

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Попонина Т.М., Капилевич Н.А., Попонина Ю.С.



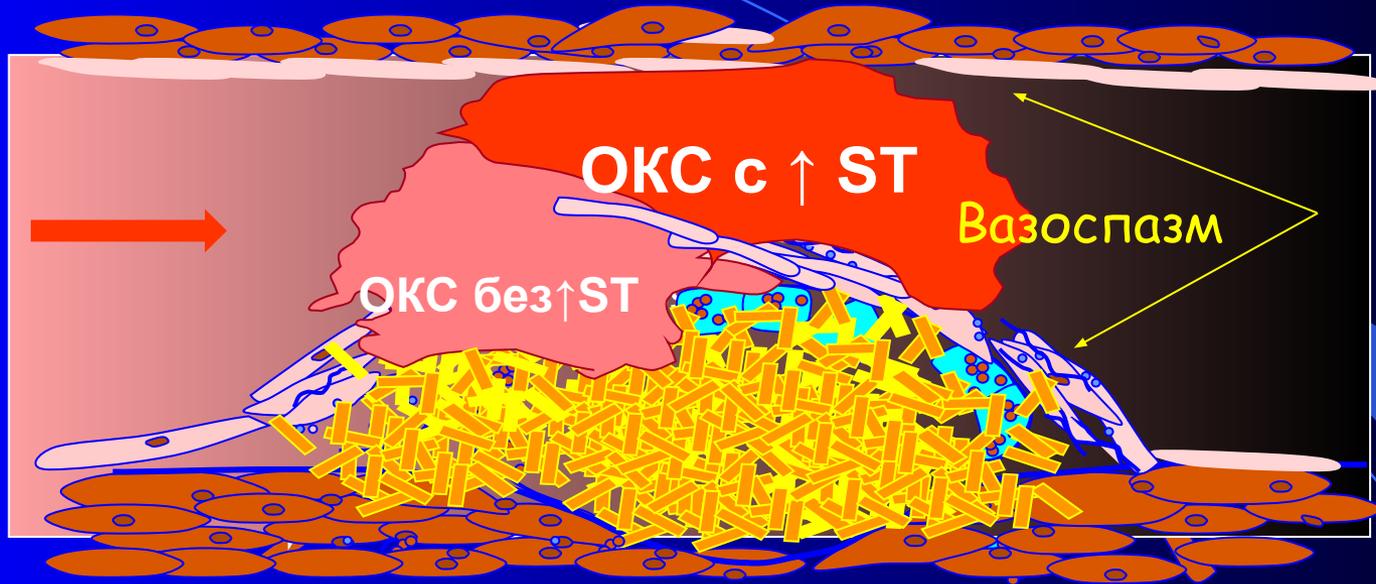
Кафедра кардиологии ФПК и ППС

ГОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета

Минздравсоцразвития России,

У НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

Морфологический субстрат ОКС



Основой лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST является сочетание антитромбоцитарных агентов (аспирина и клопидогрела) и антитромбинов (НФГ или НМГ). Введение гепаринов рекомендуется от 2 до 8 суток в зависимости от достижения стабилизации состояния. **Повышенное образование тромбина после обострения КБС наблюдается в течение, по меньшей мере, 6 месяцев.** Однако продление лечения гепаринами более одной недели у всех больных нецелесообразно. **Поэтому в последнее время возобновился интерес к группе оральных антикоагулянтов в связи с потребностью в длительной терапии антикоагулянтами у больных, перенесших ОКС.**

Цель исследования

Изучить влияние нефракционированного гепарина, сочетания его с варфарином на клиническое течение, состояние системы плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и возможности повышения эффективности лечения этой категории больных путем разработки дифференцированного патогенетически обоснованного подхода к назначению варфарина.

Критерии включения в исследование

- женщины в менопаузе не менее года, мужчины старше 40 лет, со стенокардией покоя, сохранявшейся не менее 30 минут и появившейся в течение предшествующих 24 часов до рандомизации или с болью в грудной клетке с подозрением на инфаркт миокарда и по крайней мере одним ЭКГ-критерием:
 - патологической депрессией сегмента ST на 0,1 мВ или более;
 - инверсией зубца T на 0,2 мВ или более по меньшей мере в двух соседних отведениях без патологического зубца Q.

Критерии исключения из исследования

- проводимое на момент поступления лечение гепарином или оральными антикоагулянтами;
- анемия с гемоглобином менее 125 г/л у мужчин или 110 г/л у женщин;
- почечная недостаточность (креатинин $>$ 200 мкмоль/л);
- печеночная недостаточность;
- показания для тромболитической терапии;
- вновь возникший патологический зубец Q или зубец Q в тех же отведениях, где имелись диагностически значимые изменения ST-T;

Дизайн исследования



В течение 150 дней

Характеристика групп

Характеристики	1 гр. НФГ n=100	2 гр. НФГ + варфарин n=74	p
Средний возраст, (лет) M ± m	59,64 ± 1,71	60,5±2,4	0,787
Мужчины:женщины, %	65 : 35	70 : 30	0,584
Критерии включения, (%):			
НС, %	48	38	0,4424
ИМ без зубца Q, %	53	62	0,4424

Характеристика групп

Характеристики	1 гр. НФГ n=100	2 гр. НФГ + варфарин n=74	p
Изменения на ЭКГ, (%):			
Инверсия зубца Т	38	38	0,99
Снижение сегмента ST	19	20	0,99
Снижение сегмента ST + инверсия зубца Т	43	42	0,99

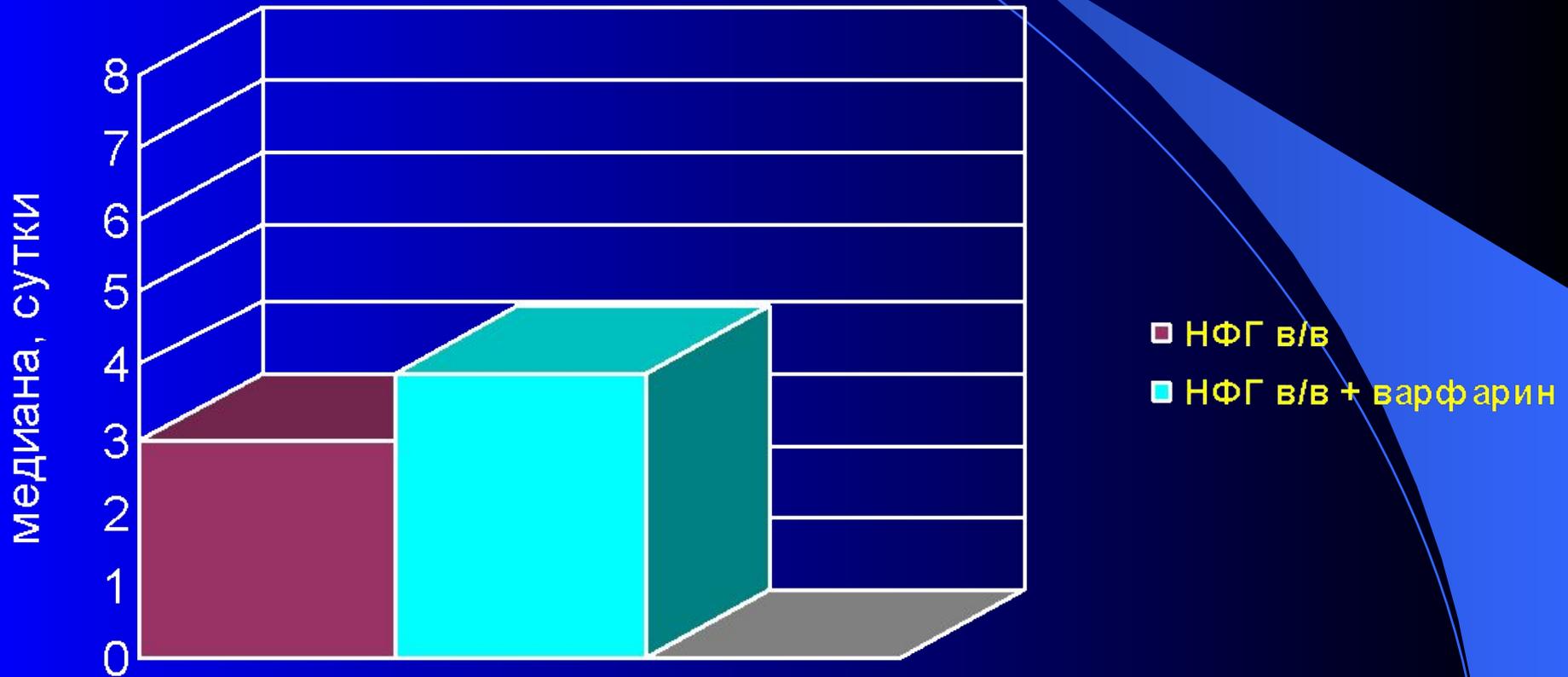
Характеристика групп

Характеристики	1 гр. НФГ в/в n=100	2 гр. НФГ + варфарин n=74	p
Факторы риска, (%):			
Курение, %	53	51	0,97
АГ, %	86	84	0,97
СД, %	16	14	0,93
Отягощённая наследственность, %	61	65	0,71
Гиперхолестеринемия, %	74	70	0,79

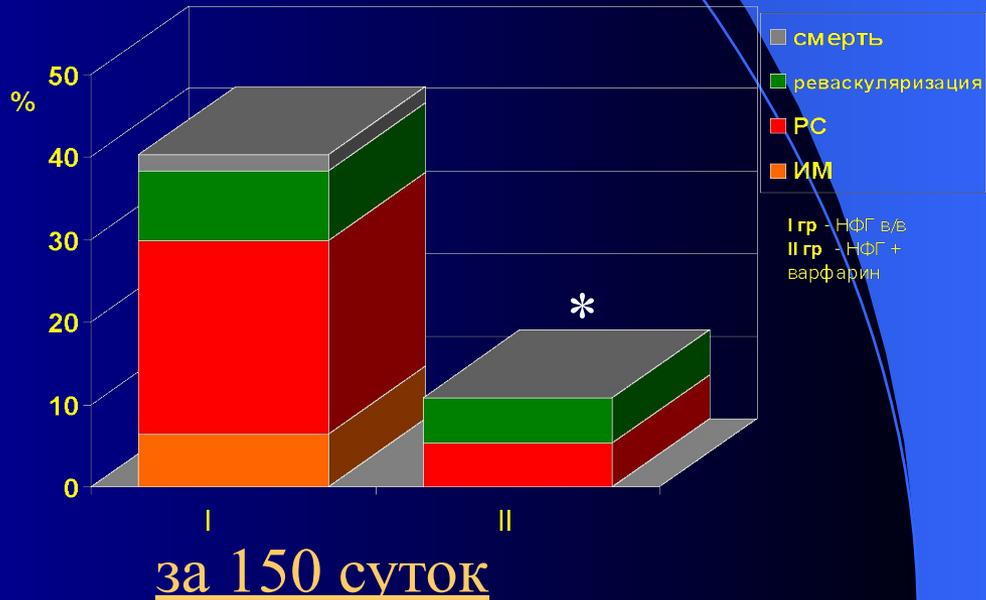
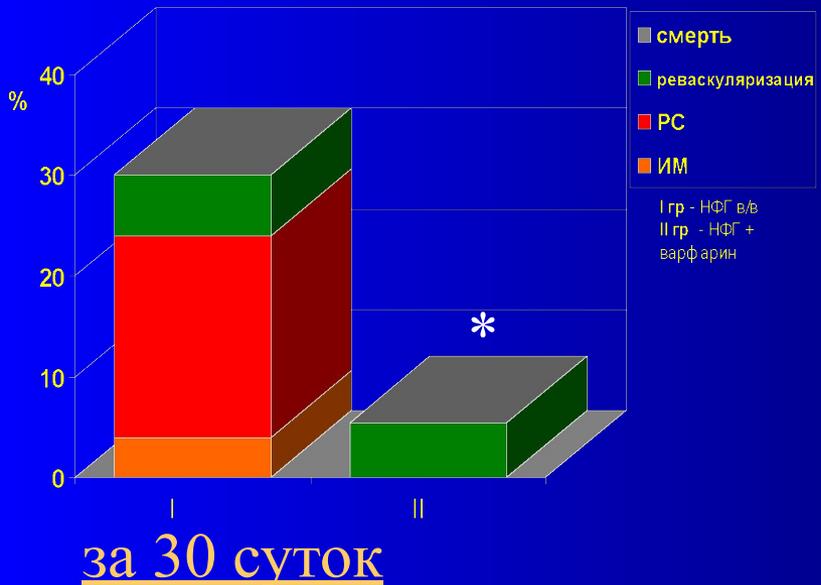
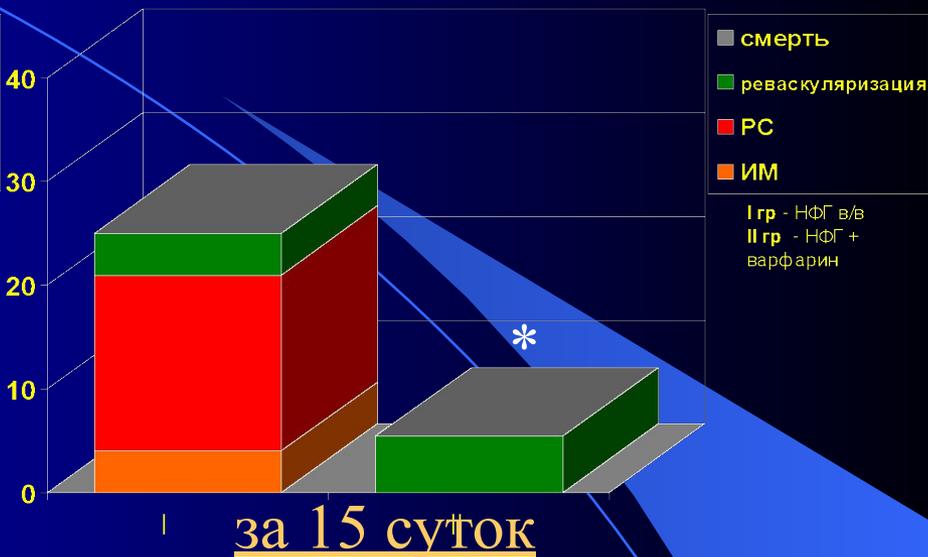
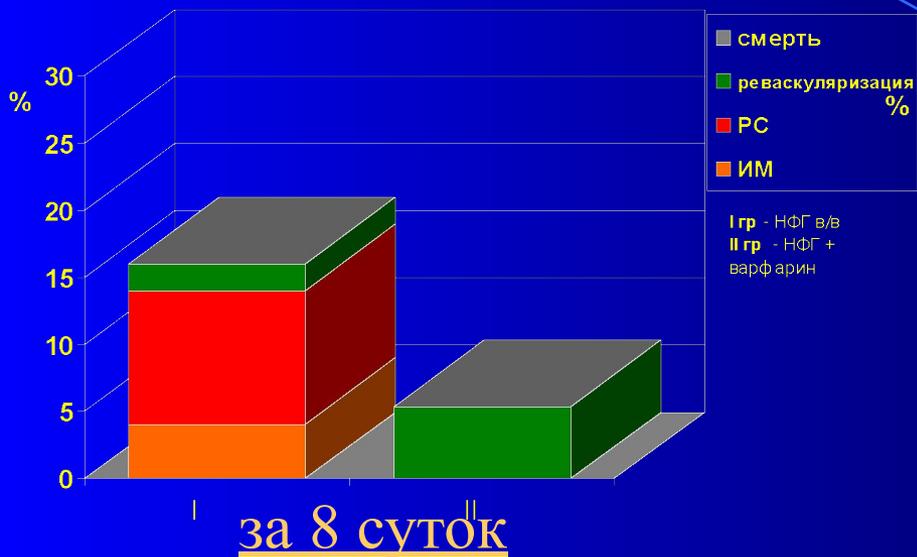
Характеристика групп

Характеристики	1 гр. НФГ n=100	2 гр. НФГ + варфарин n=74	p
Предшествующие, (%):			
Инфаркт миокарда, %	37	38	0,986
Сердечная недостаточность, %	29	32	0,869
Баллы по TIMI 11 B (5-7 баллов)	70	67	0,898

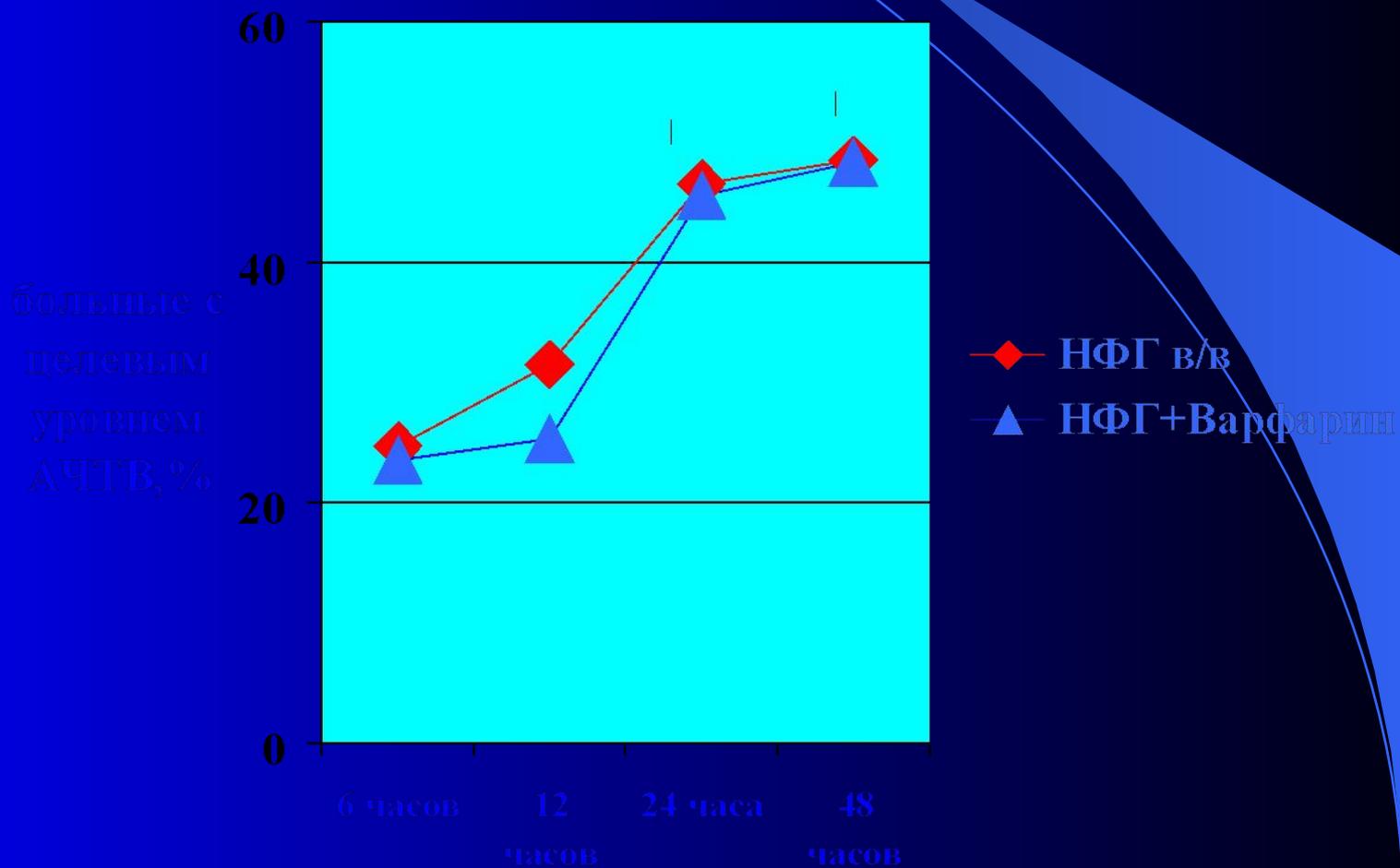
Длительность гепаринотерапии в исследуемых группах



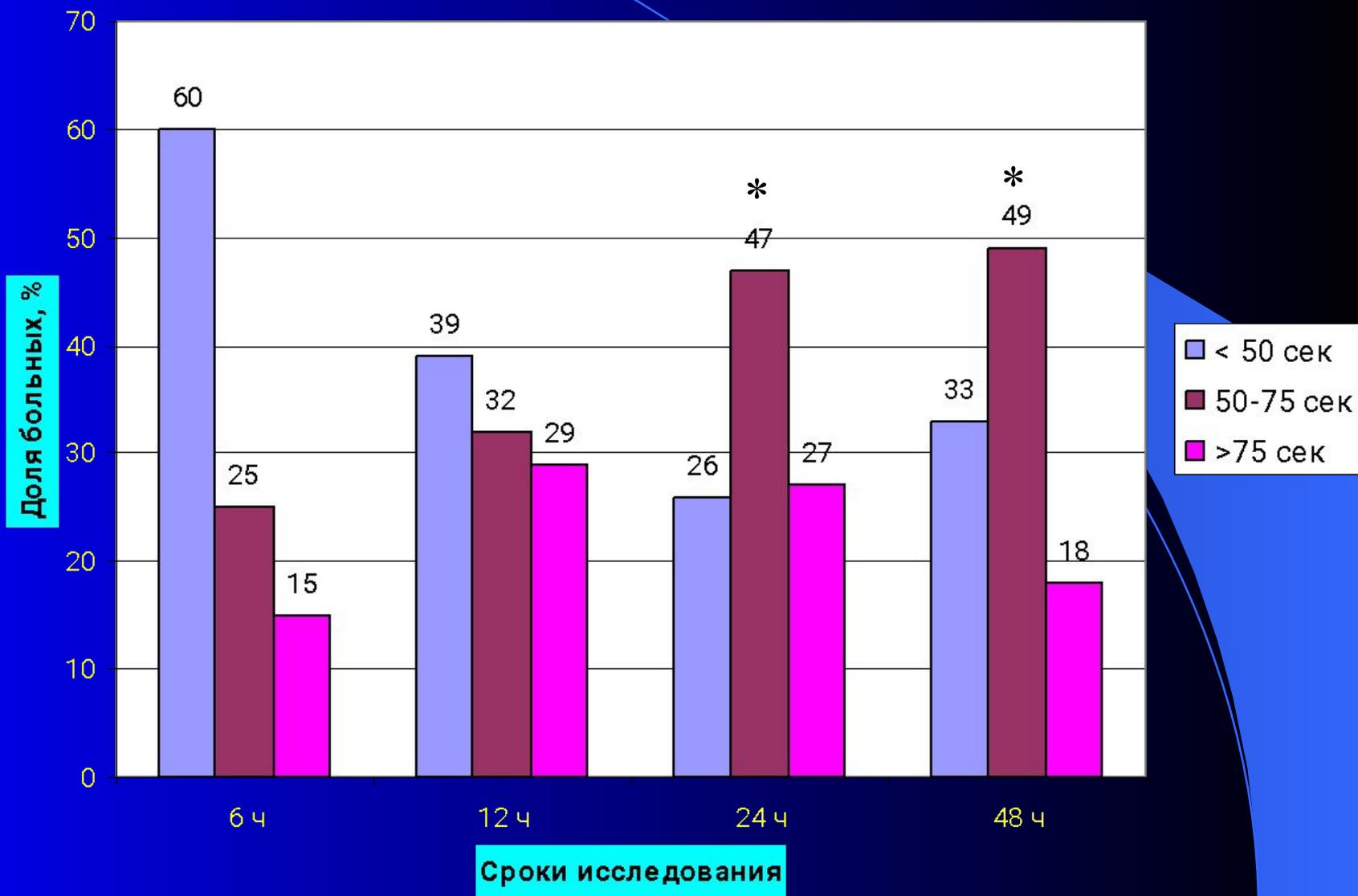
Частота неблагоприятных событий



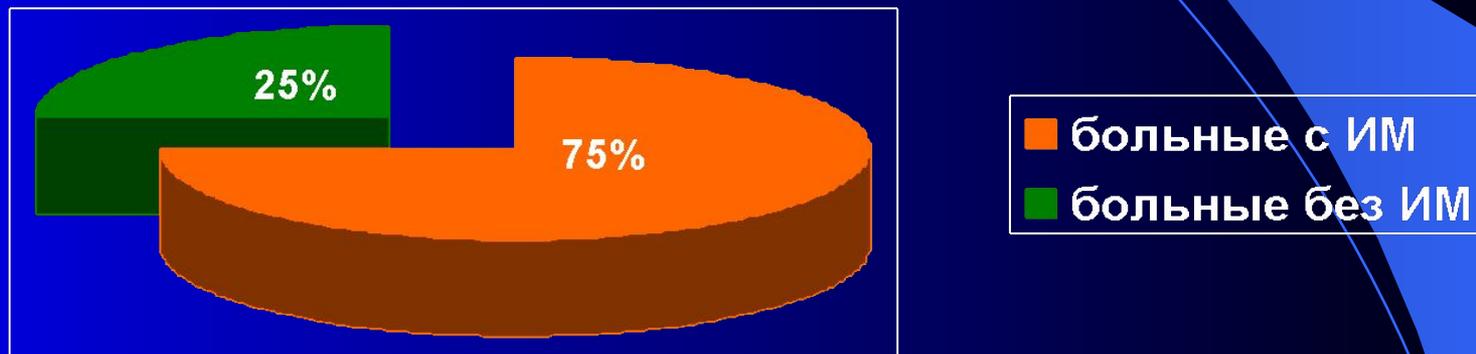
Динамика достижения терапевтического уровня АЧТВ в течение первых 48 часов исследования в лечебных группах



Распределение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по уровню АЧТВ в различные сроки лечения нефракционированным гепарином

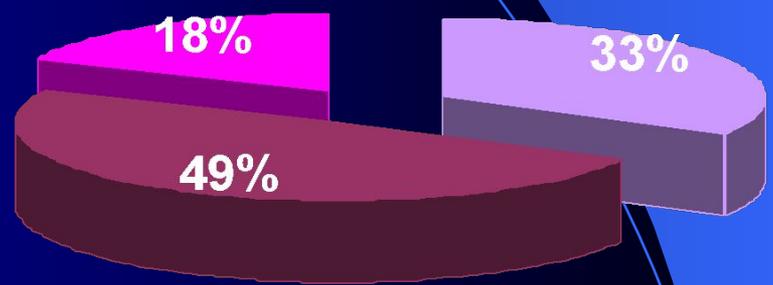
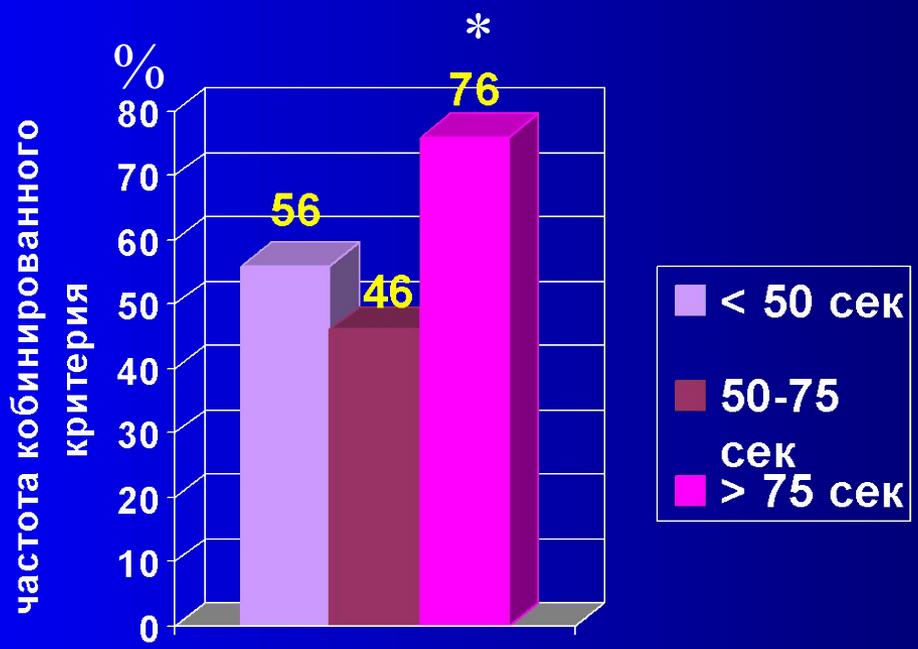


Взаимосвязь между наступлением ИМ с зубцом Q к 8-м суткам и АЧТВ<50"



$\chi^2=6,46, p=0,011$

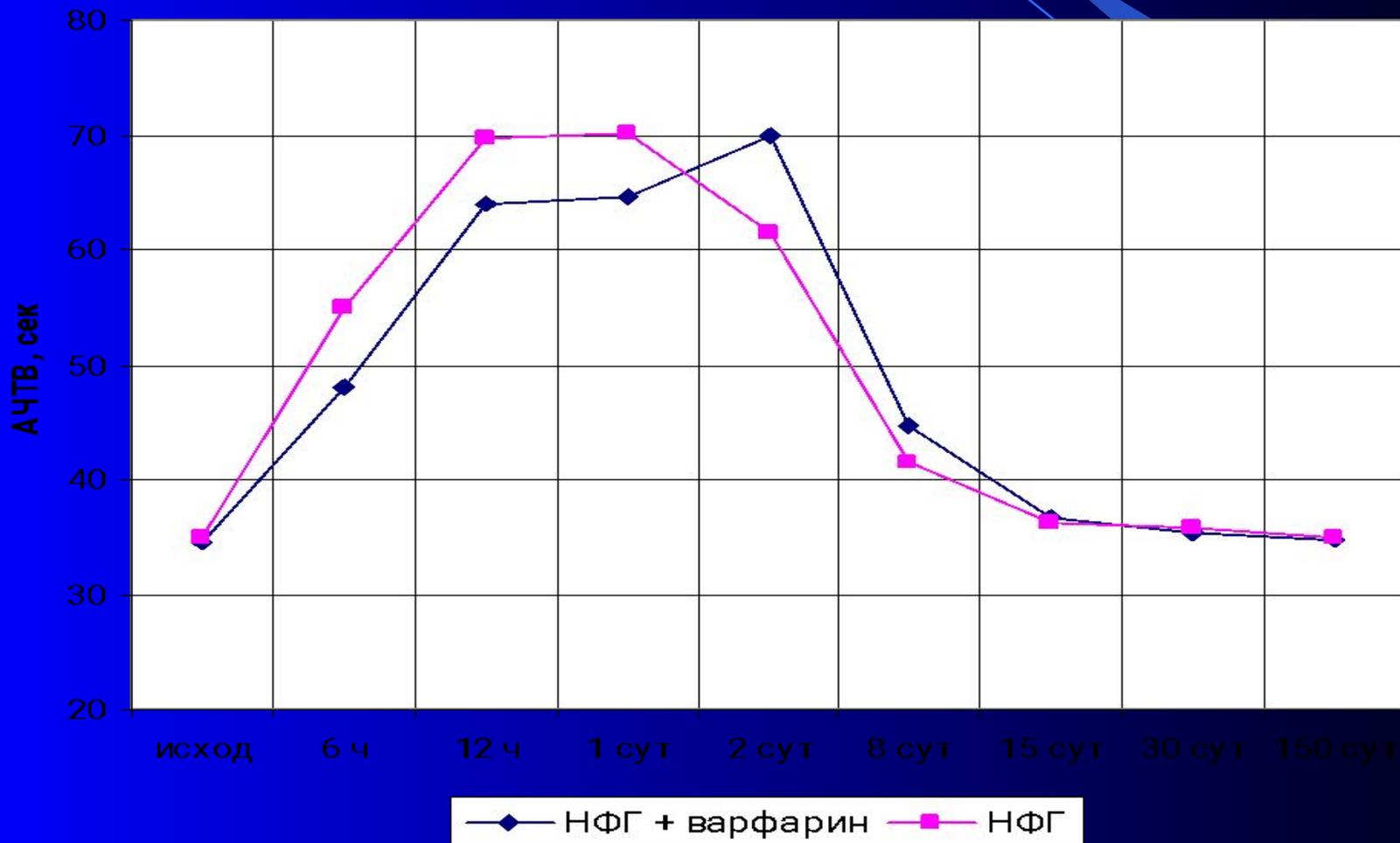
Взаимосвязь между наступлением комбинации неблагоприятных исходов и уровнем АЧТВ



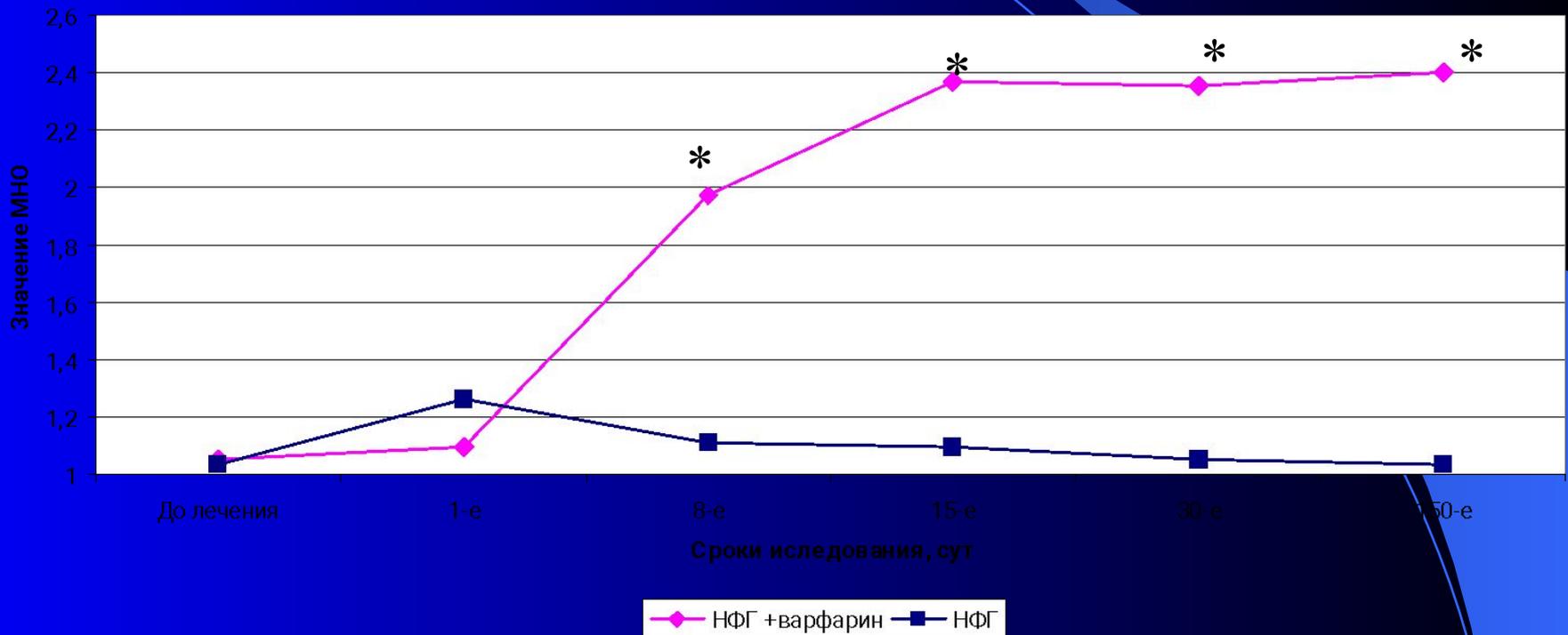
Распределение больных по уровню АЧТВ через 48 ч лечения НФГ

$\chi^2=7,3625, p=0,0252$

Динамика АЧТВ больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в условиях проведения терапии НФГ и сочетания НФГ+ варфарина

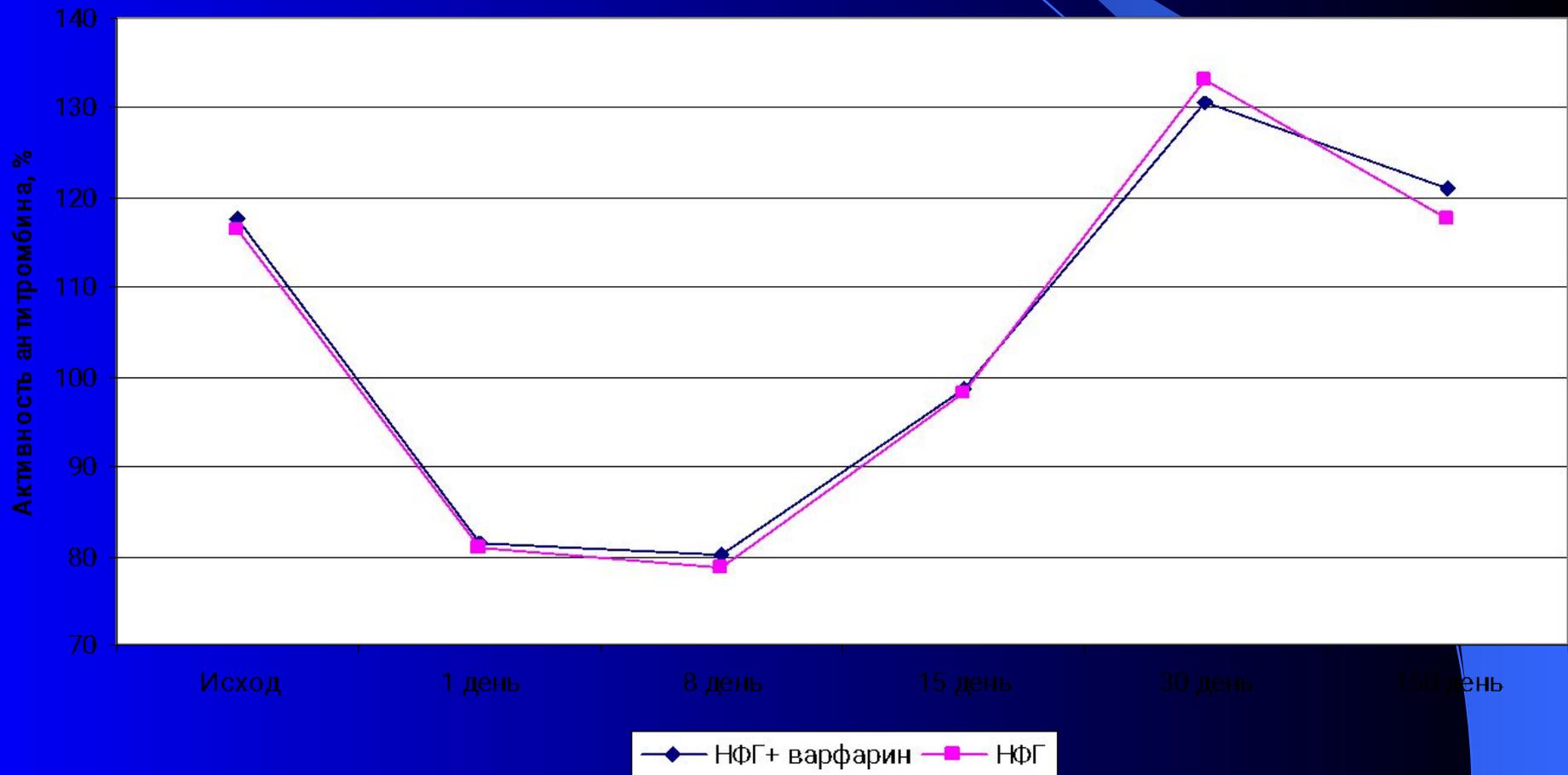


Динамика МНО у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в условиях проведения терапии НФГ и сочетания НФГ+ варфарина

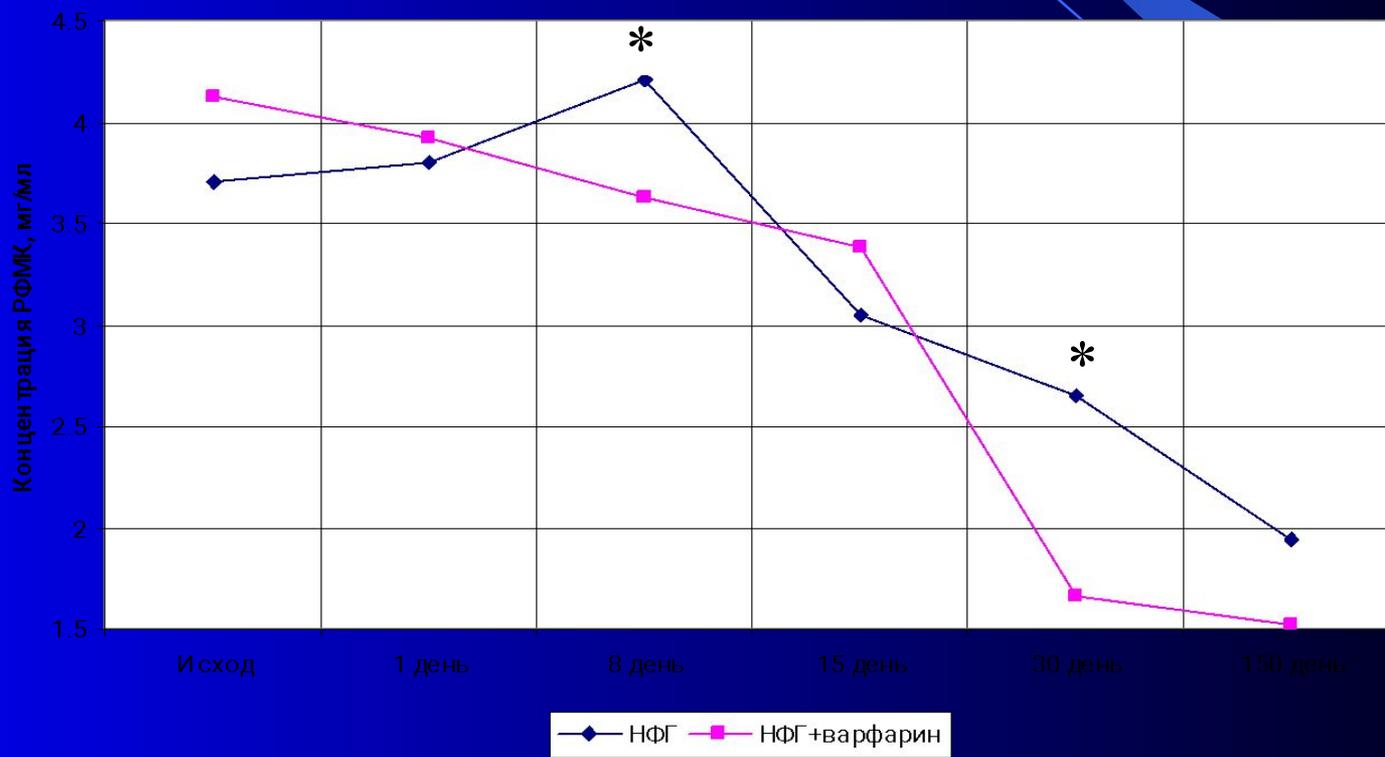


* – достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших нефракционированный гепарин и гепарин в сочетании с варфарином, $p < 0,05$

Динамика активности АТ III у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в условиях проведения терапии НФГ и сочетания НФГ+варфарина

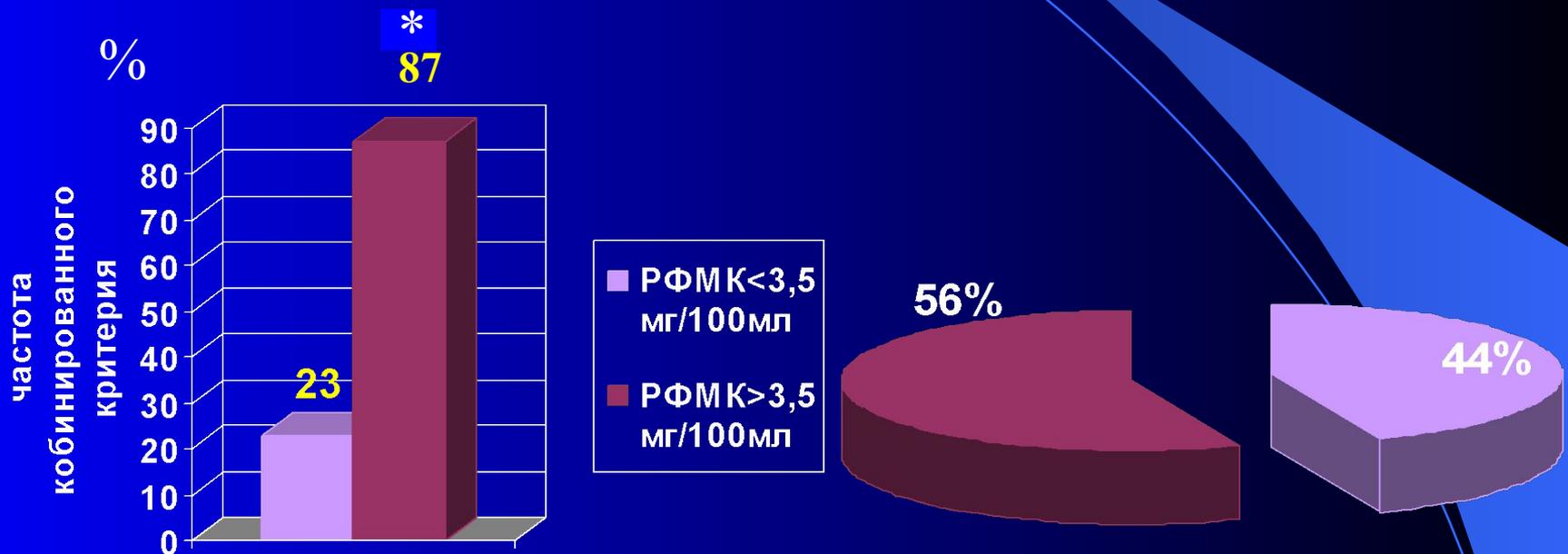


Динамика концентрации РФМК у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST в условиях проведения терапии гепарином и в сочетании гепарина с варфарином



* – достоверность различий исследуемого показателя в группах пациентов, получавших нефракционированный гепарин и сочетание гепарина с варфарином, $p < 0,05$

Взаимосвязь между наступлением комбинации неблагоприятных исходов и уровнем РФМК на 8-е сутки



$\chi^2=41,3252, p<0,001$

Распределение больных по уровню РФМК на 8-е сутки лечения гепаринами

Способ определения необходимости назначения оральных антикоагулянтов в зависимости от рассчитанного риска повышения концентрации РФМК после отмены гепарина

$$P = \frac{e^F}{1 + e^F}$$

P – вероятность повышения РФМК на 8-е сутки,
 e (основание натурального логарифма) = 2,718

$F = x_1 + a * x_2 + b * x_3$, где

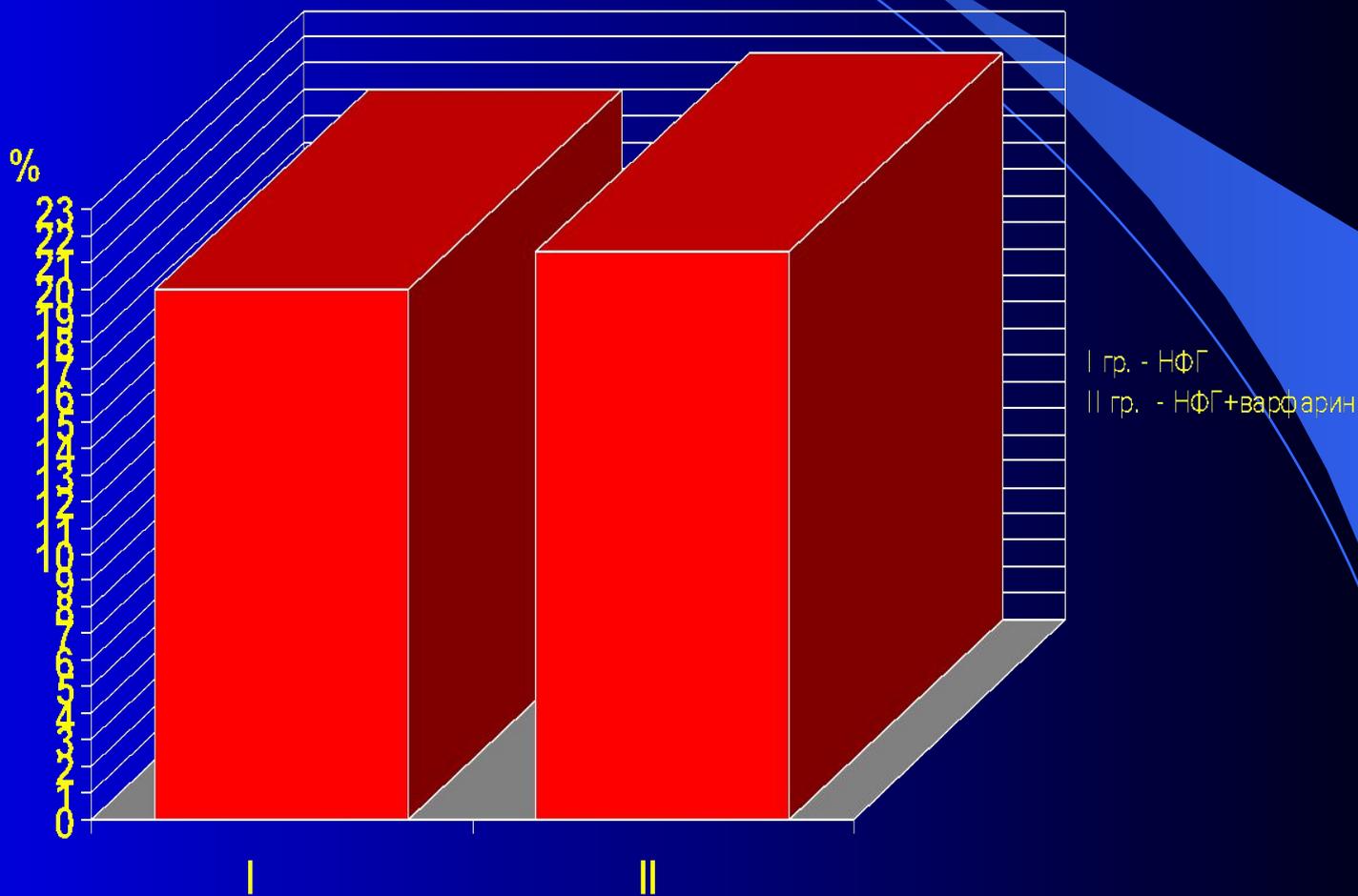
$x_1 = 14,677$; $x_2 = - 16,2926$; $x_3 = 0,63$;

a – значение МНО при поступлении;

b – значение концентрации РФМК через одни сутки лечения.

При значении $P \geq 0,5$ констатируют наличие риска повышения концентрации РФМК и назначают оральные антикоагулянты, а при значении $P < 0,5$ констатируют отсутствие риска повышения концентрации РФМК и оральные антикоагулянты не назначают.

Оценка безопасности: частота малых кровотечений



ВЫВОДЫ

1. Сочетанная терапия антитромбином и варфарином статистически значимо снижает частоту комбинации неблагоприятных коронарных событий у больных с ОКС без подъема сегмента ST с 15-го по 150-й дни лечения.
2. Возрастание концентрации РФМК в плазме свыше 3,5 мг/100 мл на 8-е сутки проведения антитромбиновой терапии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST сопряжено с увеличением частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий. С целью снижения частоты возникновения неблагоприятных коронарных событий у больных с ОКС без подъема сегмента ST следует определять риск повышения концентрации РФМК после отмены гепаринов: пациентам, имеющим высокий риск, необходимо назначать варфарин со второго дня лечения гепарином.
3. Варфарин предотвращает развитие эффекта «рикошета», проявляющегося при отмене гепарина рецидивами стенокардии и активацией системы плазменного гемостаза (увеличение концентрации РФМК на 8-е сутки).
4. Дополнительное назначение варфарина к гепарину не увеличивает риск геморрагических осложнений при лечении больных ОКС без подъема сегмента ST.

Алгоритм назначения противотромботической терапии у больных с ОКС без подъёма сегмента ST

ПИТ: АСК + клопидогрел+ статин

Через сутки лечения гепарином определить необходимость назначения орального антикоагулянта, рассчитав риск повышения концентрации РФМК после отмены гепаринов

Риск повышения концентрации РФМК после отмены гепаринов есть

Риска повышения концентрации РФМК после отмены гепаринов нет

**Со второго дня лечения гепаринами назначить варфарин, контроль дозы по МНО (2-3).
Терапия варфарином долговременная.**

Назначение варфарина не требуется



Благодарю за внимание!