

Проект рекомендацій Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST

Робоча група: член-кореспондент НАМН України, проф. О.М. Пархоменко - модератор; член-кореспондент НАМН України, проф. К.М. Амосова; академік НАМН України, проф. Г.В. Дзяк; член-кореспондент НАМН України В.З. Нетяженко; проф. О.А. Коваль; проф. М.П. Колиця; член-кореспондент НАМН України, проф. Ю.М. Соколов; проф. В.К. Ташук; проф. В.О. Шумаков; д.м.н. О.І. Іркін; д.м.н. М.Ю. Соколов; к.м.н. Б.І. Голобородько; к.м.н. Я.М. Лутай; к.м.н. С.М. Кожухов.

Рецензенти: академік НАМН України В.М. Коваленко; проф. М.Т. Ватутін; проф. М.І. Лутай; проф. М.В. Рішко; проф. Н.М. Середюк; проф. Ю.М. Сіренко; проф. В.Й. Целуйко.

Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті в Україні та світі [1]. ІХС є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань і характеризується високими показниками захворюваності та смертності. Клінічні прояви ІХС включають безбольову ішемію, стабільну та нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда (ІМ), серцеву недостатність (ішемічна кардіопатія) та раптову смерть. Виявлення пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) серед усіх випадків серцевих захворювань є складним завданням діагностики, особливо якщо вони не мають чітких симптомів та змін на електрокардіограмі (ЕКГ), а смертність, частота розвитку ІМ та повторної госпіталізації у цій групі хворих залишаються високими незважаючи на сучасне лікування. Патологічні, візуальні та біологічні спостереження показали, що у більшості випадків причиною ГКС є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки з тромбозом різного ступеня та дистальною емболізацією, що призводить до недостатньої перфузії крові в міокарді.

Основним симптомом при ГКС є біль у грудях, однак класифікацію пацієнтів проводять на основі даних ЕКГ. Виділяють дві категорії пацієнтів:

1. Пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою (> 20 хв.) елевацією сегмента ST. Йдеться про ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST і, як правило, про гостру повну коронарну оклюзію. У подальшому у більшості таких пацієнтів розвивається ІМ з елевацією сегмента ST (у більшості випадків Q інфаркт міокарда). Завдання терапії – досягти швидкої, повної та стійкої реперфузії за допомогою первинної ангіопластики або фібринолітичної терапії.

2. Пацієнти з гострим болем у грудях, але без елевації сегмента ST. У таких пацієнтів спостерігають достатньо стійку або минулу депресію сегмента ST, інверсію, сплюснення або псевдонормалізацію зубця Т чи взагалі жодних змін при дослідженні ЕКГ. Початкова стратегія для таких пацієнтів полягає у зменшенні ішемії та симптомів, моніторингу ЕКГ, а також повторному вимірюванні рівня маркерів некрозу міокарда. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST після вимірювання рівня тропонінів змінюється на нестабільну стенокардію або ІМ без елевації сегмента ST (Рис. 1).

У цьому документі йдеться про ведення пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST.

2.1. Епідеміологія та перебіг

Дані міжнародних реєстрів, в яких приймали участь і центри з України, свідчать, що ГКС без підйому сегмента ST спостерігають частіше, ніж з підйомом сегмента ST [4], а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна летальність пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST вища, ніж у пацієнтів без елевації ST (7 проти 3–5 % відповідно), однак через 6 місяців вірогідність смерті від серцево-судинних причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить

відповідно 12 і 13 % відповідно [4, 5, 6]. При тривалому спостереженні виявилося, що через 4 роки смертність у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST була удвічі вищою, ніж у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. Таку різницю пояснюють особливостями хворих з ГКС без елевації сегмента ST оскільки вони, як правило, більш старшого віку, мають супутні захворювання, такі як діабет та ниркова недостатність. Тому, стратегія ведення пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST полягає не тільки в лікуванні в гостру фазу захворювання, а й в зменшенні ризику протягом тривалого періоду.

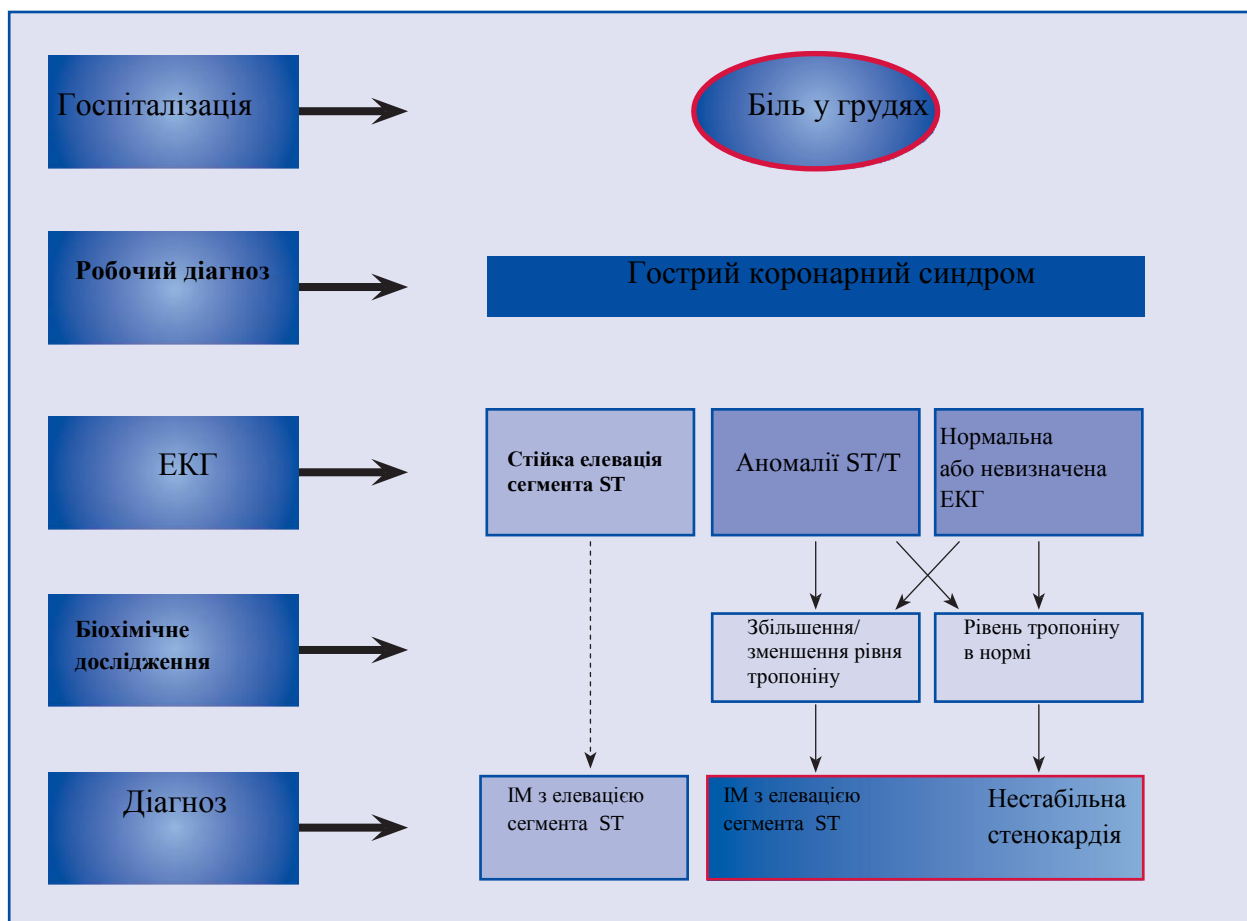


Рисунок 1. Встановлення діагнозу ГКС.

2.2. Патофізіологія

Причиною ГКС є гострий тромбоз, викликаний розривом або ерозією атеросклеротичної бляшки, що призводить до критичного зниження кровотоку. Процес дестабілізації та ушкодження бляшки в цілому вважають основним патофізіологічним елементом. У рідкісних випадках ГКС може мати не атеросклеротичну етіологію, наприклад, при артеріїті, травмі, розшаруванні, тромбоемболії, вроджених аномаліях, зловживанні кокаїном, або ускладненні катетеризації серця.

3. Діагноз

Основним симптомом ГКС є біль у грудях. Робочий діагноз ГКС без елевації сегмента ST, як правило, встановлюють на основі ЕКГ (відсутність стійкої елевації сегмента ST). Подальша діагностика базується на вимірюванні вмісту біомаркерів (у першу чергу тропонінів). Встановлення діагнозу і стратифікація ризику тісно пов'язані (див. Розділ 4).

3.1. Клінічні прояви

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST охоплюють велику кількість симптомів. Традиційно виділяють такі основні симптоми:

- Тривалий (більше 20 хв.) ангінозний біль у стані спокою.
- Стенокардія, що вперше виникла, II чи III класу за класифікацією Канадського товариства кардіологів [11].
- Нещодавня дестабілізація раніше стабільної стенокардії з характеристиками стенокардії класу III за класифікацією Канадського товариства серцево-судинних захворювань (стенокардія *crescendo*).
- Постінфарктна стенокардія.

Довготривалий біль спостерігають у 80 % пацієнтів, у той час як стенокардію, що вперше виникла або прогресує, – у решти хворих (20 %).

Типові клінічні симптоми ГКС без елевації сегмента ST – відчуття здавлювання і тяжкості за грудниною з іррадіацією у ліву руку, шию або щелепу, що можуть бути переривчастими (як правило, тривають кілька хвилин), або постійними. Ці скарги можуть супроводжуватися іншими симптомами, такими як пітливість, нудота, біль у животі, задишка і непритомність. Проте нерідко зустрічаються атипові прояви [13], такі як епігастральний біль, диспепсія, пронизуючий біль у грудях, біль у грудях з характерними ознаками ураження плеври або посилення задишки. Атипові скарги частіше спостерігають у пацієнтів віком понад 75 років, жінок та у пацієнтів з діабетом, хронічною нирковою недостатністю або деменцією [13, 14]. Відсутність болю у грудях призводить до помилок при розпізнаванні та лікуванні захворювання. Особливо важко поставити діагноз та призначити лікування, якщо на ЕКГ не виявляють особливостей або майже не виявляють, або навпаки, якщо на ЕКГ виявляють невеликі відхилення за рахунок дефекту внутрішньошлуночкової провідності, або гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [16].

Деякі особливості, з огляду на симптоми, можуть полегшувати діагностування ІХС та визначення методів лікування пацієнта. Загострення симптомів при фізичних навантаженнях та їх послаблення під час відпочинку або після застосування нітратів полегшує діагностування ішемії. Важливим є питання вивчення клінічних обставин, що можуть загострити або прискорити ГКС без елевації сегмента ST, такі як анемія, інфекції, запалення, лихоманка, порушення обміну речовин або ендокринної системи (зокрема, щитовидної залози).

Якщо у пацієнта є симптоми, деякі фактори можуть підвищити ймовірність діагностування ІХС і, отже, ГКС без елевації сегмента ST. Такими факторами є похилий вік, чоловіча стать, спадковість, наявність атеросклерозу в периферійних судинах або в сонній артерії. Наявність факторів ризику, зокрема цукрового діабету і ниркової недостатності, а також попередні прояви ІХС (ІМ, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або аортокоронарне шунтування (АКШ)), підвищують ймовірність виявлення ГКС без елевації сегмента ST.

3.2. Засоби діагностування

3.2.1. Фізичний огляд

Фізичний огляд часто має задовільні результати. Важливим завданням фізичного огляду є виключення несерцевих причин болю у грудях та неішемічних захворювань серця (наприклад тромбоемболія легеневої артерії, розшарування аорти, перикардит, вади серця) або потенційно екстракардіальних причин, таких як гострі захворювання легень (пневмоторакс, пневмонія, або плеврит). З огляду на це, різниця тиску у верхніх і нижніх кінцівках, нерегулярний пульс, шуми у серці, шум тертя, біль при пальпації, абдомінальна маса можуть бути фізикальними ознаками, що не стосуються діагнозу ГКС без елевації сегмента ST. Інші симптоми, такі як блідість, підвищене потовиділення, тремтіння можуть вказувати на наявність таких захворювань, як анемія і тиреотоксикоз.

3.2.2. Електрокардіограма

ЕКГ в дванадцятьох відведеннях є методом вибору у діагностиці пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST. Електрокардіографію потрібно проводити не пізніше ніж

за **10 хвилин** від моменту першого медичного контакту (прибуття пацієнта у відділення невідкладної допомоги), її повинен негайно розшифрувати кваліфікований лікар [17]. Характерними порушеннями ЕКГ при ГКС без елевачії сегмента ST є депресія або транзиторна елевачія сегмента ST і/або зміни зубця Т [6, 18]. ЕКГ слід порівняти з попередніми, що особливо важливо для пацієнтів із супутніми захворюваннями серця, такими як гіпертрофія ЛШ або перенесений ІМ. Реєструвати ЕКГ потрібно повторно щонайменше через 3 год., 6-9 год, 24 год після першого прояву, та негайно у випадку повернення болю у грудях або інших симптомів. Повністю нормальна ЕКГ не виключає ймовірності ГКС без елевачії сегмента ST. Зокрема ішемія в ділянці огинаючої лівої вінцевої артерії або ізольована ішемія правої коронарної артерії часто «вислизає» від звичайної ЕКГ у 12 відведеннях, але може бути виявлена відповідно у відведеннях V₇-V₉ та V_{3R} і V_{4R} [18]. Під час ішемічних атак можуть виникати мінущі блокади провідності.

Стандартна ЕКГ у стані спокою не завжди адекватно відображає динаміку коронарного тромбозу та ішемії міокарда. Майже дві третини всіх епізодів ішемії у фазі нестабільності є клінічно невираженими, а тому навряд чи їх можна виявити на звичайній ЕКГ. Тому неперервне комп'ютерне у реальному часі моніторування ЕКГ у дванадцятьох відведеннях за сегментом ST також є важливим інструментом діагностики.

3.2.3. Біомаркери

Серцеві тропоніни відіграють провідну роль у встановленні діагнозу й оцінці ризику. Тропоніни мають більшу специфічність і чутливість, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа, її ізофермент МВ і міоглобін. Підвищення вмісту серцевих тропонінів свідчить про пошкодження клітин міокарда, яке при ГКС без елевачії сегмента ST може виникнути в результаті дистальної емболізації тромботичними або атероматозними масами. Відповідно до цього, наявність тропонінів може означати активне формування тромбів [19]. Підвищення рівня тропонінів свідчить про наявність ІМ [18].

У пацієнтів з ІМ початкове підвищення рівня тропонінів виникає у період до 4 годин після появи симптомів. Рівень тропонінів може залишатися підвищеним протягом 2 тижнів, що пов'язано з протеолізмом скорочувального апарата. При ГКС без елевачії сегмента ST мінімальне підвищення рівня тропонінів як правило спостерігається протягом 48-72 годин. Суттєвої різниці між тропоніном Т і тропоніном І немає. Нещодавно були впроваджені нові високочутливі тести на тропонін, що мають нижній рівень вимірювання в 10 та 100 разів менший за існуючі. Тому діагностувати некроз міокарда зараз можна визначати частіше і раніше [20,21]. При використанні нових тестів негативна прогностична значимість щодо розвитку ІМ становить > 95 % вже під час госпіталізації, а повторне вимірювання через 3 години після появи симптомів збільшує її до 100 % [22, 23]. Це дозволяє виключити діагноз гострого ІМ вже на ранніх етапах розвитку ГКС. Завдяки підвищеній чутливості, низький рівень тропоніну наразі може бути виявлений і в багатьох пацієнтів із стабільною стенокардією [24,25] та у здорових осіб [26]. Основні механізми вивільнення тропонінів досі ще недостатньо вивчені, але будь-який їхній рівень свідчить про несприятливий прогноз [24].

Інші небезпечні для життя причини болю у грудях, такі як аневризма аорти, або легенева емболія також мають розглядатися як диференціальний діагноз. Рівень серцевих тропонінів також підвищується при не коронарному пошкодженні міокарда (Таблиця 3). Це також впливає на чутливість маркера пошкодження клітин міокарда і не має вважатися хибнопозитивним. «Хибнопозитивні» результати реєструють при скелетній міопатії або хронічній нирковій недостатності. Підвищення тропоніну часто зустрічається при рівні сироваткового креатиніну понад 2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) при відсутності доведеного ГКС, що також асоціюється з несприятливим прогнозом [28,29].

Таблиця 3. Можливі причини підвищення рівня тропоніну за відсутності гострого коронарного синдрому (жирним виділено диференційні діагнози)

Хронічні або гострі порушення функції нирок
• Тяжка застійна серцева недостатність – гостра та хронічна
• Гіпертонічний криз

• Тахі- або брадіаритмія
• Легенева емболія , тяжка легенева гіпертензія
• Запальні захворювання, наприклад, міокардит
• Гострі неврологічні захворювання, у тому числі інсульт або субарахноїдальні крововиливи
• Розшарування аорти , хвороби аортального клапана або гіпертрофована кардіоміопатія
• Закрита травма серця, видалення, стимуляція, кардіостимуляція електрошоком або ендоміокардіальна біопсія
• Гіпотиреоз
• Синдром апікального розширення (кардіоміопатія «тако-тсубо»)
• Інфільтративні захворювання, наприклад, амілоїдоз, гемохроматоз, саркоїдоз, склеродермія
• Токсичність ліків, наприклад, адріаміцину, 5-фторурацилу, герцептину, зміїних отрут
• Опіки, якщо охоплюють понад 30 % площі поверхні тіла
• Рабдоміоліз
• Критично хворі пацієнти, особливо при дихальній недостатності або сепсисі

3.2.4. Візуальні методи

Неінвазивні технології візуалізації

Серед неінвазивних технологій візуалізації ехокардіографія є найбільш важливою при гострих станах. Цей метод є швидким і широкодоступним. У хворих з ІХС систолічна функція ЛШ є дуже важливим прогностичним маркером. Її можна легко і точно оцінити за допомогою ехокардіографії. Досвідчений спеціаліст може виявити під час ішемії перехідну сегментарну гіпокінезію або акінезію. Більше того може бути встановлений диференційний діагноз, такий як розшарування аорти, легенева емболія, аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія або перикардит [33]. Ехокардіографія повинна проводитися у всіх пацієнтів. У хворих, у яких не виявлено змін в ЕКГ у 12 відведеннях або отримано негативний тест на серцеві біомаркери, однак залишається підозра на ГКС, можна провести ехокардіографію з навантаженням за відсутності болю в грудях. Дослідження, в яких використовували стрес-ехокардіографію, мали високу негативну прогностичну цінність.

Чисельні дослідження показали користь магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виявлення або виключення діагнозу ГКС[35]. Крім того, МРТ застосовують з метою оцінки життєздатності міокарда або для виявлення міокардиту. Мультидетекторна комп'ютерна томографія (КТ) зараз не використовується для виявлення ішемії, але вона є прямим методом візуалізації коронарних артерій. Тому така технологія має потенціальну перевагу для виключення діагнозу ІХС.

Інвазивні методи візуалізації (коронарна ангіографія)

Коронарна ангіографія забезпечує унікальну інформацію про наявність та тяжкість ІХС, і тому залишається золотим стандартом. Коронарну ангіографію рекомендують проводити до і після внутрішньокоронарного введення вазодилататорів (нітратів) з метою зменшення вазоконстрикції і компенсації динамічного компонента, які часто спостерігають при ГКС. Ангіографію необхідно проводити терміново для діагностичних цілей у пацієнтів з високим ризиком, в яких диференціальний діагноз неясний (див. Розділ 5.4).

Результати досліджень TIMI-3B[42] і FRISC-2 [43] показали, що у 30-38 % пацієнтів з ГКС без елевачії ST виявляють ураження однієї судини, у 44-59 % - ураження багатьох судин (стеноз > 50 %). Звуження стовбуру лівої коронарної артерії виявляють у 4–8 % випадків. Типовими ангіографічними знахідками при ГКС є ексцентричне розташування ураження, нечіткість його границі, виразки або дефекти заповнення, що вказують на

наявність внутрішньокоронарного тромбу. При ураженні, серйозність якого важко оцінити, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження або дослідження фракційного резервного кровотоку (FFR) можуть бути корисними для визначення стратегії лікування.

Було доведено, що ризик кровотечі менший при радіальному, ніж при стегновому доступі при проведенні втручання. Але при радіальному доступі більш низькі показники виникнення гематом досягають завдяки вищій дозі опромінення пацієнта і персоналу [45]. Тому перевагу має таке місце доступу, при якій оператор має достатній досвід роботи. У пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю перевага надається феморальному доступу для полегшення використання внутрішньоаортальної балонної контрапульсації.

3.3. Диференційна діагностика

Деякі серцеві і несерцеві захворювання можуть бути схожими з ГКС без елевації сегмента ST (Таблиця 4).

Таблиця 4. Серцеві і несерцеві фактори, що можуть нагадувати ГКС без елевації сегмента ST

Серцеві	Легеневі	Гематологічні	Васкулярні	Шлунково-кишкові	Ортопедичні/інфекційні
Міокардит	Легеневий емболізм	Серповидна клітинна криза	Розшарування аорти	Спазм стравоходу	Дископатія шийного відділу
Перикардит	Інфаркт легені	Анемія	Аневризма аорти	Запалення стравоходу	Перелом ребра
Кардіоміопатія	Пневмонія Плеврит		Цереброваскулярні хвороби	Виразкова хвороба	Травма м'язів/запалення
Вада серця	Пневмоторакс			Панкреатит	Костохондрит
Кардіоміопатія «такотсубо»				Холецистит	Оперізуючий герпес
Серцева травма					

4. Оцінка прогнозів

Оцінка ризику – це неперервний процес, що триває від першого контакту з хворим до виписки з лікарні. З огляду на оцінку ризику, стратегія лікування може змінитися в будь-який момент. Навіть після виписки у пацієнта з ГКС без елевації сегмента ST зберігається підвищений ризик, і він потребує особливого догляду.

4.1. Клінічна оцінка ризику

Додатково до деяких загальноприйнятих клінічних маркерів ризику, таких як похилий вік, діабет, ниркова недостатність, або інші супутні захворювання, для раннього прогнозу використовують початкові клінічні прояви. Симптоми у стані спокою свідчать про гірший прогноз, ніж симптоми, що виникають тільки при фізичному навантаженні. У пацієнтів з переривчастими симптомами кількість випадків, що передують основній події, також впливають на результат. Наявність тахікардії, гіпотонії, серцевої недостатності погіршує прогноз і потребує швидкого встановлення діагнозу та вживання заходів [48-50]. У молодших пацієнтів з ГКС вживання кокаїну може призводити до більшого ураження міокарда і більшої частоти розвитку ускладнень [51].

4.2. Електрокардіографічні показники

Пацієнти з нормальною ЕКГ при прибутті в стаціонар мають кращий прогноз, ніж пацієнти з негативним зубцем Т на ЕКГ. Прогноз для пацієнтів з депресією сегмента ST на ЕКГ ще гірший. [52,53]. Кількість відведень, в яких реєструють депресію сегмента ST та її величину, вказують на ступінь і тяжкість ішемії і корелюють з прогнозом [52]. Депресія сегмента ST $\geq 0,05$ мВ в двох чи більше послідовних відведеннях у відповідному клінічному контексті свідчить про ГКС без елевації сегмента ST і враховується при прогнозуванні. Депресія сегмента ST $>0,1$ мВ пов'язана з ризиком смертності / ІМ на рівні 11% протягом 1 року. Депресія сегмента ST $>0,2$ мВ призводить до збільшення рівня смертності в 6 разів [53]. Депресія сегмента ST у поєднанні з його транзиторною елевацією відносить пацієнта до групи ще більш високого ризику. Інші показання, такі як елевація ($>0,1$ мВ) у відведеннях aVR, пов'язані з високою ймовірністю ураження лівої основної або трьох коронарних артерій [53].

Тестування на ішемію при навантаженні

У пацієнтів, в яких зберігається типовий ішемічний біль у стані спокою, не слід проводити тести з навантаженнями. Проте тести з навантаженням мають прогностичну цінність при індукованій ішемії, і тому корисні перед випискою з лікарні при нормальній ЕКГ, за умов відсутності болю, ознак серцевої недостатності і при нормальному рівні біомаркерів (повторне тестування). Раннє тестування із вправами має високу негативну прогностичну цінність.

Тривалий моніторинг сегмента ST

Декілька досліджень з використанням тривалого моніторингу сегмента ST виявили, що 15–30 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають нестійкі зміни сегмента ST, переважно депресію сегмента ST. У таких пацієнтів підвищений ризик подальших серцевих подій, у тому числі кардіоваскулярної смерті [56].

4.3. Біомаркери

Біомаркери відображають різні патофізіологічні аспекти ГКС без елевації сегмента ST, такі як ушкодження клітин міокарда, запалення, активацію тромбоцитів і нейрогормональну активацію. Тропоніни Т або І є кращими біомаркерами для визначення ризику ІМ або смерті протягом перших 30 днів [30, 58]. Прогностична цінність тропонінів також підтверджена для довгострокового періоду (1 рік і більше). Визначення тропоніну також необхідне для вибору тактики лікування. Проте не можна спиратися лише на рівень тропоніну, оскільки летальність у певних тропонін-негативних підгрупах може становити до 12,7 % [60].

У той час як серцеві тропоніни залишаються провідним біомаркером особливо для початкового розрахунку ризиків, С-реактивний білок (СРБ) і мозковий натрійуретичний пептид (МНП) дозволяють отримати додаткову прогностичну інформацію щодо тривалого спостереження. Натрійуретичні пептиди, такі як МНП або його N-термінальний фрагмент (NT-проМНП), є високочутливими і досить специфічними маркерами для виявлення дисфункції ЛШ, проте вони мають обмежену прогностичну цінність для початкової оцінки ризиків, а тому і для вибору початкової терапевтичної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST [62]. Існують переконливі докази, що серед пацієнтів з тропонін-негативним ГКС без елевації сегмента ST підвищення рівня СРБ (>10 мг/л) є предиктором довгострокової смерті (від 6 місяців до 4 років) [60, 63, 64]. Порушення функції нирок (зменшення кліренсу креатиніну і/або швидкості клубочкової фільтрації) є сильним незалежним предиктором довгострокової смертності у хворих на ГКС [60,71].

Гіперглікемія при госпіталізації є предиктором смертності і серцевої недостатності, навіть у пацієнтів без цукрового діабету [67, 68]. Рівень глюкози натщесерце в ранній період госпіталізації може бути предиктором летального випадку навіть кращим, ніж рівень при надходженні в стаціонар [68]. Більше того, коливання рівня глюкози натщесерце протягом усього періоду перебування в лікарні визначають поганий прогноз [67]. Відхилення низки

звичайних гематологічних показників також є предикторами поганого прогнозу. Так у пацієнтів з анемією зберігається підвищений ризик [69,70]. Так само підвищена кількість білих кров'яних клітин або зниження рівня тромбоцитів при надходженні в стаціонар пов'язане з гіршими результатами [70].

4.4. Шкали ризику

Серед шкал оцінки короткострокового і довгострокового ризику найбільш широко використовують шкалу GRACE [50] та TIMI [49].

Таблиця 5. Смертність у лікарні протягом 6 місяців у групах низького, середнього і високого ризику за шкалою GRACE за даними реєстрів

Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Госпітальна смертність (%)
Низька	≤108	<1
Середня	109-140	1-3
Висока	>140	>3
Категорія ризику	Оцінка ризику за шкалою GRACE	Ризик смерті протягом 6 місяців після виписки (%)
Низька	≤88	<3
Середня	89-118	3-8
Висока	>118	>8

Шкалу ризиків TIMI (використовується лише 6 параметрів у додатковій системі градування) простіше використовувати, проте вона менш точна, ніж шкала GRACE [80]. Оскільки в ній не враховуються основні фактори ризику, такі як клас Killip, частота пульсу і рівень систолічного артеріального тиску [82].

Шкала ризику кровотечі

Кровотеча пов'язана з несприятливим прогнозом при ГКС без елевачії сегмента ST. Шкала ризику кровотечі CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org/) ґрунтується на даних, отриманих від 71 277 пацієнтів з реєстру CRUSADE (Таблиця 6) [83].

Таблиця 6. Оцінка ризику кровотечі за даними реєстру CRUSADE

Алгоритм використовується для визначення оцінки ризику тяжких кровотеч у лікарні за даними CRUSADE	
Предиктор	Бали
Базовий рівень гематокриту, %	
<31	9
31-33,9	7
34-36,9	3
37-39,9	2
≥40	0
Кліренс креатиніну, мл/хв.	
≤15	39
>15-30	35
>30-60	28
>60-90	17
>90-120	7
≥121	0
Частота скорочень серця	
<70	0

71-80	1
81-90	3
91-100	6
101-110	8
111-120	10
≥121	11
Стать	
Чоловіча	0
Жіноча	8
Наявність ознак ІХС	
Ні	0
Так	7
Попередні хвороби судин	
Ні	0
Так	6
Цукровий діабет	
Ні	0
Так	6
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	
≤90	10
91-100	8
101-120	5
121-180	1
181-200	3
≥201	3

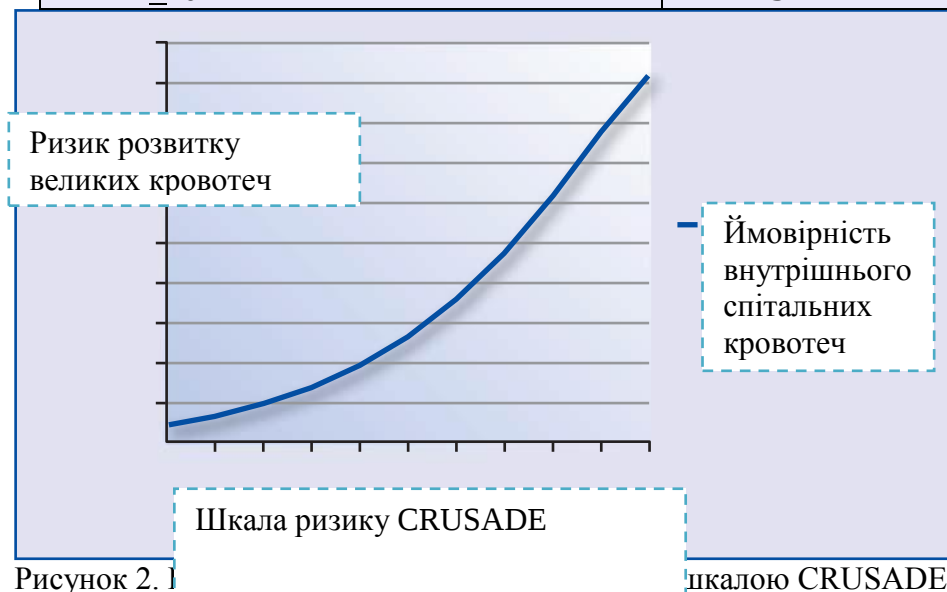


Рисунок 2.1

шкалою CRUSADE

Інша шкала [84]. В ній визна вік, підвищений р елевацією сегмент (використання г

Жодна шка

клінічним методом оцінки ризику кровотечі для окремих осіб, або для певної групи.

з досліджень ACUTY і HORIZONS сторів ризику (жіноча стать, похилий ть білих кров'яних тілець, анемія, ІМ дин параметр, залежний від лікування реїнових (ГП) рецепторів ІІв/ІІа ніж при призначенні бівалірудіну).

зрахунків, але вони є об'єктивним

4.5. Довгостроковий ризик

Є низка факторів ризику, пов'язаних з довгостроковим прогнозом. Такі фактори включають ускладнення госпітального перебігу ГКС, систолічну дисфункцію ЛШ, вираженість атеросклеротичного ураження, проведення реваскуляризації та наявність ішемії при неінвазивному тестуванні.

Рекомендації щодо діагностики та оцінки ризиків

Рекомендації	Клас	Рівень доказовості	Посилання
У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевачії сегмента ST, діагноз і короткострокова оцінка ризику ішемії/кровотечі має базуватися на даних анамнезу, клінічній симптоматиці, ЕКГ (повторне або постійне моніторування сегмента ST) і визначенні біомаркерів	I	A	16, 18, 27, 30, 58 56, 57
Пацієнти з ГКС мають поступати у відділення кардіореанімації або блоки/палати інтенсивної терапії	I	C	47
Для оцінки прогнозу серцево-судинних ускладнень та кровотеч рекомендовано використовувати встановлені шкали ризику (наприклад, GRACE, CRUSADE)	I	B	50, 83
ЕКГ у 12 відведеннях має бути записана протягом 10 хв. від моменту першого медичного контакту і негайно розшифрована досвідченим лікарем. Повторна ЕКГ проводиться при виникненні симптомів ішемії, а також через 6-9 і 24 год. після надходження у стаціонар, перед випискою з лікарні	I	B	17, 18
Рекомендуються додаткові відведення ЕКГ (V _{3A} , V _{4R} , V ₇₋₉), коли на основі стандартних відведень не можна зробити висновки	I	C	18
Якнайшвидше взяти кров для визначення рівня тропоніну T або I. Результати мають бути доступними у межах 60 хв. При негативному першому вимірюванні - повторний тест через 6-9 год. Якщо клінічні умови продовжують свідчити про ГКС, рекомендується повторити аналіз	I	A	27, 30
Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, рекомендується провести швидкий протокол виключення (0 або 3 год.)	I	B	20, 21, 23
Ехокардіографія рекомендована у всіх пацієнтів для оцінювання регіональної і глобальної функції ЛШ, а також для проведення диференційного діагнозу	I	C	-
Коронарна ангіографія показана пацієнтам, яким потрібно визначити тяжкість ІХС або причину захворювання (див. розділ 5.4)	I	C	-
Коронарна КТ ангіографія має розглядатися як альтернатива інвазивній ангіографії для виключення ГКС, коли ймовірність ІХС низька або помірна, а також якщо не можна зробити висновок, з огляду на ЕКГ та визначення рівня тропоніну	IIa	B	37–41
Пацієнтам без повторного болю, з нормальними результатами ЕКГ, негативним тропоніновим тестом і низьким ризиком (шкали) рекомендується провести неінвазивне навантажувальне тестування перед	I	A	35, 54, 55

5. Лікування

5.1. Антиішемічні засоби

Антиішемічні препарати можуть або зменшувати потребу міокарда в кисні (за рахунок зменшення частоти скорочень серця, зниження артеріального тиску, зменшення кінцево-діастолічного тиску або скорочення міокарда) або підвищувати надходження кисню до міокарда (за рахунок дилатації коронарних судин).

Бета-адреноблокатори

Бета-адреноблокатори конкурентно блокують вплив циркулюючих катехоламінів на міокард і знижують споживання кисню міокардом шляхом зменшення частоти скорочень серця, артеріального тиску та скоротливості. Позитивний вплив β -адреноблокаторів доведено у дослідженнях, що включали пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та стабільною стенокардією [85, 86]. У двох подвійних сліпих дослідженнях порівнювали призначення β -адреноблокаторів та плацебо при нестабільній стенокардії [87, 88]. Аналіз цих досліджень виявив зменшення відносного ризику прогресування нестабільної стенокардії до ІМ з елевацією сегмента ST на 13 % при застосуванні β -адреноблокаторів [89]. У цих відносно невеликих дослідженнях не було показано впливу на рівень летальності [90]. В той же час у реєстрі CRUSADE у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST призначення β -адреноблокаторів супроводжувалося 34% зменшенням внутрішньогоспітальної летальності (3,9 % проти 6,9 %, $P < 0,001$) [91]. Застереження щодо призначення β -адреноблокаторів були отримані у дослідженні COMMIT, в якому у більшості хворих з ІМ з елевацією сегмента ST при використанні метопрололу спостерігали істотно вищий рівень розвитку кардіогенного шоку (5 проти 3,9 %, $P > 0,0001$) [93]. За даними метааналізу, який не враховував результати COMMIT, застосування β -блокаторів знижує відносний ризик внутрішньогоспітальної летальності на 14% [92].

Нітрати

Доцільність застосування нітратів, передусім при нестабільній стенокардії, заснована на патофізіологічних міркуваннях та клінічному досвіді. Не проводилися рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, в яких була б доведена ефективність препаратів цього класу щодо зменшення ризику розвитку тяжких серцевих подій.

У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST внутрішньовенне введення нітратів було більш ефективним, ніж сублінгвальне, щодо зменшення клінічних симптомів і змін на ЕКГ [96]. Дозу потрібно титрувати до зникнення симптомів (стенокардія і/або задишка) або до появи побічних ефектів (зокрема, головного болю або гіпотензії). Тривалість терапії нітратами обмежується через розвиток толерантності. Нітрати не можна протипоказані пацієнтам, що отримують інгібітори фосфодіестерази-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл), у зв'язку з ризиком розвитку сильної вазодилатації і критичним зниженням артеріального тиску.

Блокатори кальцієвих каналів

Механізм дії блокаторів кальцієвих каналів пов'язують в першу чергу з їх вазодилатуючою дією. Крім того, вони безпосередньо впливають на атріо-вентрикулярну провідність і частоту скорочень серця. Атріо-вентрикулярна блокада може бути викликана недигідропіридиновими антагоністами кальцію. Ніфедипін і амлодипін зумовлюють найбільш виражену дилатацію периферичних артерій, тоді як дилтіазем має найслабший вазодилатуючий ефект. Усі препарати цієї групи викликають подібну коронарну вазодилатацію, тому блокатори кальцієвих каналів переважно призначають при вазоспастичній стенокардії. Дилтіазем та верапаміл мають схожу ефективність щодо полегшення симптомів і є еквівалентними β -адреноблокаторам [97, 98].

Вплив блокаторів кальцієвих каналів на прогноз у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST вивчали у невеликих рандомізованих дослідженнях.. Ніфедипін при порівнянні з метопрололом у дослідженні HINT мав тенденцію до підвищення частоти розвитку повторних інфарктів [88]. Дослідження DAVIT-I і DAVIT-II навпаки продемонстрували

значне зниження частоти виникнення раптової смерті, повторних інфарктів і загальної смерті при використанні верапамілу. Найбільший ефект спостерігали у пацієнтів із збереженою функцією ЛШ [99]. Схожі тенденції були відзначені і у дослідженнях з дилтіаземом [100].

Інші антиангінальні препарати

Івабрадин селективно інгібує If канали синусового вузла серця і може використовуватися у пацієнтів з протипоказаннями до β -адреноблокаторів [102].

Рекомендації щодо застосування антиішемічних препаратів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Для зменшення симптоматики стенокардії рекомендоване пероральне чи внутрішньовенне застосування нітратів; внутрішньовенне лікування нітратами рекомендовано пацієнтам із повторною стенокардією і/або ознаками серцевої недостатності	I	C	-
Пацієнти, що отримували постійну терапію β -блокаторами, мають її продовжувати після розвитку ГКС, окрім хворих з ознаками гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) $\geq$ III класу за Killip	I	B	91
Пероральне лікування β -блокаторами показано пацієнтам із дисфункцією ЛШ (див. розділ 5.5.5), якщо вони не мають протипоказань	I	B	86,90,91
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані для послаблення симптомів у пацієнтів, що отримують нітрати і β -блокатори (дигідропіридини), і у пацієнтів із протипоказаннями до β -блокади (верапаміл або ділтіазем)	I	B	88
Блокатори кальцієвих каналів рекомендовані для пацієнтів з вазоспастичною формою стенокардії	I	C	-
Внутрішньовенне лікування β -блокаторами при надходженні в стаціонар може призначатися у гемодинамічно стабільних пацієнтів (ГЛШН < III фк за Killip) із гіпертонією або тахікардією	IIa	C	93
Ніфедипін, або інші дигідропіридини не рекомендуються, окрім випадків поєднання із β -блокаторами	III	B	88

5.2. Антитромбоцитарні засоби

Антитромбоцитарну терапію потрібно розпочати якнайраніше після встановлення робочого діагнозу ГКС. Активацію тромбоцитів можна блокувати за допомогою трьох класів препаратів, у кожного з яких свій механізм дії.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) діє на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що блокує формування тромбоксану A_2 і викликає пригнічення функції тромбоцитів. Проте для ефективного попередження коронарних тромбозів необхідно заблокувати також інші шляхи агрегації тромбоцитів. Приєднання АДФ до $P2Y_{12}$ рецепторів тромбоцитів відіграє важливу роль в активації та агрегації тромбоцитів, тому антагоністи $P2Y_{12}$ рецепторів широко використовуються в лікуванні ГКС. Тієнопіридини (клопідогрель та прасугрель) є проліками, що активно трансформуються в молекули, які незворотно блокують $P2Y_{12}$ рецептори. Представником нового класу антитромбоцитарних препаратів є тікагрелор. Цей препарат без біотрансформації зворотно зв'язується з $P2Y_{12}$ рецептором, протидіючи його взаємодії з АДФ та активації тромбоцитів. Абсиксімаб, ептіфібатид і тирофібан пригнічують фінальний етап у каскаді агрегації тромбоцитів за рахунок блокади тромбоцитарних $GP IIb/IIIa$ рецепторів.

5.2.1. Ацетилсаліцилова кислота

За результатами досліджень, що проводилися 30 років тому, призначення АСК зменшувало частоту виникнення повторного ІМ або смерті у пацієнтів із захворюванням, що

тоді називалося нестабільною стенокардією [відношення шансів (ВШ) 0,47; ДІ 0,37-0,61; $P<0,001$] [104–106]. Рекомендована навантажувальна доза АСК становить 150–300 мг [107] перорально. Альтернативний спосіб застосування – внутрішньовенне введення АСК – систематично не досліджували, і він не завжди доступний. Щоденний прийом препарату в дозі 75–100 мг не менш ефективний, ніж у високих дозах, але супроводжується меншим ризиком шлунково-кишкових розладів [108], які можуть бути причиною відміни лікування у приблизно 1 % пацієнтів. Алергічні реакції на АСК (анафілактичний шок, висипання на шкірі та астматичні реакції) спостерігають рідко ($<0,5\%$).

Оскільки АСК є надійним інгібітором ЦОГ-1, немає потреби моніторувати його ефект. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), такі як ібупрофен, за рахунок конкурентної дії на ЦОГ-1, а також пригнічення ЦОГ-2, можуть викликати потенційний протромботичний ефект. Тому НПЗП можуть підвищувати ризик ішемічних ускладнень, і тому слід уникати їх призначення [109].

5.2.2. Інгібітори рецепторів P2Y₁₂

5.2.2.1. Клопідогрель

Огляд інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ наведено у *Таблиці 7*.

У дослідженні CURE призначення клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг і з подальшим щоденними використанням у дозі 75 мг протягом 9–12 місяців додатково до АСК призводило до зменшення ризику серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або інсульту порівняно з монотерапією АСК (відповідно 9,3 і 11,4 %, ВР 0,80; 95 % ДІ 0,72-0,90; $P<0,001$) у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [110]. У цьому дослідженні зменшення ризику ІМ було суттєвим, а зменшення кількості серцево-судинних смертей та інсультів мало тенденцію до достовірності. Переваги такого лікування були виявлені в усіх підгрупах (особи похилого віку, із змінами сегмента ST, без підвищеного рівня серцевих біомаркерів, з ЧКВ або без нього, діабетики) впродовж перших 30 днів і протягом наступних 11 місяців [111]. Після припинення прийому клопідогрелю, особливо у пацієнтів, які отримували консервативне лікування, може спостерігатися ефект відміни [112]. Проте лікування тривалістю понад 12 місяців поки що недостатньо обґрунтоване.

При застосуванні клопідогрелю спостерігали підвищення частоти розвитку великих кровотеч (3,7 % проти 2,7 %, ВР 1,38; 95 % ДІ 1,13-1,67; $P<0,001$), але збільшення кількості фатальних і небезпечних для життя кровотеч було не суттєвим [110]. У цілому, у пацієнтів з ГКС, включно з хворими, яким проводили реваскуляризацію шляхом ЧКВ або АКШ, користь від лікування клопідогрелем була вищою, ніж ризик виникнення кровотечі.

У дослідженні CURRENT-OASIS клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг з наступним призначенням 150 мг щоденно у перші 7 днів і 75 мг щоденно впродовж наступного лікування порівнювали із звичайними дозами у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST. Всім хворим у дослідженні якомога раніше але не пізніше 72 год. після рандомізації, планували проведення коронарної ангіографії з наступним ЧКВ. Аналіз первинної комбінованої кінцевої точки серцева смерть, ІМ або інсульт не виявив достовірних переваг підвищених доз клопідогрелю протягом 30 днів спостереження [відповідно 4,2 і 4,4 %; відношення ризиків (ВР) 0,94; 0,83-1,06; $P=0,30$]. Втім підвищення дози клопідогрелю призвело до збільшення частоти виникнення великих кровотеч за критеріями CURRENT (2,5 % проти 2,0 %; ВР 1,24; 1,05-1,46; $P=0,01$), критеріями TIMI (1,7 % проти 1,3 %; ВР 1,26; 1,03-1,54; $P=0,03$), а також потреб у переливанні крові (2,2 % проти 1,7 %, ВР 1,28; 1,07-1,54; $P=0,01$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ (17263 хворих), застосування підвищених доз клопідогрелю призвело до зменшення розвитку первинної комбінованої кінцевої точки – серцево-судинна смерть/ІМ/інсульт (3,9 % проти 4,5 %; ВР 0,86, 95 % ДІ 0,74-0,99; $P=0,039$), в основному за рахунок зменшення частоти ІМ (2,0 % проти 2,6 %; ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,87; $P=0,001$), а також до зменшення загальної кількості тромбозів стентів (ВР 0,69; 95 % ДІ 0,56-0,87; $P=0,001$). Різниці щодо ефективності збільшення дози клопідогрелю у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST не спостерігали. [108].

Таблиця 7. Огляд досліджень інгібіторів рецепторів P2Y₁₂

Дослідження	Вибірка	Порівняння	Первинна кінцева точка	Смертність	ІМ	Інсульт	Тромбоз стента ^a	Кровотечі
Cure ¹¹⁰ (2001)	12 562 ГКС без елевації сегмента ST	Клопідогрель 75 мг (300 мг навантажувальна доза) із плацебо	СС смерть, ІМ, інсульт Клопідогрель - 9,3 %, плацебо - 11,4 % (P<0,001) ЗАР - 2,1% ЗВР - 20 %; NNT 48	СС причини Клопідогрель - 5,1 % Плацебо - 5,5 % (P=незначуща)	Клопідогрель - 5,2 % Плацебо - 6,7 % (P не дано)	Клопідогрель - 1,2 % Плацебо - 1,4 % (P не дано)	Не дано	Великі кровотечі ^b Клопідогрель - 3,7 % Плацебо 2,7% (P=0.001) NNH: 100
PCI Cure ¹⁴⁶ (2001)	2658 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ	Як і CURE (після ЧКВ клопідогрель в обох групах протягом 1 місяця)	СС смерть, ІМ, термінова ЦРС. Клопідогрель 4.5% Плацебо 6.4% ЗАР 1.9% ЗВР 30% NNT 53	Клопідогрель ^c 2.4% Плацебо 2.3% (P=незначуща)	Клопідогрель ^c 4.5% Плацебо 6.4% (P не дана)	Не дано	Не дано	Великі кровотечі ^b Клопідогрель 2.7% Плацебо 2.5% (P=0.69)
TRITON ¹³⁰ (2007)	13 608 ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ, - 74 % ІМ з елевацією сегмента ST - 26 %	Прасургрель 10 мг (60 мг навантажувальна доза) із клопідогрелем 75 мг (300 навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт Прасургрель 9,9% Клопідогрель 12,1% (P<0,001) ЗАР 2.2% ЗВР 27% NNT 45	СС причини Прасургрель 2.1% Клопідогрель 2.4% (P=0.31) Будь-які випадки Прасургрель 3.0% Клопідогрель 3.2% (P=0.64)	Прасургрель 7.3% Клопідогрель 9.5% (P<0.001)	Прасургрель 1.0% Клопідогрель 1.0% (P=0.93)	Прасургрель 1.1% Клопідогрель 2.4% (P<0.001)	Великі кровотечі, не пов'язані із АКШ ^d : Прасургрель 2.4% Клопідогрель 1.8% (P=0.03) NNH 167 Великі кровотечі, пов'язані із АКШ Прасургрель 13.4% Клопідогрель 3.2% (P<0.001) NNH:10 (АКШ)
PLATO ¹³² (2009)	18 624 ГКС без елевації	Тікагрелор 90 мг д.н.д (180 мг)	Смерть від судинних причин, ІМ,	Судинні причини Тікагрелор	Тікагрелор 5.8% Клопідогрель	Тікагрелор 1.5% Клопідогрель	Див. нижче	Великі кровотечі ^e Тікагрелор 11.6% Клопідогрель 11.2%

	сегмента ST: 59% ІМ з елевацією сегмента ST: 38% (інвазивні і неінвазивні)	навантажувальна доза) із клопідогрелем 75 мг (300-600 мг навантажувальна доза)	інсульт Тікагрелор 9.8% Клопідогрель 11.7% (P<0.001) ЗАР 1.9%, ЗВР 16% NNT 53	4.0% Клопідогрель 5.1% (P=0.001) Довільні причини Тікагрелор 4.5% Клопідогрель 5.9% (P<0.001)	6.9% (P=0.005)	ль 1.3% (P=0.22)		(P=0.43) NNH: н/д Кровотечі, не пов'язані з АКШ: Тікагрелор 4.5% Клопідогрель 3.8% (P=0.03) NNH: 143 (не підлягають АКШ)
PLATO Планова інвазивна стратегія ¹³³ (2010)	13 408 (інвазивна стратегія) ГКС без елевації сегмента ST 50.9% ІМ з елевацією сегмента ST 49.1%	Як і в PLATO	Смерть від судинних причин, ІМ, інсульт Тікагрелор 9.0% Клопідогрель 4.3% (P=0.0025) ЗАР 1.7% ЗВР 16% NNT 59	СС смерть Тікагрелор 3.4% Клопідогрель 4.3% (P=0.025) Довільні причини Тікагрелор 3.9% Клопідогрель 5.0% (P=0.010)	Тікагрелор 5.3% Клопідогрель 6.6% (P=0.0023)	Тікагрелор 1.2% Клопідогрель 1.1% (P=0.65)	Тікагрелор 2.2% Клопідогрель 3.0% (P=0.014)	Великі кровотечі ^e Тікагрелор 11.6% Клопідогрель 11.5% NNH н/д
CURRENT OASIS 7 ¹¹⁷ (2010)	25 086 (інвазивна стратегія)	Клопідогрел подвійна доза (600 мг навантажувальна доза, 150 мг дні 2-7, далі 75 мг) із стандартною дозою 75 мг (150 мг навантажувальна доза)	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30 днів) Подвійна 4.2% Стандартна 4.4% (P=0.30)	СС смерть Подвійна 2.1% Стандартна 4.4% Довільні причини Подвійна 2.3% Стандартна 2.4%	Подвійна 1.9% Стандартна 2.2% (P=0.09)	Подвійна 0.5% Стандартна 0.5% (P=0.95)	Н/д	Великі кровотечі ^g Подвійна 2.5% Стандартна 2.0% NNH: 200

CURRENT ЧКВ ¹⁰⁸ (2010)	17263, що підлягають ЧКВ, 95% стентів ГКС без елевації сегмента ST 63% ІМ з елевацією сегмента ST 37%	Як і в CURRENT	СС смерть, ІМ, інсульт (протягом 30 днів) Подвійна 3.9% Стандартна 4.5% (P=0.039) ЗАР 0.6% ЗВР 14% NNT 167	СС смерть Подвійна 1.9% Стандартна 1.9% Довільні причини Подвійна 1.9% Стандартна 2.1%	Подвійна 2.0% Стандартна 2.6% (P=0.018)	Подвійна 0.4% Стандартна 0.4% (P=0.56)	Абсолютні дані н/д (31% ЗВР при подвійній дозі порівняно із стандартно ю)	Великі кровотечі ^g Подвійна 1.6% Стандартна 1.1% (P=0.009) NNH 200
---	--	-------------------	---	--	---	--	--	---

^a ARC можливий або визначений

^b визначення CURE

^c стосується всього спостереження (не лише 30-денного терміну, як первинної кінцевої точки)

^d критерії TIMI

^e критерії PLATO

^f включається лише подвійна сліпа компонента дослідження (тобто висока порівняно із низькими дозами клопідогрелю)

^g критерії CURRENT

ARC - Academic Research Consortium; ЗАР - зниження абсолютного ризику; ЗВР – зниження відносного ризику; д.н.д - двічі на день; СС - серцево-судинний/д = недоступно; NNH - numbers needed to harm; NNT - numbers needed to treat; ЦРС - цільова реваскуляризація судин.

Фармакодинаміка клопідогреля обумовлена низкою факторів, включаючи генетичні поліморфізми. Перетворення клопідогрелю в активний метаболіт відбувається в печінці у два етапи і залежить від активності ізоферментів цитохрому Р450 (СYP) - СYP3A4 і СYP2C19. Крім того, абсорбція клопідогрелю (і прасугрелю) регулюється Р-глікопротеїном, який кодується геном ABCB1. Як результат, ефективність формування активного метаболіту клопідогреля є індивідуальною і, окрім інших факторів (вік, діабет, ниркова функція), на неї впливають генетичні поліморфізми, які визначають функцію Р-глікопротеїни та СYP2C19 [118]. Поки що генетичні проби не стали щоденними у клінічній практиці, тому багато зусиль докладають, щоб виявити пацієнтів, нечутливих до клопідогрелю, шляхом аналізу функції тромбоцитів *ex vivo* [12]. Показано, що високі рівні реактивності тромбоцитів після застосування клопідогрелю пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу стента або іншими випадками ішемії [122, 123]. Проте клінічна роль аналізу функції тромбоцитів залишається невизначеною. Тому клінічне застосування тестів для визначення функції тромбоцитів у пацієнтів, що приймають клопідогрель, при ГКС не рекомендується.

Інгібітори протонної помпи, що пригнічують СYP2C19 (наприклад, омепразол) зменшують антитромбоцитарний ефект клопідогреля *ex vivo*, але наразі відсутні клінічні дані щодо збільшення ішемічних подій при одночасному прийомі цих двох препаратів.[125, 126]. В той же час призначення омепразолу суттєво зменшувало частоту шлунково-кишкових розладів (у тому числі кровотеч) на фоні терапії клопідогрелем. Сильні інгібітори (наприклад кетоконазол) або активатори (наприклад рифампіцин) СYP3A4 можуть суттєво зменшити або збільшити ефективність клопідогрелю, але вони рідко використовуються у лікуванні пацієнтів з ГКС.

Побічні ефекти клопідогрелю

Окрім кровотеч та висипання, можливими побічними ефектами клопідогрелю є шлунково-кишкові розлади (діарея, дискомфорт у животі). Тромбоцитопенічна пурпура та патологічні зміни у показниках крові спостерігають рідко.

5.2.2.2. Прасугрель

Формування активного метаболіту прасугрелю також відбувається у два етапи: перший етап потребує лише естераз плазми крові; другий – відбувається в печінці [119]. Прасугрель продукує більш швидке та стійке гальмування тромбоцитів порівняно із клопідогрелем [128]. На дію прасугрелю суттєво не впливають інгібітори цитохрому Р450 або поліморфізм генів СYP2C19 та ABCB1 [129].

У дослідженні TRITON-TIMI 38 порівнювали ефективність прасугрелю у навантажувальній дозі 60 мг з його подальшою щоденною дозою 10 мг та клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг з подальшою щоденною дозою 75 мг у хворих ГКС, яким проводили ПКВ [130]. Пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що перебували на консервативному лікуванні, не включали у дослідження. В підгрупі хворих з ГКС без елевації сегмента ST (10 074 пацієнти) виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, інсульт) зафіксували у 11,2 % пацієнтів, що отримували клопідогрель, і у 9,3 % пацієнтів, що отримували прасугрель (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,73-0,93; $P=0,002$), переважно за рахунок значного зниження ризику розвитку ІМ (з 9,2 до 7,1 %; ЗВР 23,9 %, 95 % ДІ 12,7-33,7; $P<0,001$) [130]. За кількістю випадків виникнення нефатальних інсультів і серцево-судинної смерті пацієнти не відрізнялися. Терапія прасугрелем призводила до значного зменшення ризику тромбозів стентів у загальній групі хворих з ГКС. При застосуванні прасугрелю спостерігали значне збільшення частоти розвитку великих (за ТІМІ) кровотеч, не пов'язаних з АКШ (2,4 % проти 1,8 %; ВР 1,32; 95 % ДІ 1,03-1,68; $P=0,03$), в основному за рахунок значного збільшення спонтанних кровотеч (1,6 % проти 1,1 %; ВР 1,51; 95 % ДІ 1,09-2,08, $P=0,01$); збільшення небезпечних для життя (1,4 і 0,9 % (ВР 1,52; 95 % ДІ 1,08-2,13; $P=0,01$) і фатальних кровотеч (0,4 і 0,1 % (ВР 4,19; 95% ДІ 1,58-11,11; $P=0,002$).

У дослідженні TRILOGY ACS 7243 хворих з ГКС без елевації сегмента ST, молодші за 75 років, яким не планували проведення ЧКВ, були рандомізовані на додатковий (до аспірину) прийом прасугрелю 10 мг/ добу (5мг при масі тіла менше ніж 60 кг) або

клопідогрелю 75 мг/добу. Через 17 місяців (середній термін спостереження) первинна комбінована кінцева точка (серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт) була зареєстрована у 13,9% хворих з групи прасугрелю та 16,0% хворих з групи клопідогрелю (HR 0,91, $p=0,21$). TRILOGY ACS серед хворих <75 років не виявило відмінностей у частоті розвитку великих (за TIMI) не пов'язаних з АКШ кровотеч між двома групами - 2.1% в групі прасугрелю та 1.5 % в групі клопідогрелю (HR=1.31, 95% CI: 0.81-2.11, $P=0.27$). Однак, кількість великих та малих кровотеч (за TIMI) була значно більшою в групі прасугрелю (3.3% проти 2.1% відповідно; HR=1.54; 95% CI: 1.06-2.23; $P=0.02$). Таким чином, у хворих з ГКС без елевації ST, у яких обрана консервативна тактика лікування, прасугрель не має додаткових переваг перед клопідогрелем, щодо попередження ішемічних подій.

Побічні ефекти прасугрелю. Частота виявлення інших побічних ефектів у прасугрелю і клопідогрелю за результатами дослідження TRITON була однаковою. В обох групах з однаковою частотою відзначали тромбоцитопенію (0,3 %), однак нейтропенію частіше виявляли при застосуванні клопідогрелю (відповідно 0,1 і 0,2 %, $P=0,02$).

5.2.2.3 Тікагрелор

Тікагрелор належить до нового хімічного класу речовин, циклопентилтріазолопіримідинів. Він є пероральним зворотним інгібітором $P2Y_{12}$ рецепторів тромбоцитів з періодом напіввиведення у плазмі крові ~12 год. Вміст тікагрелору (і в меншій мірі його активного метаболіту) у плазмі крові визначає рівень блокування $P2Y_{12}$ рецепторів. Тікагрелор діє швидше і має більш стійкий ефект, при цьому функція тромбоцитів відновлюється швидше, ніж при застосуванні клопідогрелю (Таблиця 8) [131]. Тікагрелор підвищує рівень ліків, що метаболізуються через CYP3A, наприклад сімвастатину, у той час, як інгібітори CYP3A, такі як дилтіазем, підвищують його концентрацію і тривалість дії.

Таблиця 8. Порівняння інгібіторів рецепторів $P2Y_{12}$

	Клопідогрель	Прасугрель	Тікагрелор
Клас	Тієнопіридин	Тієнопіридин	Тріазолопіримідин
Зворотність дії	Незворотний	Незворотний	Зворотний
Активация	Проліки, обмежені метаболізмом	Проліки, обмежені метаболізмом	Активний препарат
Поява ефекту^a	2–4 год.	30 хв.	30 хв.
Тривалість ефекту	3-10 днів	5-10 днів	3-4 дні
Припинення перед великою операцією	5 днів	7 днів	5 днів

^a 50 % інгібування агрегації тромбоцитів.

У дослідженні PLATO пацієнти з помірним або високим ризиком ГКС без елевації сегмента ST (із запланованим консервативним або інвазивним втручанням) або ІМ з елевацією сегмента ST із запланованим первинним ЧКВ були рандомізовані і розподілені на групи, що отримували клопідогрель (навантажувальна доза 300 мг, потім у дозі 75 мг щоденно), або тікагрелор (навантажувальна доза 180 мг, потім у дозі 90 мг двічі на день) [132]. Пацієнти, яким планували проведення ЧКВ, в залежності від призначеного лікування отримували додатково 300 мг клопідогрелю (сумарна навантажувальна доза 600 мг) або 90 мг тікагрелору, якщо пройшло > 24 год. після початкової навантажувальної дози. Лікування тривало до 12 місяців (мінімальний термін лікування – 6 місяців і середня тривалість призначення препарату – 9 місяців) [132]. ІМ без елевації сегмента ST або нестабільну стенокардію діагностували у 11 067 пацієнтів. В загальній групі хворих частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, ІМ або інсульт) склала 11,7 % у групі клопідогрелю і 9,8 % у групі тікагрелору (BP 0,84; 95 % ДІ 0,77-0,92; $P<0,001$). При цьому рівень смерті від судинних причин при застосуванні тікагрелору зменшився з 5,4 до 4,0 % (BP 0,79; 95 % ДІ 0,69-0,91; $P=0,001$), розвиток ІМ - з 6,9 до 5,8 % (BP 0,84; 95 % ДІ 0,75–0,95; $P=0,005$), однак суттєвих змін щодо частоти розвитку інсульту між групами не спостерігали (1,3 % проти 1,5 %; $P=0,22$). Частота тромбозу стентів зменшилися з 1,9 до 1,3

% ($P<0,01$), а загальна смертність – з 5,9 до 4,5 % ($P<0,001$). Частота розвитку великих кровотеч за критеріями PLATO у групах клопідогрелю і тікагрелору не відрізнялася (11,2 та 11,6 % відповідно, $P=0,43$). Частота розвитку великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ, в групі клопідогрелю становила 3,8 %, у групі тікагрелору – 4,5 % (ВР 1,19; 95 % ДІ 1,02-1,38; $P=0,03$), натомість, частота розвитку великих кровотеч, пов'язаних із АКШ, була однаковою в обох групах (7,9 та 7,4 %, відповідно; $P=0,32$). Кількість невеликих кровотеч при застосуванні тікагрелору була вищою порівняно з клопідогрелем. Групи не відрізнялися за кількістю фатальних кровотеч (0,3 % в обох групах). Терапія тікагрелором мала найбільшу ефективність у хворих з позитивним першим тестом на тропонін (10,3 % проти 12,3%; ВР 0,85; 95 % ДІ 0,77-0,94) та у пацієнтів діагнозом ІМ без елевації сегмента ST (11,4 % проти 13,9 %; ВР 0,83; 95 % ДІ 0,73-0,94). В той же час у хворих з негативним початковим тестом на тропоніни та з діагнозом нестабільної стенокардії додаткових переваг виявлено не було. При використанні тікагрелору зменшення кількості тромбозів стентів відмічали вже на ранніх етапах лікування [133], проте ефект щодо попередження ІМ та смерті поступово збільшувався протягом 12 місяців лікування [132].

Побічні ефекти тікагрелору. Крім підвищення частоти розвитку малих або великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ, побічними ефектами тікагрелору є задишка, збільшення частоти шлуночкових пауз, і безсимптомне збільшення вмісту сечової кислоти [132, 135, 136]. Задишку, що виникає на фоні лікування тікагрелором, відзначають найчастіше (до 15 %) впродовж першого тижня лікування, вона може бути постійною або минущою аж до припинення лікування, проте лише зрідка є причиною припинення лікування [132, 137]. Задишка не пов'язана із погіршенням серцевої чи легеневої функції [137]. Шлуночкові паузи, що реєструють на фоні прийому тікагрелору, в основному складаються з нічних синоатріальних блокад. Пацієнтам з синдромом слабкості синусового вузла чи атріо-вентрикулярною блокадою 2-го або 3-го ступенів призначають тікагрелор з обережністю, якщо не встановлений кардіостимулятор. Механізм виникнення задишки та шлуночкових пауз досі не з'ясований [137]. Прийом тікагрелору супроводжувався деяким підвищенням рівня креатиніну у сироватці крові, але цей ефект нівелювався через місяць після припинення лікування [132]. Частота розвитку шлунково-кишкових розладів і висипань була однаковою при використанні тікагрелору і клопідогрелю [136].

5.2.2.4. Припинення прийому P2Y₁₂ інгібіторів рецепторів перед хірургічним втручанням

Призначення ПАТТ пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST повинно проводитись якнайшвидше, оскільки можлива користь від такого лікування перевищує ризики. Переваги клопідогрелю над плацебо щодо зниження ризиків розвитку ішемічних випадків у дослідженні CURE спостерігали переважно при його застосуванні перед АКШ (ВР 0,82; 95 % ДІ 0,58-1,16), ніж після нього (ВР 0,97; 95 % ДІ 0,75-1,26). Частота розвитку тяжких кровотеч була вищою на тлі прийому клопідогрелю (ВР 1,27; 95 % ДІ 0,96-1,69), але з'ясувалося, що їх імовірність різко зменшується, якщо клопідогрель відміняли за 5 днів до проведення АКШ. Подальші оглядові дослідження показали, що у хворих, які продовжували отримувати клопідогрель протягом 5 днів перед АКШ, збільшувалася кількість випадків потреби в переливанні крові та повторних операцій, але не смертельних випадків [138–140]. У дослідженні AClITY АКШ було проведено 1539 пацієнтам, з них 50,9 % хворих перед операцією отримували клопідогрель. У пацієнтів, які отримували клопідогрель перед АКШ, порівняно з хворими, які не приймали клопідогрель, період госпіталізації тривав довше (відповідно 12,0 та 8,9 днів, $P=0,0001$), проте кількість випадків розвитку ішемії (смерть, ІМ або позапланова реваскуляризація) протягом 30 діб була значно меншою (12,7 % проти 17,3 %, $P<0,01$). Частота розвитку великих кровотеч, як обумовлених втручанням (50,3 % проти 50,9 %, $P=0,83$), так і не пов'язаних з АКШ (3,4 % проти 3,2 %, $P=0,87$) суттєво не відрізнялась. Використання клопідогрелю перед операцією є незалежним предиктором зменшення кількості випадків ішемії, але не підвищення рівня кровотеч [141].

Незалежними факторами ризику розвитку кровотеч (повторна операція з приводу кровотечі, переливання еритроцитів, зниження гематокриту більше ніж на 15 %) у пацієнтів з

плановим або внеплановим АКШ були також базовий рівень гематокриту ($P < 0,0001$); використання апарату штучного кровообігу ($P < 0,0001$), досвід хірурга, який виконує АКШ ($p = 0,02$); жіноча стать ($P < 0,0001$); зниження кліренсу креатиніну ($p = 0,0002$); наявність стенокардії ($p = 0,0003$), використання блокаторів ГП IIb/IIIa рецепторів перед АКШ ($p = 0,0004$), а також кількість уражених судин ($p = 0,002$) [142]. Якщо враховувати вищевказані фактори використання клопідогрелю протягом 5 днів перед АКШ не асоціювалося із підвищенням ризику виникнення кровотечі (ВР 1,23; 95% ДІ 0,52 – 2,10; $P = 0,45$). Тому у пацієнтів з групи високого ризику (наприклад, активна ішемія міокарда за наявності ураження стовбура лівої коронарної артерії або кількох коронарних артерій у проксимальних відділах) не рекомендують припиняти терапію клопідогрелем. У таких пацієнтів АКШ необхідно проводити на тлі прийому препарату та вжити заходи для зменшення кровотечі. [143]. Тільки у пацієнтів з дуже високим ризиком виникнення кровотечі, зокрема при повторному коронарному шунтуванні або складному АКШ з операцією на клапані, можливо доцільно відмінити клопідогрель за 3–5 діб до операції, навіть за умов активної ішемії, та переглянути стратегію медикаментозного лікування (див. нижче).

У дослідженні PLATO лікування клопідогрелем рекомендували відмінити за 5 днів, а тікагрелором – за 1–3 дні до АКШ. Так, у хворих, які отримували клопідогрель або тікагрелор у межах 7 днів перед АКШ, кількість великих кровотеч і переливань крові не відрізнялися [134]. Хоча кількість нефатальних ІМ та інсультів в обох групах суттєво не відрізнялися, летальність у групі тікагрелору зменшилася більше ніж вдвічі (4,7 % проти 9,7 %; ВР 0,49; 95 % ДІ 0,32 - 0,77; $P, 0,01$), причому суттєво за рахунок зменшення ризику смерті протягом короткого періоду після АКШ. У цьому дослідженні 36 % пацієнтів з кожної групи відновили прийом тікагрелору або клопідогрелю у межах 7 днів після операції, 26–27 % – більше ніж через 7 днів, 37–38 % не відновлювали прийом препаратів [134]. Оптимальний термін відновлення прийому блокаторів P2Y₁₂ рецепторів після операції АКШ залишається невизначеним.

5.2.2.5. Припинення подвійної антитромбоцитарної терапії

Відміна антитромбоцитарних засобів може призвести до зростання кількості повторних серцево-судинних подій [112, 144]. При перериванні ПАТТ невдовзі після імплантації стента збільшується ризик підгострого тромбозу стента, що має особливо несприятливий прогноз, при цьому летальність протягом 1 місяця за даними різних авторів становить 15–45 %. Переривання ПАТТ може бути виправданим у разі невідкладного оперативного втручання більш ніж через 1 місяць від розвитку ГКС у пацієнтів без встановленого елютінг-стента.

Рекомендації щодо застосування пероральних антиагрегантів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
АСК використовують у всіх пацієнтах без протипоказань. Початкова навантажувальна доза - 150-300 мг, підтримуюча доза - 75-100 мг на день довгостроково незалежно від стратегії лікування	I	A	107, 108
Інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів (тікагрелор або клопідогрель) якнайшвидше мають додаватися до АСК щонайменше на 12 місяців, якщо немає протипоказань, зокрема підвищеного ризику кровотечі	I	A	110, 130, 132
Інгібітори протонної помпи (бажано не омепразол) у поєднанні із ПАТТ рекомендуються у пацієнтів з анамнезом шлунково-кишкової кровотечі або виразкової хвороби, а також у пацієнтів з наявністю декількох інших факторів ризику (інфекція <i>Helicobacter pylori</i> , вік ≥ 65 років, одночасне використання антикоагулянтів або стероїдів)	I	A	125–127
Відмова від прийому інгібіторів P2Y ₁₂ рецепторів протягом перших 12 місяців після ГКС не рекомендована, окрім випадків коли це клінічно виправдано	I	C	-

Тікагрелор рекомендується призначати пацієнтам з ГКС без елевації ST із помірним і високим ризиком ішемічних подій (напр. підвищений тропонін) у навантажувальній дозі 180 мг, потім 90 мг двічі на день, незалежно від проведення інтервенційних втручань	I	B	132
Прасугрель (навантажувальна доза - 60 мг, щоденна - 10 мг) рекомендується для пацієнтів, які раніше не приймали інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів (особливо з діабетом), у яких проводилося ЧКВ, окрім пацієнтів з високим ризиком небезпечних для життя кровотеч або іншими протипоказаннями	I	B	130
Клопідогрель рекомендується у навантажувальній дозі - 300 мг, щоденна - 75 мг на добу протягом 12 місяців (медикаментозне лікування)	I	A	110, 146, 147
Навантажувальна доза клопідогрелю 600 мг (або 300 мг додатково під час ЧКВ, якщо пацієнт отримав початкову навантажувальну дозу 300 мг) рекомендується для пацієнтів, у яких запланована інвазивна стратегія та відсутня можливість прийому прасугрелю або тікагрелору	I	B	108, 114, 115
Більш висока підтримуюча доза клопідогрелю 150 мг щоденно протягом перших 7 діб може бути розглянута у пацієнтів без підвищеного ризику кровотечі, яким проводили ЧКВ	IIa	B	108
Підвищення підтримуючої дози клопідогрелю на підставі тестуванні функції тромбоцитів в цілому не рекомендується, але може бути застосоване у певних випадках	IIb	B	124
Генотипування і/або визначення функції тромбоцитів може використовуватися у деяких випадках при використанні клопідогрелю	IIb	B	119, 121
У пацієнтів, що приймають інгібітори P2Y ₁₂ рецепторів та підлягають нетерміновому хірургічному втручанню (включаючи АКШ), слід відкласти операцію щонайменше на 5 днів після закінчення прийому клопідогрелю/ тікагрелору і на 7 днів після припинення прасугрелю, якщо це клінічно можливо та пацієнт не має високого ризику ішемічних подій	IIa	C	-
Прийом тікагрелору або клопідогрелю потрібно відновити після АКШ, як тільки це стане безпечним	IIa	B	134
Поєднання АСК і НПЗП (селективні інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗП) не рекомендується	III	C	-

Якщо ПАТТ необхідно відмінити, наприклад, у разі термінової операції (зокрема нейрохірургічної) або великої кровотечі, яку не можна контролювати локальними заходами, може бути запропонована альтернативна терапія – у першу чергу низькомолекулярними гепаринами (НМГ), ефективність яких однак досі не доказана [145].

Терапію інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів потрібно припинити за 7 днів до оперативного втручання незалежно від препарату. Втім тактика ведення пацієнтів, які приймають ПАТТ, при необхідності хірургічне втручання залежить від ступеня терміновості, а також від ризику розвитку тромбозу або кровотечі в окремого пацієнта. Більшість хірургічних процедур можуть проводитися без відміни ПАТТ, або при застосуванні тільки АСК, враховуючи ризик кровотеч. Щоб визначити ризики для пацієнта і обрати кращу стратегію, необхідні консультації різних спеціалістів – кардіолога, анестезіолога, гематолога та хірурга.

5.2.3. Інгібітори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa

Для клінічного використання схвалено три інгібітори ГП IIb/IIIa. Це внутрішньовенні препарати, що належать до різних класів: абсиксимаб є моноклональним антитілом, ептифібатид - циклічним пептидом, тирофібан – пептидоміметичною молекулою. Метааналіз, що охопив 29 570 пацієнтів з ГКС, яким призначали медикаментозну терапію, а в подальшому планували проведення ЧКВ, показав зниження на 9 % відносного ризику

смерті і нефатального ІМ при призначенні блокаторів ГП рецепторів ІІб/ІІа (10,7% проти 11,5%, $P=0,02$) [149]. Втім суттєві переваги цього лікування були відмічені тільки у пацієнтів, яким проводили ЧКВ (10,5 % проти 13,6 %, або 0,74; 95% ДІ 0,57 - 0,96; $P = 0,02$) і були відсутні при медикаментозній тактиці лікування. Використання інгібіторів ГП рецепторів ІІб/ІІа було пов'язане зі збільшеним рівнем великих кровотеч, але кількість внутрішньочерепних кровотеч зросла несуттєво. Більшість досліджень з використанням препаратів цієї групи проводили за відсутності клопідогрелю або більш нових інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів.

Порівняння раннього рутинного до ангіографії (upstream) і та вибіркового (під час ЧКВ) призначення блокаторів глікопротеїнових рецепторів ІІб/ІІа.

У дослідженні ASCUTY (9207 пацієнтів) використання вибіркової стратегії (тільки при ЧКВ) призначення блокаторів ІІб/ІІа ГП рецепторів сприяло зниженню кількості великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ (4,9 % проти 6,1%, ОР 0,80; 95% ДІ 0,67 - 0,95; $p = 0,009$), без суттєвого збільшення кількості ішемічних подій (7,9% проти 7,1%, ОР 1,12; 95% ДІ 0,97 - 1,29; $p = 0,13$) протягом 30 днів у порівнянні з раннім рутинним (всім хворим) призначенням цих препаратів. У дослідженні EARLY-ACS (9492 пацієнтів) в умовах сучасної антитромботичної терапії також не виявили переваг раннього (upstream) призначення ептіфібатиду у хворих з ГКС, у яких була обрана інвазивна стратегія лікування, порівняно із тимчасово відкладеним (тільки у хворих з ЧКВ) введенням препарату. Рання рутинна терапія також супроводжувалася збільшенням кількості великих кровотеч.

Дані різних досліджень свідчать про більш високу кількість кровотеч при upstream-терапії блокаторами ГП ІІб/ІІа рецепторів. Тому починати введення цих препаратів слід після проведення ангіографії. При проведенні ЧКВ рішення щодо застосування цих препаратів ґрунтується на результатах ангіографії (наявність тромбу і ураження судинного русла), підвищенні рівня тропоніну, віці пацієнта, даних щодо попереднього лікування інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів та інших факторах, що впливають на ризик кровотечі [2,152]. Upstream-терапію інгібіторами ГП ІІб/ІІа рецепторів можна розглядати при наявності активної ішемії у пацієнтів високого ризику або при неможливості застосування ПАТТ. Пацієнти, що отримували початкове лікування ептіфібатидом або тирофібаном перед ангіографією, мають приймати ті самі препарати під час і після ЧКВ.

Тромбоцитопенія

Частота розвитку гострої тромбоцитопенії у клінічних дослідженнях парентеральних інгібіторів ГП рецепторів ІІб/ІІа становила 0,5-5,6% [153,154], тобто спостерігалася на рівні характерному для самостійного призначення НФГ. Відстрочена тромбоцитопенія виникає через 5-11 діб і (як і деякі випадки гострої тромбоцитопенії) має імунний характер [155]. Тяжка тромбоцитопенія при призначенні абсиксимабу спостерігалася майже вдвічі частіше ніж при застосуванні плацебо. При використанні ептіфібатиду ризик тромбоцитопенії значно менший - 0,2 % хворих [156], тирофібану – 0,5% [157].

Порівняльна ефективність інгібіторів ГП рецепторів ІІб/ІІа

У дослідженні TARGET (дві третини пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [158]) абсиксимаб більш суттєво знижував ризик смерті, ІМ і невідкладної реваскуляризації ніж тирофібан протягом 30-днів. Втім ця різниця стала несуттєвою через 6 місяців спостереження [159]. Подальші дослідження, а також результати мета-аналізів показали, що більш високі дози тирофібану (25 мкг/кг болюс з наступною інфузією) мають такий самий ефект, що й абсиксимаб [160,161]. Результатів порівняння з ептіфібатидом немає.

Комбінація інгібіторів глікопротеїнових рецепторів ІІб/ІІа з АСК та інгібіторами P2Y₁₂ рецепторів.

Даних про переваги додавання інгібіторів ГП рецепторів ІІб/ІІа до комбінації АСК та інгібіторів P2Y₁₂ у хворих з ГКС без елевації сегмента ST недостатньо. У дослідженні ISAR-REACT-2 (2022 пацієнти) лікування абсиксимабом під час ЧКВ на фоні ПАТТ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST високого ризику призвело до значного зменшення ішемічних (смерть, ІМ або термінову реваскуляризація) подій протягом 30 діб спостереження у порівнянні з плацебо (8,9% проти 11,9%, ОР 0,75, 95% ДІ 0.58-0.97, $p = 0,03$). Зниження

ризик при прийомі абсиксимабу було в основному за рахунок зменшення кількості випадків смерті або нефатального ІМ. Ефект був більш вираженим у певних, попередньо визначених підгрупах, зокрема тропонін-позитивних пацієнтів (13,1% проти 18,3%, ВР 0,71; 95% ДІ 0,54-0,95, $p = 0,02$).

У дослідженнях TRITON і PLATO інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша отримували відповідно 55 і 27 % хворих. Пацієнти, що отримували інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша у дослідженні TRITON, мали вищий рівень великих та малих кровотеч за ТІМІ, не пов'язаних із АКШ, але використання інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша не впливало на відносний ризик кровотечі при вживанні прасугрелю порівняно з клопідогрелем (Р-значення для взаємодії 0,19) [162]. Під впливом прасугрелю зменшувався ризик смерті, ІМ або інсульту порівняно з клопідогрелем, як при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша (6,5% проти 8,5%; ВР 0,76; 95% ДІ 0,64 -0,90), так і без них (4,8% проти 6,1%; ВР 0,78; 95% ДІ 0,63 - 0,97). У дослідженні PLATO тікагрелор також зменшував ризик смерті, ІМ або інсульту у пацієнтів, що отримували (10,0% проти 11,1%, ВР 0,90; 95% ДІ 0,76 1,07), або не отримували (9,7% проти 11,9%, ВР 0,82; 95% ДІ від 0,74-0,92) інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша [132]

Загалом доцільно поєднувати інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша з АСК та інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, що підлягають ЧКВ, з високим ризиком процедурного ІМ і при відсутності ризику кровотеч.

Інгібітори глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів і додаткова антикоагулянтна терапія

У більшості досліджень, які демонструють переваги інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша, використовували антикоагулянти. Декілька досліджень за участю пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і оглядових досліджень показали, що НМГ, переважно еноксапарин, можна безпечно поєднувати з інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша без зменшення ефективності. У OASIS-5 інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша поєднувалися з АСК, клопідогрелем і фондапаринуксом у 1308 пацієнтів або еноксапарином у 1273 пацієнтів [164]. У цілому, випадки ускладнень у вигляді кровотеч було менше при застосуванні фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (див. розділ 5.3). У дослідженні AUCITY бівалірудин та НФГ/НМГ мали однакову ефективність і безпечність при поєднанні з АСК, клопідогрелем та інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша [165]. Кількість ішемічних подій при використанні комбінації бівалірудину та інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша не відрізнялась від такої при самостійному введенні бівалірудину, втім застосування комбінації асоціювалося із вищою частотою розвитку великих кровотеч [166]. Тому така комбінація не рекомендується для широкого використання.

Дозування інгібіторів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів

Використання інгібіторів ГП Пб/Ша рецепторів у реальній клінічній практиці оцінювалося за даними декількох реєстрів. При цьому спостерігали високу частоту великих кровотеч [167,168]. До чинників, що збільшували ризик кровотеч, були похилий вік, жіноча стать, ниркова недостатність, мала маса тіла, цукровий діабет і застійна серцева недостатність. Таким чином, частота кровотеч у клінічних дослідженнях не відображає ситуації у реальному житті, коли у пацієнтів спостерігають збільшення кількості супутніх патологій.

Інгібітори глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів та аортокоронарне шунтування

Необхідність проведення операції АКШ під час прийому інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша потребує відповідних заходів для забезпечення адекватного гемостазу та призупинення прийому цих препаратів до або, якщо неможливо, під час операції. Елтифібатид і тирофібан мають короткий період напівжиття (~2 год.), тому функція тромбоцитів може відновитися до кінця операції АКШ. Відновлення агрегації тромбоцитів після припинення інфузії абсиксимабу триває близько 48 год. Введення свіжозамороженої плазми або кріопреципітату самостійно або в комбінації з трансфузією тромбоцитів використовується для лікування геморагічних ускладнень.[169]

Рекомендація щодо застосування інгібіторів глікопротеїнових Пб/Ша рецепторів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посил
--------------	------	--------	-------

		ь	ання
Рішення про поєднання пероральних антиагрегантів, інгібіторів ГП рецепторів Пб/Па та антикоагулянтів має прийматися з урахуванням ризику ішемічних подій і кровотеч	I	С	-
На фоні ПАТТ додаткове введення інгібіторів ГП рецепторів Пб/Па рекомендоване при проведенні ЧКВ у пацієнтів з високим ризиком ішемічних подій (підвищені тропоніни, видимі тромби) та низьким ризиком кровотеч	I	В	152,161
Ептифібатид або тирофібан можна додавати до АСК перед ангіографією у пацієнтів з високим ризиком, якщо пацієнти до того не вживали інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	Па	С	-
У пацієнтів з високим ризиком ептифібатид та тирофібан можуть використовуватися перед ранньою ангіографією додатково до ПААТ у разі наявності активної ішемії і низького ризику кровотеч	Пб	С	-
Інгібітори ГП рецепторів Пб/Па не рекомендують перед ангіографією при інвазивній стратегії лікування	III	А	151,170
Інгібітори ГП рецепторів Пб/Па не рекомендують поєднувати з ПААТ у пацієнтів, що лікуються консервативно	III	А	150,151

5.3. Антикоагулянти

Антикоагулянти використовуються у лікуванні ГКС без елевації сегмента ST для інгібування синтезу і/або активності тромбіну, що знижує кількість тромботичних подій. Доведено, що сумісний прийом антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії є більш ефективним, ніж кожен з видів антитромботичної терапії окремо [171,172]. Декілька антикоагулянтів, які діють на різних рівнях каскаду коагуляції, досліджувалися або досліджуються у хворих з ГКС без елевації сегмента ST:

Непрямі інгібітори коагуляції (для їхньої повної дії потрібен антитромбін):

Непрямі інгібітори тромбіну: НФГ, НМГ.

Непрямі інгібітори фактора Ха: НМГ, фондапаринукс.

Прямі інгібітори коагуляції:

Прямі інгібітори фактора Ха: апіксабан, рівароксабан, отаміксабан.

Прямі інгібітори тромбіну (ПІТ): бівалірудин, дабігатран.

Огляд антикоагулянтів та їхній вплив на каскад коагуляції наведено на *Рисунку 3*.

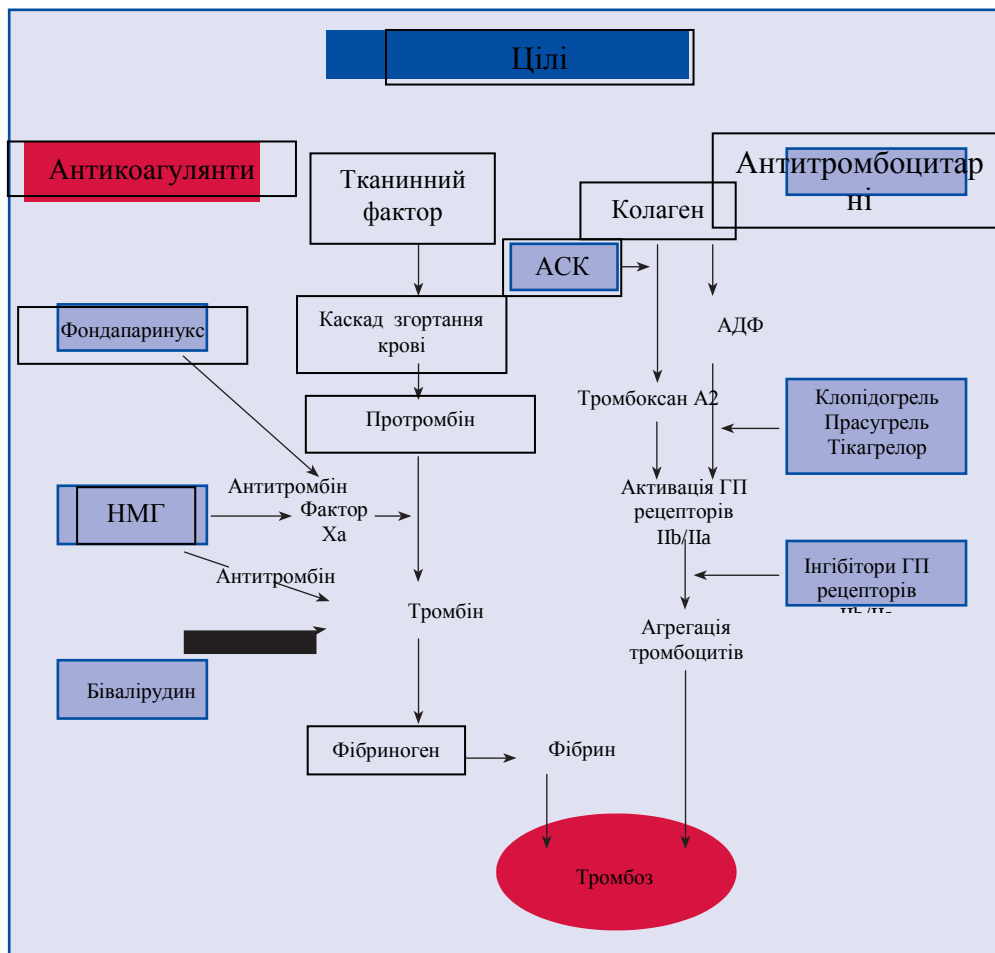


Рисунок 3. Терапевтичні цілі антитромботичних препаратів.

5.3.1. Непрямі інгібітори каскаду коагуляції

5.3.1.1. Фондапаринукс

Єдиним селективним інгібітором активованого фактора X (фактор Ха), доступним для клінічного використання, є синтетичний пентасахарид фондапаринукс. Він пригнічує фактор коагуляції Ха шляхом зворотного і нековалентного зв'язування з антитромбіном з високою афінністю. Він каталізує антитромбін-опосередковане інгібування фактору Ха, тим самим запобігаючи синтезу тромбіну. Фондапаринукс підвищує в 300 разів здатність антитромбіну блокувати фактор Ха. Блокування 1 молекули фактору Ха запобігає синтезу 50 молекул тромбіну. Фондапаринукс має 100 % біодоступність при підшкірному введенні, з періодом напіввиведення 17 год., і тому його можна приймати лише раз на добу. Виводиться, в основному, нирками, протипоказаний при КК < 20 мл/хв. Фондапаринукс нечутливий до інактивації тромбоцитарними гепарин-нейтралізуючими білками. При використанні цього препарату не спостерігалися випадки гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ). Таким чином, кількість тромбоцитів контролювати не обов'язково. Підбір дози та контроль анти-Ха активності також не потрібен. Фондапаринукс не має суттєвого впливу на звичайні показники антикоагуляційної активності, такі як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ), рівні протромбіну і тромбіну.

При ГКС рекомендують приймати щоденну фіксовану дозу 2,5 мг фондапаринуксу. Така доза була визначена на основі результатів дослідження PENTUA, а потім була випробувана у двох дослідженнях фази III - OASIS-5 і OASIS-6 [173-175]. Фондапаринукс внутрішньовенно в дозах 2,5 або 5 мг також вивчали при проведенні термінового або планового ЧКВ. Суттєвої різниці в ефективності і безпечності між двома дозами фондапаринуксу, а також між кожною з доз фондапаринуксу і контрольною групою (НФГ) не спостерігали [176]. Втім тромботичні оклюзії коронарної артерії і утворення тромбів під час ангіографії при застосуванні фондапаринуксу спостерігали частіше, ніж в групі НФГ

(відповідно 2,5 і 5,1 % для дози фондапаринуксу 2,5 мг та 0 % і 4,3 % для дози фондапаринуксу 5,0 мг, у контрольній групі НФГ - 0,9 і 0,9 %).[176]

У дослідженні OASIS-5, 20 078 пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST були рандомізовані для отримання 2,5 мг фондапаринуксу підшкірно один раз на день або еноксапарину 1 мг/кг підшкірно двічі на день протягом максимум 8 днів (в середньому 5,2 та 5,4 днів відповідно) [175]. Первинної кінцевої точки - смерть, ІМ, рефрактерна ішемія - протягом 9 днів досягли 5,7 % хворих, які отримували еноксапарин, і 5,8 % хворих, які отримували фондапаринукс (ВР 1,01; 95% ДІ 0,90 - 1,13). Однак частота розвитку великих кровотеч під впливом фондапаринуксу була удвічі меншою (2,2 %), ніж при застосуванні еноксапарину (4,1 %) (ВР 0,52; 95% ДІ 0,44 - 0,61; P = 0,001). Великі кровотечі виявилися незалежним предиктором довгострокової смертності, що суттєво зменшилася при застосуванні фондапаринуксу через 30 днів (2,9 % проти 3,5 %, ВР 0,83; 95% ДІ 0,71 -0,97; p = 0,02) і через 6 місяців (5,8 % проти 6,5 %; ВР 0,89; 95% ДІ 0,80 - 1,00; P = 0,05). Через 6 місяців частота виникнення комбінованої кінцевої точки - смерть, ІМ або інсульт - була значно нижчою при лікуванні фондапаринуксом порівняно з еноксапарином (11,3 % проти 12,5 %; ВР 0,89; 95% ДІ 0,82 - 0,97; P =0,007). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ, спостерігали значно нижчий рівень великих кровотеч (включаючи кровотечі з місця доступу) протягом 9 днів у групі фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (2,4 % проти 5,1 %, ВР 0,46; 95% ДІ 0,35 - 0,61; P< 0,001). Тромбоз катетера спостерігали частіше при застосуванні фондапаринуксу (0,9 %), еноксапарину (0,4 %), але йому запобігали шляхом введення емпірично визначеного болюсу НФГ під час ЧКВ.

Було запропоновано механістичне пояснення різниці між дією фондапаринуксу та еноксапарину [177]. Фондапаринукс у дозі 2,5 мг 1 раз на день має на ~50 % нижчий антикоагулянтний ефект порівняно з еноксапарином у стандартній дозі за оцінкою анти-Ха-активності. Це свідчить про те, що нижчого рівня антикоагуляції достатньо для запобігання подальших ішемічних подій протягом гострої фази ГКС без елевачії сегмента ST у пацієнтів, які отримують повну антиагрегантну терапію, що включає АСК і клопидогрель, а також у деяких випадках інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa. [175]. Такий низький рівень антикоагуляції пояснює значне зниження ризику кровотечі. Проте настільки низький рівень антикоагуляції недостатній для запобігання тромбозу катетера впродовж ЧКВ у високотромбогенному середовищі та вимагає введення додаткового болюсу НФГ під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися спочатку фондапаринуксом.

У дослідженні FUTURA/OASIS-8 вивчали оптимальну дозу НФГ у вигляді болюсу під час ЧКВ у пацієнтів, що лікувалися фондапаринуксом [178]. У цьому дослідженні 2026 пацієнтів, які лікувалися фондапаринуксом, отримували низьку (50 МО/кг) або стандартну дозу (85 Од/кг або 60 Од/кг у випадку використання інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa). НФГ внутрішньовенно болісно під час ЧКВ. ЧКВ проводилося у межах 4 годин від останнього введення фондапаринуксу. За даними цього дослідження всім пацієнтам з ГКС без елевачії сегмента ST, які отримували фондапаринукс, під час проведення ЧКВ з метою більшої клінічної користі і нижчого ризику тромбозу катетера рекомендовано введення НФГ у стандартній дозі.

5.3.1.2. Низькомолекулярні гепарини

НМГ – клас гепаринпохідних сполук з молекулярною масою, що варіюється від 2000 до 10000 Да. Вони мають збалансовану анти-Ха і анти-ІІа активність, що залежить від молекулярної маси молекули, із більшою анти-ІІа активністю при зростанні молекулярної маси. НМГ мають різні фармакокінетичні властивості та антикоагуляційну активність, і тому не є клінічно взаємозамінними. НМГ мають декілька переваг перед НФГ (майже повністю абсорбуються після введення підшкірно, менше зв'язуються з білками плазми крові, у меншій мірі активують тромбоцити) і тому характеризуються більш сильною залежністю доза-ефект.[171] При використанні НМГ спостерігають менший ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії порівняно з НФГ. НМГ принаймні частково виводяться через нирки. При порушенні функції нирок виникає ризик накопичення препарату та розвитку кровотечі. Тому більшість НМГ протипоказані при нирковій недостатності з кліренсом креатиніну <30 мл/хв.

Втім таким хворим можливо призначення еноксапарину в адаптованій дозі (1 мг/кг один раз на добу, замість двох).

Дози НМГ, що використовуються при ГКС без елевації сегмента ST, визначаються залежно від маси тіла і, як правило, вводяться підшкірно двічі на день, хоча для пацієнтів із високим ризиком можливе введення початкового болюсу внутрішньовенно [179-182]. При дозах, що використовуються у клінічній практиці, контролювати анти-Ха активність не обов'язково, окрім випадків, коли пацієнт має ниркову недостатність або ожиріння. Оптимальний рівень анти-Ха активності, якого потрібно досягти при лікуванні пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST досі недостатньо вивчений. У пацієнтів, що лікувалися від венозної тромбоемболії, терапевтичний проміжок становив 0,6-1,0 МО/мл, без чіткого взаємозв'язку між анти-Ха активністю і клінічним результатом. Однак при анти-Ха активності більше 1,0 МО/мл ризик кровотечі збільшується [183]. При ГКС без елевації сегмента ST еноксапарин досліджували в дозах 1,25 та 1,0 мг/кг двічі на день. Пік анти-Ха активності становив 1,5 МО/мл при вищій дозі, та 1,0 МО/мл при нижчій дозі препарату. При дозі 1,25 мг/кг частота великих кровотеч впродовж 14 днів становила 6,5 % (в основному з місць пункції). При дозі еноксапарину 1,0 мг/кг кількість великих кровотеч була значно нижчою і становила 1,9 %. У пацієнтів з великими кровотечами анти-Ха активність спостерігали у проміжку 1,8–2,0 МО/мл [184]. У великій групі пацієнтів з нестабільною стенокардією/ІМ без елевації сегмента ST низька анти-Ха активність (<0,5 МО/мл) еноксапарину була пов'язана зі збільшенням смертності у 3 рази порівняно з пацієнтами, в яких рівень анти-Ха активності був у цільовому діапазоні 0,5-1,2 МО/мл.[185] У ряді клінічних досліджень і малих досліджень з проведенням ЧКВ було показано, що анти-Ха активність >0,5 МО/мл асоціюється з низькою частотою ішемічних подій і кровотеч [186,187].

Були опубліковані кілька мета-аналізів, в яких визначали ефективність НМГ та НФГ при ГКС без елевації сегмента ST. Перший охопив 12 досліджень з різними препаратами, в яких було залучено 17157 пацієнтів. Мета-аналіз підтвердив, що у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, які отримували АСК, гепарини мали значну перевагу перед плацебо щодо смерті або ІМ (ВР 0,53; 95 % ДІ 0,38-0,73; $P=0,0001$). Суттєвої переваги НМГ перед НФГ в ефективності та безпечності не спостерігали [172]. Мета-аналіз усіх досліджень з використанням еноксапарину (21946 хворих) також не показав переваг цього НМГ перед НФГ щодо розвитку загальної смерті протягом 30 днів (3,0 % проти 3,0 %, ВР 1,00, 95 % ДІ 0,85-1,17; P = не значущий). Втім виявили значне зменшення комбінованої кінцевої точки смерть/ ІМ при застосуванні еноксапарину порівняно до НФГ (10,1 % проти 11,0 %; ВШ 0,91; 95 % ДІ 0,83 - 0,99). Суттєвої різниці у частоті переливання крові (7,2 % проти 7,5 %, або 1,01; 95% ДІ 0,89 - 1,14) або розвитку великих кровотеч (4,7 % проти 4,5 %, або 1,04 при 95% ДІ 0,83 - 1,30) протягом 7 днів після рандомізації не спостерігалось. Ще один мета-аналіз, що охоплював усі дослідження еноксапарину при ГКС, не тільки при ГКС без елевації сегмента ST, показав аналогічні результати.[188] Нарешті, у ряді невеликих досліджень порівнювали ефективність і безпечність НМГ і НФГ на фоні прийому інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa. В цілому суттєвої різниці щодо безпечності між препаратами не виявили. Жодне з цих досліджень також не продемонструвало різниці в ефективності, окрім дослідження INTERACT, в якому відзначали переваги еноксапарину перед НФГ у хворих, які отримували ептіфібатид [189-191]. Проте жодне з цих досліджень не має достатньої статистичної значущості, щоб зробити конкретні висновки.

Більшість цих досліджень проводили в той час, коли інвазивна стратегія не була широко розповсюдженою, тому результати, що були в них отримані, зараз вважаються дещо застарілими. Єдиним дослідженням, в якому порівнювали еноксапарин і НФГ при використанні сучасних підходів лікування (висока частота ЧКВ, реваскуляризації, імплантації стентів, активна антиагрегантна терапія, яка включає АСК, клопидогрель та інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa) є дослідження SYNERGY [192]. Воно включало 10 027 пацієнтів з високим ризиком, що підлягали ранній інвазивній оцінці і реваскуляризації, 76 % з яких отримували антикоагулянти перед рандомізацією. Суттєвої різниці у кількості

випадків смерті та ІМ у 30-денний термін не спостерігали (еноксапарин проти НФГ –14,0 % проти 14,5 %, ВР 0,96 при 95 % ДІ 0.86-1,06 відповідно ; недостовірно)[193]. Більшу кількість кровотеч спостерігали при застосуванні еноксапарину, із значним збільшенням великих кровотеч за ТІМІ (9,1 % проти 7,6 %; $p = 0,008$), при несуттєвому збільшенні великих кровотеч за класифікацією GUSTO (2,7 % проти 2,2 %; $p = 0,08$), а також гемотрансфузій (17,0 % проти 16,0 %; $p = 0,16$). При ретроспективній оцінці надмірна кількість кровотеч була обумовлена прийомом антикоагулянтів до рандомізації, а також, можливо, частим переходом після рандомізації від одного антикоагулянту до іншого.

Тим не менше, НМГ, насамперед еноксапарин, широко використовується при проведенні ЧКВ, незважаючи на те, що антикоагуляцію не можна легко контролювати. Внутрішньовенне застосування еноксапарину має інший фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль, ніж підшкірне застосування. Під час планових ЧКВ еноксапарин використовується в дозі 1 мг/кг внутрішньовенно. Дози еноксапарину, що використовували у клінічних дослідженнях, були нижчими (0,5 мг/кг внутрішньовенно), і при цьому такого ж піку анти-Ха активності було досягнуто протягом 3 хв. [194]. Внутрішньовенне введення препарату забезпечує швидку і передбачувану антикоагуляцію протягом 2 годин. Нижчі дози також використовували у дослідженні STEEPLE [195]. При дозі еноксапарину 0,5 і 0,75 мг/кг спостерігали нижчу кількість кровотеч порівняно із такою при застосуванні НФГ. Проте дослідження не ставило за мету порівняння ефективності еноксапарину у різних групах.

У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST, що попередньо лікувалися еноксапарином, не рекомендували вводити додаткову дозу еноксапарину під час ЧКВ, якщо його останню дозу було введено менш ніж за 8 годин перед процедурою. Якщо ж остання ін'єкція еноксапарину проводилася більш ніж за 8 годин до операції, рекомендується призначити додатково внутрішньовенно болюсно 0,3 мг/кг еноксапарину. Перехід на інший антикоагулянт під час ЧКВ у таких пацієнтів протипоказаний.

5.3.1.3. Нефракціонований гепарин

НФГ є гетерогенною сумішшю молекул полісахариду, з молекулярною масою 2000-30 000 (в основному 15 000-18 000) Да. Одна третина молекул стандартного НФГ містить пентасакхаридні послідовності, які приєднуються до антитромбіну і підвищують швидкість, з якою антитромбін блокує фактор Ха. Для блокування фактора Іа гепарин має приєднатися до тромбіну і антитромбіну, щоб зв'язати їх. НФГ погано засвоюється при введенні підшкірно, тому його рекомендується вводити внутрішньовенно. Препарат має досить вузьке терапевтичне вікно, що потребує частого контролю АЧТВ (оптимально у межах 50-75 с, що відповідає 1,5–2,5 рази вище верхньої межі норми). При вищих значеннях АЧТВ збільшується ризик кровотеч, при цьому антитромботичний ефект не покращується. При значеннях АЧТВ <50 с антитромботичний ефект є недостатнім. Дозу призначають залежно від маси пацієнта, з початковим болюсом 60-70 МО/кг (максимум 5000 МО) і подальшою початковою інфузією 12-15 МО/кг/год (але не більше 1000 МО/год). У наш час цей режим рекомендують як такий, що найбільш імовірно досягне цільових значень АЧТВ [171]. Антикоагуляційний ефект НФГ швидко втрачається протягом кількох годин після переривання. Протягом перших 24 год. після припинення лікування існує ризик реактивації процесу коагуляції, і тому тимчасово підвищується ризик повторних ішемічних подій, незважаючи на прийом АСК.

На основі узагальненого аналізу 6 досліджень, в яких короткострокове призначення НФГ порівнювали з плацебо або контрольною групою без лікування, було показано зменшення частоти розвитку смерті /ІМ на 33 % на активній терапії (ВР 0,67; 95% ДІ 0,45 - 0,99; $p = 0,04$) [172]. Успіх терапії майже в цілому був забезпечений за рахунок зниження ризику розвитку ІМ. У дослідженнях, що порівнювали комбінацію НФГ і АСК із застосуванням тільки АСК при ГКС без елевачії сегмента ST, спостерігали тенденцію до зниження ішемічних подій на комбінованій терапії, однак при цьому підвищувався ризик кровотеч. Розвиток ішемічних подій після переривання прийому НФГ пояснює, чому така

перевага не зберігається з часом, крім випадків, коли пацієнт пройшов реваскуляризацію перед перериванням НФГ.

У випадку ЧКВ НФГ вводився як внутрішньовенний болюс, або враховуючи активований час згортання (АЧЗ) (АЧЗ у проміжку 250-350 с, або 200-250 с, якщо застосовувалися інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша), або у дозі залежно від маси тіла (зазвичай 70-100 МО/кг чи 50-60 МО/кг у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша)[171]. Через відзначену мінливість у біо доступності, рекомендується дозування з урахуванням АЧЗ, особливо для тривалих процедур, коли може буде потрібна додаткова доза. Продовження гепаринізації після закінчення процедури не рекомендується.

Якщо пацієнт надійшов у лабораторію катетеризації з внутрішньовенною інфузією гепарину, подальший внутрішньовенний болюс НФГ має бути адаптований з урахуванням величини АЧЗ та використання інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша.

5.3.2. Прямі інгібітори тромбіну (бівалірудин)

Впродовж тривалого часу вивчали декілька прямих інгібіторів тромбіну (ПІТ), але тільки бівалірудин отримав дозвіл для застосування під час ЧКВ та у хворих з ГКС. Бівалірудин безпосередньо зв'язується з тромбіном (фактор Па) і блокує перетворення фібриногену у фібрин. Він інактивує як вільний, так і зв'язаний із фібрином, тромбін. Оскільки бівалірудин не зв'язується з білками плазми, його антикоагуляційний ефект більш передбачуваний. Препарат виводиться через нирки. Коагуляційні тести (АЧЗ та аЧТЧ) добре корелюють з концентрацією препарату в плазмі крові, тому ці два тести можуть використовуватися для контролю за антикоагуляційною активністю бівалірудину.

Спочатку бівалірудин вивчали при ЧКВ. У дослідженні REPLACE-2 було показано, що комбінація бівалірудину і інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша не поступається комбінації НФГ і інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша щодо захисту від ішемічних подій під час ЧКВ, але має значно нижчий ризик великих кровотеч (2,4 % проти 4,1 %, $P < 0,001$). Суттєвої різниці розвитку кінцевих точок протягом 1 місяця, 6 місяців та 1 року не спостерігали. Бівалірудин схвалений для використання під час ургентного чи планового ЧКВ в дозі 0,75 мг/кг болюсно з наступною інфузією 1,75 мг/кг/год. У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST бівалірудин рекомендують використовувати у дозі 0,1 мг/кг болюсно, з подальшою інфузією 0,25 мг/кг/год. до проведення ЧКВ.

ASCUTEY було єдиним дослідженням, в якому вивчали бівалірудин саме у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [196]. Це було рандомізоване, відкрите дослідження за участю 13 819 пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST високого ризику, яким було заплановане проведення інвазивної стратегії. Пацієнти були всліпу рандомізовані на три групи: стандартна комбінація НФГ або НМГ з інгібіторами ГП рецепторів Пб/Ша (контрольна гілка) ($n=4603$), бівалірудин та інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша ($n=4604$), тільки бівалірудин ($n=4612$). Введення бівалірудину розпочинали перед ангіографією (внутрішньовенний болюс 0,1 мг/кг та інфузія 0,25 мг/кг/год.), із додатковим болюсом 0,5 мг/кг перед ЧКВ та інфузією 1,75 мг/кг/год. під час процедури. Препарат припиняли вводити після проведення ЧКВ. Суттєвої різниці між застосуванням стандартних комбінацій НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша у порівнянні з комбінацією бівалірудину та ГП рецепторів Пб/Ша за кількістю ішемічних подій (7,3 % проти 7,7% відповідно, ОР 1,07, 95 % ДІ 0,92 - 1,23, $p = 0,39$) та великих кровотеч (5,7% проти 5,3 %, ОР 0,93; 95% ДІ 0,78 - 1,10; $p = 0,38$) протягом 30 днів не спостерігали. Монотерапія бівалірудином не поступалася стандартній комбінації НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів Пб/Ша щодо досягнення комбінованої кінцевої точки ішемії (7,8% проти 7,3%, ВШ 1,08, 95% ДІ 0,93 - 1,24; $p = 0,32$), але із значно меншою частотою великих кровотеч (3,0% проти 5,7%, ВШ 0,53; 95% ДІ 0,43 - 0,65; $P < 0,001$). Таким чином, протягом 30 днів клінічні результати були значно кращими (10,1% проти 11,7%, ВШ 0,86; 95% ДІ 0,77 - 0,94; $P = 0,02$) при застосуванні тільки бівалірудину порівняно із комбінованою терапією [196].

Ефект монотерапії бівалірудином спостерігався у більшості підгруп, за винятком пацієнтів, що не отримали клопідогрель перед ЧКВ. У цих пацієнтів спостерігалася значне

збільшення ішемічних подій (9,1% проти 7,1%, ВР 1,29, 95% ДІ 1.03 - 1.63) порівняно із групою, яка отримувала комбінацію НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa.

Загалом терапія бівалірудином була такою ж ефективною, як і поєднання НФГ/НМГ та інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa, але із значно нижчим ризиком великих кровотеч [197]. У дослідженні ACUTY ефективність цих двох антикоагуляційних стратегій суттєво не відрізнялись як протягом короткого, так і протягом тривалого періоду спостереження [198]. Також було продемонстровано, що перехід з НФГ чи НМГ на бівалірудин під час ЧКВ не приводить до збільшення кількості кровотеч, а навпаки має протекторний ефект щодо цього ускладнення [199].

5.3.3. Антикоагулянти, що клінічно вивчаються

Зараз вивчаються нові антикоагулянти в пацієнтів з ГКС. Застосування більшості з них передбачається більше для вторинної профілактики, ніж для лікування на початковій фазі захворювання. В дослідженні ATLAS ACS 2–TIMI 51 тестували додаткове призначення блокатору Ха фактору згортання крові рівароксабану до ПАТТ після ГКС. В цьому дослідженні рівароксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу не тільки значно зменшував розвиток первинної комбінованої кінцевої точки - серцево-судинна смерть, ІМ, інсульт (9,1% проти 10,7%, $p=0,02$), але й знижував рівень загальної смерті (2,9% проти 4,5%, $p=0,002$). Терапія рівароксабаном призвела також до зниження ризику тромбозу стента майже на третину. Втім, такий позитивний результат супроводжувалася майже трикратним збільшенням кількості великих, не асоційованих з АКШ кровотеч (2,1% проти 0,6%, $p<0,001$) та внутрішньомозкових кровотеч (0,6% проти 0,2% відповідно, $p=0,009$). Більша доза рівароксабану (5 мг двічі на день) не призвела до подібного успіху, але супроводжувалася значним збільшенням кількості кровотеч. У дослідженні не тестували комбінацію рівароксабану та прасугрелю або тікагрелору. Це дослідження показало, що рівароксабан 2,5 мг двічі на день може застосовуватися на фоні аспіріну та клопідогрелю у деяких категорій пацієнтів з малим ризиком кровотеч та великим ризиком повторних ішемічних подій.

Втім, результати ряду інших досліджень не виявили додаткового ефекту від призначення інших пероральних антикоагулянтів - блокаторів Ха (апіксабан, дарексабан) та ІІa (дабігатран) факторів згортання крові на фоні ПАТТ у хворих з ГКС при значному збільшенні кількості кровотеч, тому отримані для рівароксабану дані не є класовим ефектом цих препаратів та потребують подальшого вивчення та підтвердження.

Рекомендації щодо застосування антикоагулянтів

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
Антикоагуляція рекомендована всім пацієнтам додатково до антиагрегантної терапії	I	A	171,172
Антикоагуляція має обиратися з урахуванням ризиків ішемії і кровотечі, а також згідно профілю ефективності-безпеки препарату	I	C	-
Фондапаринукс (2.5 мг підшкірно щоденно) рекомендується як препарат, що має найкращий профіль ефективності-безпеки	I	A	173,175
Якщо початковим антикоагулянтом є фондапаринукс, під час ЧКВ має додаватися одноразовий болюс НФГ (85 МО/кг, з поправкою на АЧЗ, або 60 МО у випадку супутнього використання інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa)	I	B	178
Якщо використання фондапаринуксу неможливе, рекомендується вживати еноксапарин (1 мг/кг двічі на день)	I	B	175,193
Якщо фондапаринукс або еноксапарин недоступні, показаний прийом НФГ з цільовим АЧТЧ 50-70 с, або інші НМГ у конкретних рекомендованих дозах	I	C	-
Бівалірудин рекомендується як альтернатива НФГ і інгібіторам ГП рецепторів ІІb/ІІІa у пацієнтів, яким призначена термінова або рання інвазивна стратегія; зокрема у пацієнтів з	I	B	165,196,197

високим ризиком кровотечі			
У виключно консервативній стратегії, антикоагуляційна терапія має проводитися до виписки з лікарні або до 8 діб	I	A	175, 180-182
У деяких пацієнтів, які отримують терапію аспірином і клопідогрелем та мають низький ризик кровотеч і високий ризик ішемічних подій, можливо призначення ривароксабану в дозі 2,5 мг двічі на день	IIb	B	
Зміна гепаринів (НФГ і НМГ) не рекомендується	III	B	171,183,193

In selected patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered if the patient is at low bleeding risk.

IIb 262

5.3.4. Поєднання антикоагуляційного та антитромбоцитарного лікування

В ранні строки від розвитку ГКС без елевації сегмента ST рекомендований сумісний прийом антикоагулянтної та подвійної антитромбоцитарної терапії (АСК + інгібітори рецепторів P2Y₁₂). Тривалість антикоагулянтної терапії обмежена гострою фазою захворювання, в той час як ПАТТ рекомендують протягом 12 місяців. Значна кількість (6-8 %) пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST має показання до тривалої пероральної антикоагулянтної терапії антагоністами вітаміну К (АВК) у зв'язку з помірним або високим ризиком емболічних ускладнень (фібриляція передсердь, механічні клапани серця, венозна тромбоемболія, внутрішньополосне тромбоутворення). Подвійна терапія (АСК або клопідогрель і АВК) або потрібна терапія (ПАТТ і АВК) асоціюється з 3- або 4-кратним збільшенням ризику великих кровотеч, тому ведення таких пацієнтів є складним завданням. Переривання терапії АВК може спричинити для пацієнта високий ризик тромбоемболічних епізодів. Проведення втручань, таких як ангіографія, ЧКВ або АКШ може бути нелегким або неможливим при повній антикоагуляції АВК, а довгострокове лікування пацієнтів потрібною терапією тісно пов'язане із високим ризиком кровотеч. Використання елютінг-стентів у цій категорії пацієнтів має бути обмеженим і застосовуватися лише при наявності подовженого стенозу, ураженні дрібних судин, цукровому діабеті, тощо, коли очікується значна перевага над непокритими стентами. При проведенні ангіографії рекомендовано використовувати радіальний доступ.

В гострий період захворювання доцільно зупинити терапію АВК і призначити антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію, якщо міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) < 2.0. У середньо- та довгостроковій перспективі, якщо терапія АВК має проводитися у поєднанні із клопідогрелем і/або малими дозами АСК, доцільно ретельно контролювати величину МНВ, із цільовими значеннями у проміжку 2,0-2,5. Потрібна терапія має бути обмежена у часі, залежно від клінічних умов, ризику ішемії або кровотечі (Таблиця 6). Оскільки ~50 % всіх спонтанних кровотеч є шлунково-кишковими рекомендовано використання інгібіторів протонної помпи для захисту шлунку.

В дослідження WOEST було включено 573 пацієнта, яким проводили стентування коронарних артерій на фоні лікування АВК з приводу фібриляції передсердь або протезування клапанів серця. Хворі були рандомізовані на дві групи: перша група отримувала подвійну терапію - клопідогрель та АВК, друга – потрібну - аспірин, клопідогрель та АВК. За результатами дослідження подвійна терапія мала значну перевагу перед потрібною стосовно розвитку кровотеч та ризику загальної смерті хворих протягом 1 року спостереження. Таким чином, відмова від аспірину у такій ситуації дозволяє зменшити ризик кровотеч без збільшення ризику тромботичних подій (ІМ, тромбозу стентів, інсульту). Хоча тільки 27,5% хворих, включених в дослідження, мали ГКС та невелика кількість хворих у дослідженні надає певні обмеження щодо оцінки його результатів, отримані дані можуть бути використані при виборі тактики ведення хворих.

Таблиця 9. Критерії високого ризику у хворих з показаннями до інвазивного ведення

Первинні
Відповідне підвищення рівня тропоніну ^a
Динамічні зміни сегмента ST, або зубця Т (симптоматичні)

Вторинні

Цукровий діабет
Ниркова недостатність (ШКФ <60 мл/хв./1,73 м³)
Зменшена функція ЛШ (фракція викиду <40%)
Рання постінфарктна стенокардія
Недавнє ЧКВ
Попереднє АКШ
Помірні або високі оцінки ризику за GRACE

^a Підвищення/падіння тропоніну відповідає точності тесту (див. розділ 3.2.3)

5.4. Коронарна реваскуляризація

Проведення реваскуляризації у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST позитивно впливає на симптоматику захворювання, скорочує термін перебування у лікарні та покращує прогноз. Необхідність, оптимальний час та метод (ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання або АКШ – аортокоронарне шунтування) проведення реваскуляризації міокарда залежить від багатьох чинників, зокрема від стану хворого, наявності додаткових ризиків, супутніх захворювань, а також ступеня і важкості пошкоджень, виявлених при коронарній ангіографії.

Стратифікація ризику повинна проводитися якомога раніше для швидкого визначення хворих високого ризику та скорочення затримки з проведенням раннього інвазивного втручання. Однак пацієнти без підйому сегмента ST являють собою гетерогенну популяцію: від пацієнтів з низьким ризиком, для яких ефективним є консервативне лікування, до пацієнтів з високим ризиком смерті і серцево-судинних ускладнень, яким потрібно швидко провести ангіографію та реваскуляризацію. Таким чином, оцінка ризику має вирішальне значення для вибору оптимальної стратегії лікування. Аналіз ризику може бути виконаний за допомогою загальноприйнятих критеріїв та/або за допомогою шкал оцінки ризику, зокрема шкали GRACE (див. Розділ 4.4).²⁰⁵

5.4.1. Порівняння інвазивного та консервативного підходів

У багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) і мета-аналізах порівнювались ефективність і безпечність рутинного інвазивного, консервативного та вибіркового інвазивного підходів щодо впливу на короткостроковий та/або довгостроковий прогноз. Переваги реваскуляризації важко визначити у зв'язку з великою кількістю хворих (від 28 до 58% в залежності від дослідження), які під час проведення дослідження переходять з консервативної групи до інвазивної та навпаки. В цілому, перевага реваскуляризації тим більше, чим більша різниця в проведенні реваскуляризаційних процедур між інвазивною та консервативною групами.

В мета-аналізі семи РКД рутинна ангіографія з реваскуляризацією на основі селективної інвазивної стратегії призводила до суттєвого зниження смерті та інфаркту міокарда (тенденцією до зменшення смерті і значне зниженням інфаркту міокарда) у порівнянні з рутинною інвазивною стратегією.²⁰⁶ Найбільш суттєве збільшення ризику смерті та ІМ при рутинній інвазивній стратегії відмічено в ранній термін після реваскуляризації. Втім, чотири з семи досліджень не були сучасними з огляду на критично недостатній рівень використання стентів та інгібіторів ГП рецепторів ІІб/ІІІа. Інший мета-аналіз з більш сучасним додатковим лікуванням, показав значне зниження ризику смерті від будь-яких причин та нефатальних ІМ при ранній інвазії порівняно з консервативним лікуванням протягом 2 років спостереження, без підвищення смерті та інфарктів міокарда протягом першого місяця після реваскуляризації.²⁰⁷ Раніше проведений мета-аналіз восьми РКД показав значне зниження смерті, ІМ або повторної госпіталізації з приводу ГКС протягом 1 року при ранній інвазивній стратегії.²⁰⁸ Втім, позитивний результат було досягнуто в основному за рахунок поліпшення результатів у пацієнтів з позитивним тестом на біомаркери (група високого ризику). Жінки з негативним тестом на біомаркери мали

тенденцію до високої кількості серцево-судинних ускладнень при виборі ранньої інвазивної стратегії, тому слід уникати застосування цього підходу у тропонін-негативних жінок. Останній мета-аналіз, що охоплював результати досліджень FRISC-2, ICTUS та RITA-3 в яких порівнювали рутинну (у всіх хворих) інвазивну стратегію з селективною, показав зниження показників смерті і нефатального ІМ протягом 5 років спостереження в групі рутинної інвазії, з найбільш вираженою різницею у пацієнтів високого ризику.²⁰⁹ Відзначали абсолютне зменшення ризику смерті від серцево-судинних захворювань або ІМ на 2.0-3.8% в групах з низьким та середнім ризиком та на 11,1 % - у пацієнтів з групи високого ризику. Ці результати підтверджують користь рутинної інвазивної стратегії, але підкреслюють велике значення оцінки ризику в процесі прийняття рішень.

Підгрупи пацієнтів з високим ризиком, що отримують користь від раннього інвазивного лікування (хворі на цукровий діабет, люди похилого віку, пацієнти з нирковою недостатністю), розглядаються у відповідних розділах.

5.4.2. Терміни проведення ангіографії та реваскуляризації.

Пацієнти з групи дуже високого ризику (з рефрактерною стенокардією, тяжкою серцевою недостатністю, небезпечними для життя шлуночковими аритміями та/або гемодинамічною нестабільністю) мають якомога швидше (<2 годин) отримати інвазивне лікування, незалежно від ЕКГ картини та результатів тесту на біомаркери.

Порівняння дуже ранньої (0,5-14 год.) та відстроченої (21-86 г од) інвазивної стратегії проводилось у п'ятих РКД, з яких тільки дослідження TIMACS було достатнього розміру (див. рекомендації ESC реваскуляризації¹⁴⁸). У мета-аналізі досліджень ABOARD²¹⁰ ELISA²¹¹, ISAR-COOL¹⁷⁰ та TIMACS²¹² тактика ранньої катетеризації з коронарним втручанням в перший день госпіталізації виявила себе безпечною та супроводжувалася зменшенням ризику повторної ішемії (-41%) та терміну перебування в стаціонарі (-28%).²¹³ Тільки у невеликому дослідженні (OPTIMA) було показано збільшення перипроцедурних ІМ у хворих з невідкладною (30 хв.) порівняно з відстроченою (25 год.) інвазивною стратегією.²¹⁴ На відміну, у дослідженні ABOARD не підтвердилася різниця щодо більшого ризику ІМ при проведенні негайного втручання (1,2 год.) у порівнянні з відкладенням процедури на наступний робочий день (в середньому 21 год.).²¹⁰

Оптимальний термін для інвазивного підходу може змінюватися в залежності від групи ризику. Існує чимало доказів користі інвазивного лікування протягом перших 24 годин у пацієнтів з високим ризиком ускладнень. У дослідженні TIMACS відзначили значне зниження (на 38 %) смерті, ІМ, інсульту через 6 місяців у пацієнтів цієї групи (оцінка за шкалою GRACE > 140) при виборі ранньої стратегії (≤ 24 год.) у порівнянні із затримкою (≥ 36 год.) з проведенням інвазивного втручання. Істотної різниці в результатах лікування в залежності від терміну проведення інвазивного втручання не спостерігали у пацієнтів з низьким та середнім ризиком (GRACE ≤ 140).²¹² За даними дослідження ACUTY, затримка з проведенням ЧКВ > 24 год. була незалежним предиктором смерті протягом 30 днів та 1 року спостереження.²¹⁵

Оптимальна фармакотерапія відіграє важливу роль в інвазивній стратегії, але проведення терапії не повинно затримувати ангіографію та втручання.¹⁵¹ Навмисна затримка в проведенні інвазії для стабілізації, в тому числі з використанням інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa (стратегія "охолодження") не приносить користі.^{151, 170}

Таким чином, при визначенні термінів ангіографії та реваскуляризації потрібно враховувати групу ризику пацієнтів. Пацієнти з дуже високим ризиком (як визначено вище) мають бути направлені на термінову коронарографію (2 год.). У пацієнтів з високим ризиком (>140 балів за шкалою GRACE або принаймні один з первинних (табл.9) критеріїв ризику) рання інвазивна стратегія протягом перших 24 годин є найбільш оптимальною. У цей термін пацієнти, які надійшли до лікарні з відсутністю установки для катетеризації, повинні транспортуватися до катетеризаційних центрів. У групі більш низького ризику (<140 балів за шкалою GRACE, але принаймні з одним критерієм ризику з табл. 9), проведення інвазивного втручання можна відкласти, але необхідно провести протягом

перебування в лікарні, бажано у межах 72 годин від госпіталізації. У пацієнтів з низьким ризиком (без повторення симптомів) потрібно провести неінвазивну оцінку ішемії (стрес-тест) до виписки з лікарні. Коронарну ангіографію слід виконати у разі позитивного результату тесту.

5.4.3. Черезшкірне коронарне втручання порівняно з аортокоронарним шунтуванням

У пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST ще не проводилися специфічні рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювалися б ЧКВ та АКШ. У всіх дослідженнях, що порівнювали ранню чи пізню інвазивну стратегію, або інвазивну і медикаментозну стратегії, рішення проводити АКШ чи ЧКВ залишалося на розсуд медичного працівника.

У пацієнтів з ГКС після стабілізації стану вибір методики реваскуляризації може проводитися так само, як і при стабільній ІХС [148]. Приблизно у третини пацієнтів при ангіографії виявляють ураження однієї судини, що дозволяє у більшості випадків провести ЧКВ. Багатосудинні ураження виявляються приблизно у половини хворих [181,182]. У цьому випадку рішення більш складне - можливе проведення ЧКВ тільки інфаркт-залежної судини, багатосудинне ЧКВ, АКШ, або комбінована (гібридна) реваскуляризація. При виборі стратегії реваскуляризації потрібно враховувати клінічний стан пацієнта, вираженість та розповсюдженість коронарного атеросклерозу, характеристики уражень.

У більшості пацієнтів із багатосудинним ураженням методикою вибору є ЧКВ на інфаркт-залежній судині. Порівняння стратегії багатосудинного стентування зі стентуванням тільки інфаркт-залежної коронарної артерії у рандомізованих клінічних дослідженнях не вивчали. Проте таке порівняння було проведене на великій базі даних, що охоплювала 105 866 пацієнтів з ГКС без елевачії ST [216]. При багатосудинному ЧКВ значно рідше вдавалось досягти успішного результату, втім за частотою госпітальних ускладнень та летальності обидві стратегії суттєво не відрізнялися. Довгострокові результати не повідомлялися.

У пацієнтів із багатосудинним ураженням АКШ порівнювали із ЧКВ за результатами дослідження ASCUTY [217]. Проведення ЧКВ асоціювалося з нижчою частотою розвитку інсульту, ІМ, кровотеч, ниркових уражень, втім значно вищою кількістю незапланованих реваскуляризацій через 1 місяць і 1 рік. Обидва підходи характеризувалися однаковим ризиком смерті як протягом 1 місяця, так і протягом 1 року. Була відмічена тенденція до збільшення основних несприятливих серцевих подій протягом 1 року при проведенні ЧКВ (25 % при ЧКВ порівняно з 19,5 % при АКШ, $P=0,05$). Ці результати узгоджуються з результатами дослідження SYNTAX, в яке було включено 28,5 % пацієнтів ГКС [218].

ЧКВ інфаркт-залежної артерії за клінічними або ангіографічними показаннями може бути проведено відразу після ангіографії. Подальша тактика реваскуляризації при багатосудинному ураженні потребує обговорення. Протоколи, основані на визначенні складності ураження за шкалою SYNTAX та клінічному стані хворого, повинні бути розроблені у кожному закладі та використовуватися при виборі оптимального методу подальшої реваскуляризації (ЧКВ або АКШ).

5.4.4. Операція аорто-коронарного шунтування.

Операцію АКШ проводять приблизно у 10% хворих з ГКС без елевачії сегмента ST [220]. В той час, як переваги ЧКВ у пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST пов'язані із його раннім проведенням, ефективність АКШ більша, якщо пацієнти можуть бути прооперовані після декількох днів медикаментозної стабілізації. Оскільки не проводилося рандомізованих досліджень, які б порівнювали ранню і відкладену стратегії проведення АКШ, у пацієнтів з багатосудинним ураженням, яким провели ЧКВ на інфаркт-залежній артерії, загальноприйнятим вважається відстрочення АКШ на 46–72 години. Аналіз великої бази даних пацієнтів з ГКС продемонстрував, що проведення раннього АКШ, навіть у пацієнтів із високим ризиком, було пов'язане із низькою госпітальною летальністю [221]. У реєстрах CRUSADE та ACTION– GWTG не було виявлено відмінностей у результатах оперативних втручань, які проводились в ранній (≤ 48 год.) чи пізній період (> 48 год.), хоча

у пацієнтів з високим ризиком АКШ відтерміновували частіше. [222]. Тому у пацієнтів, що були відібрані для АКШ, початок операції потрібно підбирати індивідуально, залежно від симптомів, гемодинамічного стану, анатомії коронарних судин, розвитку ішемії при навантаженні та коронарного резерву. Активна ішемія, повторні епізоди ішемії у спокої, шлуночкові аритмії та гемодинамічна нестабільність є показаннями для негайного проведення АКШ. Операцію необхідно проводити до виписки з лікарні у пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії або з ураженням трьох судин, в тому числі проксимальних відділів передньої низхідної артерії. Під час прийняття такого рішення важливо врахувати ризик кровотеч у пацієнтів, особливо з огляду на попередню агресивну антитромботичну терапію [142, 223, 224]. Тим не менше попереднє лікування з потрійним або подвійним режимом антитромбоцитарної терапії необхідно розглядати лише як відносно протипоказання до ранньої операції, воно потребує спеціальних хірургічних заходів з метою мінімізації кровотеч.

Рекомендації щодо інвазивної оцінки і реваскуляризації

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Інвазивна стратегія (протягом 72 год.) показана пацієнтам із: - наявністю хоча б одного з критеріїв високого ризику (табл. 9); - повторні симптоми ішемії	I	A	148
Термінова коронарна ангиографія (<2 год.) рекомендована пацієнтам з дуже високим ризиком (рефрактерна стенокардія, гостра серцева недостатність, загрозливі шлуночкові аритмії, гемодинамічна нестабільність)	I	C	148,209
Рання інвазивна стратегія (<24 год.) рекомендується пацієнтам з оцінкою за GRACE >140 балів та наявністю хоча б одного з первинних критеріїв високого ризику	I	A	212,215
Проведення стрес тестів для виявлення ішемії рекомендується для пацієнтів із низьким ризиком без повторних симптомів перед рішенням щодо інвазивної оцінки	I	A	54,55,148
Стратегія реваскуляризації (ЧКВ інфаркт-залежної артерії/багато судинне ЧКВ/АКШ) має враховувати клінічний стан, вираженість та розповсюдженість коронарного атеросклерозу, характеристику уражень (оцінка за SYNTAX) і проводитись згідно з місцевим протоколом	I	C	-
Оскільки використання елютінг-стентів при ГКС є безпечним, їх імплантація показана на індивідуальній основі з урахуванням базових характеристик, коронарної анатомії і ризику кровотечі	I	A	225,226
ЧКВ незначних уражень не рекомендується	III	C	-
Звичайна інвазивна оцінка пацієнтів із низьким ризиком не рекомендується	III	A	148,208

5.4.5. Техніка черезшкірного коронарного втручання

Результати ЧКВ при ГКС без елевації сегмента ST суттєво покращилися при використанні внутрішньокоронарного стентування і сучасної антитромботичної терапії. Імплантація стента при ЧКВ дозволяє зменшити ризик раптового перекриття артерії та рестенозу. Безпечність та ефективність елютінг-стентів у пацієнтів ГКС без елевації сегмента ST не вивчалися, хоча ці хворі становили до 50 % всіх пацієнтів, яких включали в дослідження з ЧКВ. Через активацію тромбоцитів і запальну природу ГКС результати імплантації елютінг-стента за таких умов можуть відрізнятися від результатів у пацієнтів у стабільному стані. Проте у дослідженні HORIZONS AMI у пацієнтів з ІМ та елевацією сегмента ST при імплантації елютінг-стентів не виявили будь-яких проблем щодо їх безпечності та у порівнянні з непокритими стентами спостерігали зниження кількості рестенозів і позапланової реваскуляризації на фоні їх використання [225]. Через брак

рандомізованих досліджень при ГКС без елевації сегмента ST вибір простого металевого стента і елютинг-стента потрібно здійснювати на основі індивідуальних оцінок переваг/ризиків [226]. ПАТТ необхідно проводити протягом 12 місяців незалежно від типу стента. У пацієнтів із показаннями до проведення довгострокової антикоагуляції з метою скорочення терміну потрібної терапії переваги надаються імплантація простого металевого стента звичайній балонній ангіопластиці або АКШ. Можливе використання аспіраційної тромбектомії у пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST, проте її користь не оцінювали у рандомізованих дослідженнях [227]. Досі залишається не визначеним питання щодо втручання на незначних стенозах з ознаками нестабільності, тому проведення ЧКВ таких уражень не рекомендоване.

5.5. Спеціальні умови та групи населення

5.5.1. Особи похилого віку

Термін «похилий вік» використовують довільно, для описання груп різного віку. Хоча традиційною межею було 65 років, при старінні населення більш доцільним буде ввести межу 75, або навіть 80 років. Окрім біологічного віку, також мають братися до уваги супутні захворювання і пов'язані з ними такі умови, як слабкість, когнітивні і функціональні розлади, фізична залежність. У європейському реєстрі ГКС без елевації сегмента ST 27-34 % пацієнтів – це особи віком понад 75 років [228, 229]. Втім пацієнти похилого віку (понад 75 років) як правило складають не більше 20 % всіх пацієнтів у недавніх дослідженнях з ГКС без елевації сегмента ST. Навіть коли пацієнтів похилого віку включають у дослідження, як правило, вони мають значно менше супутніх захворювань, ніж ті, що зустрічаються у щоденній практиці [230]. Тому застосування результатів клінічних досліджень до пацієнтів похилого віку у щоденній клінічній практиці може бути сумнівною.

Діагностика і стратифікація ризику для осіб похилого віку

Клінічні прояви ГКС без елевації сегмента ST у пацієнтів похилого віку часто атипові, і у більшості випадків менш виражені [15]. Серед осіб похилого віку з атиповими скаргами основним симптомом є задишка, в той час як непритомність, нездужання, сплутаність свідомості зустрічаються рідше. Результати ЕКГ менш ймовірно будуть показувати значне відхилення сегмента ST. Особи похилого віку частіше потрапляють до лікарні із ГКС без елевації сегмента ST, ніж із ІМ з елевацією сегмента ST.

Вік – один з найбільш важливих предикторів ризику при ГКС без елевації сегмента ST [50]. Пацієнти віком понад 75 років мають щонайменше удвічі вищий показник летальності. Поширеність ускладнень, пов'язаних із ГКС, таких як серцева недостатність, кровотеча, інсульт, ниркова недостатність та інфекції, помітно збільшується з віком.

Лікування

Особи похилого віку мають більший ризик побічних ефектів від медикаментозного лікування. Це особливо стосується ризику кровотеч при антиагрегантній та антикоагулянтній терапії, а також гіпотензії, брадикардії та ниркової недостатності. Пацієнтам похилого віку частіше призначають надмірну дозу антитромботичних препаратів, не враховуючи функцію нирок [231].

Ризик тяжкої кровотечі, пов'язаний із прийомом НФГ, еноксапарину, інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІа та інгібіторів рецепторів P2Y₁₂, значно збільшується в осіб похилого віку. У дослідженні SYNERGY результати лікування у групах НФГ і еноксапарину у хворих віком понад 75 років не відрізнялися. Однак кількість великих за TIMI та тяжких за GUSTO кровотеч була значно вищою у групі еноксапарину. Як наслідок, у хворих похилого віку еноксапарин має використовуватися обережно, і його доза має призначатися, з огляду на ниркову функцію. Для пацієнтів віком понад 75 років доза має бути зменшеною до 1 мг/кг один раз на день, при цьому потрібно стежити за анти-Ха активністю [232]. Значно нижчий ризик кровотеч спостерігали у пацієнтів віком понад 65 років при лікуванні фондапаринуксом (при співставленні з еноксапарином) у дослідженні OASIS-5 [175].

У пацієнтів похилого віку набагато рідше проводять інвазивні втручання після ГКС без елевації сегмента ST. Проте, з огляду на деякі дослідження, існує припущення, що

користь від інвазивної стратегії спостерігали переважно у пацієнтів віком понад 65 років [233, 234]. В аналізі підгруп дослідження TACTICS-TIMI 18 пацієнти віком понад 75 років з ГКС без елевації сегмента ST отримували найбільшу користь від інвазивної стратегії за рахунок збільшення ризику великих кровотеч і потреби у переливанні крові [235]. Такий висновок був підтверджений недавніми мета-аналізами [209].

Ведення пацієнта похилого віку полягає у визначенні ризику ішемії та кровотечі, оцінці супутніх захворювань, якості життя, бажань пацієнта та можливих ризику і користі від проведення реваскуляризації.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів похилого віку

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Через більш часті нетипові прояви пацієнти похилого віку (>75 років) мають обстежуватися щодо розвитку гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST більш ретельно	I	C	15,230
Призначення лікування пацієнтів похилого віку (>75 років) має враховувати очікувану тривалість життя, супутні захворювання, якість життя, побажання пацієнтів	I	C	230
Вибір і дозування антитромботичних препаратів має бути обмеженим, для уникнення появи побічних ефектів	I	C	230
Пацієнти похилого віку повинні розглядатися на предмет ранньої інвазивної стратегії з варіантом можливої реваскуляризації, після ретельного зважування ризику і користі	IIa	B	233-235

5.5.2. Гендерні питання

Жінки з діагнозом ГКС без елевації сегмента ST, як правило, старші за чоловіків і частіше мають діабет, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність та інші супутні захворювання [228-238]. Більш поширені атипові прояви, в тому числі задишка, а також симптоми серцевої недостатності [228, 239]. Незважаючи на різницю у початковому ризику, чоловіки і жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають однаковий прогноз, крім пацієнтів похилого віку, коли жінки мають кращий прогноз, ніж чоловіки. Частково це можна пояснити більшим поширенням необструктивної ІХС у жінок, що виявили при проведенні ангіографічних досліджень. [238] З іншого боку, жінки із ГКС без елевації сегмента ST мають вищий ризик кровотеч, ніж чоловіки.

Лікування

Хоча для більшості лікарських засобів не описано залежності ефекту від статі, доказані підходи до лікування, у тому числі інвазивні діагностичні процедури і коронарна реваскуляризація використовуються у жінок рідше ніж у чоловіків. [236, 237, 240].

Опубліковано суперечливі результати щодо впливу статі пацієнта на результат інвазивної стратегії при ГКС без елевації сегмента ST. У той час, як обсерваційні дослідження виявили кращі довгострокові результати у жінок, що підлягали ранній інвазивній стратегії, мета-аналіз не виявив переваг від інвазивних стратегій обмежена у жінок протягом 1 року спостереження [241]. Більше того, рандомізовані дослідження [233, 242] виявили вищу частоту смерті та не фатального ІМ у жінок із ГКС без елевації сегмента ST, що підлягали ранній інвазивній стратегії. У дослідженні FRISC-2 протягом 5 років спостереження, було показано значне зменшення випадків смерті та ІМ при ранній інвазивній стратегії у чоловіків, але не у жінок [234].

Кокранівський мета-аналіз виявив, що жінки мають переваги від раннього інвазивного підходу щодо розвитку смерті або ІМ (ВР 0,73, 95% ДІ 0,59 – 0,91) порівняно із консервативною стратегією, але із збільшенням ризику несприятливих подій у ранній період після реваскуляризації. [243]. На основі декількох досліджень висловлено припущення, що рання інвазивна стратегія має переваги лише у жінок із високим ризиком, наприклад підвищеним рівнем тропоніну [244] або ураженням декількох судин. У групі з 35128

пацієнтів з ангіографічними даними, отриманими з об'єднаного аналізу 11 досліджень смертність жінок протягом 30 днів несуттєво відрізнялася від такої у чоловіків, незалежно від типу ГКС. Різниця у 30-денній смертності у групах різної статі значно зменшилася після введення поправки на базові характеристики, результати ангіографії та обрану стратегію лікування [246].

Таким чином, рання інвазивна стратегія має розглядатися для жінок на тих самих принципах, що й для чоловіків – на основі оцінки ризику ішемії та кровотечі з урахуванням клінічних та ЕКГ даних, аналізу біомаркерів, супутніх захворювань і з використанням шкал ризику (див. розділ 4).

Рекомендації щодо статі

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Пацієнти обох статей мають оцінюватися і лікуватися однаковим чином	I	B	046

5.5.3. Цукровий діабет

Приблизно 20–30 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST мають цукровий діабет, щонайменше стільки ж мають недиагностований діабет або порушений обмін глюкози [247]. У Euro Heart Survey цукровий діабет (у тому числі вперше виявлений) мали 37 % пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST [248]. Пацієнти із діабетом старші за віком, здебільшого жіночої статі, мають більше супутніх захворювань, таких як гіпертензія і ниркова недостатність, частіше надходять з атиповими симптомами та більш схильні до розвитку ускладнень, особливо серцевої недостатності і кровотеч [248].

Цукровий діабет – незалежний предиктор смерті у пацієнтів із ГКС. Пацієнти з діабетом мають вдвічі більший ризик смерті [249, 250]. До того ж пацієнти із порушеною толерантністю до глюкози мають гірші прогнози, ніж пацієнти з нормальним метаболізмом, але кращі, ніж пацієнти із діагностованим діабетом.

Наявність гіперглікемії при надходженні в стаціонар або впродовж госпітального періоду є сильним незалежним маркером несприятливого прогнозу незалежно від того, чи є пацієнт діабетиком, і навіть може бути більш сильним маркером ризику, ніж діагностований діабет [251].

Лікування

Дані реєстрів свідчать, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і супутнім цукровим діабетом гірше лікуються порівняно із пацієнтами без діабету. В європейських реєстрах пацієнтам із діабетом рідше призначали реваскуляризацію, тієнопіридини, або інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa, ніж хворим без діабету, що мало значний вплив на лікарняну летальність та результати тривалого спостереження (5,9 % проти 3,2 % протягом 1 місяця, і 15,2 % проти 7,6 % протягом 1 року). [248, 250].

Хворі з цукровим діабетом – це пацієнти із високим ризиком, і тому потребують агресивного фармакологічного та інвазивного лікування. Крім того, комплексний підхід до вторинної профілактики має включати фармакологічну терапію і зміни у способі життя [252].

Відомості про контроль глікемії при гострому ІМ не є остаточними [251]. У пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST жорсткий контроль глікемії, із застосуванням інсуліну внутрішньовенно, у DIGAMI зменшував ризик смерті протягом 1 року на 30 %, але ці результати не мали підтвердження у DIGAMI-2. Дослідження останніх років навпаки показали збільшення несприятливих серцево-судинних подій при жорсткому контролі глікемії у стабільних пацієнтів із діабетом, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії, що пов'язано із епізодами гіпоглікемії [253]. На сьогодні метою лікування має бути уникнення тяжкої гіперглікемії [концентрація глюкози > 10–11 ммоль/л (>180–200 мг/дл)] та також гіпоглікемії [<5 ммоль/л (<90 мг/дл)]. Доказів того, що глюкозо-інсуліно-калієва суміш покращує результати лікування немає і, навпаки, вона може бути шкідливою [254].

Реваскуляризація у хворих на цукровий діабет може викликати особливі проблеми. Коронарний атеросклероз у цієї категорії хворих, як правило, дифузний та розповсюджений, а кількість рестенозів та оклюзій після ЧКВ і АКШ значно вищі, ніж в загальній групі

хворих. Втім, ранній інвазивний підхід є більш ефективним у хворих з цукровим діабетом, ніж для тих, хто не хворіє на діабет [255].

В загальній популяції хворих на цукровий діабет з багатосудинним ураженням АКШ має переваги перед ЧКВ. У мета-аналізі, що охоплював 7812 пацієнтів з 10 рандомізованих досліджень, АКШ було пов'язане із значно нижчим ризиком смерті протягом 5,9 років у хворих на цукровий діабет, ніж ЧКВ [256]. У дослідженні BARI-2D хворі на цукровий діабет із стабільною стенокардією були рандомізовані на дві групи: інтенсивної медичної терапії, або інтенсивної медичної терапії і реваскуляризації шляхом АКШ або ЧКВ (вибір лікаря). Протягом 5 років спостереження ризик смерті від будь-якої причини був значно нижчим у групі АКШ порівняно із групою медичної терапії (21,1 % проти 29,2 %; $P<0,010$), так само як і кількість серцевих смертей або ІМ (15,8 % проти 21,9 %, $P<0,03$) та ІМ (10 % проти 17,6 %; $P<0,003$). Значної різниці в результатах інтенсивної медикаментозної терапії та інтенсивної медикаментозної терапії плюс ЧКВ не спостерігали [257, 258]. У дослідженні SYNTAX, в якому порівнювали АКШ і ЧКВ із встановленням елютінг-стента у пацієнтів з ураженням ствола ЛКА або багатосудинним ураженням, частота розвитку несприятливих серцевих і мозкових подій протягом 1 року спостереження серед пацієнтів з діабетом була вдвічі більшою при проведенні ЧКВ, в основному за рахунок повторної реваскуляризації [259]. Однак суттєвої різниці у кількості випадків смерті або ІМ не було. У Нью-Йоркському реєстрі у пацієнтів із діабетом також була виявлена тенденція до покращення результатів при проведенні АКШ порівняно з ЧКВ із застосуванням елютінг-стентів (ВР для смертності або ІМ протягом 18 місяців; 0,84; 95 % ДІ 0,69 - 1,01) [260].

Усі ці дослідження свідчать, що у хворих на цукровий діабет АКШ демонструє кращий результат порівняно з ЧКВ. Тим не менше, треба зазначити, що у ці дослідження включали переважно стабільних хворих, і не зовсім зрозуміло, чи можуть ці дані бути узагальнені для пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST.

Що стосується вибору стента, в мета-аналізі елютінг-стенти виявилися принаймні настільки ж безпечним, що і прості металеві стенти, якщо ПАТТ триватиме більше 6 місяців (у хворих з ГКС без елевації ST рекомендована протягом щонайменше 12 місяців) [261]. Частота проведення повторної реваскуляризації була значно нижчою при використанні елютінг-стента порівняно із простим металевим стентом (ВР 0,29 елютінг-сиролімус-стент; 0,38 елютінг-паклітаксел-стент). Можна припустити, що ситуація у хворих з ГКС і супутнім цукровим діабетом схожа. При проведенні АКШ спостереження свідчать, що артеріальні шунти дозволяють отримати кращих результатів, аніж венозні.

Антитромботична терапія у пацієнтів з цукровим діабетом при розвитку ГКС повинна проводитись за загальними принципами. Хоча у більш ранніх мета-аналізах при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa (без супутнього прийому тієнопіридинів) було відмічено більш сприятливий вплив на результати лікування у пацієнтів з діабетом [264], у більш пізньому дослідженні EARLY-ACS рутинне призначення до проведення ангіографії (upstream) препаратів цієї групи у хворих з супутнім цукровим діабетом не виявило додаткових переваг [151].

Запобігання контраст-індукованій нефропатії особливо важливо у хворих на цукровий діабет, яким потрібно здійснити ангіографію та/або ЧКВ (див. 5.5.4). Ниркова функція повинна бути під пильним контролем після введення контрасту.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Всі пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST мають бути досліджені на діабет. Рівень глюкози в крові треба моніторувати у всіх пацієнтів з виявленим діабетом або гіперглікемією.	I	C	-
При корекції рівня глюкози крові потрібно утримувати рівень глікемії у межах < 10-11 ммоль/л (<180-200 мг/дл) та >5 ммоль/л (>90 мг/дл)	I	B	251.253
Показання до антитромботичного лікування такі самі, як і у	I	C	-

пацієнтів без цукрового діабету			
Ретельне спостереження за функцією нирок повинно проводитися після введення контрасту	I	C	-
Рекомендується рання інвазивна стратегія	I	A	233.255
Для зменшення кількості реваскуляризацій рекомендуються застосовувати елютінг-стенти	I	A	148.261
У пацієнтів з діабетом і ураженням стовбура ЛКА і/або багатосудинним ураженням перевага має надаватися АКШ	I	B	259

5.5.4. Хронічні захворювання нирок

Ниркову дисфункцію виявляють у 30–40 % пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [266, 267]. Функцію нирок визначають шляхом оцінки швидкості клубочкової фільтрації за формулою MDRD, що включає у розрахунки такі фактори, як раса і стать. Її потрібно розраховувати для всіх осіб з наявністю або підвищеним ризиком хронічного захворювання нирок (ХЗН). Проте у щоденній клінічній практиці також може використовуватися КК, розрахований за формулами Кокрофта – Голта.

У пацієнтів з ХЗН набагато частіше відзначають серцеву недостатність та відсутність типового болю у грудях [268]. Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН часто не дотримують рекомендоване лікування, хоча таке поєднання характеризується дуже несприятливим прогнозом [266, 268] і є незалежним предиктором коротко- і довгострокового ризику смерті і великих кровотеч [267].

Таблиця 10. Рекомендації щодо використання антитромботичних препаратів при ХЗН

Препарат	Рекомендація
Клопідогрель	Інформація для пацієнтів із нирковою дисфункцією відсутня
Прасугрель	Корекція дози не потрібна, в тому числі і для пацієнтів з вираженою дисфункцією
Тікагрелор	Зменшення дози не потрібне. Інформація для пацієнтів із діалізом відсутня
Еноксапарин	У випадку тяжкої ниркової дисфункції (КК<30 мл/хв) необхідне зменшення дози до 1 мг/кг один раз на день. Монітування анти Ха- активності.
Фондапаринукс	Протипоказано при тяжкій нирковій дисфункції (КК<20 мл/хв). Препарат вибору для пацієнтів із помірно знижено функцією нирок (КК 30-60 мл/хв)
Бівалірудин	Пацієнти із помірним порушенням функції нирок (КК 30-59 мл/хв) мають отримувати інфузію 1.75 мг/кг/год. Якщо КК <30 мл/хв, швидкість інфузії має зменшитись до 1 мг/кг/год. Зменшення дози болюсу не потрібне. Якщо пацієнт перебуває на гемодіалізі, швидкість інфузії має бути зменшена до 0.25 мг/кг/год
Абсиксимаб	Особливих рекомендацій щодо використання абсиксимабу або корекції його дози при нирковій недостатності немає. Необхідна ретельна оцінка ризику кровотечі перед використанням препарату у випадку ниркової недостатності
Ептифібатид	Швидкість інфузії має бути зменшена до 1 мкг/кг/хв для пацієнтів із КК<50 мл/хв. Доза болюсу 180 мкг/кг залишається без змін. Ептифібатид протипоказаний пацієнтам із КК<30 мл/хв.
Тирофібан	Для пацієнтів із нирковою недостатністю необхідна адаптація дози. Якщо КК <30 мл/хв. - перехід на 50% дози болюсу та стандартної швидкості інфузії

Лікування.

Незважаючи на той факт, що пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST та ХЗН представлені у клінічних дослідженнях не репрезентативно, лікування таких пацієнтів не

повинно суттєво відрізнятися від терапії у пацієнтів без ниркової дисфункції. Проте необхідно з обережністю призначати антиагрегантну терапію у зв'язку з більшим ризиком кровотеч [168, 269,270]. Дані реєстрів свідчать, що пацієнти із ХЗН часто отримують антикоагулянти та інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa у дуже високих дозах і тому більш схильні до кровотеч. Препарати, що виводяться виключно або переважно нирковим шляхом, у пацієнтів із ХЗН мають застосовуватися у низьких дозах, або не використовуватися зовсім. Це стосується таких препаратів, як еноксапарин, фондапаринукс, бівалірудин, низькомолекулярні інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa (Таблиця 10). У випадку тяжкого захворювання нирок, якщо фондапаринукс і еноксапарин протипоказані, потрібно використовувати НФГ. Проте у реєстрі GRACE застосування НФГ не запобігало виникненню кровотеч, а збільшення ризику розвитку кровотеч відповідало ступеню ниркової дисфункції [269]. Переваги НФГ над іншими антикоагулянтами при ХЗН полягають у тому, що за антикоагуляційною активністю можна легко спостерігати за допомогою аЧТЧ, а дія НФГ може бути легко нейтралізована у випадку кровотечі. Фондапаринукс характеризувався більш безпечним профілем, ніж НМГ при ХЗН за даними дослідження OASIS 5.

Даних щодо впливу інвазивної стратегії на клінічні кінцеві точки у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН, на жаль, немає, оскільки у численних дослідженнях з реваскуляризації пацієнтів з ХЗН виключали. У великому реєстрі, так само як і в декількох субдослідженнях, результати лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутнім ХЗН при інвазивному лікуванні покращувалися не тільки при вираженій дисфункції, а й при помірній нирковій недостатності. При клінічних спостереженнях рання інвазивна терапія асоціювалася з кращим виживанням протягом 1 року у пацієнтів з легкою та помірною нирковою дисфункцією, але переваги інвазивного підходу зникали відповідно до погіршення функції та були непереконливі при нирковій недостатності або у пацієнтів на діалізі.

Пацієнти із ХЗН мають ризик розвитку контраст-індукованої нефропатії. Цей ризик зростає у пацієнтів старшого віку і при наявності діабету. У випадку термінової ангіографії ризик контраст-індукованої нефропатії має урівноважуватися ризиком розвитку ішемії. Стратегія, що найкраще зменшує ризик нефропатії – це проведення гідратації перед (12 год) та після (24 год.) ангіографії і/або ангіопластики. Кількість використаного контрасту має складати < 4 мл/кг.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок

Рекомендації	Клас а	Рівень b	Посилання С
Ниркову функцію потрібно оцінювати за КК або ШКФ у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, звертаючи особливу увагу на літніх людей, хворих з цукровим діабетом, жінок і пацієнтів з низькою масою тіла	I	C	-
Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН повинні отримувати таку ж антитромботичну терапію першої лінії, як і пацієнти без ХЗН, з корекцією дози відповідно до ступеню порушення функції нирок	I	B	269, 270
Антитромбоцитарним препаратом вибору у хворих з порушеною функцією нирок при КК <60 мл/хв. або ШКФ <60 мл/хв./1.73 м2. є тікагрелор	IIa	B	
Залежно від ступеня ниркової дисфункції треба проводити корекцію дози фондапаринуксу, еноксапарину, бівалірудину (або переходити на НФГ) та проводити корекцію дози низькомолекулярних інгібіторів ГП ІІb / ІІІa рецепторів	I	B	269, 270
У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і ХЗН при виборі інвазивної стратегії рекомендують гідратацію та низько - або ізоосмотичні контрастні речовини, які повинні використовуватися у малих дозах (<4 мл/кг)	I	B	148, 272
Інфузію НФГ кориговану у відповідності до аЧТЧ рекомендують при КК <30 мл/хв. або ШКФ <30 мл/хв./1.73 м2. (перехід з фондапаринуксу на	I	C	-

НФГ при КК<20 мл/хв.)			
Проведення АКШ або ЧКВ у пацієнтів з ХЗН рекомендується після ретельної оцінки співвідношення ризик – користь з врахуванням тяжкості порушення функції нирок	I	B	273

5.5.5. Систолічна дисфункція лівого шлуночка і серцева недостатність

Серцева недостатність – одне з найбільш поширених і фатальних ускладнень ГКС без елевації сегмента ST [274], хоча частоту її розвитку можна зменшувати [50]. Фракція викиду ЛШ і розвиток серцевої недостатності є незалежними предикторами смерті та інших несприятливих серцевих подій при ГКС без елевації сегмента ST.

Серцева недостатність частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку і пов'язана із гіршим прогнозом незалежно від того коли її виявляють - при надходженні або протягом перебування у стаціонарі [274]. У пацієнтів із серцевою недостатністю без болю у грудях ГКС може бути складно діагностувати через підвищений рівень тропонінів, пов'язаний із гострою серцевою недостатністю. У таких пацієнтів часто неможливо відрізнити гостру серцеву недостатність від ІМ без елевації сегмента ST, ускладненого серцевою недостатністю.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із серцевою недостатністю

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
β-адреноблокатори та інгібітори АПФ/ БРА потрібно титрувати у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ з або без ознак серцевої недостатності	I	A	275
Інгібітори альдостерону, переважно еплеренон, показані пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST, дисфункцією ЛШ і серцевою недостатністю	I	A	275–277
Пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST і дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю рекомендують пройти коронарну реваскуляризацію, якщо це можливо	I	A	209
У пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST і тяжкою дисфункцією ЛШ через 1 місяць слід розглянути питання щодо застосування пристроїв (ресинхронізатор та/або кардіовертер-дефібрилятор) додатково до оптимальної медикаментозної терапії	IIa	B	275, 278

Терапевтичні міркування

Пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю доволі рідко отримують рекомендовану терапію, що включає β-адреноблокатори та інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), коронарну ангіографію та реваскуляризацію у повному обсязі [50, 274]. Всі рекомендації, отримані із досліджень за участю хворих, що перенесеним ІМ, можуть бути екстрапольовані для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і серцевою недостатністю.

5.5.6. Екстремальна вага тіла

Низька маса тіла асоціюється зі збільшеним ризиком смерті або ІМ, а також із кровотечами, що часто виникають в результаті невідповідного дозування антитромботичних препаратів [279]. Нормальний рівень креатиніну у пацієнтів із малою масою тіла може приховувати ниркову недостатність, особливо у пацієнтів похилого віку, що може збільшувати ризик побічних ефектів від препаратів, що виводяться через нирки. Тому у пацієнтів із малою масою тіла рекомендовано оцінювати КК і коригувати дози препаратів відповідно до нього.

Хоча ожиріння асоціюється із підвищеним ризиком розвитку коронарних подій у населення, пацієнти із надмірною масою тіла при ГКС без елевації сегмента ST показують

кращі результати лікування протягом госпітального періоду та одного року спостереження, в тому числі нижчий ризик кровотеч, що отримало назву «парадокс ожиріння» [279, 280]. Пацієнти з ожирінням, як правило, мають більшу кількість факторів ризику, але молодші за віком. Загалом такі хворі частіше отримують терапію, засновану на доказах, що може пояснити кращі результати [280].

5.5.7. Необструктивні ураження коронарних артерій

У досить значної кількості пацієнтів (~15 %) із ГКС без елевації сегмента ST коронарні артерії не є ураженими, або відзначаються необструктивні ураження. Патофізіологія ГКС без елевації сегмента ST неоднорідна, і серед можливих механізмів може бути спазм коронарних артерій (стенокардія Принцметала), нестенозуюча бляшка, ускладнена гострим тромбозом із подальшою реканалізацією, коронарна емболізація та «синдром Х».

У пацієнтів з підозрою на ГКС без елевації сегмента ST виявлення нормальних або близьких до нормальних коронарних артерій за допомогою ангіографії ускладнює діагностику. Проте зміни сегмента ST на ЕКГ і вивільнення біомаркерів у пацієнтів із типовим болем у грудях незважаючи на прохідність коронарних артерій без значного стенозу скоріше спостерігаються при некрозі, ніж хибнопозитивний результат тестів. Така клінічна картина частіше спостерігається у жінок. Значуще атеросклеротичне ураження може бути наявним навіть при відсутності значного стенозу при ангіографії, оскільки воно може мати дифузний характер і призводити до ремоделювання артеріальної стінки, при яких стінка потовщується і розширюється назовні, без потовщення у просвіт. Прогноз у таких пацієнтів є кращим, ніж у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST і вираженим коронарним атеросклерозом, але вони повинні отримувати оптимальну антитромботичну терапію і вторинну профілактику антиагрегантами і статинами [281].

Варіантна стенокардія, або стенокардія Принцметала часто не розпізнається. Вона проявляється розвитком типового болю за грудиною, який виникає без фізичного навантаження чи емоційного стресу і супроводжується тимчасовою елевацією сегмента ST на ЕКГ. Патологічний механізм, що лежить в її основі – спазм епікардіальної коронарної артерії, що може виникати у зоні значущого фокального стенозу, але, як правило, виявляється при ангіографії у зонах з ангіографічно мінімальним атеросклеротичним ураженням. Пацієнти із таким варіантом стенокардії, як правило, молодші за віком, ніж пацієнти зі звичайним ГКС без елевації сегмента ST, і часто є завзятими курцями. Симптоми при цьому часто тяжкі і можуть супроводжуватися втратою свідомості. Напади стенокардії Принцметала частіше за все відбуваються у проміжку між 12-ю годиною ночі та 8-ю годиною ранку. Спазм може бути спонтанним, або його може викликати ацетилхолін, холодова проба або гіпервентиляція. Основна терапія під час перебування у стаціонарі при стенокардії Принцметала полягає у призначенні антагоністів кальцію. Показано, що таке лікування ефективно при профілактиці коронарного спазму у вигляді монотерапії, або у комбінації із нітратами. Їх потрібно призначати у максимально-переносимих дозах.

Термін «синдром Х» використовується для описання пацієнтів із стенокардією, що виникає при фізичних вправах, із депресією сегмента ST під час тесту з навантаженням, і з відсутністю обструктивного ураження коронарних артерій при ангіографії. Такі пацієнти можуть мати типові характеристики нестабільної стенокардії (збільшення частоти та тривалості ангінозних приступів або болі у стані спокою). Прогноз, як правило, сприятливий. Реальна причина синдрому досі не встановлена і найбільш часто її пов'язують із зниженою ендотелій-залежною артеріальною вазодилатацією, зменшеним продукуванням оксиду азоту, підвищеною чутливістю до симпатичної стимуляції. Існує дедалі більше доказів того, що такі пацієнти мають підвищену чутливість до болю. Оскільки прогноз є сприятливим, найбільш важливо при лікуванні заспокоїти пацієнта і полегшити симптоми шляхом призначення нітратів, β-адреноблокаторів і антагоністів кальцію.

Розширення верхівки ЛЖ (кардіоміопатія «такотсубо») клінічно може нагадувати ІМ з елевацією сегмента ST чи ГКС без елевації сегмента ST, при цьому виявляють ангіографічно нормальні коронарні артерії, що доповнюються апікальною, іноді медіавентрикулярною або

базальною акінезією. Вона частіше виникає у жінок, і в основному після сильного емоційного стресу. Дисфункція ЛШ, як правило, відновлюється протягом певного періоду – від 1 дня до 1 тижня.

У рідкісних випадках ГКС без елевації сегмента ST з нормальною або близькою до нормальної ангіограмою пов'язана із коронарним емболізацією при фібриляції або тріпотінні передсердь. Оскільки фібриляцію передсердь часто клінічно важко розпізнати, частота такого механізму ГКС без елевації сегмента ST може недооцінюватися.

5.5.8. Анемія

Анемія асоціюється з поганим прогнозом (серцева-судинна смерть, ІМ або повторна ішемія) серед усього спектра ГКС [69]. Окрім госпітального періоду, стійка або прогресуюча анемія, або анемія пов'язана із підвищенням ризику смерті та/або серцевої недостатності порівняно з пацієнтами, що не мали анемії або позбулися її в процесі лікування [282]. Анемія пов'язана із великою кількістю супутніх станів, такими як літній вік, діабет, ниркова недостатність, а також із не серцево-судинними факторами (геморагічний діатез або злоякісні новоутворення), які частково можуть впливати на погіршення прогнозу. Початковий рівень гемоглобіну є незалежним предиктором ризику кровотечі: чим нижчий рівень гемоглобіну, тим вищий ризик пов'язаних та непов'язаних з інвазією кровотеч [283].

Лікування пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST та супутньою анемією є емпіричним. Важливо виявити причину анемії, можливо, вона виникає через невиявлені кровотечі. Особливу увагу потрібно приділяти антитромботичній терапії. Використання елютинг-стентів потрібно обмежити через необхідність довготривалої ПАТТ. Показання до ангіографії і точки доступу (переважно радіальний підхід) мають розглядатися дуже прискіпливо, щоб запобігти подальшій втраті крові [284, 285]. Трансфузію червоних кров'яних клітин здійснювати лише за суворими показаннями, оскільки існують докази того, що трансфузія пов'язана із підвищеною смертністю у пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST. На основі результатів досліджень припускають, що трансфузій потрібно уникати, поки гематокрит > 25 % і анемія добре переноситься [286].

Рекомендації для пацієнтів з анемією

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Низький базовий рівень гемоглобіну є незалежним маркером ризику ішемії і кровотечі, тому вимірювання гемоглобіну рекомендується для оцінки ризику	I	B	69, 283
Переливання крові рекомендується лише у випадку небезпечного гемодинамічного стану або гематокриту <25 % або рівня гемоглобіну <7 г/дл	I	B	287

5.5.9. Кровотечі та переливання крові

Кровотечі є найбільш частими неішемічними ускладненнями, що спостерігають при лікуванні ГКС без елевації сегмента ST. Оскільки немає універсального визначення кровотечі, їх справжню частоту у різних дослідженнях і реєстрах важко оцінити. Цікаво, що частота кровотеч, що спостерігається у реєстрах, зменшується протягом останніх 7 років, незважаючи на частіше використання агресивного фармакологічного лікування із подвійною або потрійною антиагрегантною терапією і антикоагулянтами, і частішим використанням інвазивної стратегії для діагностики і у терапевтичних цілях [289]. Це може свідчити про те, що лікарі стають більш обізнаними про ризик кровотеч, що виникають у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST, і відповідно до того адаптують стратегії лікування.

Велика кількість досліджень підтвердила прямий взаємозв'язок між кровотечею та ризиком смерті або інших ішемічних подій. Показано, що великі кровотечі пов'язані із чотирикратним збільшенням ризику смерті, п'ятикратним збільшенням ризику повторного ІМ і трикратним збільшенням ризику інсульту у 30-денний термін [290]. Ці дані були підтверджені при аналізі реєстру GRACE та у клінічних дослідженнях OASIS-5 [291] і ACUTY [292]. Малі кровотечі також можуть впливати на результат, хоча і меншою мірою.

Виникнення кровотеч докладно вивчалось у початковій фазі ГКС (протягом перших 30 днів), у той же час ризик кровотеч, які виникають на фоні тривалої антиагрегантної терапії (від 30 днів до року), досліджено набагато гірше. У дослідженні CURE [111] ризик великої кровотечі протягом перших 30 днів становив 1,54 % у групі плацебо і 2,01 % у групі клопідогрелю. Дані у період від 30 днів до 1 року становили відповідно 1,18 і 1,75 %. У дослідженні TRITON з інвазивним протоколом частота великих кровотеч становила 1,23 % для клопідогрелю і 1,71 % для прасугрелю у період від 30 до 450 днів [293]. Відповідні показники недоступні у дослідженні PLATO. Різниця у загальній кількості великих кровотеч не спостерігалась, але відзначали поступове підвищення кількості тяжких кровотеч, не пов'язаних із АКШ із плином часу із РР 1,19 (95 % ДІ 1,02–1,38, $P < 0,03$) протягом року. При стабільних судинних захворюваннях спостерігали подібне поступове підвищення ризику кровотеч при застосуванні клопідогрелю порівняно з плацебо (ВР 1,88; 95 % ДІ 1,45–2,45, $P = 0,001$) протягом 1 року спостереження [294]. Таким чином, найвищий ризик кровотеч спостерігається протягом перших 30 днів, але тривалий прийом антиагрегантної терапії також призводить до стійкого підвищення ризику кровотеч.

Незалежними предикторами великих кровотеч є вік, жіноча стать, вихідний рівень гемоглобіну, наявність кровотечі, цукрового діабету, ниркової дисфункції в анамнезі. Лікування також відіграє важливу роль. Ризик кровотеч зростає зі збільшенням кількості антитромботичних препаратів, а також при застосуванні стегового (не радіального) доступу при проведенні інвазивної процедури [284, 285]. Передозування антитромботичних препаратів у пацієнтів із дуже високим ризиком (жінки, пацієнти похилого віку та із нирковою недостатністю) також дуже сильно впливає на ризик кровотеч [168]. Більше того, комбінація ПАТТ і АВК, яка відносно часто призначається у пацієнтів з ГКС, також потенційно збільшує ризик кровотеч [295]. Для визначення ризику кровотеч *див. розділ 4.4*.

Механізми, що реалізують негативний вплив кровотечі на результат лікування, залишаються невизначеними. Мабуть головним чинником ризику є необхідність у призупиненні прийому антитромботичних препаратів, що призводить до підвищеного ризику ішемічних подій, зокрема тромбозу стента після ЧКВ. Більше того, оскільки багато факторів ризику кровотечі та ішемічних подій є спільними, пацієнти із високим ризиком відносяться до обох груп і лікуються згідно з найбільш агресивними медичними та інвазивними стратегіями. У реєстрі GRACE збільшення ризику кровотеч при погіршенні ниркової функції йшло паралельно зі збільшенням ризику смерті, що підтвердилося також при аналізі результатів OASIS-5, в якому ризик кровотечі збільшувався при збільшенні кількості балів за шкалою GRACE [296]. Таким чином, виникнення кровотечі тільки підсилює ймовірність ускладнень у вже скомпрометованій групі хворих. Інші фактори також можуть збільшувати кількість ускладнень у пацієнтів з кровотечею, а саме: гемодинамічні наслідки кровотечі, потенційно шкідливі наслідки переливання крові, а також протромботичний та прозапальний стан, пов'язаний з кровотечею [297, 298].

Лікування ускладнень кровотечі

Профілактика кровотеч стала настільки ж важливою, як і профілактика ішемічних подій. Тому, оцінка ризику у пацієнтів з ГКС повинна враховувати ймовірність виникнення цих обох ускладнень. Профілактика кровотеч включає вибір більш безпечних препаратів, їх правильне дозування (з урахуванням віку, статі, КК), зменшення тривалості антитромботичного лікування, використання комбінації антитромботичних і антиагрегантних препаратів за показаннями, вибір радіального, замість стегового, доступу при використанні інвазивної стратегії [299]. В об'єднаному аналізі досліджень ACUTY і HORIZONS показано, що використання бівалірудину замість звичайних антикоагулянтів у поєднанні з інгібіторами ГП рецепторів ІІb/ІІІa позитивно впливає на зменшення ризику кровотечі [300].

Шлунково-кишкові кровотечі становлять приблизно 50 % усіх спонтанних кровотеч в гострому періоді ГКС. Тому у цьому періоді рекомендоване використання інгібіторів протонної помпи рекомендовані, особливо у пацієнтів з шлунково-кишковими кровотечами

або із пептичною язвою в анамнезі. Потенційна взаємодія клопідогреля з омепразолом, та особливо іншими інгібіторами протонної помпи, не є клінічно важливою (див. розділи 5.2.2)

Малі кровотечі (за винятком тих, що довго тривають) не потребують переривання активної терапії. Великі кровотечі (шлунково-кишкові, заочеревенні, внутрішньочерепні або інші значні втрати крові) потребують припинення та нейтралізації антиагрегантного і антикоагулянтного лікування. Переривання терапії необов'язкове, якщо повний контроль над кровотечею може бути встановлений за допомогою локальних заходів. У клінічній практиці ризик переривання антитромботичної терапії має порівнюватися із ризиком тромботичних подій особливо у пацієнтів після імплантації стенту.

Дія НФГ нейтралізується еквімолярними дозами протаміна сульфату. Протамін сульфат у меншій мірі нейтралізує дію еноксапарину і не впливає на антикоагулянтні ефекти фондапаринуксу або бівалірудину. Бівалірудин має короткий термін напіввиведення, тобто його нейтралізація може бути непотрібною. Для зменшення ефектів фондапаринуксу, рекомендують введення рекомбінантного VIIa фактору згортання крові, застосування якого втім пов'язано із підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [301]. Антидоти до аспірину, клопідогрелю, прасугрелю та тікагрелору досі не відомі. Тому їх дія може бути нейтралізована лише шляхом переливання свіжих тромбоцитів. Дія тікагрелору є зворотної і відновлення функції тромбоцитів відбувається раніше, ніж при застосуванні інших препаратів. Інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa мають різні фармакологічні властивості, які слід враховувати при оцінці умов для нейтралізації. Малі молекули (тирофібан та ептіфібатид) зворотно зв'язуються із рецептором і швидко виводяться через нирки, повернення до нормальної тромбоцитарної функції очікується через 4-8 год. після переривання інфузії. У випадку абсиксимабу нормальна функція тромбоцитів відновлюється приблизно через 48 год. після призупинення застосування препарату. Антиагреганти і/або антикоагулянти не повинні вводитися повторно до тих пір, поки не буде отриманий стійкий контроль над кровотечею протягом щонайменше 24 год.

Вплив переливання крові

Переливання крові має негативний вплив (підвищує ризик смерті та ІМ, а також легеневої інфекції) у багатьох клінічних ситуаціях, включаючи ГКС, ЧКВ, операції на серці та інтенсивну терапію [286,298]. Механізм негативного впливу переливання крові багатофакторний і в основному пов'язаний із зберіганням крові. Негативний вплив переливання крові на кінцеві точки багато в чому залежить від найнижчого рівня гематокриту або рівня гемоглобіну, за яких призначається переливання. Переливання крові має позитивний вплив лише при рівні гематокриту <25 %, але не вище [286, 298]. У зв'язку з цим рекомендовано обмежити переливання крові. В умовах інтенсивної терапії переливання крові мало кращі результати лише при зниженні рівня гемоглобіну нижче 70 г/л (цільовий рівень - 90-100 г/л) [287, 302]. У гемодинамічно стабільних пацієнтів останнім часом дедалі частіше рекомендується розглядати переливання лише при вихідному рівні гемоглобіну < 70 г/л, хоча у пацієнтів із нестабільною гемодинамічною ситуацією обмежень не вводиться.

Терапія залізом та еритропоетином

Терапія залізом необхідна при наявності анемії, пов'язаної із дефіцитом заліза або кровотечами із значними втратами крові. Лікування дефіциту заліза полягає у довгостроковому пероральному прийомі сполук заліза. Внутрішньовенне введення заліза може використовуватися, якщо пероральний прийом погано переноситься. Одночасне введення еритропоетину при ГКС неможливий через підвищений ризик глибокого тромбозу вен, інсульту і гострих коронарних подій [303].

Рекомендації для пацієнтів з ускладненнями кровотеч

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b	Посилання
Оцінку індивідуального ризику кровотечі рекомендують проводити на основі базових характеристик (з використанням шкал ризику), типу і тривалості фармакотерапії	I	C	83

Пацієнтам з високим ризиком кровотеч показані препарати, комбінації препаратів та процедури (судинне втручання), які мають менший ризик кровотеч	I	B	196, 285, 299
У випадку великих кровотеч показано переривання та нейтралізація антикоагулянтної і антиагрегантної терапії, окрім випадків, якщо кровотеча може бути контрольована певними гемостатичними заходами	I	C	-
Поєднання інгібіторів протонної помпи і антитромботичних препаратів показано пацієнтам із збільшеним ризиком шлунково-кишкових кровотеч	I	B	125-127
Малі кровотечі мають бути усунені переважно без переривання активного лікування	I	C	-
Переривання антиагрегантної терапії і її нейтралізацію шляхом трансфузії тромбоцитів проводять в залежності від препарату та тяжкості кровотечі	I	C	-
Переливання крові може мати негативний ефект тому показане лише після індивідуальної оцінки, але не рекомендоване у гемодинамічно стабільних пацієнтів із гематокритом >25 % або рівнем гемоглобіну >7 г/дл	I	B	287, 298
Еритропоєтин не показаний при лікуванні анемії або втраті крові	III	A	303

5.5.10. Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія визначається як зменшення кількості тромбоцитів < 100 000/мкл або більш ніж на 50% від початкового рівня. При рівні тромбоцитів 20 000 – 50 000/мкл тромбоцитопенія вважається помірною, < 20 000/мкл – тяжкою. У хворих з ГКС розрізняють два типи тромбоцитопенії, обумовленої препаратами, - гепарин-індукована тромбоцитопенія і тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія виникає у <15 % пацієнтів, що лікуються НФГ, менш часто при використанні НМГ, і зовсім не спостерігалася при прийомі фондапаринуксу. При підозрі на гепарин-індуковану тромбоцитопенію, необхідно негайно припинити терапію НФГ/НМГ. Має вводитися альтернативне антитромботичне лікування, навіть за відсутності тромботичних ускладнень. З цією метою можуть використовуватися гепариноїди, такі як данапароїд натрію, або прямі інгібітори тромбіну, такі як аргатробан, гірудин, або їх похідні. Фондапаринукс також теоретично може використовуватися при гепарин-індукованій тромбоцитопенії, проте він не затверджений для таких показань.

Тромбоцитопенія, викликана інгібіторами ГП рецепторів IIb/IIIa, виникає у 0,5–5,6 % хворих в залежності від препарату, який використовується. Навіть значна тромбоцитопенія при застосуванні інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa може проходити практично безсимптомно, лише з незначною кровотечею або виділенням у місці катетеризації. Тяжкі кровотечі доволі рідкісні, але можуть загрожувати життю. Для всіх пацієнтів, що лікуються за допомогою інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, треба вимірювати кількість тромбоцитів протягом 8 год. після початку введення препарату, або у випадку появи кровотечі. Якщо кількість тромбоцитів впаде нижче 10000/мкл, рекомендується припинити прийом інгібіторів ГП рецепторів IIb/IIIa, так само як і НФГ або еноксапарину. У випадку кровотечі рекомендується трансфузія тромбоцитів. Також можливо поповнення фібриногену за рахунок введення свіжомороженої плазми або кріопреципітату, як у чистому вигляді, так і одночасно із трансфузією тромбоцитів.

Рекомендації для пацієнтів з тромбоцитопенією

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
Негайна відміна блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa і/або гепаринів (НФГ чи НМГ) у разі значної тромбоцитопенії (<100000/мкл або зниження >50% від вихідного рівня) під час лікування	I	C

Трансфузія тромбоцитарної маси з або без поповнення фібриногену за рахунок введення свіжомороженої плазми або кріопреципітату показана у разі розвитку кровотечі на фоні тяжкої тромбоцитопенії (<10000/мкл), викликаній введенням блокаторів ГП рецепторів IIb/IIIa	I	c
Переривання гепаринів показано у разі розвитку або підозрі на розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії та їх заміна прямими інгібіторами тромбіну при наявності тромботичних ускладнень	I	C
Для попередження ГТ рекомендовано призначення антикоагулянтів з низьким ризиком її розвитку (фондапарінуks або бівалірудін) або гепаринів (НФГ та НМГ) короткостроковим курсом	I	C

5.6. Довгострокове лікування

Оскільки ішемічні події часто виникають після виписки із стаціонару, вторинна профілактика має першочергове значення. У базі даних 16 321 пацієнтів із ГКС, 20 % пацієнтів були повторно госпіталізовані і 18 % чоловіків та 23 % жінок віком понад 40 років померли протягом першого року [304].

В такому контексті вторинна профілактика має великий вплив на довгостроковий результат. Рекомендації щодо вторинної профілактики докладно описані у рекомендаціях щодо профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці [252], які стосуються всіх пацієнтів із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, або з наявними серцево-судинними захворюваннями.

У вторинній профілактиці слід застосовувати всі заходи і методи лікування, ефективність яких доведена: зміна стилю життя, контроль факторів ризику та прийом фармакологічних препаратів (АСК, інгібітори рецепторів P2Y₁₂, β-адреноблокатори, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Нещодавно було показано, що пацієнти із нестабільною стенокардією менш часто отримують рекомендовану медикаментозну вторинну профілактику порівняно з пацієнтами із ІМ без елевації сегмента ST [59]. Проте слід наголосити, що всі пацієнти із ГКС отримують користь від повної вторинної профілактики.

Включення у програми серцевої реабілітації/вторинної профілактики може покращити дотримання пацієнтами медичного режиму і особливо рекомендується хворим із декількома факторами ризику, а також з помірним або високим ризиком розвитку ускладнень. Переваги вторинної профілактики були описані у дослідженні OASIS-5, в якому через 30 днів після появи симптомів пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST було запропоновано приєднатися до здорового харчування, регулярної фізичної активності і відмовитися від куріння. У пацієнтів, що погодилися приєднатися до здорового харчування і фізичної активності, спостерігалось зниження відносного ризику ІМ, інсульту або смерті на 54 % (ВР 0,46; 95 % ДІ 0,38-0,57; P<0,0001), для тих, хто кинув палити, зменшення відносного ризику ІМ становило 43 % (ВР 0,57; 95 % ДІ 0,36-0,89; P=0,0145) [306]. Два інші дослідження підтвердили, що введення заходів вторинної профілактики після ГКС рятує принаймні таку ж кількість життів, що й лікування, надане у гостру фазу [307,308].

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину добре вивчені для вторинної профілактики [309,310], і особливо показані у пацієнтів зі зниженою функцією ЛШ. У пацієнтів, що погано переносять інгібітори АПФ, альтернативою є застосування БРА. Комбінація інгібіторів АПФ і БРА не рекомендується.

Показано, що антагоністи альдостерону, а саме еплеренон, зменшують серцево-судинну смертність після ІМ у пацієнтів із зниженою функцією ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 35 %), навіть у пацієнтів із невираженими симптомами [277]. Таким чином, ці результати можуть бути екстрапольовані на пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST із дисфункцією ЛШ.

Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST (при відсутності протипоказань) незалежно від рівня холестерину на ранніх стадіях (1-4 дні) після госпіталізації з метою досягнення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл). Ці твердження ґрунтуються на результатах декількох

великих досліджень з аторвастатином і правастатином. Мета-аналіз ранньої терапії статинами не виявив покращення результатів лікування у перші 4 місяці [312]. Проте при тривалому спостереженні (до 2 років) було виявлено зниження на 19 % ризику смерті або серцево-судинних подій. Зменшенні рівня ХС ЛПНЩ до <1,81 ммоль/л (<70 мг/дл) супроводжувалося подальшим зниженням серцево-судинних подій [313]. Для досягнення максимального ефекту доза статинів має бути високою.

Рекомендації щодо застосування препаратів у вторинній профілактиці

Рекомендації	Клас	Рівень	Посилання
β-адреноблокатори рекомендовані всім пацієнтам, переважно у хворих зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ ЛШ≤40%)	I	A	314
Призначення інгібіторів АПФ протягом перших 24 годин показано всім пацієнтам із серцевою недостатністю, діабетом, гіпертонією, ХЗН та ФВ ЛШ ≤40 %, якщо немає протипоказань	I	A	315,316
Інгібітори АПФ показані всім іншим пацієнтам з метою профілактики повторних ішемічних подій; перевага має надаватися препаратам і дозам, ефективність яких доведена (раміприл, періндоприл)	I	B	309,310
БРА рекомендуються всім пацієнтам із поганою переносністю інгібіторів АПФ	I	B	311,317
Блокатор альдостерону еплеренон відразу після надходження у стаціонар пацієнтам після ІМ, що лікуються інгібіторами АПФ і β-блокаторами, та мають ФВ ЛШ ≤35 %, діабет або серцеву недостатність, без значного порушення функції нирок [креатинін сироватки >221 мкмоль/л (>2,5 мг/дл) для чоловіків і >177 мкмоль/л (>2,0 мг/дл) для жінок] або гіперкаліємії	I	A	276,277
Терапія статинами рекомендована відразу після надходження у стаціонар із цільовими рівнями ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл),	I	B	313

6. Показники ефективності

Декілька великих реєстрів показали недоліки у лікуванні пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST при порівнянні із сучасними рекомендаціями. Недовиконання рекомендацій, заснованих на доказовій базі, на жаль є досить поширеним. Втім, дотримання сучасних рекомендацій приводить до покращення результатів лікування, в тому числі до зменшення ризику смерті [318].

Співвідношення ризик/користь від рекомендованого лікування (NNT - кількість хворих, яку треба пролікувати для попередження 1 випадку смерті/ІМ та NNH - кількість хворих, яку треба пролікувати для розвитку великої кровотечі) можна оцінити на *Рисунку 4*.

Для підвищення якості лікування і мінімізації небажаних відхилень від доказового лікування слід проводити безперервний моніторинг показників ефективності. Послідовне застосування лікування на основі надійних даних (*рис. 4*) може мати навіть більш значний ефект у реальних умовах, ніж у клінічних дослідженнях, особливо при комбінованому застосуванні декількох ефективних методів лікування. Такі програми з моніторингу успішно проходять у декількох країнах, включаючи Швецію (реєстр RIKS-HIA), Велику Британію (реєстр MINAP), Німеччину, Італію та Ізраїль, а також у багатьох інших країнах (на тимчасовій основі). Такі програми планується проводити і в Україні (реєстр з інтервенційних втручань, тромболітичної терапії при гострому інфаркті міокарда).

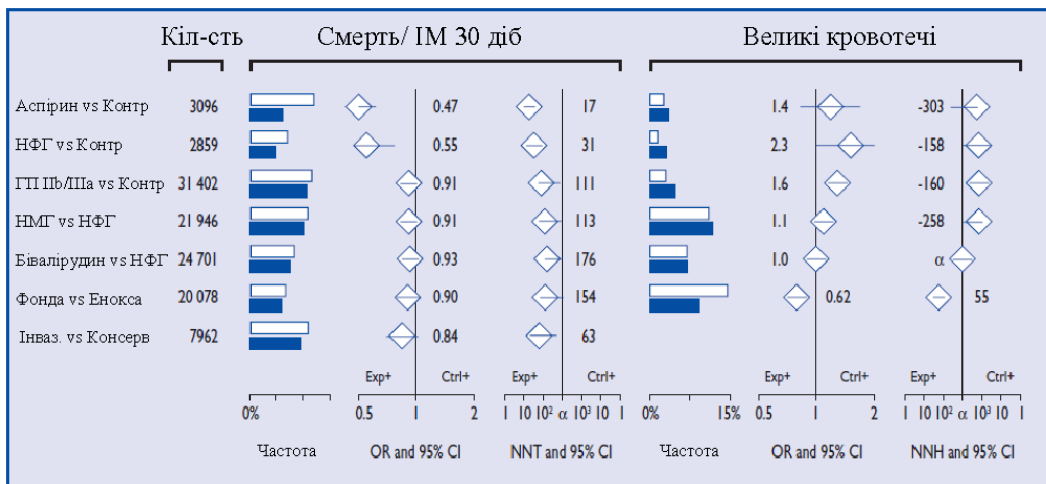


Рисунок 4. Польза та ризик від різних лікувальних стратегій.
 CI – конфіденційний інтервал; Контр = Контрольна група; НМГ = низькомолекулярний гепарин; фонда = фондапарінукс; НФГ = нефракціонований гепарин; ГПІІb/IIIa = блокатори глікопротеїнових рецепторів ІІb/IIIa; Інвaz.= інвазивна стратегія; Консерв = консервативна стратегія; NNT - кількість хворих, яку треба пролікувати для попередження випадку смерті/ІМ; NNH - кількість хворих, яку треба пролікувати для розвитку великої кровотечі

Найбільш корисні показники ефективності для моніторингу і покращення стандартів надання допомоги при ГКС без елевації сегмента ST наведені у Таблиці 11.

Таблиця 11. Показники ефективності лікування для пацієнтів із ІМ без елевації сегмента ST

Використання АСК
Використання клопідогрелю/прасутгрелю/тікагрелору
Використання НФГ/еноксапарину/фондапаринуксу/бівалірудину
β-блокатори при виписці у пацієнтів з дисфункцією ЛШ
Використання статинів
Використання інгібіторів АПФ або БРА
Використання ранніх інвазивних процедур у пацієнтів з високим і середнім ризиком
Порада припинити куріння
Залучення до програм вторинної профілактики/реабілітації

Рекомендації щодо показників ефективності

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендується розробка регіональних і/або національних програм із систематичного вимірювання показників ефективності і повідомлення результатів у лікарні	I	C

7. Стратегії лікування

Цей розділ узагальнює діагностичні та терапевтичні заходи, докладно розглянуті в попередніх розділах, з ціллю їх об'єднання і визначення правильної послідовності дій. У окремих пацієнтів можливі відхилення від запропонованої стратегії, оскільки спектр пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST дуже гетерогенний з різними ризиком смерті, ІМ та інших серцево-судинних подій. Для кожного пацієнта лікар має обирати індивідуальне рішення, беручи до уваги анамнез (супутні захворювання, вік тощо), клінічний стан пацієнта, оцінку при першому контакті і доступні фармакологічні і нефармакологічні методи лікування.

Етап перший: початкова оцінка

Наявність болю або дискомфорту у грудях, а також інших симптомів, описаних у розділі 3.1, потребує медичного спостереження та госпіталізації пацієнта. Пацієнт із підозрою на ГКС без елевації сегмента ST має бути госпіталізований і відразу обстежений кваліфікованим лікарем. Спеціалізовані кардіологічні відділення з палатою інтенсивної терапії або відділення кардіореанімації надають кращу і найоперативнішу допомогу [47].

Першим кроком є негайне визначення робочого діагнозу, на якому буде засновуватися стратегія лікування.

Критерії оцінки такі:

- Тип болю у грудях і фізичне обстеження, орієнтоване на симптоми.
- Оцінка ймовірності ІХС (вік, фактори ризику, перенесені ІМ, АКШ, ЧКВ).
- ЕКГ (для виявлення відхилення сегмента ST або інших аномалій).

На основі цих результатів, що мають бути доступними через 10 хвилин після першого медичного контакту, пацієнту може бути встановлений один із трьох основних робочих діагнозів:

- ІМ з елевацією сегмента ST.
- ГКС без елевації сегмента ST.
- Підозра на ГКС (висока / мала ймовірність).

Лікування пацієнтів із ІМ з елевацією сегмента ST описане у відповідних рекомендаціях [2]. Діагноз, віднесений до категорії «малоймовірно», має встановлюватися з обережністю, або якщо є очевидне пояснення (наприклад травма грудної клітки). Заходи щодо початкового лікування наведені у *Таблиці 12*.

Таблиця 12. Початкові терапевтичні заходи

Кисень	Інсуфляція (4-8 л/хв.) при насиченні киснем $spO_2 < 90\%$
Нітрати	Під язик або внутрішньовенно (обережно, якщо систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.)
Морфін	3-5 мг внутрішньовенно або підшкірно у випадку сильного болю

Аналіз крові проводять відразу після госпіталізації та результати повинні бути доступними у межах 60 хвилин для використання на другому етапі. Початкові аналізи крові мають включати: вміст тропоніну Т або І, креатиніну, гемоглобіну, глюкози крові, стандартний біохімічний та загальний аналіз крові. Встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST веде до другого етапу – підтвердження діагнозу і оцінка ризику.

Етап другий: підтвердження діагнозу і оцінка ризику

Після встановлення діагнозу ГКС без елевації сегмента ST, потрібно розпочати внутрішньовенне та пероральне антитромботичне лікування (*Таблиця 13*). Подальше ведення пацієнта ґрунтується на додатковій інформації:

- Реакція на антиангінальну терапію.
- Показники біохімічного аналізу крові та рівень тропонінів (при госпіталізації і після 6-9 год.), а також інших маркерів відповідно до диференційного діагнозу (наприклад D-дімери, МНП, NT-проМНП). Якщо доступні високочутливі тести на тропонін, може бути реалізований швидкий (3 год.) протокол виключення ураження міокарда (*Рисунок 5*).
- Повторне або безперервне моніторування сегмента ST (якщо доступно).
- Оцінка значення ризику ішемічних подій (за шкалою GRACE).
- Ехокардіограма.
- Додатково: рентгенологічне дослідження грудної клітини, КТ, МРТ для проведення диференційної діагностики (напр. розшарування аорти, тромбоемболія легеневої артерії тощо).
- Оцінка ризику кровотечі (за шкалою CRUSADE).

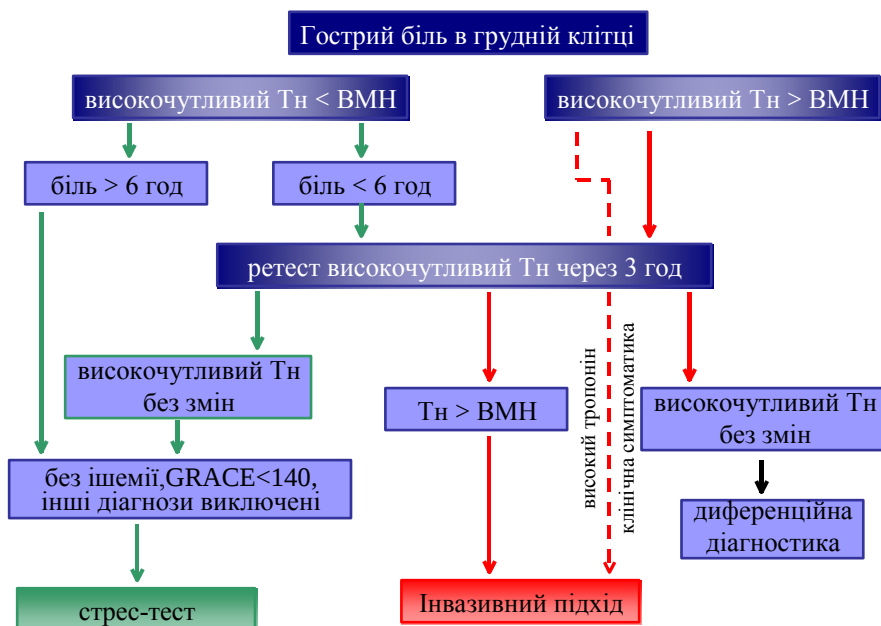


Рисунок 5. Швидка діагностика ГКС з використанням високочутливого тропонін. ВМН – верхня межа норми

Під час другого етапу можуть бути встановлені чи виключені інші діагнози, такі як тромбоемболія легеневої артерії або аневризма аорти (див. табл. 4 або розділ 3.3).

Лікування пацієнта проводиться відповідно до його особистого ризику, який має бути оцінений якомога раніше, а також неодноразово протягом лікування (при виникненні повторних симптомів ішемії міокарда, а також при отриманні додаткової інформації з лабораторних аналізів крові або методів візуалізації).

Оцінка ризику є важливою складовою процесу прийняття рішення і має постійно повторюватися. Вона включає в себе оцінку як ішемічного ризику, так і ризику кровотеч. Фактори ризику для кровотеч та ішемії є значною мірою спільними. Таким чином, важливим є як вибір медичної стратегії (подвійна або потрійна антиагрегантна терапія, антикоагулянтна терапія), так і дозування препаратів, місце пункції при ангіографії. Особлива увага має приділятися функції нирок, порушення якої часто відзначають в осіб похилого віку, а також у пацієнтів із діабетом. Способи медикаментозної терапії наведені у *Таблиці 13*.

Таблиця 13. Медикаментозне лікування для пацієнтів з великою ймовірністю встановлення діагнозу ГКС

АСК	Початкова доза 150-300 мг (не ентеральна форма) з наступною дозою 75-100 мг/день (можливе внутрішньовенне введення)
Інгібітори рецепторів P2Y ₁₂	Навантажувальна доза тікагрелору або клопідогрелю ^a
Антикоагулянтна терапія	Вибір з декількох варіантів залежно від стратегії: • Фондапаринукс у дозі 2,5 мг/день підшкірно • Еноксапарин у дозі 1 мг/день підшкірно

	- НФГ внутрішньовенно болюсно у дозі 60-70 МО/кг (максимум 5000 МО) з наступною інфузією 12-15 МО/кг (максимум 1000 МО/год) під контролем аЧТЧ (збільшення 1,5-2,5 x контроль) - Бівалірудин показаний тільки пацієнтам з плановою інвазивною стратегією
Пероральні β-адреноблокатори	При тахікардії або гіпертонії без ознак серцевої недостатності

^a Прасугрель не згадується і не підтверджений для лікування перед інвазивною стратегією, а тільки після ангіографії, коли відомі анатомічні особливості.

Етап третій: інвазивна стратегія

Показано, що катетеризація серця із наступною реваскуляризацією запобігає повторній ішемії і/або покращує короткострокові та довгострокові результати лікування. За допомогою декількох факторів ризику (підвищений рівень тропоніну, діабет, депресія сегмента ST, ниркова недостатність тощо) можна визначити довгострокову користь від проведення інвазивної стратегії. Залежно від ступеню ризику, терміни проведення ангіографії розділяють на чотири категорії (Рисунок 6).

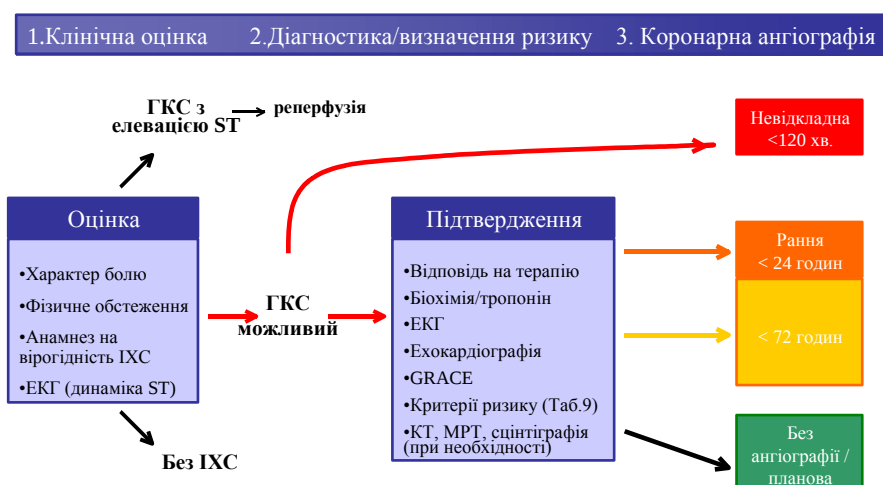


Рисунок 6. Алгоритм прийняття рішення при ГКС.

- Інвазивна (< 72 год.)
 - Термінова інвазивна (< 120 хв.)
 - Рання інвазивна (< 24 год.)

Консервативна (первинно)

Вибір оптимального часу залежить від профілю ризику для окремого пацієнта і може бути оцінений за допомогою декількох параметрів.

Термінова інвазивна стратегія (< 120 хв. після першого медичного контакту)

Терміновій інвазивній стратегії потребують пацієнти з дуже високим ризиком, а саме:

- Рефрактерна стенокардія

- Повторна стенокардія, незважаючи на інтенсивне антиангінальне лікування, пов'язане із депресією ST (2 мм) або глибокими негативними зубцями Т.
- Клінічні симптоми серцевої недостатності або гемодинамічної нестабільності («шок»).
- Аритмія із загрозою для життя (фібриляція шлуночків або шлуночкова тахікардія).

Інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша (ептифібатид або тирофібан) можуть вводитися таким пацієнтам щоб знизити ризик до проведення катетеризації. Антитромботичне лікування, що передуює ЧКВ, наведені у Таблиці 14.

Таблиця 14. Антитромботичне лікування пацієнтів перед проведенням ЧКВ

АСК	Підтвердити призначення навантажувальної дози перед ЧКВ
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂	Підтвердити призначення навантажувальної дози тікагрелору або клопидогрелю перед ЧКВ Якщо блокатори P2Y ₁₂ не призначалися, можна використовувати прасугрель (якщо < 75 років, > 60 кг, не було раніше інсульту або транзиторних ішемічних атак)
Антикоагулянтна терапія	Попереднє лікування фондапаринуксом: додатково НФГ перед ЧКВ Попереднє лікування еноксапарином: додати, якщо показано Попереднє лікування НФГ: титрування до АЧЗ > 250 с, або перейти на бівалірудин (болюс 0,1 мг/кг із наступним 0,25 мг/кг/год.)
Інгібітори ГП рецепторів Пб/Ша	Введення тирофібану або ептифібатиду пацієнтам з анатомічними особливостями, пов'язаними з високим ризиком, або підвищенням рівня тропонінів Абсиксімаб тільки при ЧКВ у пацієнтів високого ризику

Рання інвазивна стратегія (<24 год. після першого медичного контакту)

Більшість пацієнтів спочатку відповідають на антиангінальне лікування, однак все ж мають підвищений ризик і потребують ангіографії із подальшою реваскуляризацією. Пацієнти із високим ризиком (оцінка за шкалою GRACE >140 і/або наявністю хоча б одного первинного критерію ризику з Табл. 9), мають пройти інвазивні процедури протягом 24 годин.

Інвазивна стратегія (< 72 годин після першого медичного контакту)

У пацієнтів із менш значним ризиком, згідно з табл. 9 і без повторення симптомів, ангіографію можна проводити у проміжку до 72 год. Такі пацієнти повинні проходити інвазивні процедури при першій можливості, що визначається локальними особливостями.

Консервативна стратегія (без планової ангіографії або з нею)

Пацієнти, що задовольняють всім описаним нижче критеріям, вважаються такими, що мають низький ризик і не повинні обов'язково проходити ранні інвазивні процедури:

- Немає повторного болю у грудях.
- Немає ознак серцевої недостатності.
- Немає змін на початковій ЕКГ або на другій ЕКГ (через 6-9 год.).
- Немає підвищення рівня тропоніну (при надходженні і через 6-9 год.).
- Немає ішемії у відповідь на навантаження

Низький ризик за шкалою GRACE (див. розділ 4.4) підтверджує вибір консервативної стратегії лікування. Подальше ведення таких пацієнтів відповідає лікуванню стабільної ІХС [319]. Тест з навантаженнями для виявлення ішемії проводять перед випискою з лікарні для вибору лікування та призначення планової ангіографії.

Етап четвертий: методи реваскуляризації

Якщо ангіографія не виявила критичних стенозів коронарних артерій, пацієнтам буде надаватися медичне лікування. Перед випискою діагноз ГКС без елевачії сегмента ST може

бути переглянутим і особлива увага повинна приділятися іншим можливим причинам появи симптомів. Однак відсутність критичних коронарних уражень не відкидає діагноз ГКС. В такій ситуації пацієнти мають проходити лікування згідно з рекомендаціями для ГКС без елевачії сегмента ST.

Рекомендації щодо вибору методу реваскуляризації при ГКС без елевачії сегмента ST подібні до таких при планових процедурах. У пацієнтів з одностудинним ураженням найкращим методом реваскуляризації є ЧКВ із стентуванням. У пацієнтів із ураженням багатьох судин, вибір між ЧКВ та АКШ має робитися індивідуально, відповідно до встановлених протоколів. Етапний підхід, що складається із реваскуляризації інфаркт-залежної артерії за допомогою ЧКВ із подальшим плановим АКШ для інших уражень, може бути оптимальним у деяких пацієнтів.

Під час ЧКВ не повинні змінюватися антикоагулянти. У пацієнтів, що попередньо лікувалися фондапаринуксом, перед ЧКВ необхідно додати НФГ. Якщо рівень тропонінів підвищений або при ангіографії виявлено тромб, слід використовувати інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa. При плановому АКШ інгібітори рецепторів P2Y₁₂ можна відмінити і операцію можна відкласти тільки, якщо дозволяють клінічні умови і ангіографічні результати.

Якщо ангіографія вказує на неможливість реваскуляризації через ступінь ураження і/або слабкий дистальний витік, за допомогою медикаментів потрібно зменшити симптоми стенокардії у стані спокою, а також потрібно провести заходи щодо вторинної профілактики.

Етап п'ятий: Виписка із лікарні і терапія після виписки

Хоча при ГКС без елевачії сегмента ST більшість подій виникає під час гострої фази, але ризик ІМ або смерті залишається підвищеним ще декілька місяців. У пацієнтів, що проходили ранню реваскуляризацію, ризик небезпечних для життя аритмій є низьким (2,5%), 80% з яких виникає протягом перших 12 годин після появи симптомів [320]. Таким чином, регулярне спостереження за пацієнтами після 24-48 годин не є виправданим. Пацієнти з ГКС без елевачії сегмента ST мають залишатися у стаціонарі щонайменше 24 години після вдалого стентування.

Інтенсивна модифікація факторів ризику і зміна способу життя виправдані у всіх пацієнтів з діагнозом ГКС без елевачії сегмента ST (див. розділ 5.6). Зарахування до програми серцевої реабілітації після виписки може збільшити прихильність пацієнтів до лікування і може позитивно вплинути на зміну факторів ризику. Порядок дій, які необхідно провести при виписці з лікарні, наведено у Таблиці 15.

Таблиця 15. Заходи, що проводяться при виписці

АСК	Продовжувати пожиттєво
Інгібітори рецепторів P2Y₁₂	Продовжувати 12 місяців (окрім випадків високого ризику кровотечі)
β-блокатори	дисфункція ЛШ
Інгібітори АПФ/БРА	дисфункція ЛШ без зниження функції ЛШ
Антагоністи альдостерону/еплеренону	Якщо функція ЛШ знижена (ФВ ЛШ ≤35 %) і наявний діабет або серцева недостатність без значної ниркової дисфункції
Статини	Тривалий прийом, титрувати до досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл)
Стиль життя	Поради щодо модифікації факторів ризику, залучення до програм серцевої реабілітації/вторинної профілактики