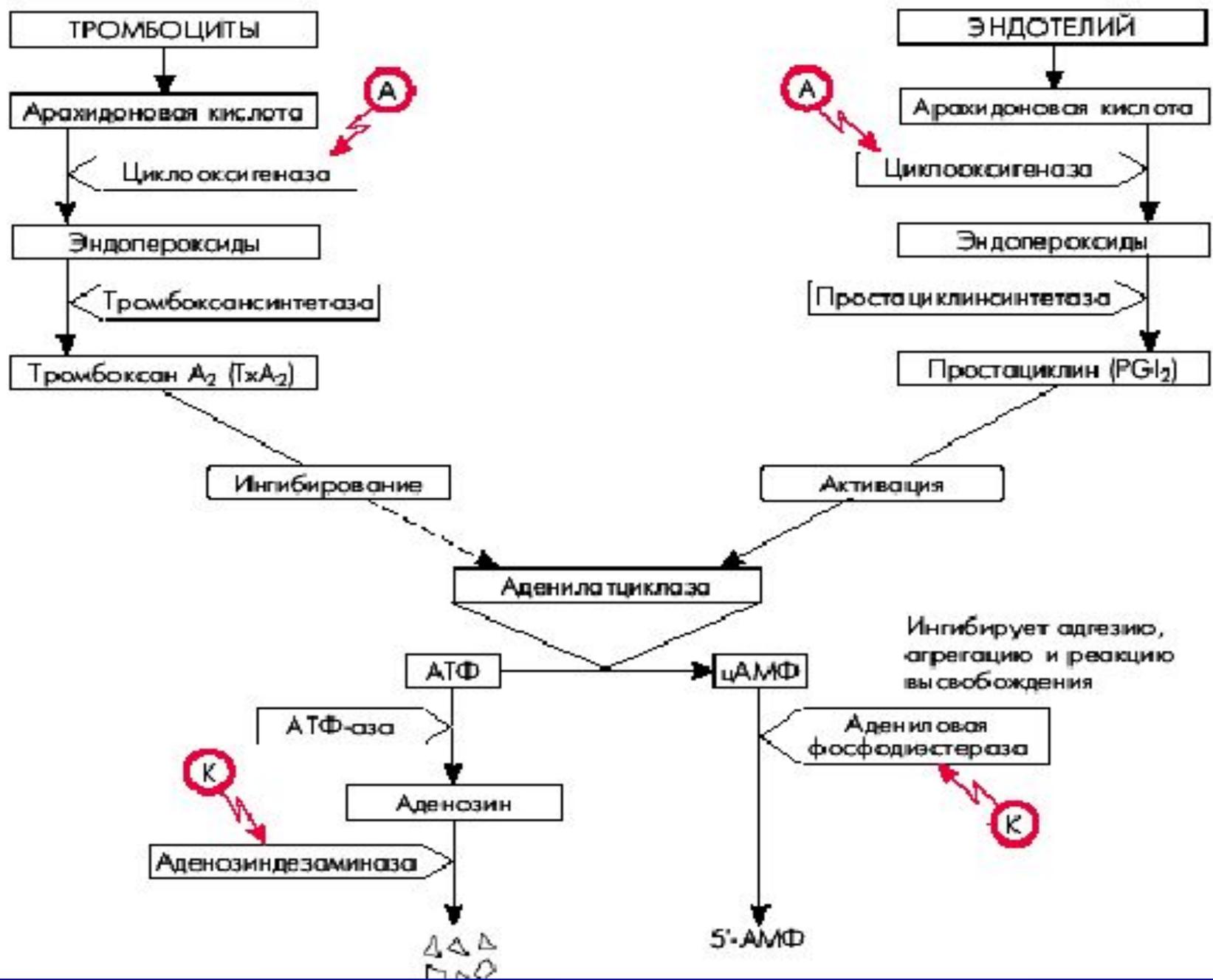
Антагонисты IIв/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

абциксимаб; эптифибатид, тирофибан, ламифибан

Ацетилсалициловая кислота

Аспирин, Акуприн, Экотрин, Плидол, Буфферин; кишечнорастворимые формы - Аспирин Кардио и Тромбо АСС; для в/в введения -Аспирин-DL-лизин)

- ингибирует циклооксигеназу в тканях и тромбоцитах, что вызывает блокаду образования тромбоксана А₂.
- Действие АСК начинается уже через 5 мин после приема внутрь и достигает максимума через 30-60 минут, оставаясь стабильным на протяжении следующих 24 ч. Для восстановления функционального состояния тромбоцитов требуется не менее 72 ч после однократного приема малых доз АСК



Противопоказания:

- непереносимость АСК в виде развития аллергической реакции (приступы бронхиальной астмы, сочетающейся с риносинусопатией - "аспириновая астма");
- гемофилия и тромбоцитопении;
- активное кровотечение, в т.ч. кровоизлияния в сетчатку; эрозивно-язвенные процессы в желудочно-кишечном тракте или другие источники кровотечения из ЖКТ или мочевых путей;
- тяжелая неконтролируемая АГ;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Побочные эффекты:

- кровотечения, диспепсия и эрозивно-язвенные поражения эзофагогастродуоденальной зоны,
- бронхоспазм,
- острый приступ подагры из-за нарушения экскреции уратов
- аллергические реакции.

Лекарственные взаимодействия:

- ослабление действия гипотензивных и мочегонных средств,
- повышение риска кровотечений при назначении с непрямыми антикоагулянтами, другими НПВС,
- потенцирование действия гипогликемических средств и пр.

Клопидогрель (Плавикс)

- представитель группы тиенопиридинов, тормозящий агрегацию тромбоцитов путем необратимой и селективной блокады их АДФ-рецепторов.

Антитромбоцитарный эффект развивается через 2 ч после приема нагрузочной дозы препарата (снижение агрегации на 40%). Максимальный эффект (60% подавления агрегации) отмечается на 4-7 день постоянного приема поддерживающей дозы лекарства и сохраняется на протяжении 7-10 дней (период жизни тромбоцитов).

Противопоказания:

индивидуальная непереносимость; активное кровотечение; эрозивно-язвенные процессы в желудочно-кишечном тракте; тяжелая печеночная недостаточность; возраст менее 18 лет.

Побочные эффекты:

диспепсия и диарея, желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, нейтропении (в основном, в первые 2 недели лечения), кожная сыпь.

Лекарственные взаимодействия:

повышение риска кровотечений при назначении с АСК и НПВС

Абциксимаб

(Абциксимаб, РеоПро)

- - представитель группы антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. IIb/IIIa-рецепторы (альфаIIbбета3-интегрины) расположены на поверхности кровяных пластинок.

Показания: Профилактика тромбоза и реокклюзии в связи с проведением ЧКВ (в т.ч. с установкой стента) у пациентов с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), а также у пациентов из группы высокого риска.

Побочные эффекты: кровотечения (в т.ч. внутричерепные, забрюшинные), брадикардия, АВ-блокада, гипотензия, диспепсия (тошнота, рвота), спутанность сознания, нарушения зрения, гипериммунные реакции (тромбоцитопения, анемия, лейкоцитоз, плевральный выпот, пневмонит, кожная сыпь, анафилактический шок). Риск кровотечений повышен у лиц старше 70 лет и массой тела менее 70 кг. Лечение тяжелых кровотечений предусматривает переливание тромбоцитарной массы

Антикоагулянты



Антикоагулянты прямого действия:
ингибирования
тромбина и других
факторов
свертывания.

Антикоагулянты непрямого действия:
нарушают синтез
факторов коагуляции.

Антикоагулянты доказали свою эффективность
при предупреждении и лечении, как венозных, так и
артериальных тромбозов и эмболий,
в частности при лечении ОКС

Нефракционированный гепарин :

- только в виде постоянной в/в инфузии
- Методом контроля за антикоагулянтным действием НФГ в клинической практике в настоящее время признано АЧТВ
- ежедневно необходимо контролировать содержание в крови гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов.

Нейтрализация гепарина. Тактика при кровотечениях.

- Антикоагулянтный эффект гепарина может быть быстро нейтрализован внутривенным введением протамина.
- Считается, что 1 мг протамина связывает 100 ед. гепарина.
- Соответственно, после внутривенного введения 5000 ед. НФГ требуется ввести 50 мг протамина.
- При инфузии в расчет следует принимать только гепарин, введенный в предшествующие несколько часов, так как период полувыведения НФГ равен примерно 60 минутам.

Низкомолекулярные гепарины:

Рекомендованы к применению:

- **Эноксапарин** п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2-8 сут. Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.
- **Дальтепарин** п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5-8 сут. В некоторых случаях возможно более длительное применение.
- **Надропарин** в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, сразу вслед за этим п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 2-8 сут.

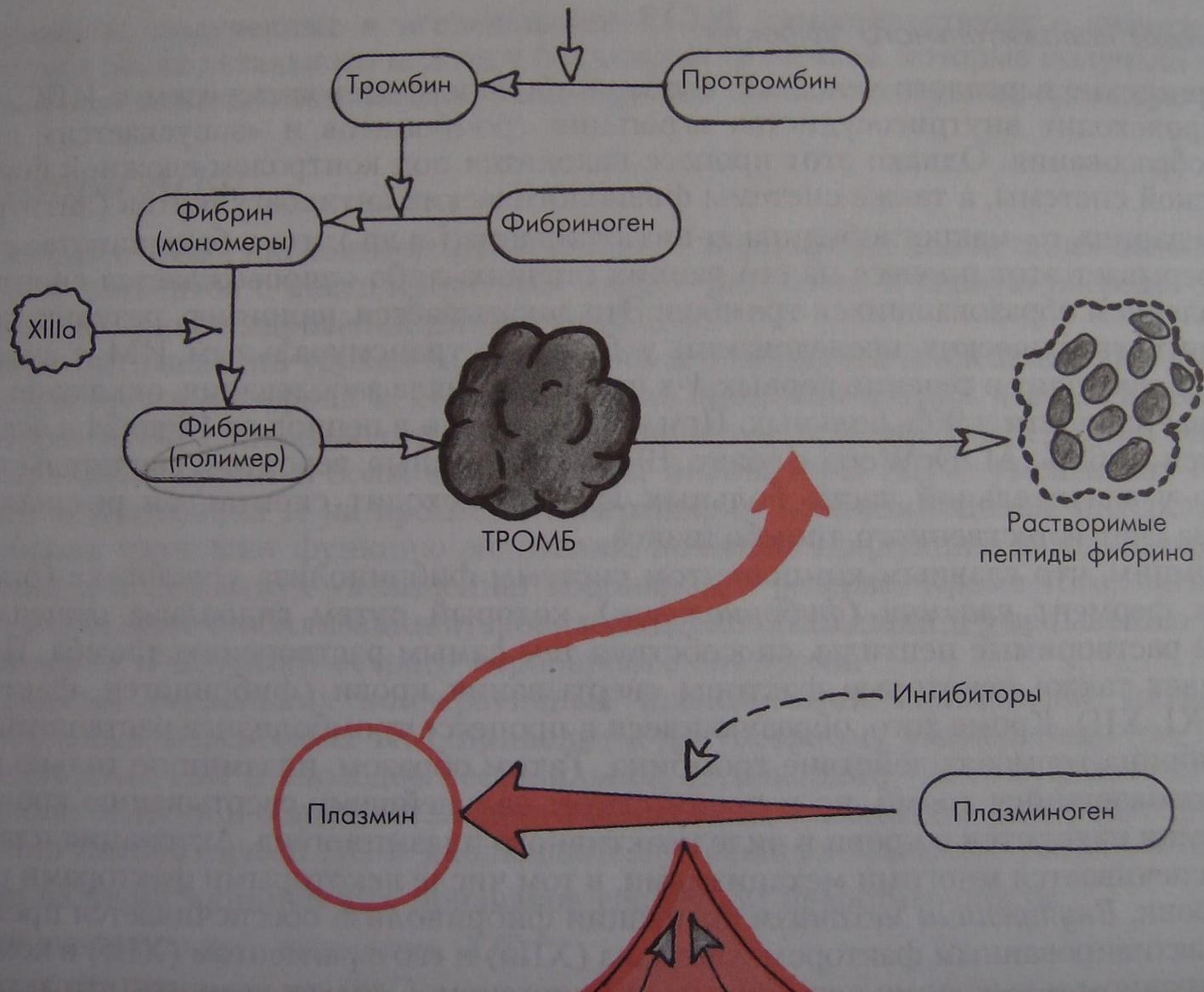
Прямые ингибиторы тромбина:

- В настоящее время рекомбинантный гирудин (лепирудин) рекомендуют использовать только у больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином.
- Схема применения: первоначально в/в болюс 0,4 мг/кг в течение 15-20 с, далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 0,15 мг/кг/ч, добиваясь удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза от контрольного (так называемая "средняя" доза препарата).

Непрямые антикоагулянты (варфарин).

- У больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST варфарин следует назначить при наличии показаний к непрямым антикоагулянтам: сохраняющейся мерцательной аритмии (желаемое МНО $2,5 \pm 0,5$),
- наличии механического искусственного клапана сердца (желаемое МНО $3,5 \pm 0,5$).

Тромболитические препараты:



Тромболитические препараты:

- НЕ применяются при ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ.
- Данные крупных исследований и мета-анализов не выявили преимуществ проведения тромболизиса у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q
- Напротив, назначение тромболитических препаратов было связано с увеличением риска смерти и инфаркта миокарда.

Руководство по диагностике и лечению ОКС без подъемов ST Европейского кардиологического общества (2007 г.)

Основные положения об антитромботическом лечении:

Рекомендации по антикоагулянтному лечению

- Применение антикоагулянтов рекомендуется для всех больных в дополнение к антитромбоцитарной терапии (I-A)
- Антикоагуляция должна избираться в соответствии с риском, как ишемических событий, так и кровотечений (I-B)
- Имеется несколько антикоагулянтов, а именно, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс, и бивалорудин. Выбор между ними зависит от начальной стратегии лечения: неотложной инвазивной, ранней инвазивной, или консервативной (I-B)

Руководство по диагностике и лечению ОКС без подъемов ST Европейского кардиологического общества (2007 г.)

- При неотложной (ургентной, срочной) инвазивной стратегии должен быть немедленно начат нефракционированный гепарин (I-C), эноксапарин (IIa-B), или бивалорудин (I-B)
- В неургентной ситуации, пока решение о применении ранней инвазивной или консервативной стратегии еще не принято:
- Фондапаринукс рекомендуется на основании наиболее благоприятного профиля эффективности / безопасность (I-A)
- Эноксапарин с менее благоприятным профилем эффективности / безопасность должен использоваться только при низком риске кровотечений (IIa-B)
- Так как профиль эффективности / безопасность низкомолекулярных гепаринов (кроме эноксапарина) или нефракционированного гепарина относительно фондапаринукса неизвестен, нельзя дать рекомендации об их применении относительно фондапаринукса (IIa-B).

Руководство по диагностике и лечению ОКС без подъемов ST Европейского кардиологического общества (2007 г.)

- При процедурах ЧКВ начальный антикоагулянт должен продолжаться во время процедуры независимо от того, используется ли нефракционированный гепарин, эноксапарин, или бивалорудин, тогда как в случае применения фондапаринукса необходим дополнительный нефракционированный гепарин в стандартной дозе (болюс 50 – 100 МЕ/ кг) (IIa-C)
- Антикоагулянт должен быть прекращен в пределах 24 часов после инвазивной процедуры (IIa-C). При консервативной стратегии, фондапаринукс, эноксапарин или другие НМГ могут быть продолжены до выписки (I- B)

Рекомендации по применению антитромбоцитарных средств для приема внутрь (1)

- Аспирин рекомендуется для всех больных с ОКСБПСТ в начальной (ударной) нагрузочной дозе 160-325 мг (не кишечной форме) (I-A), и длительно в поддерживающей дозе 75-100 мг (I-A).
- У всех больных рекомендуется применить нагрузочную дозу клопидогреля (300 мг), за которой следует ежедневный прием 75 мг клопидогреля в сутки (I-A). Клопидогрель должен быть продолжен в течение 12 месяцев, при отсутствии повышенного (чрезмерного) риска кровотечений (I-A).

Рекомендации по применению антитромбоцитарных средств для приема внутрь (2)

- Всем больным с противопоказаниями к аспирину должен быть дан клопидогрель (I-B).
- У больных, у которых возможно (у которых обсуждается) применение инвазивной процедуры/ чрескожное коронарное вмешательство, может быть использована ударная (нагрузочная) доза клопидогреля 600 мг для достижения более быстрого ингибирования функции тромбоцитов (IIa-B).
- У больных, получивших клопидогрель и нуждающихся в операции шунтирования коронарных артерий, хирургическое вмешательство должно быть отложено на 5 суток для выведения клопидогреля, если это клинически допустимо (IIa-C).

Основные цели при лечении анти тромботическими препаратами:

Предотвратить
Смерть, ИМ,
Реваскуляри
зацию

Избежать
кровотечения



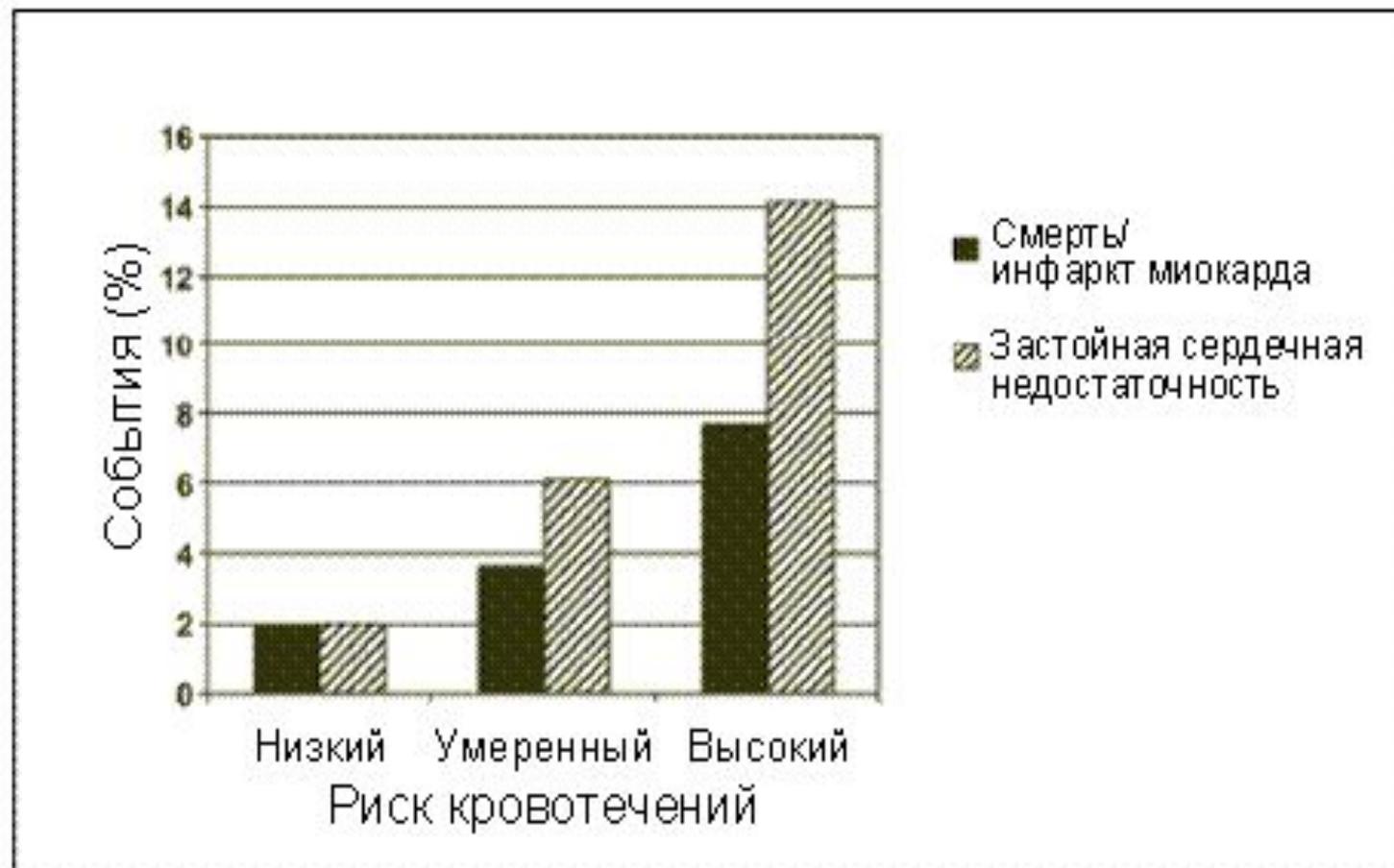
- Роль кровотечений как фактора, повышающего риск смерти больных с ОКСБПСТ подтвердился результатами мета-анализа данных о 34 146 больных, участвовавших в испытаниях OASIS-2, CURE, и регистре OASIS.
- Согласно результатам мета-анализа, смертность больных, перенесших крупное кровотечение, была более высокой не только в первые 30 дней, но и в последующие 5 месяцев

- Данные OASIS-5, мета-анализа J. W. Eikenboom, регистра GRASE позволили на конгрессе ЕОК в 2006 году заявить о появлении «новой концепции» лечения ОКСБПСТ, согласно которой при выборе вмешательств должна учитываться вероятность возникновения (риск) кровотечений.

- Важной причиной кровотечений является превышение рекомендуемых доз антитромботических средств (в том числе, и особенно у больных со сниженной функцией почек).
- Согласно регистру ОКС CRUSADE, непрерывно проводящемуся в США, применение антитромботических средств в неадекватных дозах довольно распространено и связано с худшими исходами лечения.

- Некоторые факторы риска кровотечений и смерти (возраст, дисфункция почек и др.) совпадают, делая ситуацию более сложной – высокая вероятность смерти подразумевает более активное антитромботическое и инвазивное лечение, то есть именно то, с чем связано повышение вероятности возникновения кровотечения.

Ишемические события у больных с разным риском кровотечений



Alexander KP, JACC 2008; 51, Suppl A: abstr 1017-76

- Современные руководства настоятельно рекомендуют при выборе методов лечения больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST учитывать риск кровотечений.
- Однако до последнего времени отсутствовал способ количественной оценки этого риска в тот момент, когда должно приниматься это решение.
- На сессии Американской Коллегии Кардиологов 2008 года была представлена ***«шкала для оценки риска кровотечения в период госпитализации»***, созданная на основе анализа данных регистра CRUSADE.

Регистр CRUSADE (Can Rapid
Risk Stratification of Unstable Angina Patients
Suppress Adverse Outcomes With Early
Implementation of the ACC/AHA Guidelines)

- **Регистр** – когортное проспективное эпидемиологическое исследование, в которое включаются ВСЕ последовательно госпитализированные больные с данной патологией.
- Длительность : с января 2000 года до декабря 2006 года.
- Участники : 396 больниц, 195 240 больных.

Предикторы крупных кровотечений в период госпитализации:

1. Исходный гематокрит $< 36\%$
2. Клиренс креатинина (уменьшение на 10 мл / мин)
3. Частота сердечных сокращений (увеличение на 10 ударов в минуту)
4. Женский пол
5. Признаки застойной сердечной недостаточности
6. Предшествующие заболевания сосудов
7. Сахарный диабет
8. Систолической АД ≤ 110 мм рт. ст.
9. Систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст.

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE.

Номограмма для подсчета числа баллов (1).

Показатель (предиктор)	Интервал значений	баллы
Исходный гематокрит %	< 31	9
	31 - 33,9	7
	34 - 36,9	3
	37 - 39,9	2
	≤ 40	0
Клиренс креатинина	≤ 15	39
	> 15 – 30	35
	> 30- 60	28
	> 60 – 90	17
	> 90- 120	7
	> 120	0

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE.

Номограмма для подсчета числа баллов (2).

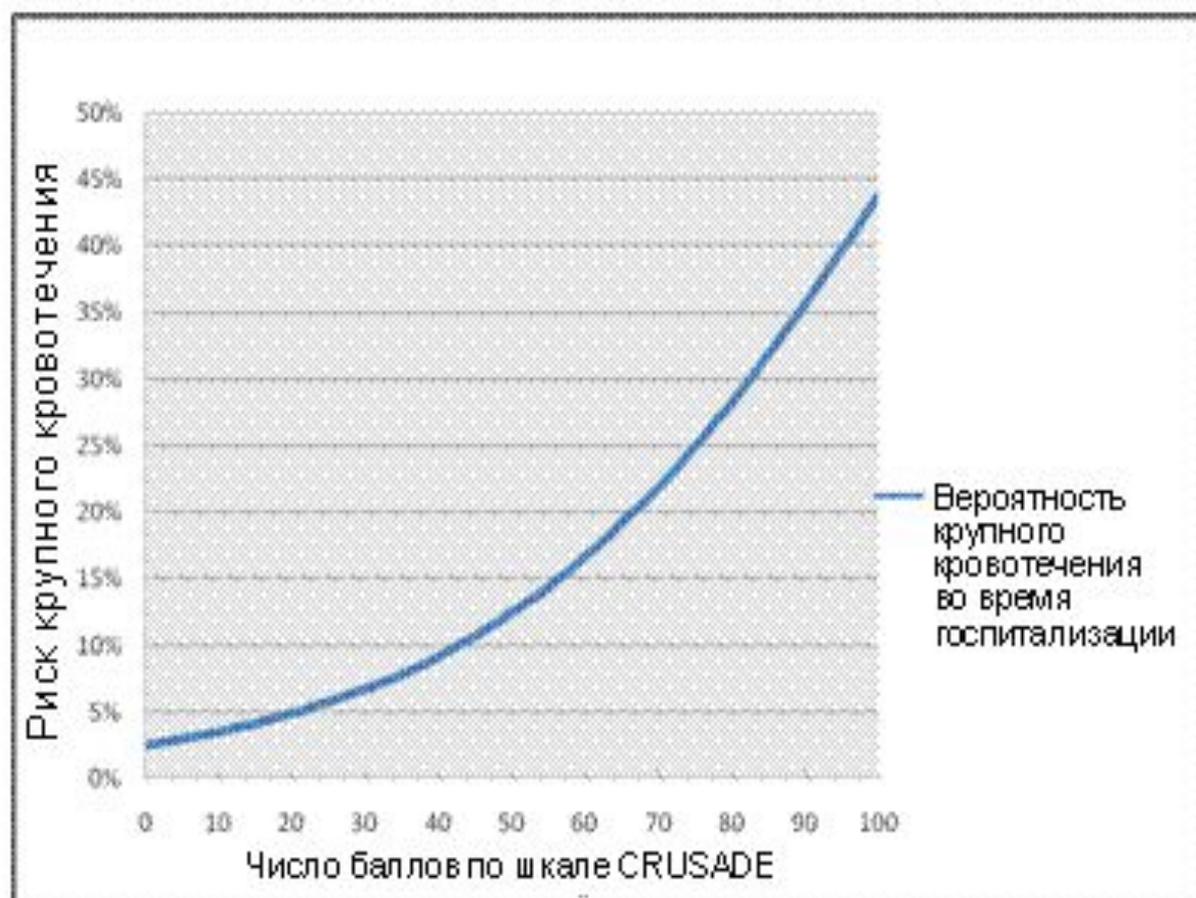
Показатель (предиктор)	Интервал значений	баллы
Частота сердечных сокращений (уд/ мин)	≤ 70	0
	71 – 80	1
	81 - 90	3
	91 - 100	6
	101 - 110	8
	111 - 120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	да	7

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE.

Номограмма для подсчета числа баллов (3).

Показатель (предиктор)	Интервал значений	баллы
Предшествующие заболевания сосудов	Нет	0
	да	6
Сахарный диабет	Нет	0
	Да	6
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	≤ 90	10
	91 – 100	8
	101 – 120	5
	121 – 180	1
	181 – 200	3
	> 201	5

Риск крупных кровотечений в зависимости от числа баллов по шкале CRUSADE



$p < 0.001$ для тенденции (тренда); Вы ведение (derivation): $C=0.71$ Про верка (validation): $C=0.70$

Sudhlerwal S et al <http://www.cardiosource.com/press/imagePop.asp?imgid=19880>

**Категории риска крупного
кровотечения во время
госпитализации:**

1. Очень низкий (< 20 баллов)
2. Низкий риск (21-30 баллов)
3. Умеренный риск (31-40 баллов)
4. Высокий риск (41-50 баллов)
5. Очень высокий риск (> 50 баллов)

Частоты крупных кровотечений в группах риска,
соответствующих квинтилям числа баллов по шкале
CRUSADE

Риск	Число пациентов	Число баллов		Кровотечения
		Минимальное	Максимальное	
Очень низкий	19 486	1	20	3,1%
Низкий	12 545	21	30	5,5%
Умеренный	11 530	31	40	8,6%
Высокий	10 961	41	50	11,9%
Очень высокий	15 210	51	91	19,5%

Выводы о применении анти тромботической терапии у пациентов с ОКСБПСТ (1):

- *При ОКСБПСТ анти тромботические препараты используются для предотвращения смертности, ИМ и реваскуляризации.*
- *Антикоагулянтные и дезагрегантные препараты должны использоваться комбинированно. Количество препарата зависит от риска и выбранной лечебной тактики.*
- *Кровотечение – наиболее важное осложнение. Крупные кровотечения ухудшают прогноз больных.*

Выводы о применении анти тромботической терапии у пациентов с ОКСБПСТ (2):

- **Методические рекомендации базируются на подобранной популяции пациентов. Нужно учитывать, что пациенты пожилого возраста, женщины, больные с нарушением почечной функции имеют более высокий риск кровотечения.**
- **Важным моментом является выбор оптимальной дозы препарата в зависимости от лечебной тактики.**