

Инфаркт миокарда – 2005

Лечение больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST

Н.А.Грацианский

Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической Медицины МЗ России

athero.ru

ИМ без подъемов сегмента ST (ИМБП ST)

ИМБП ST

- острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать **некроз миокарда**.

На начальной (ных) ЭКГ нет подъемов ST. У большинства больных, у которых болезнь начинается как ИМБП ST, не появляются зубцы Q и в конце концов диагностируется ИМ без Q.

ИМБП ST отличается от **нестабильной стенокардии (НС)** наличием маркеров некроза миокарда (например, **повышения уровней сердечных тропонинов**) которые при НС отсутствуют.

Острый коронарный синдром – определение

"Острый коронарный синдром (ОКС) – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС)"

Включает в себя ОИМ, ИМ с подъемами ST (ИМП ST),

ИМ без подъемов ST (ИМБП ST),

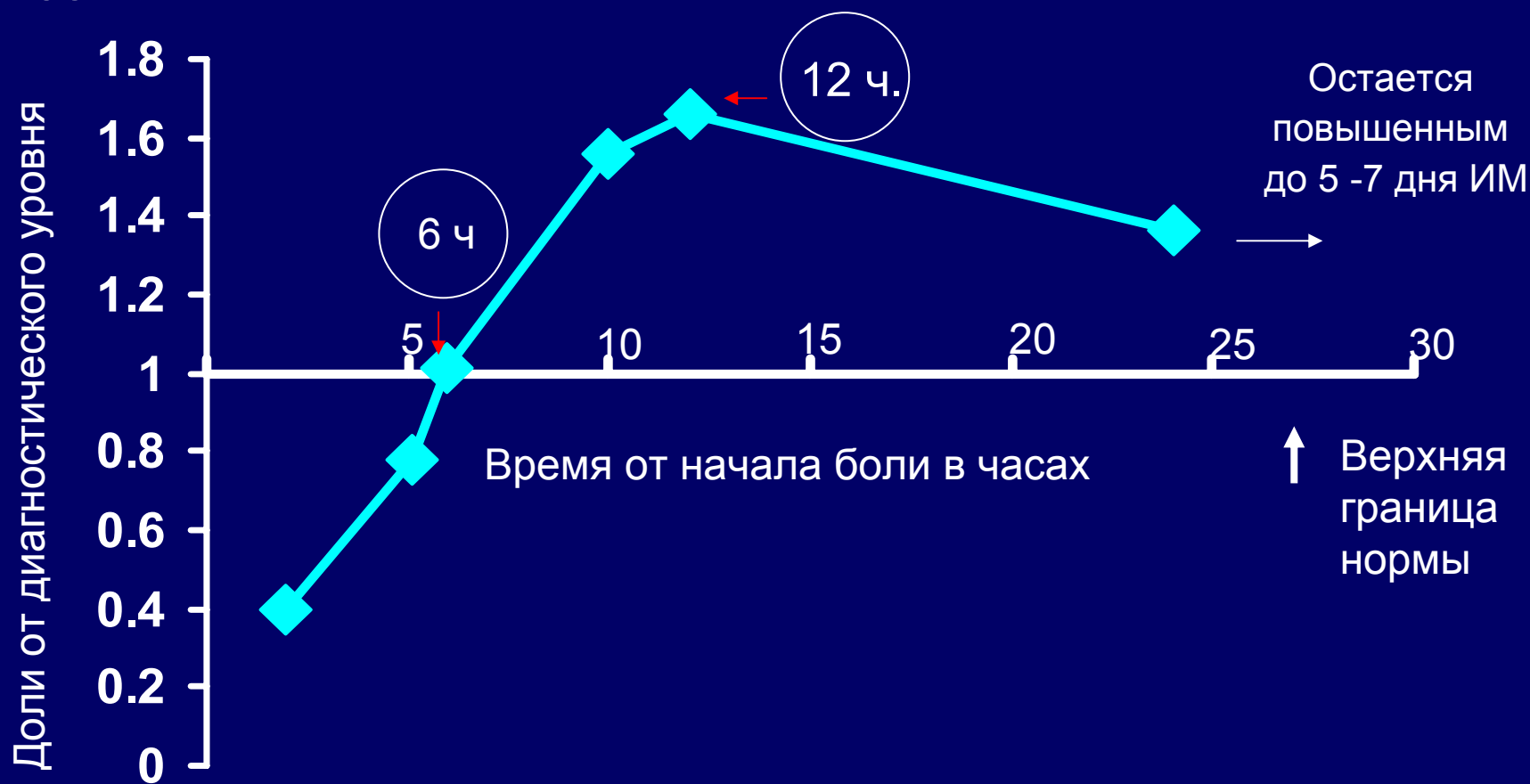
ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и нестабильную стенокардию (НС).

Термин ОКС появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику до окончательного диагноза перечисленных состояний.

Освобождение Тн I в кровь при ИМ БПСТ

ИМ БПСТ не может быть диагностирован в первые часы ОКС

Больные ОКС БПСТ,
n=59



Терминология при острых коронарных синдромах



- Сразу после поступления, особенно поступления в первые часы ОКС БПСТ,
все больные должны лечиться одинаково.
- **Затем оценивается риск осложнений** –
в оценку входит определение маркеров некроза
– т.е. диагностика инфаркта миокарда

Рекомендации ВНОК по лечению ОКС БПСТ. Оценка риска.

Согласно современным рекомендациям больные ИМ БПСТ - это больные высокого риска

Непосредственный риск смерти или развития ИМ высокий – если в период наблюдения (8-12 час) выявлено следующее

- а). Повторные эпизоды ишемии миокарда (либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии сегмента ST)*
- б). Повышение содержания тропонинов (I или T) или МВ КФК в крови (т.е. **выявление ИМ БПСТ**)*
- в). Развитие гемодинамической нестабильности (гипотензия, признаки застойной сердечной недостаточности).*
- г). Серьезные нарушения ритма (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков).*
- д). Сахарный диабет.*

Признаки тромба в коронарной артерии при ангиоскопии и уровень тропонина Т у больных ОКС БПСТ

Объективное подтверждение того, что при ИМБПСТ практически всегда имеется тромбоз коронарной артерии

Ангиоскопия

последовательно
у 57
больных
ОКС БПСТ.

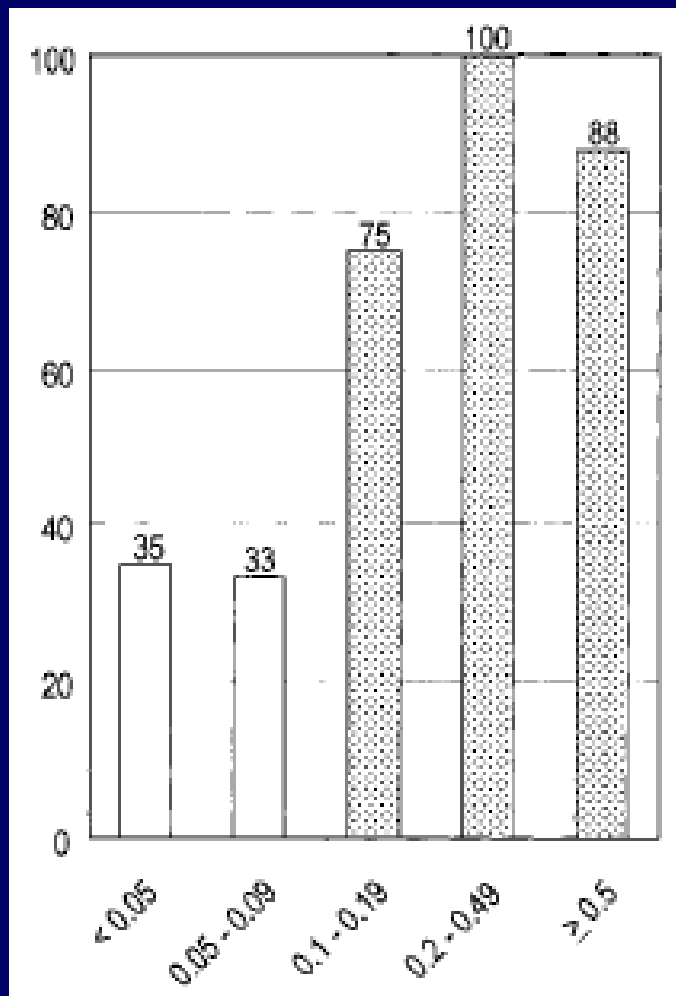
22

TnT положительны,

35

TnT отрицательны

Больных с тромбозом в %



Тропонин Т, нг/мл

Заштрихованные
столбики –
больные с
повышенным
уровнем
тропонина Т
≥0.1 нг/мл –
т.е. это
больные
ОКС БПСТ

Лечение ОКС БП ST.

Стратегия антитромботического лечения (1)

*Антитромботическое лечение всех больных
начинается сразу*

– уже при подозрении на ОКС

*и включает **аспирин** и антитромбин (НМГ или НФГ)*

Затем оценивается общий риск развития осложнений
что требует наблюдения за динамикой состояния,
определения маркеров некроза миокарда
(**т.е диагностики ИМ БПST**) и занимает 8-12 часов.

Основные положения Рекомендаций ВНОК (2003-04 г.)

Отношение к проблеме резистентности к аспирину

... некоторая доля (очевидно, небольшая) больных ОКС, получающих только аспирин, по каким-то причинам, в действительности лишена антитромбоцитарного вмешательства.

Заранее выявить таких больных на основании лабораторных тестов в настоящее время не представляется возможным.

Все это является дополнительным основанием для включения в комплекс антитромботической терапии при ОКСБПST наряду с аспирином других антитромбоцитарных агентов – в частности, тиенопиридина **клопидогреля**.

Основные положения Рекомендаций ВНОК (2003-04 г.) Некоторые действия при *высоком риске** Применение клопидогреля

На всех этапах

- ***Добавить клопидогрель***, если не добавлен раньше (если в ближайшее время не предполагается операция КШ).

Начальная доза клопидогреля 300 мг, затем 75 мг/сут.

* Больные ИМ БП ST – больные с высоким риском

Лечение ОКС БП ST.

Стратегия анти тромботического лечения (2)

*Анти тромботическое лечение всех больных
начинается сразу*

– уже при подозрении на ОКС

*и включает аспирин ± клопидогрель и **анти тромбин**
(гепарин - низкомолекулярный - НМГ
или нефракционированный - НФГ).*

Низкомолекулярные гепарины

Основные положения Рекомендаций ВНОК (2001-04 г)

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – дальтепарин, надропарин и эноксапарин так же эффективны, как и НФГ, но не требуют контроля и вводятся подкожно (т.е. несравнимо более удобны).

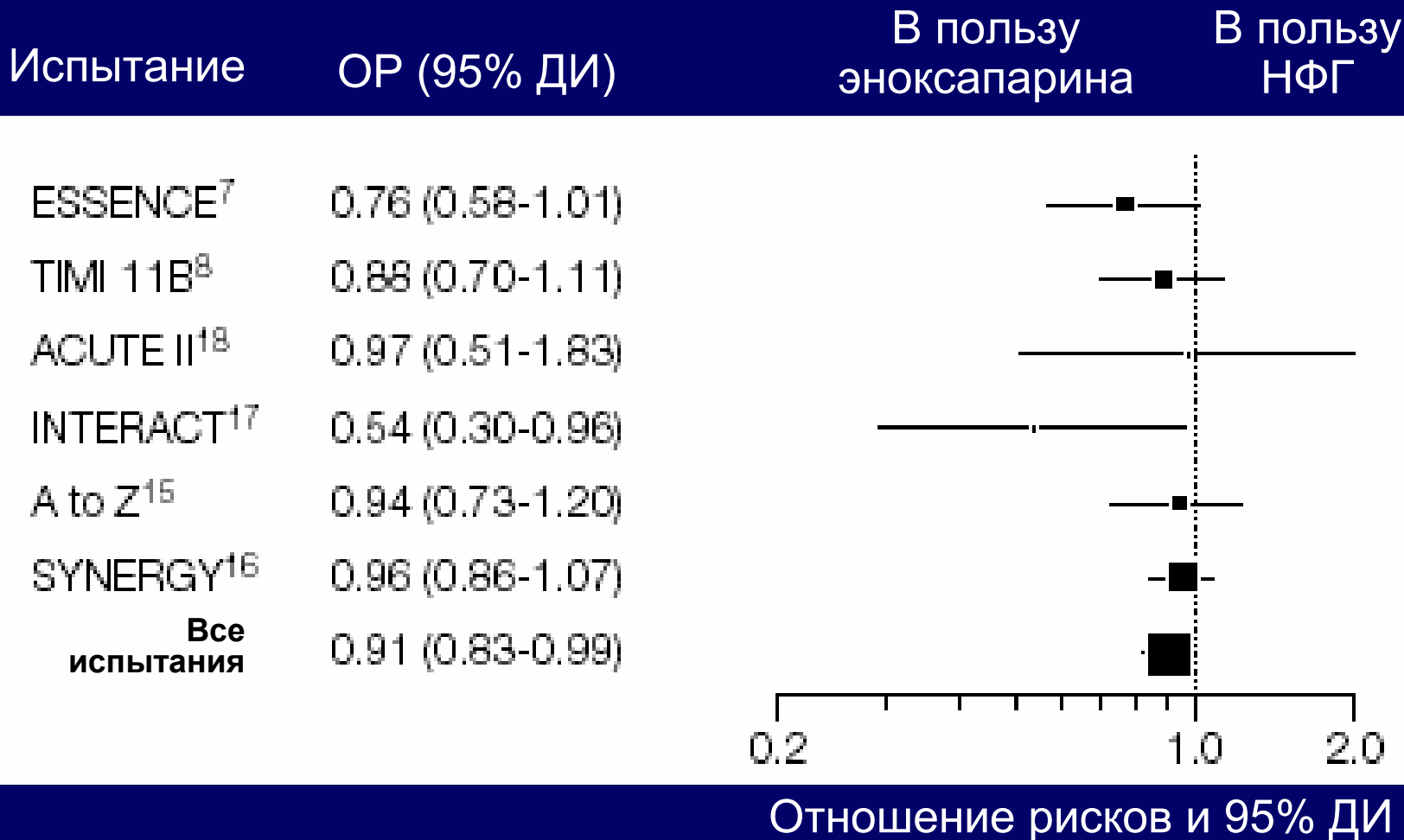
Эффективность разных НМГ в лечении ОКС БПST признана в целом одинаковой, хотя отмечено, что «имеются данные, свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НФГ в острую фазу болезни».

Подчеркнуто, что эти средства показаны при повышенных уровнях тропонинов (т.е. ***всегда при ИМБП ST***).

Сравнительные испытания эффективности НМГ (эноксапарина) и НФГ при ОКС БП СТ

Смерти или инфаркты миокарда за 30 дней

Анализ «по намерению лечить»



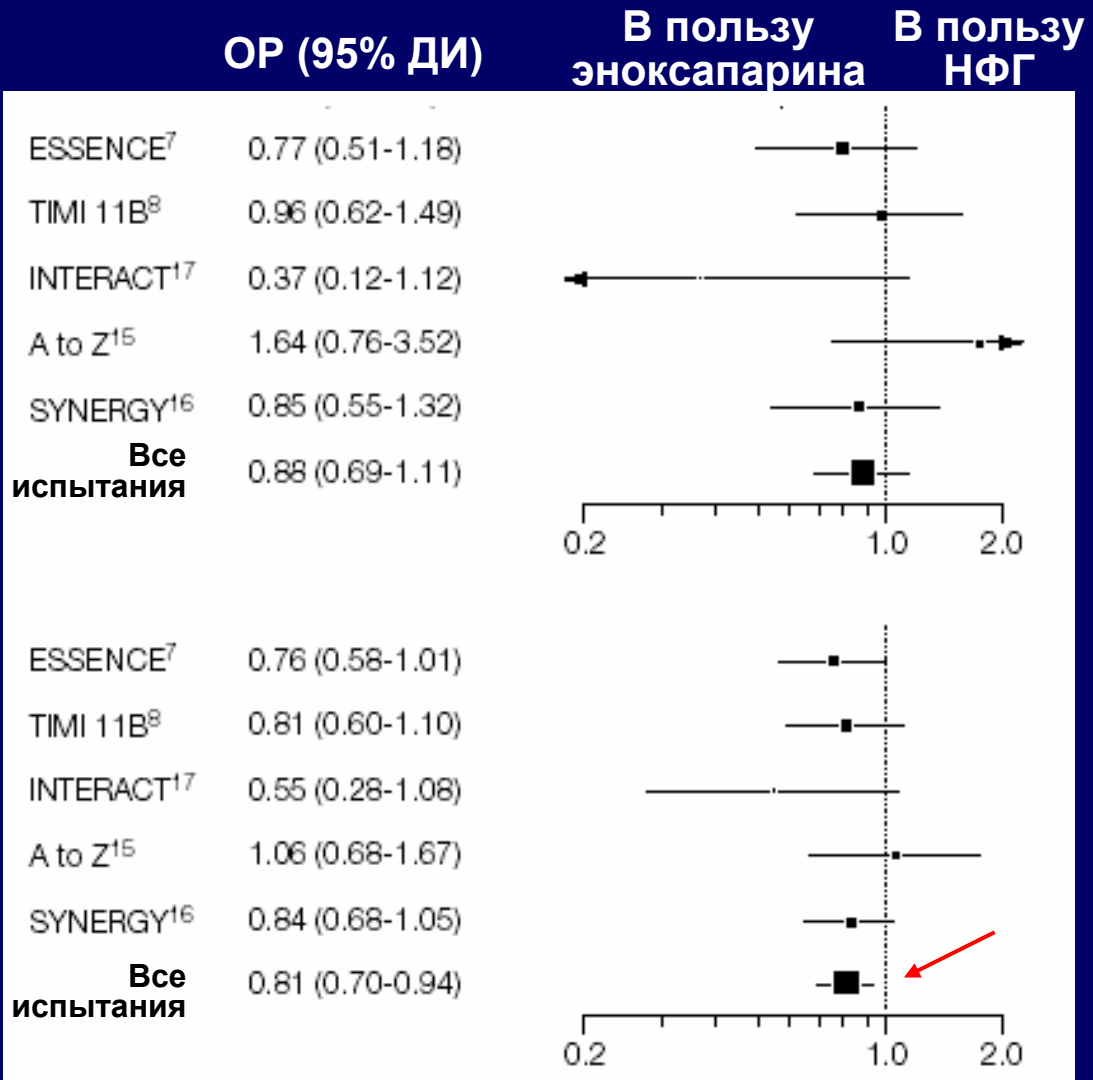
Сравнительные испытания эноксапарина и НФГ при ОКС БПСТ

Больные, не получавшие гепарин до рандомизации

Данные метаанализа косвенно указывают на желательность применения эноксапарина с самого начала лечения

**Смерти
за 30 дней**

**Смерти
или ИМ
за 30 дней**



ОР и 95% ДИ

Petersen JL et al.
JAMA 2004; 292:89-96

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) и НФГ при ОКС БПСТ

*Рекомендации VII Конференции АКВЗГК**

по анти тромботической и тромболитической терапии

Для острого лечения больных ОКС БПСТ мы рекомендуем
оказывать предпочтение НМГ перед НФГ.

Мы не рекомендуем рутинное мониторирование
антикоагулянтного эффекта НМГ («рекомендуем против...»).

Мы предлагаем продолжение введения НМГ при применении
ЧКВ** для лечения больных ОКС БПСТ, если он (НМГ) уже был начат
до процедуры (upstream).

У больных, получающих ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa,
как лечение до процедуры ЧКВ, мы предполагаем, что НМГ, а не НФГ
является антикоагулянтом выбора.

* Американская Коллегия Врачей-специалистов по Заболеваниям Грудной Клетки.

** Чрескожное коронарное вмешательство (балонная ангиопластика, стентирование и т.д.)

Применение гепаринов при инвазивных вмешательствах у больных ОКС БП ST, получающих НМГ (эноксапарин)

Диагноз НС/ИМ БПST, начало терапии НМГ*

Ранняя инвазивная стратегия или при возникновении показаний к катетеризации при ранней консервативной стратегии

Начало катетеризации в пределах 8 час после последнего п/к введения НМГ

С антагонистами ГП IIb/IIIa или без них

Дополнительное введение НФГ или НМГ не требуется

Начало катетеризации между 8 и 12 час после последнего подкожного введения НМГ

С антагонистами ГП IIb/IIIa

Дополнительно эноксапарин 0.3 мг/кг в/в струйно (болюс)

Дополнительно введение НФГ 50 ед/кг до АВСК 200-250 сек или как принято в конкретном учреждении

Без антагонистов ГП IIb/IIIa

Дополнительно эноксапарин 0.3 мг/кг в/в струйно (болюс)

Дополнительно введение НФГ 60 ед/кг до АВСК 250-300 сек или как принято в конкретном учреждении

Антикоагулянты при ЧКВ у больных, получивших НМГ

Рекомендации VII Конференции АКВЗГК*

по антитромботической и тромболитической терапии

Мы рекомендуем, чтобы у больных, получивших(чавших) до ЧКВ низкомолекулярный гепарин (НМГ), применение дополнительной антикоагулянтной терапии зависело
от времени введения последней дозы НМГ.

Если прошло ≤ 8 час предлагается не применять дополнительную антикоагулянтную терапию.

Если прошло >8 до **12 час** предлагается ввести *внутривенно 0.3 мг/кг эноксапарина во время ЧКВ.*

Если прошло >12 час, предлагается использовать стандартную антикоагулянтную терапию (т.е. **НФГ** по Активированному времени Свертывания Крови)

* Американская Коллегия Врачей-специалистов по Заболеваниям Грудной Клетки, 09.2004

Основные положения Рекомендаций ВНОК (2003-04 г.)

Некоторые действия при высоком риске

Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов

«Использование инфузии тирофибана или эптифибатиды признается целесообразным

у больных с высоким риском осложнений, даже если в комплексном лечении в остром периоде заболевания не предполагается использование ЧКВ».

Место основного лечения (блок интенсивной терапии)

- При высоком риске осложнений, особенно при гемодинамической нестабильности, **начать внутривенное введение препарата из группы антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов** (тирофибан, эптифибатид) *при его наличии.*

Некоторые действия при высоком риске (при ИМ БПST)

Рекомендации ВНОК поддерживают селективную (избирательную) стратегию инвазивного лечения ОКСБПST

Место основного лечения

-
- **Если стабилизация состояния не достигнута комплексной терапией (максимально возможная антиишемическая, аспирин, клопидогрель, НМГ или НФГ, ± тирофибан или эптифибатид) целесообразна экстренная коронарография* и в зависимости от ее результатов**
- процедура реваскуляризации сердца*.

* Допускается возможность (при наличии соответствующих условий) перевода для этого в другое учреждение

Подтверждение правильности позиции ВНОК

ICTUS. Сравнение раннего инвазивного

и избирательно инвазивного лечения ОКС БПСТ

Критерии – в пределах 24 час после начала ишемии

Сердечный тропонин Т ≥ 0.03 мг

Лечение. Аспирин 300 мг, затем по 75 мг/сут

Эноксапарин 1 мг/кг 2р/сут не менее 48 час.

Кто получил НФГ – перевод на эноксапарин

Клопидогрель 300 мг затем 75 мг/сут – рекомендован

Липидснижающий препарат – предпочтительно

аторвастатин 80 мг/сут – рекомендован

ЧКВ – абциксимаб

Ранняя инвазивная стратегия (n=604) – ангиография 24-48 час
после рандомизации, затем вмешательство

Селективная инвазивная стратегия (n=596)

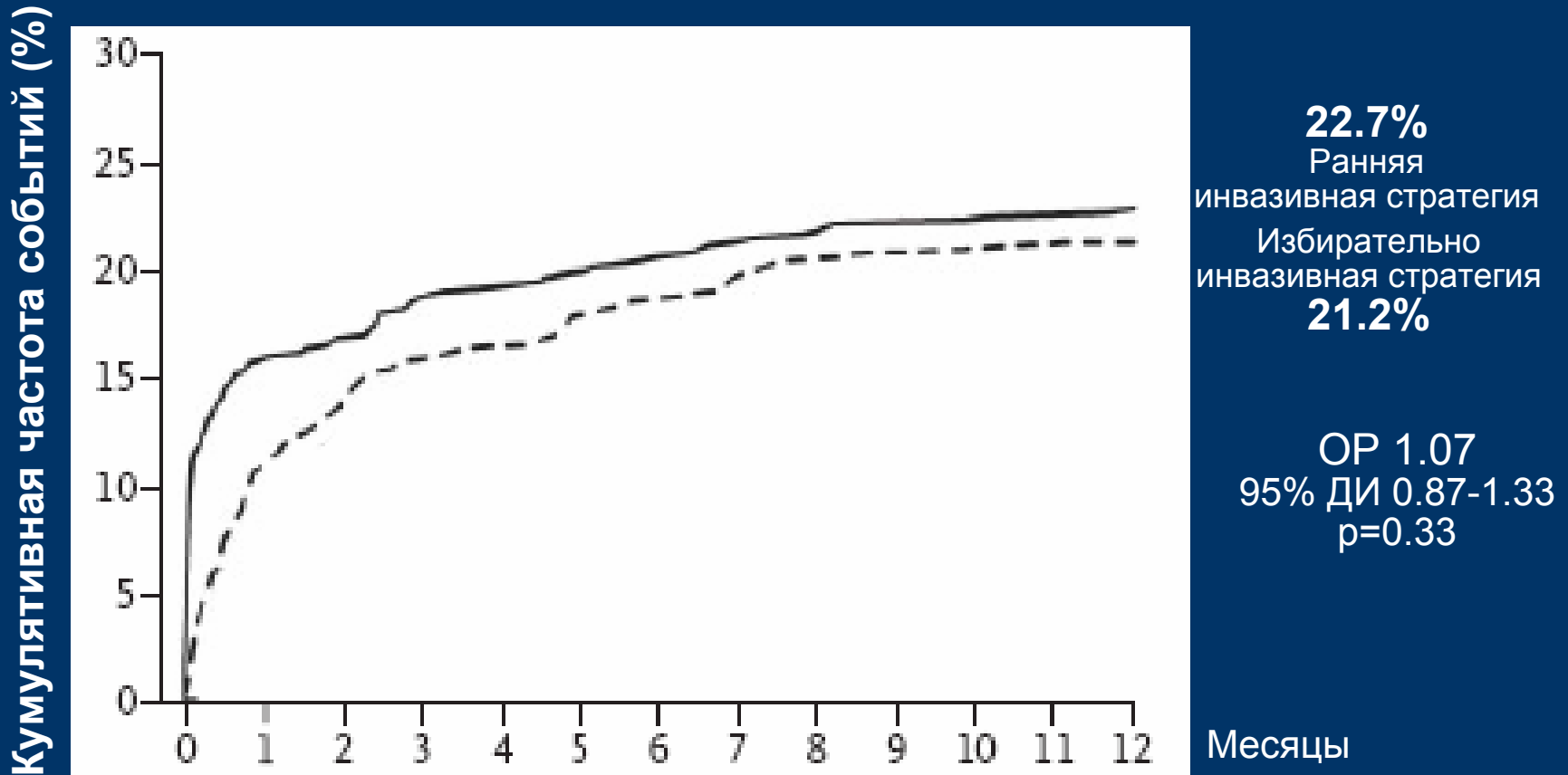
- вмешательство по показаниям

ICTUS. Частота выполнения вмешательств в группах разной инвазивной стратегии

Процедура	2 дня		Госпитализация		1 год	
	Ранняя	Избира- тельная	Ранняя	Избира- тельная	Ранняя	Избира- тельная
Коронарография	97%	11%				
Чрескожное коронарное вмешательство	53%	4%	60%	28%	61%	40%
Шунтирование коронарных артерий	2%	<1%	16%	11%	18%	14%
Всего ре- васкуляризаций	56%	4%	76%	40%	79%	54%

Подтверждение правильности позиции ВНОК
в отношении стратегии инвазивного лечения ОКС БПСТ

**ICTUS – возникновение первичной конечной точки* за год
(оценка по Kaplan-Meier)**



О ведении больных ОКС БПСТ в лечебных учреждениях, в которых регулярно и в соответствующих современным рекомендациям объемах выполняется инвазивное лечение КБС

-
- 4а). В учреждениях, отвечающих соответствующим требованиям (см. Приложение) **коронарографию** следует выполнять **у всех больных высокого риска** *[т.е. при ИМ БПСТ]*

при первой возможности.

Понятие "возможность" включает в себя **достаточную стабилизацию состояния больного, обеспечение участия в процедуре наиболее квалифицированного персонала, способного выполнить ЧКВ во время того же вмешательства.**

*Подтверждение правильности позиции ВНОК
в отношении стратегии инвазивного лечения ОКС БПСТ*

Доступность катетеризации сердца

и исходы лечения острого коронарного синдрома

Проспективный регистр

США, Европа, Аргентина, Бразилия, Австралия, Новая Зеландия, Канада
Сравнение результатов лечения ОКС в учреждениях
с лабораториями катетеризации сердца и без них

Всего больных	28 825
ИМ пST	9833
ИМ бпST	9007
Нестабильная стенокардия	9985

Доля больных, у которых
применено инвазивное лечение

	Возможность катетеризации	
	Есть	Нет
Всего	22096	6729
ЧКВ	41%	3.9%
КШ	7.1%	0.7%

Доступность катетеризации сердца не улучшает исходов ОКС

Смерти

Госпитальные

Возможность катетеризации
есть нет

5.6

5.4

С учетом исходных характеристик

Отношение шансов

1.13

30 дней

6.7

6.9

1.06

6 мес

10.4

9.9

1.14

Инсульты

госпитальные

1.0

0.7

1.53

Кр. кровотечения

госпитальные

3.4

1.7

1.94

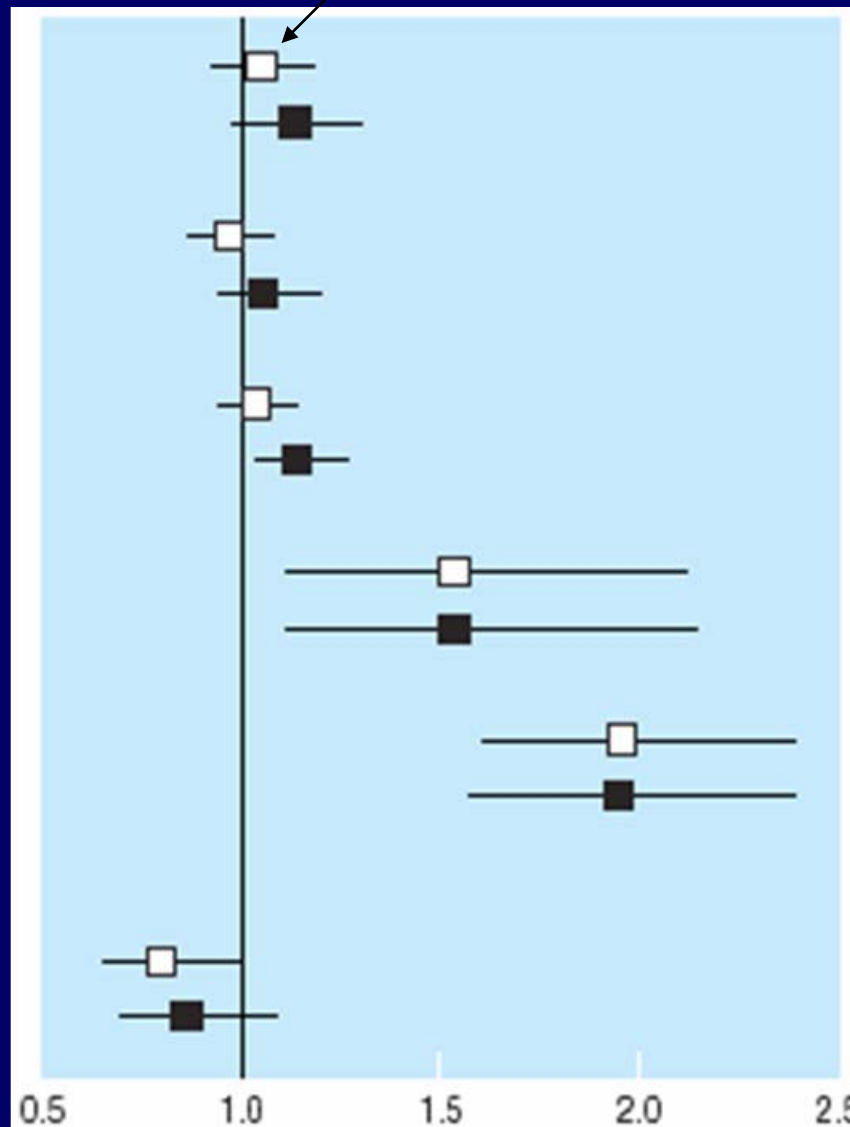
ИМ 6 мес

после выписки

3.2

3.9

0.86



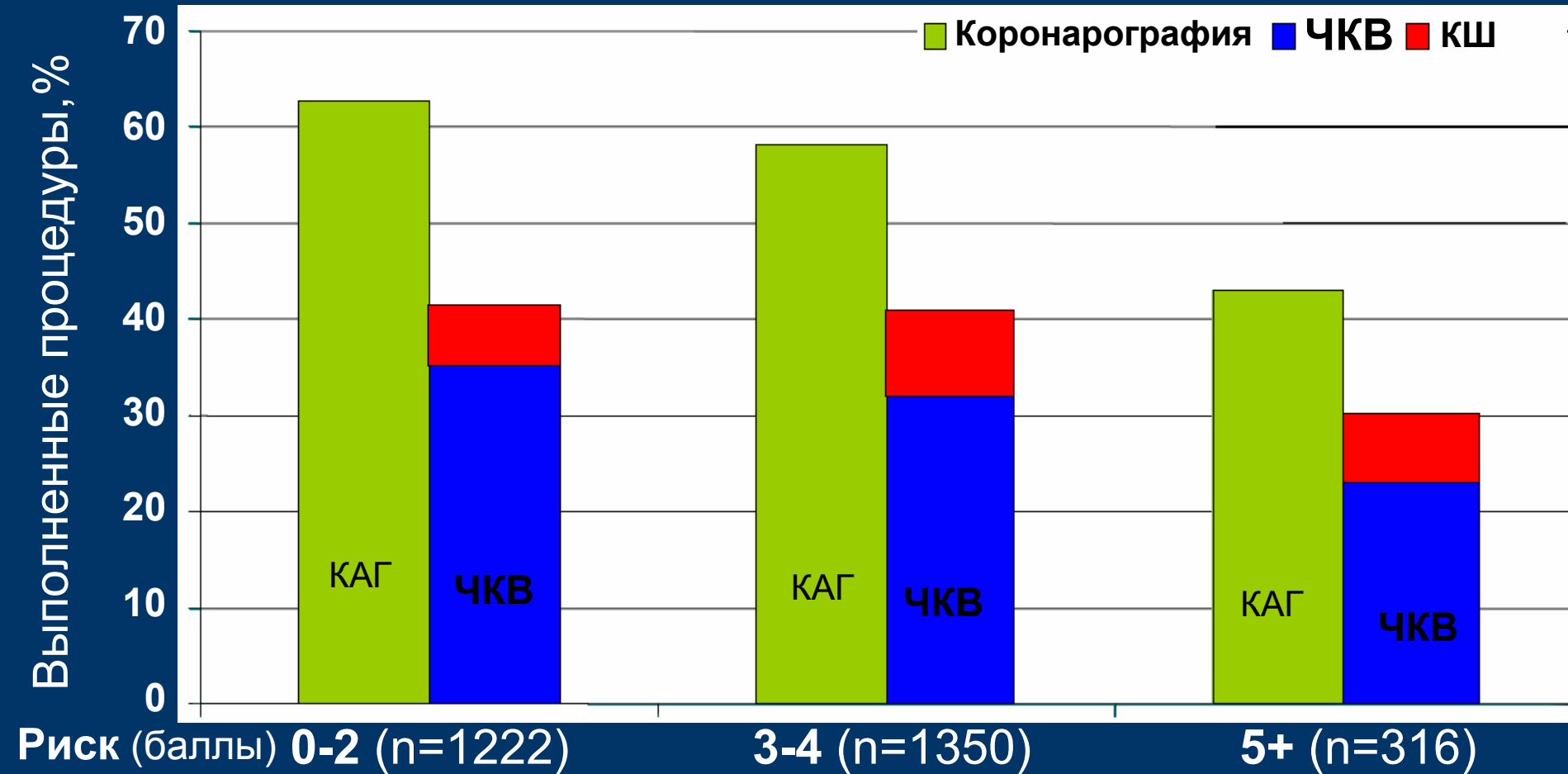
ниже

выше

Регистр ОКС-2 Европейского кардиологического общества

В реальной жизни вмешательства чаще при невысоком риске

Факторы, учитываемые при подсчете баллов в шкале FRISC:
возраст > 69 лет, мужской пол, диабет, перенесенный ИМ,
депрессии ST, повышение тропонина, повышение креатинина



ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
КШ – операции коронарного шунтирования

Некоторые перспективы на период после 2005

Антитромбоцитарные агенты, действующие на P2Y₁₂ рецептор

Прасугрель	Тиенопиридин	Внутрь	Большее ингибирование тромбоцитов, меньше мало- и нереагирующих
AZD6140	Циклопентилтриазолопиримидин	Внутрь	Большее ингибирование тромбоцитов
Гангрелор	Производное АТФ	Внутривенно	Большее ингибирование тромбоцитов, короткое время жизни

Синтетический ингибитор активированного фактора X (Ха)
- **фондапаринукс**

Продолжительность действия – 24 часа (T_{1/2}=17-21 ч).
Применяется подкожно в дозе 2.5 мг 1 раз в день.
Не влияет на АЧТВ, МНО, ВСК, время кровотечения, агрегацию тромбоцитов.

Эффективность и безопасность сравнены с эффективностью и безопасностью эноксапарина в испытании OASIS-5

OASIS-5. План испытания

Двойное слепое рандомизированное

Больные ОКСБПСТ, ангинозный приступ < 24 ч

2 признака из 3-х: Возраст > 60, смещение ST/патол.«Т», маркер некроза

Кроме

- Возраст < 21
- Противопоказания к энокса
- Гемор.инсульт < 12 мес.
- Креатинин > 265 мкмоль/л

Рандомизация

n=20,000

Фондапаринукс
2.5 мг ПК 1 раз в день

Эноксапарин
1 мг/кг ПК 2 р/день

Конечные точки

Первичная:

Эффективность { Смерть + ИМ + рНС* до 9 дня }

Безопасность Большие кровотечения до 9 дня

Вторичные:

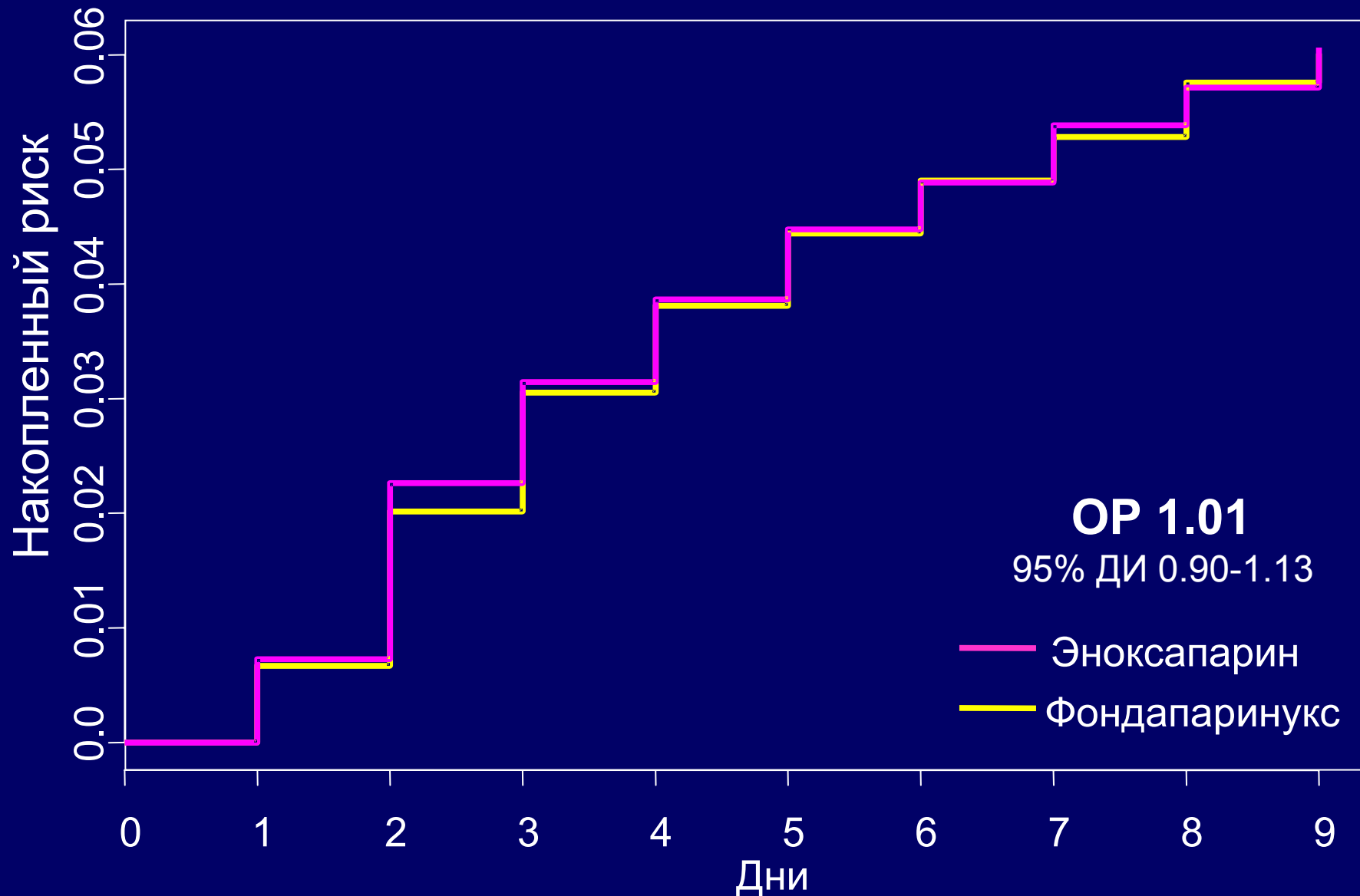
Смерть, ИМ, рНС, кровотечения до 9-го дня

*-РИ –рефрактерная ишемия

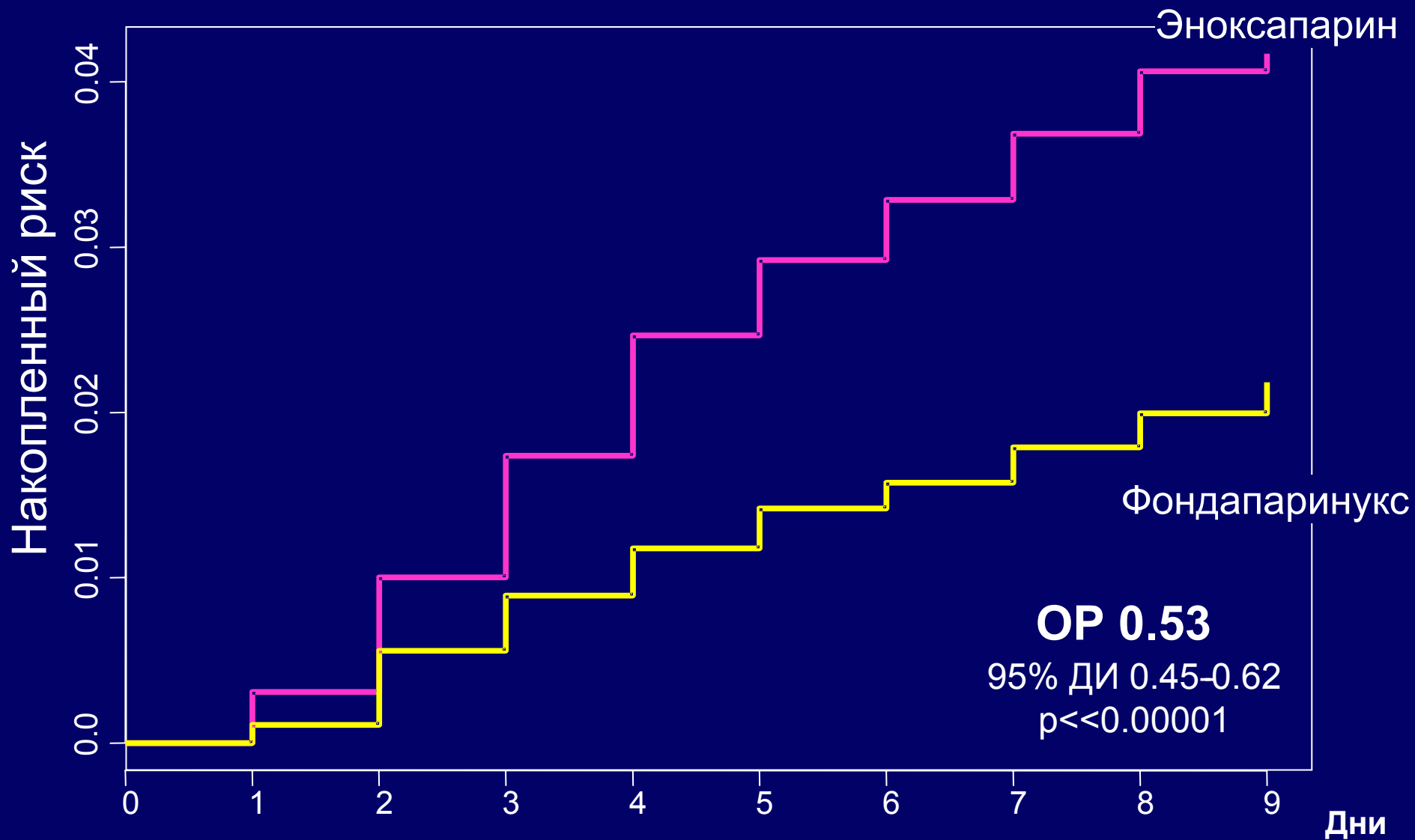
OASIS-5. Исходная характеристика больных

Показатель	Энокса. (%)	Фонда. (%)
	n=10021	n=10057
Тропонин или КФК-МБ >ВГН (ИМ БПСТ)	70.6	70.3
ЭКГ с ишемией	79.7	80.6
ST депрессия \leq 1мм	50.4	51.7
Т зубца инверсия (>3 мм)	25.0	24.6
Женщины	38.7	38.0
Подозрение на ОИМ	54.9	54.3
Сердечная недостаточность	13.8	13.9
Постинфарктный кардиосклероз	25.7	25.7
Гипертония	67.0	67.4
Диабет	25.0	25.6
Курение	22.2	22.4

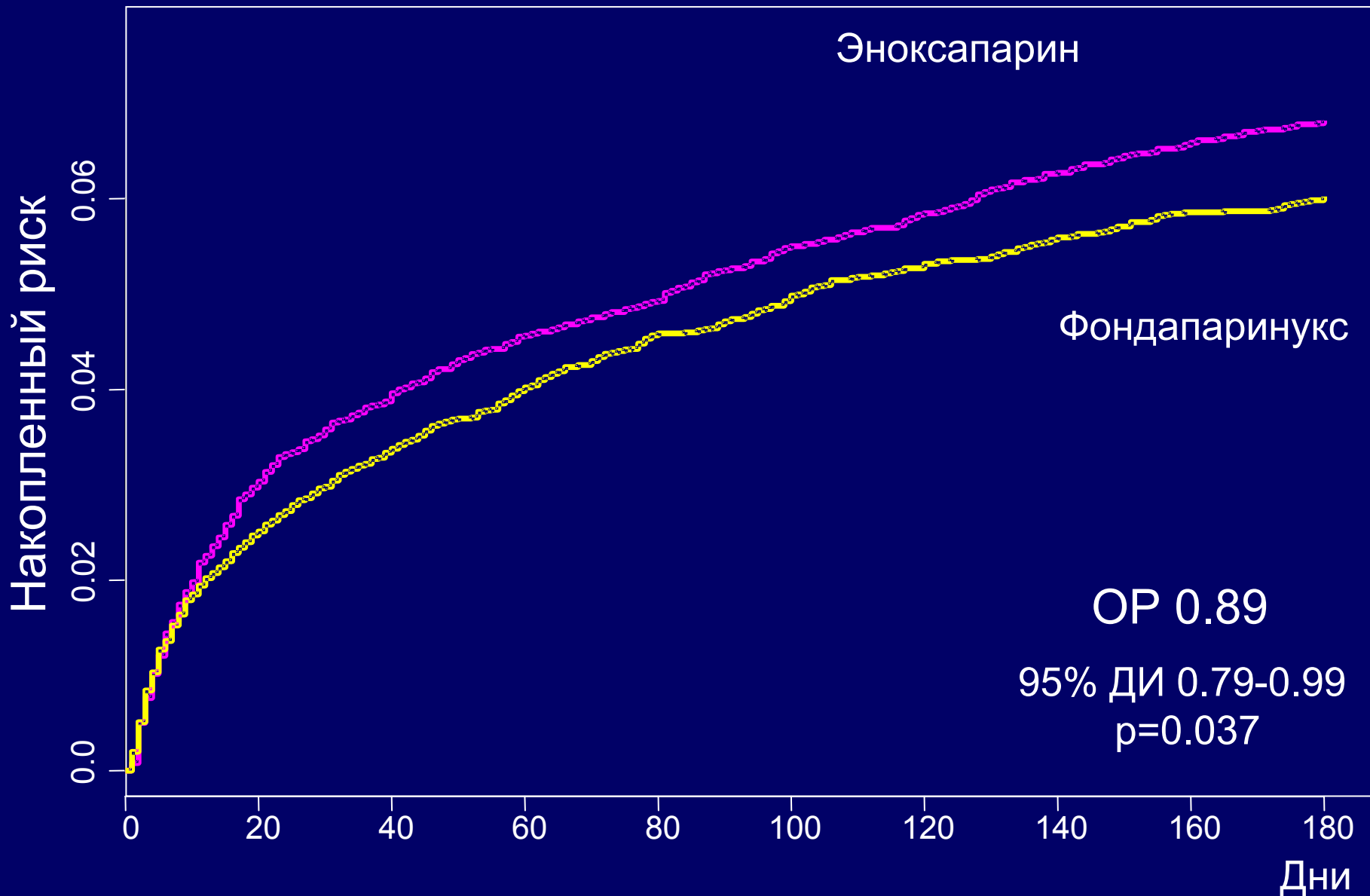
OASIS-5. Первичная конечная точка: Смерть / ОИМ / рНС до 9-го дня



OASIS-5. Большие кровотечения до 9-го дня



OASIS-5. Летальность за 6 месяцев



Ведение больных после стабилизации состояния

Антитромбоцитарная терапия

Должна продолжаться антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин,

и, при наличии возможности, - клопидогрель (75 мг/сут).

Клопидогрель целесообразно

применять на протяжении нескольких месяцев (до 1 года),

аспирин – неопределенно долго.

Ведение больных после стабилизации состояния

Воздействия на уровни липидов

Целевые уровни ОХС < 4.5 ммоль/л (~175 мг/дл)*,
ХС ЛНП < 2.5 ммоль/л (~100 мг/дл).

Прием статинов – используя в качестве ориентира для выбора дозы уровни липидов в пробах крови, забранных при поступлении

Хотя, очевидно, препараты группы статинов следует применять **у всех** больных, перенесших ОКС, независимо от исходного уровня ОХС или ХСЛНП.

Убедительные данные о безопасности применения с первых дней ОКС БП ST имеются в отношении аторвастатина.

У больных с ХСЛВП < 40 мг/дл (1.03 ммоль/л).

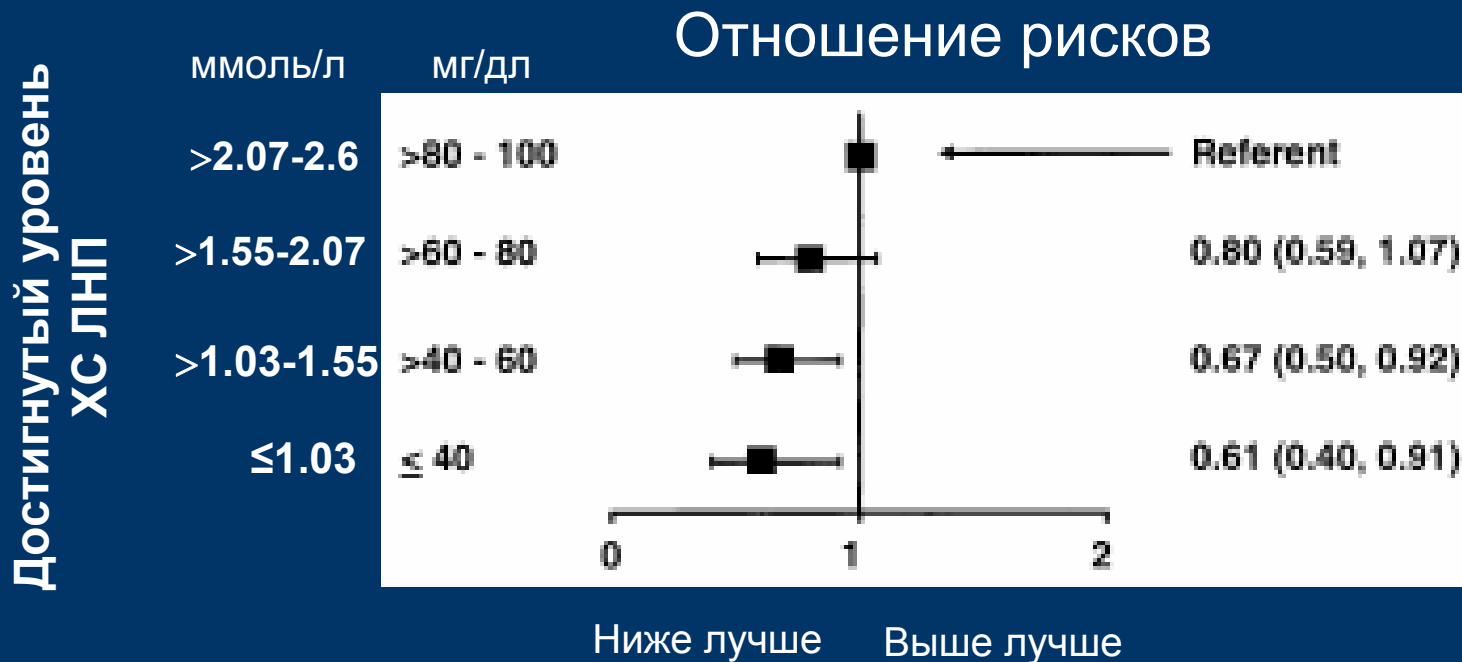
Достоверные сведения об уменьшении риска в этой ситуации существуют в отношении гемфиброзила.

**В соответствии с рекомендациями ВНОК по лечению нарушений липидного обмена*

Рекомендации ВНОК «Лечение ОКС БП ST» 2003-2004 (с изменениями)

PROVE-It. Отношение рисков возникновения первичной конечной точки при разной выраженности снижения ХС ЛНП

Первичная конечная точка: смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации



Риск возникновения событий – компонентов первичная конечная точка оказался наименьшим в нижней квантили достигнутых уровней ХС ЛНП при величинах, меньших 1.03 ммоль/л

Алгоритм лечения больных ОКС БП ST

На следующем слайде представлен несколько измененный алгоритм лечения больных ОКС БП ST из соответствующих Рекомендаций Всероссийского Научного Общества Кардиологов.

На рисунке представлена часть, относящаяся к инфаркту миокарда без подъемов сегмента ST. Не заполненные прямоугольники содержат положения о лечении больных низкого риска.

Клиническое подозрение на ОКС.
Осмотр. **ЭКГ**. Взятие крови.

Нет стойких подъемов сегмента ST

Аспирин
Гепарин
(НМГ или НФГ)
Нитраты
Бета-блокаторы

Повышение уровня тропонинов **ИМБПСТ**

Высокий риск

Продолжение **НМГ** п/к 2-6 сут или НФГ в/в 2-5 сут
Клопидогрель ± Антагонисты ГП IIb/IIIa (?)

Сохранение эпизодов ишемии

Стабилизация

Антагонисты ГП IIb/IIIa

Коронароангиография, затем **ЧКВ** (+IIb/IIIa антагонисты) или КШ (возможен перевод)

Стресс-тест до или вскоре после выписки

Толерантность низкая

Неинвазивное и инвазивное обследование, **ЧКВ** или КШ

Толерантность высокая

Вторичная профилактика - антитромбоцитарные средства (аспирин ± клопидогрель, **СТАТИН**, фибрат, ингибитор АПФ и др.)

Рекомендации ВНОК «Лечение ОКС БП ST» 2003-2004 (с изменениями)