

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.

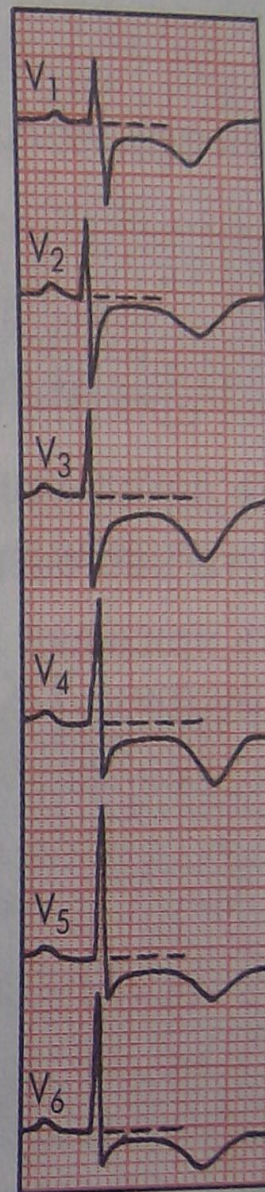
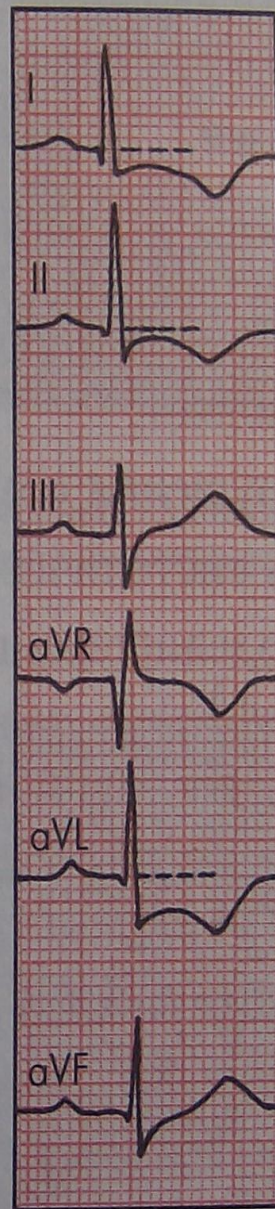
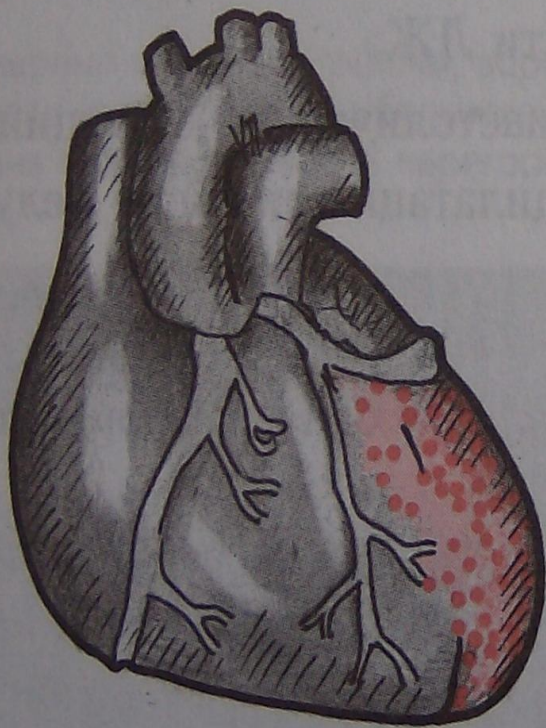


Рис. 6.34. Изменения ЭКГ при нетрансмуральном инфаркте миокарда без зубца Q с локализацией в передней стенке ЛЖ.

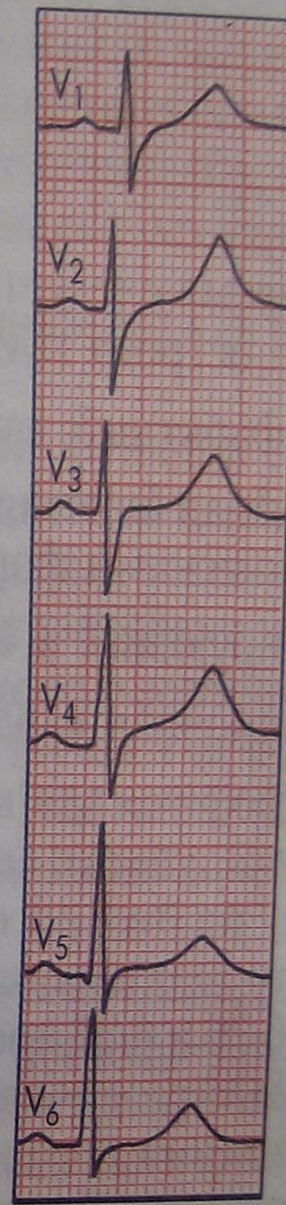
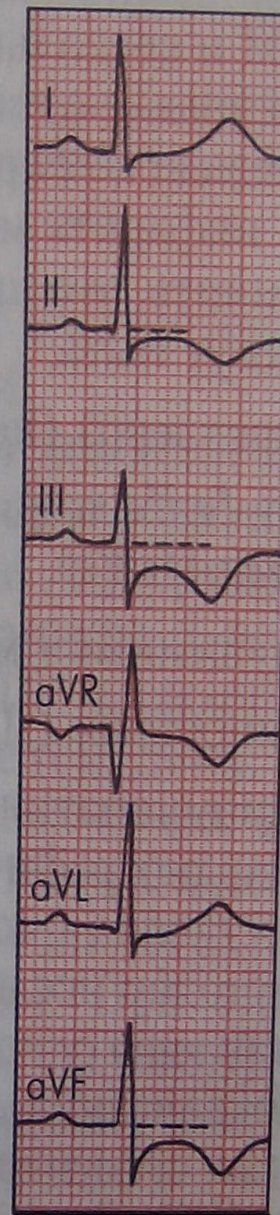
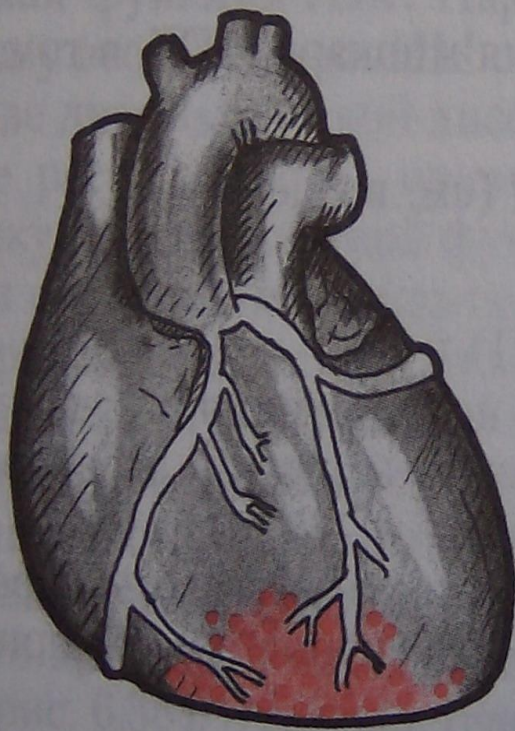


Рис. 6.35. Изменения ЭКГ при нетрансмуральном инфаркте миокарда без зубца Q с локализацией в заднедиафрагмальной (нижней) стенке ЛЖ.

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:

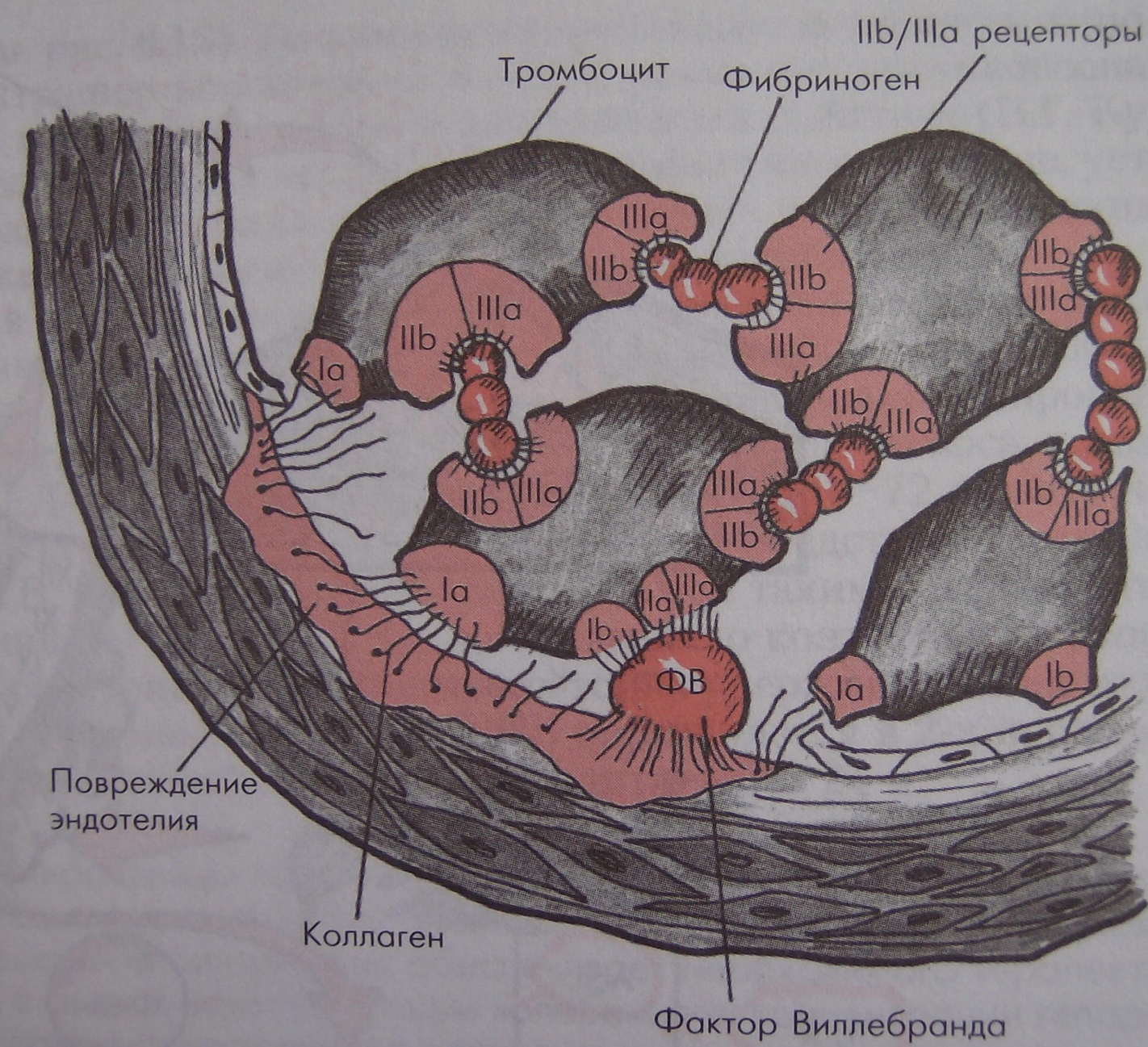
Опиоидные анальгетики	Инотропные средства	Антиаритмические средства
Ингибиторы АПФ	Статины	Симптоматические средства

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



Тромбоцит

IIb/IIIa рецепторы

Фибриноген

IIIa

IIIb

IIb

IIIb

IIIa

IIIa

IIIb

Ia

IIIb

IIIa

IIIb

IIIa

IIIa

IIIb

IIIb

IIIa

Ia

IIIa

IIIb

ФВ

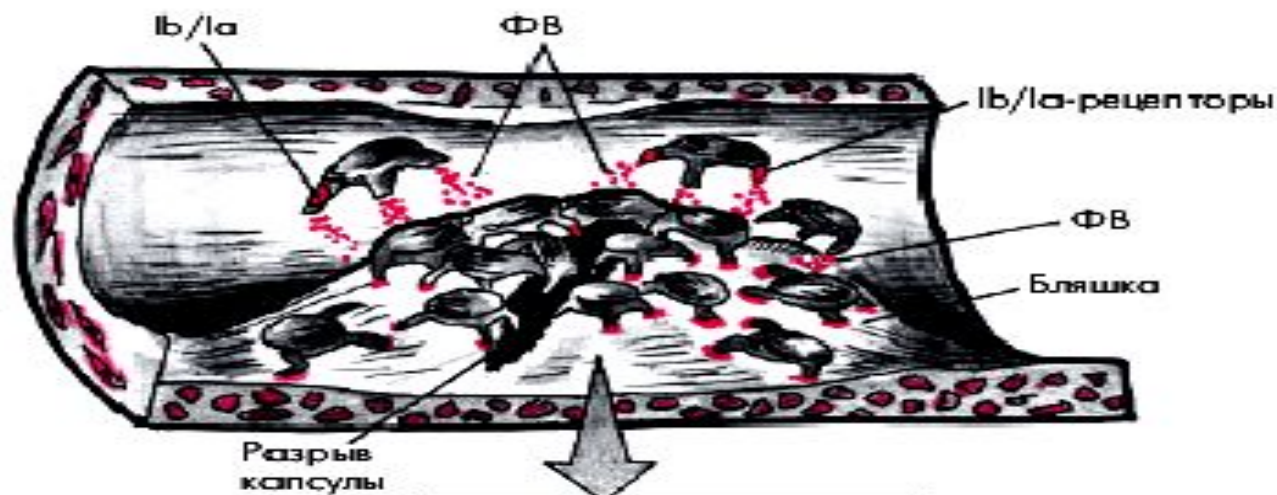
Ia

Ib

Повреждение эндотелия

Коллаген

Фактор Виллебранда



Адгезия
и первоначальная
агрегация
тромбоцитов

Реакция высвобождения

Повышение
активности
фосфолипаз

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



Циклооксигеназа

Эндпероксиды
(PGG_2 , PGH_2)

Тромбоксансинтетаза

Тромбоксан
 A_2 (TxA_2)

Вторая волна
агрегации
тромбоцитов



«Белый тромб»

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

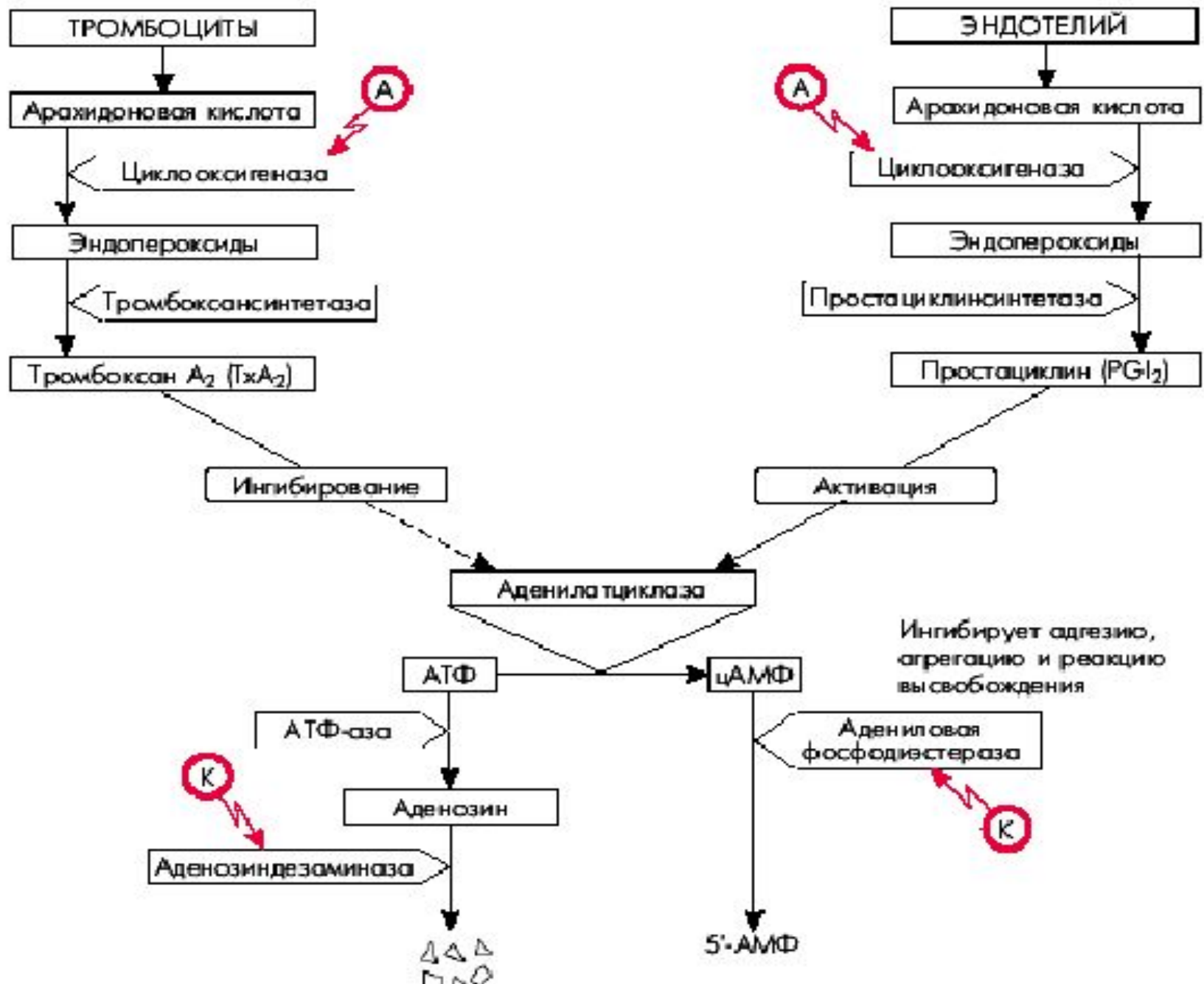
Антагонисты IIв/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

абциксимаб; эптифибатид, тирофибан, ламифибан

Ацетилсалициловая кислота

Аспирин, Акуприн, Экоотрин, 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.

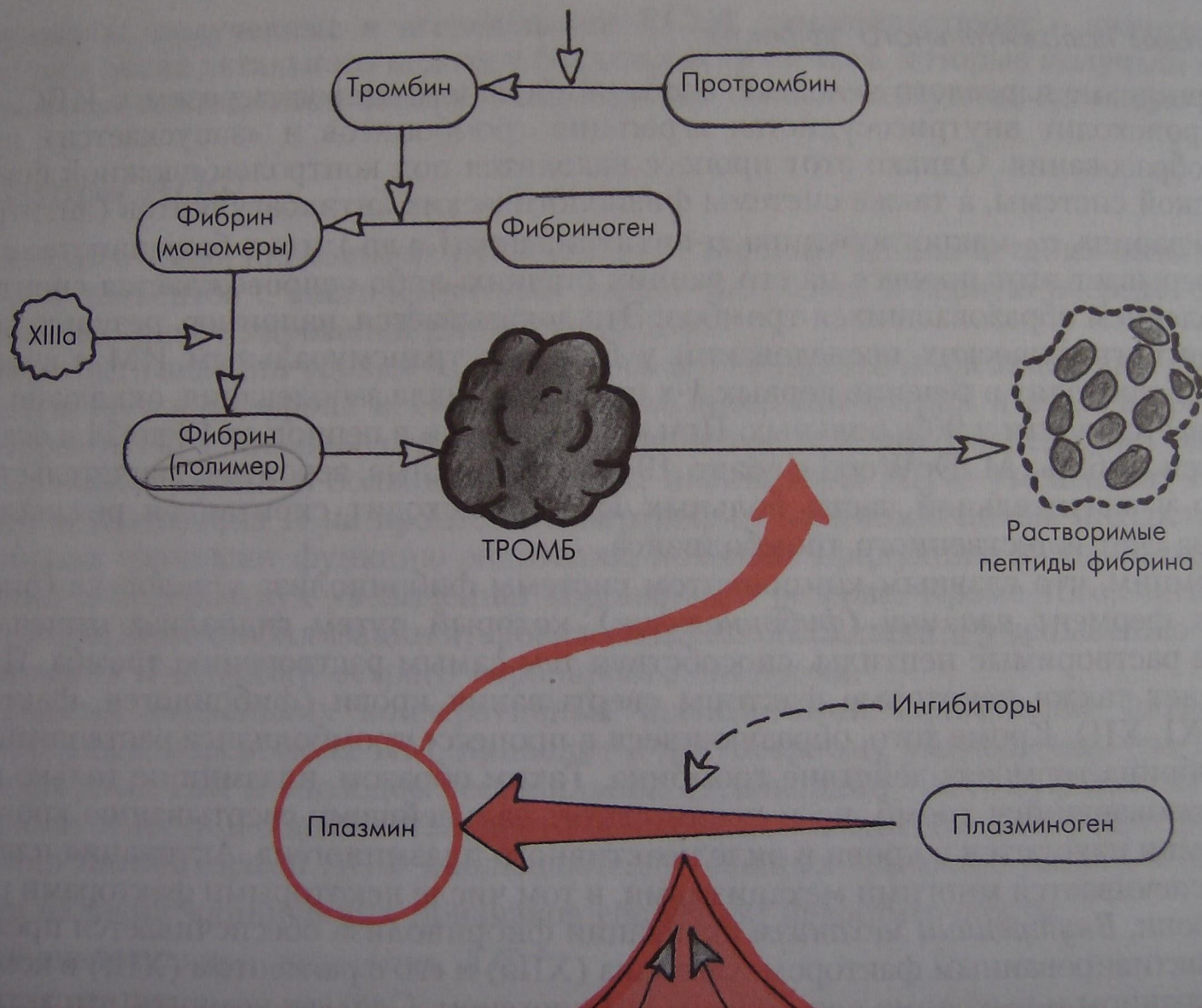
Прямые ингибиторы тромбина:

- 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 тромболитизиса 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



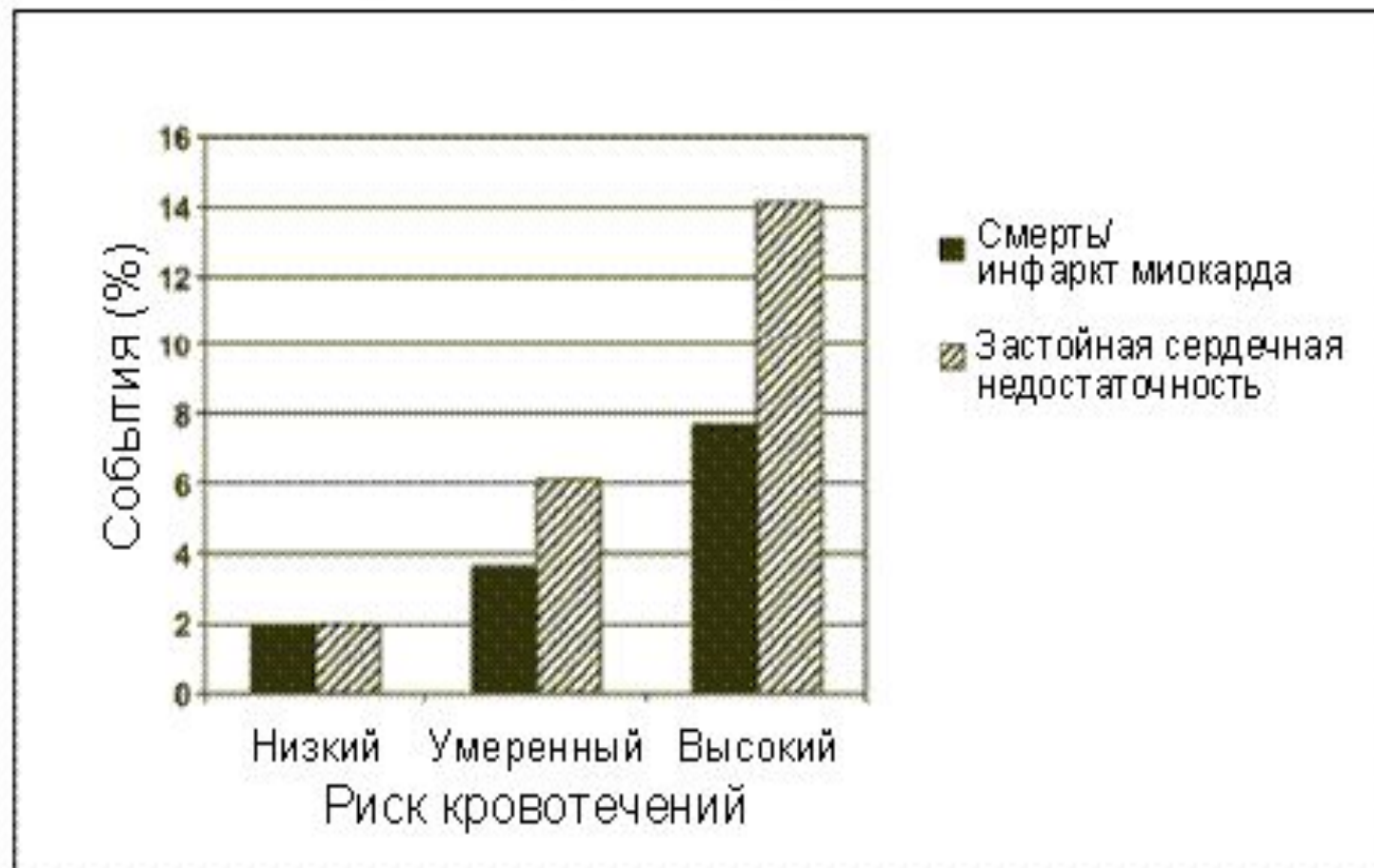
- Роль кровотечений как фактора, повышающего риск смерти больных с ОКСБПСТ подтвердился результатами мета-анализа данных о 34 146 больных, участвовавших в испытаниях OASIS-2, CURE, и регистре OASIS.
- Согласно результатам мета-анализа, смертность больных, перенесших крупное кровотечение, была более высокой 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).

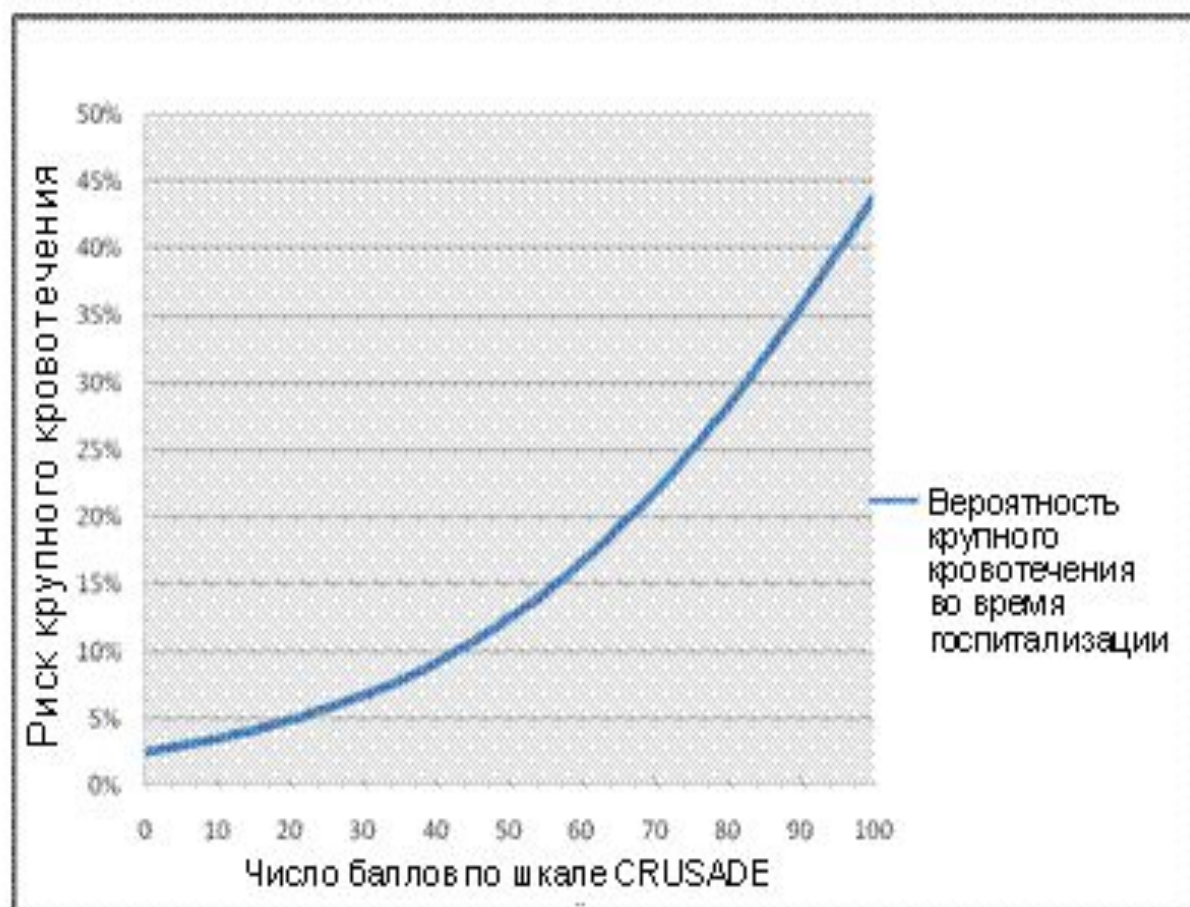
Показатель (предиктор)	Интервал значений	баллы
Частота сердечных сокращений (уд/ мин)	≤ 70	0
	71 – 80	1
	81 - 90	3
	91 - 100	6
	101 - 110	8
	111 - 120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	женский	8
Признаки застойной сердечной недостаточности	Нет	0
	да	7

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.*
- *Анти коагулянтные 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.**