

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ТА ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

Ф. бен Салем

Мета – вивчення можливого протекторного впливу медикаментозної терапії, щодо розвитку ФП у хворих з ГКС та відповідність стандартам лікування цих хворих в повсякденній клінічній практиці.

Матеріали та методи дослідження. Було проведено обстеження 125 пацієнтів з ГКС, які були госпіталізовані з ГКС в центр проведення перкутанних коронарних втручань КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова протягом чотирьох років в період з 2015–2018 рр, серед яких у 65 була фібриляція передсердь. Критерієм включення в дослідження була наявність ГКС; критеріями виключення були наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня та ін.), вади серця, відмова пацієнта від участі в дослідженні. У відповідності до Гельсінкської декларації, всі хворі були проінформовані про цілі, методи та дизайн дослідження і дали свою згоду на участь. Хворих було поділено на групи відповідно до наявності у них ФП. В 1 групу було об'єднано хворих з ФП, причому хворі, у яких протягом госпіталізації з приводу ГКС вперше виникла ФП, склали 1а підгрупу (n=41); хворі, у яких ФП спостерігалась до розвитку ГКС, склали 1б підгрупу (n=24). 2 групу склали хворі без вказівок на ФП в анамнезі і протягом госпіталізації (n=60).

Результати. Більшість хворих 1-ої групи, а саме 92,3 %, мали три і більше балів за шкалою ризику тромбоемболічних ускладнень CHA2DS2-VASc, при цьому найбільша кількість хворих (n=41,63 %) з ГКС та ФП мали 4–5 балів за шкалою ризику тромбоемболічних ускладнень по CHA2DS2-VASc. Більшість хворих мали 0–1 бал за шкалою ризику кровотечі. При оцінці медикаментозної терапії у хворих на ГКС було встановлено, що ацетилсаліцилова кислота призначалася практично всім хворим з ГКС, за виключенням хворих з супутньою бронхіальною астмою. Антагоністи кальцію частіше призначалися у пацієнтів 2-ої групи у порівнянні з 1-ою (n₁=4; 6,2 % vs n₂=12; 20,0 %, p=0,0228). Статини госпітально призначалися майже всім хворим за виключенням декількох пацієнтів з інтактними коронарними судинами. Догоспітальний прийом навантажувальної дози інгібітору P2Y₁₂ частіше реєструвався в 1-й групі пацієнтів у порівнянні з 2-ою (n₁=26; 40,0 % vs n₂=13; 21,7 %, p=0,0292), в той же час серед пацієнтів 1а-підгрупи з ФП, що виникла вперше, відмічено вірогідно рідше призначення догоспітальної навантажувальної дози інгібітору P2Y₁₂ у порівнянні з 1б-підгрупою (n_{1a}=11; 26,8 % vs n_{1b}=15; 62,5 %, p=0,0061). Більшість хворих всіх груп отримували іАПФ/БРА в базовій терапії в госпітальний період. Призначення діуретиків частіше реєструвалося серед пацієнтів 1б-підгрупи, що свідчить про більш тяжкий перебіг ХСН в цій групі хворих, що передувала розвитку ГКС. Було встановлено збільшення частоти призначень потрібної терапії серед пацієнтів з ФП в динаміці за 2015–2018 роки, що відповідає існуючим сучасним стандартам надання медичної допомоги з призначення комбінованої антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії пацієнтам з ФП та ГКС. Непризначення потрібної терапії в групі пацієнтів з ФП, що виникла вперше пов'язано з більшою частотою реєстрації анемії саме в цій групі хворих.

Висновок. Згідно до результатів дослідження усі хворі з ГКС та ФП мають високий тромбоемболічний ризик, та потребують призначення антикоагулянтної терапії. В повсякденній клінічній практиці при виписці хворих з ГКС та ФП зі стаціонару понад третині (38,1 %) хворих не рекомендується антикоагулянтна терапія, що не відповідає чинним рекомендаціям. При цьому, частіше призначають терапію хворим, які мали ФП до розвитку ГКС, в той час, як хворим 1а підгрупи, в яких ФП вперше маніфестувала в гострий період менше половини. При ретроспективному аналізі виписок історій хвороби за період 2015–2018 рр. було встановлено збільшення частоти призначень потрібної терапії серед пацієнтів з ФП. Найбільш частою причиною не призначення антикоагулянтів є анемія та високий ризик кровотечі

Ключові слова: антикоагулянтна терапія, антитромбоцитарна терапія, подвійна терапія, потрібна терапія, фібриляція передсердь, гострий коронарний синдром

Copyright © 2019, Ф. бен Салем.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

В структурі захворюваності та смертності населення ішемічна хвороба серця займає провідне місце як в Україні, так і за її межами. В разі раптового порушення кровопостачання міокарду розвивається гострий коронарний синдром (ГКС) – клінічний синдром ішемії міокарду, що включає в себе інфаркт

міокарду та нестабільну стенокардію [1]. Це тяжке захворювання відрізняє висока летальність та значний ризик інвалідизації, зокрема в осіб працездатного віку, отже, поліпшення ведення таких хворих є відповідальним та актуальним завданням.

Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш широко розповсюдженою аритмією. В загальній попу-

ляції вона зустрічається у 1–2 % населення [1]. Через порушення механічної функції передсердь, властиве для цієї аритмії, в них можуть утворюватися тромби, які з током крові потрапляють в судини і викликають, зокрема, розвиток кардіоеMBOLІЧНИХ ішемічних інсультів. Для профілактики цього тяжкого ускладнення хворим призначають прийом оральних антикоагулянтів. Важливість та доцільність такого профілактичного підходу на сьогодні не викликає сумнівів.

ФП обтяжує перебіг інфаркту міокарда у 15,5 % пацієнтів [2]. Хворі, у яких ФП передувала розвитку ГКС, звичайно мають попереднє серцево-судинне захворювання, яке власне і призвело до ремоделювання передсердь і розвитку аритмії – артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність, тощо. Поява ФП на тлі ГКС звичайно викликана гострим перевантаженням лівого передсердя об'ємом, що відповідає великій зоні інфаркту міокарда лівого шлуночка та суттєвому порушенню його систолічної функції. Відомо, що наявність фібриляції передсердь, як тривало існуючої, так і вперше виниклої, може збільшувати летальність хворих на ГКС на 40–50 % порівняно до хворих без ФП [3].

Вірне розуміння клінічних особливостей хворих з ГКС та ФП, коректне використання сучасних схем лікування сприятиме поліпшенню їх прогнозу та профілактиці кардіоваскулярних ускладнень.

2. Обґрунтування дослідження

Згідно до сучасних уявлень лікування хворих на гострий коронарний синдром (ГКС) на фоні фібриляції передсердь (ФП) потребує особливої уваги, так як з метою профілактики як артеріального, так і венозного тромбозу необхідно проводити потрібну терапію (комбінацію антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів [4, 5]. Якщо проаналізувати рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства аритмологів (EHRA) останнього часу, то практично кожного року виходять уточнення щодо лікування цих хворих. Так, в 2013 році хворі з ГКС та ФП потребували прийому потрібної терапії (аспірин + клопидогрель + варфарин), тривалість якої залежала від виду стенту та ризику тромбозу-кровотечі [6]. З появою нових пероральних антикоагулянтів (НОАК), та їх більшою безпекою в порівнянні з варфарином, вони були включені до складу потрібної терапії в, так званій, редукованій дозі [7]. З часом були переглянуті терміни прийому потрібної терапії, в залежності від ризику кровотечі, та запропонована схема подвійної терапії – комбінація антикоагулянта з аспірином або клопидогрелем [8, 9]. І нарешті, після закінчення дослідження Re-Dual розглянута можливість у хворих з ФП високого ризику кровотечі призначати одразу після стентування з приводу ГКС комбінацію дабігатрана та клопидогреля чи аспірину [10]. Всі ці зміни були направлені на поліпшення клінічного перебігу захворювання у хворих з ГКС та ФП, коли необхідно

балансувати між ризиком тромбозу артеріального чи венозного та геморагічними ускладненнями [11]. Проте, на жаль, навіть найліпші рекомендації не будуть мати ефекту, якщо їх не виконувати. Тому важливим є не тільки знання, але й впровадження рекомендацій в щоденну практику.

Крім того, дуже часто відбувається клінічна недооцінка ФП, що виникла вперше на тлі ГКС.

3. Мета дослідження

Вивчення можливого протекторного впливу медикаментозної терапії, щодо розвитку ФП у хворих з ГКС та відповідність стандартам лікування цих хворих в повсякденній клінічній практиці.

4. Матеріали і методи дослідження.

Було проведено обстеження 125 пацієнтів з ГКС, які були госпіталізовані з ГКС в центр проведення перкутаних коронарних втручань КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», протягом чотирьох років в період з 2015–2018 рр. Критерієм включення в дослідження була наявність ГКС; критеріями виключення були наявність тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня та ін.), вади серця, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Поширеність ФП серед пацієнтів з ГКС склала 52 % (n=65), проте це не відзеркалює дійсну ситуацію, а є наслідком цілеспрямованого відбору хворих для дослідження – відбирались послідовні хворі на ГКС, перебіг якого був ускладнений ФП, група порівняння була сформована відповідно.

У відповідності до Гельсінкської декларації, всі хворі були проінформовані про ціль, методи та дизайн дослідження і дали свою згоду на участь.

Середній вік хворих становив $64,8 \pm 10,8$ років, чоловіків було 78 (62,4 %), жінок 47 (37,6 %). Переважна більшість хворих – 117 (93,6 %) страждали на артеріальну гіпертензію (АГ), 34 (27,2 %) хворих мали анамнез цукрового діабету (ЦД) 2 типу. 27 (21,6 %) хворих палили на момент включення в дослідження і ще 15 (12 %) осіб палили в минулому.

Умовно хворих було розділені на групи відповідно до наявності у них ФП. В групу 1 було об'єднано хворих з ФП, причому хворі, у яких протягом госпіталізації з приводу ГКС вперше виникла ФП, склали підгрупу 1а (n=41); хворі, у яких ФП спостерігалась до розвитку ГКС, склали підгрупу 1б (n=24). Групу 2 склали хворі без вказівок на ФП в анамнезі і протягом госпіталізації (n=60). Клінічна характеристика хворих представлена в табл. 1.

В 1-ій підгрупі рівень гемоглобіну був найменшим, та вірогідно відрізнявся від рівню гемоглобіну в 2-ій групі.

Верифікація діагнозу ГКС проводилася на підставі клініко-анамнестичного, інструментального та лабораторного досліджень визначення рівня тропоніну методом імунохемилюмінесцентного аналізу, в відповідності до сучасних рекомендацій.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за групами

Показники, одиниці вимірювань	Підгрупа 1a n=41	Підгрупа 1б n=24	Група 2 n=60	p-рівень
Вік, роки	66,6±10,1	69,9±9,8	61,6±10,7	$p_{1a-1б}=0,229$ $p_{1a-2}=0,019$ $p_{1б-2}=0,002$
Чоловіча стать, Абс./ %	22/53,7 %	14/58,3 %	42/70,0 %	$p_{1a-1б}=0,714$ $p_{1a-2}=0,09$ $p_{1б-2}=0,306$
ЦД, Абс./ %	12/29,3 %	9/37,5 %	13/21,7 %	$p_{1a-1б}=0,493$ $p_{1a-2}=0,385$ $p_{1б-2}=0,136$
АГ, Абс./ %	38/92,7 %	23/95,8 %	56/93,3 %	$p_{1a-1б}=0,528$ $p_{1a-2}=0,598$ $p_{1б-2}=0,556$
Паління, Абс./ %	6/14,6 %	2/8,3 %	18/30,0 %	$p_{1a-1б}=0,371$ $p_{1a-2}=0,123$ $p_{1б-2}=0,029$
ІМТ, кг/м ²	29,9±6,9	29,2±4,6	28,2±5,7	$p_{1a-1б}=0,755$ $p_{1a-2}=0,591$ $p_{1б-2}=0,860$
ІМ з елевациєю сегменту ST, Абс./ %	35/85,4 %	21/87,5 %	37/61,7 %	$p_{1a-1б}=0,813$ $p_{1a-2}=0,010$ $p_{1б-2}=0,021$
Гемоглобін, г/л	128,4±17,3	134,8±20,9	135,8±18,5	$p_{1a-1б}=0,217$ $p_{1a-2}=0,014$ $p_{1б-2}=0,448$
Анемія, Абс./ %	4/9,7 %	1/4,2 %	3/5 %	$p>0,05$
Проведення ревазуляризації міокарду (абс./%)				
– шляхом стентування, абс./%	25/61 %	18/74 %	36/60,0 %	$p>0,05$
– АКШ, Абс./ %	1/2,4 %	1/4,2 %	2/3,3 %	$p>0,05$
Медикаментозна стратегія лікування ГКС, Абс./ %	15/36,7 %	5/20,8 %	22/36,7 %	$p>0,05$

Таблиця 2

Характеристика обстежених пацієнтів за шкалою CHA2DS2-VASc для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Показник / Бали	Розподіл по групах		
	1 група ГКС з ФП (n=65)	1а підгрупа ФП, яка виникла уперше (n=41)	1б підгрупа ФП, відома раніше (n=24)
1 бал (абс./%)	0/0 %	0/0 %	0/0 %
2 бали (абс./%)	5/8 %	5/12,2 %	0/0 %
3 бали (абс./%)	7/11 %	4/9,7 %	3/12,5 %
4 бали (абс./%)	16/25 %	10/24,4 %	6/25 %
5 балів (абс./%)	25/38 %	15/36,6 %	10/41,7 %
6 балів (абс./%)	7/11 %	5/12,2 %	2/8,3 %
7 балів (абс./%)	4/6 %	2/4,9 %	2/8,3 %
8 балів (абс./%)	1/1 %	0/0 %	1/4,2 %
≥3 балів (абс./%)	60/92,3 %	36/87,8 %	24/100 %

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакета Statistica 13.0 серійний номер JRR806H998127TE-P. Відповідність статистичного розподілу отриманих кількісних ознак нормальному розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. В разі виявлення нормального розподілу кількісних ознак їх подавали у вигляді середнє ± стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). В разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного діапазона ($Me (25; 75)$). Використовували критерій Манна-Уїтні. Оцінку значимості відмінності частот проводили з використанням критерію χ^2 , в разі малих груп використовували поправку Йетса або коефіцієнт Фішера. Відмінності досліджуваних ознак визнавались статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$) [12, 13].

5. Результати дослідження

В ході дослідження проводили оцінку балів за шкалою ризику тромбоемболічних ускладнень (шкала CHA2DS2-VASc) (рис. 1, табл. 2).

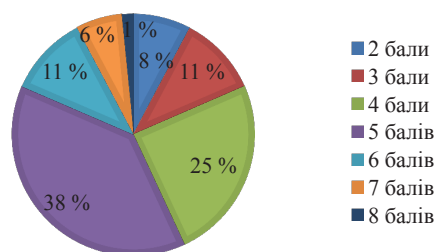


Рис. 1. Оцінка ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA2DS2-VASc у пацієнтів з ГКС та ФП

В ході дослідження ми також проводили оцінку балів ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED (табл. 3). Слід зазначити, що більшість хворих мали 0–1 бал за шкалою ризику кровотечі.

Таблиця 3

Характеристика обстежених пацієнтів за шкалою HAS-BLED для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів із гострим коронарним синдромом фібриляцією передсердь

Показник/ Бали	Розподіл по групам		
	1 група ГКС з ФП (n=65)	1а підгрупа ФП, яка ви- никла уперше (n=41)	1б підгрупа ФП, відома раніше (n=24)
0 балів (абс./%)	10/15,4 %	8/19,5 %	2/8,3 %
1 бал (абс./%)	40/61,5 %	24/58,5 %	16/66,7 %
2 бала (абс./%)	15/23,1 %	9/22 %	6/25 %

Також проводилася оцінка медикаментозної терапії у хворих на ГКС (табл. 4). Ацетилсаліцилова кислота призначалася практично всім хворим з ГКС, за виключенням хворих з супутньою бронхіальною астмою. Більшість хворих з ГКС, як з супутньою ФП, так і без неї отримувала в якості подвійної анти-тромбоцитарної терапії поряд з ацетилсаліциловою кислотою клопідогрель. Менша кількість хворих з кожної групи отримувала тікагрелор.

Необхідно відмітити низький рівень догоспітального прийому статинів в усіх групах та підгрупах обстежених пацієнтів з ГКС, в той час як для всіх хворих було характерним отримання навантажувальної дози статину в центрі проведення ПКВ. Тому проведення оцінки впливу догоспітального прийому навантажувальної дози статину на ризик виникнення вперше виниклої ФП в умовах даного дослідження неможливо.

Антикоагулянтна терапія з використанням варфарину та нових пероральних антикоагулянтів, догоспітальної навантажувальної дози інгібітору P2Y12, діуретики частіше призначалася хворим 1б-підгрупи. Антагоністи кальцію частіше призначалися у пацієнтів 2-ої групи у порівнянні з 1-ою. Статини госпітально призначалися майже всім хворим за виключенням декількох пацієнтів з інтактними коронарними судинами. Догоспітальний прийом навантажувальної дози інгібітору P2Y12 частіше реєструвався в 1-й групі пацієнтів у порівнянні з 2-ою. Більшість хворих всіх груп отримували іАПФ/БРА в базовій терапії в госпітальний період. Також необхідно відмітити низький рівень прийому статинів в анамнезі в усіх групах та підгрупах обстежених пацієнтів з ГКС. Тому проведення оцінки впливу прийому статинів в анамнезі на ризик виникнення вперше виниклої ФП в умовах даного дослідження неможливо (табл. 4).

Таблиця 4

Частота призначення основних груп кардіологічних препаратів та супутньої терапії у пацієнтів з ГКС

Показник	Розподіл по групам				p-рівень
	1 група ГКС з ФП (n=65)	1а підгрупа ФП, яка виникла уперше (n=41)	1б підгрупа ФП, відома рані- ше (n=24)	2 група ГКС без ФП (n=60)	
1	2	3	4	5	6
Тромболізис догоспітальний, абс./%	7/10,8 %	3/7,3 %	4/16,7 %	12/20 %	p>0,05
Бета-блокатори, абс./%	55/84,6 %	37/90,2 %	18/75 %	46/76,7 %	p>0,05
Ацетилсаліцилова кислота, абс./%	64/98,4 %	40/97,5 %	24/100 %	59/98,3 %	p>0,05
Клопідогрель, абс./%	55/84,6 %	36/87,8 %	19/79,2 %	49/81,7 %	p>0,05
Тікагрелор, абс./%	10/14,4 %	6/14,6 %	4/16,7 %	11/18,3 %	p>0,05
Статин — догоспітальний прийом на- вантажувальної дози, абс./%	3/4,6 %	2/4,9 %	1/4,2 %	4/6,7 %	p>0,05

Продовження таблиці 4

1	2	3	4	5	6
– госпітальний прийом навантажувальної дози в центрі проведення ПКВ, абс./%	59/90,8 %	37/90,2 %	22/91,7 %	56/93,3 %	p>0,05
– не дано навантажувальної дози, абс./ %	3/4,6 %	2/4,9 %	1/4,2 %	0/0 %	p>0,05
Варфарин, абс./%	8/12,3 %	3/7,3 %	5/20,8 %	1/1,7 %	p ₁₋₂ =0,0238 p _{1a-2} =0,0438
Ривароксабан, абс./%	10/15,4 %	1/2,4 %	9/37,5 %	0/0 %	p ₁₋₂ =0,0019 p _{1a-16} =0,0003
Антагоністи кальцію, абс./%	4/6,2 %	1/2,4 %	3/12,5 %	12/20 %	p ₁₋₂ =0,0228
Статини, абс./%	64/98,5 %	40/97,5 %	24/100 %	60/100 %	p>0,05
Інгібітор P2Y12					p ₁₋₂ =0,0292
– догоспітальний прийом навантажувальної дози, абс./%	26/40 %	11/26,8 %	15/62,5 %	13/21,7 %	p _{1a-16} =0,0061
– госпітальний прийом навантажувальної дози в центрі проведення ПКВ, абс./%	39/60 %	30/73,2 %	9/37,5 %	47/78,3 %	p ₁₋₂ =0,0292
– не дано, абс./%	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	p _{1a-16} =0,0061
іАПФ/БРА, абс./%	50/76,9 %	30/73,2 %	20/83,3 %	54/90 %	p>0,05
Прийом статинів в анамнезі, абс./%	1/1,5 %	1/2,4 %	0/0 %	3/5 %	p>0,05
Прийом іАПФ/БРА в анамнезі, абс./%	16/24,6 %	7/17,1 %	9/37,5 %	21/35 %	p>0,05
Івабрадин, абс./%	1 /1,5 %	1/2,4 %	0/0 %	4/6,7 %	p>0,05
Кордарон, абс./%	16/24,6 %	11/26,8 %	5/20,8 %	1/1,7 %	p ₁₋₂ =0,0003
Діуретики, абс./%	6/9,2 %	1/2,4 %	5/20,8 %	6/10 %	p _{1a-16} =0,0159
Антагоністи альдостерону, абс./%	25/38,5 %	16/39,0 %	9/37,5 %	14/23,3 %	p>0,05
Дігоксин, абс./%	2/3,1 %	1/2,4 %	1/4,2 %	0/0 %	p>0,05
Інсулін, абс./%	4/6,2 %	3/7,3 %	1/4,2 %	4/6,7 %	p>0,05
Цукрознижувальні препарати пероральні, абс./%	12/18,5 %	6/14,6 %	6/25 %	5/8,3 %	p>0,05

Рекомендації при виписці щодо прийому потрійної терапії надавалися частіше пацієнтам 1б-підгрупи. Частота призначення подвійної антитромбоцитарної терапії стаціонарно була також вищою у хворих 1б-підгрупи. Можливо, це обумовлено більшою кількістю хворих з анемією саме серед хворих 1а-підгрупи. Рівень гемоглобіну був найменшим серед пацієнтів 1а-підгрупи. Як базові антикоагулянти у хворих 1-ої групи частіше використовувалися низькомолекулярні гепарини. Жоден хворий з ГКС, що перебував на лікуванні в центрі проведення ПКВ не перебував на монотерапії антикоагулянтами без антитромбоцитарної терапії. При виписці зі стаціонару центру проведення ПКВ деякі хворі

отримували монотерапію, що було пов'язано з ГКС на тлі інтактних коронарних судин серед пацієнтів 1-ої групи або супутнім гострим порушенням мозкового кровообігу, відсутністю стентування серед пацієнтів 2-ої групи. Хворим в якості ін'єкційного антикоагулянта призначався гепарин з подальшим призначенням низькомолекулярного гепарину, або призначався низькомолекулярний гепарин з першого дня ГКС, в 1-ій групі з часом приймалося рішення щодо доповнення антитромбоцитарної терапії антикоагулянтною, базуючись на індивідуальній оцінці тромбоемболічного ризику за шкалою ризику тромбоемболічних ускладнень по CHA2DS2-VASc та ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED (табл. 5).

Таблиця 5

Частота призначення схем подвійної антитромбоцитарної і потрійної терапії у пацієнтів з ГКС в залежності від наявності фібриляції передсердь стаціонарно і в рекомендаціях при виписці зі стаціонару

Показник	Розподіл по групах				p-рівень
	1 група ГКС з ФП (n=65)	1а підгрупа ФП, яка виникла уперше (n=41)	1б підгрупа ФП, відома раніше (n=24)	2 група ГКС без ФП (n=60)	
Кількість пацієнтів на потрійній терапії стаціонарно, абс./%	56/86,1 %	33/80,5 %	23/95,8 %	49/81,7 %	p>0,05
Кількість пацієнтів на потрійній терапії в рекомендаціях при виписці зі стаціонару, абс./%	26/40 %	12/29,3 %	14/58,3 %	5/8,3 %	p ₁₋₂ =0,0001 p _{1a-1b} =0,0246
Кількість пацієнтів на подвійній терапії стаціонарно, абс./%	60/92,3 %	36/87,8 %	24/100 %	58/96,7 %	p _{1a-1b} =0,0001
Кількість пацієнтів на подвійній терапії в рекомендаціях при виписці зі стаціонару, абс./%	51/78,5 %	30/73,2 %	21/87,5 %	54/90 %	p>0,05
Кількість пацієнтів на монотерапії стаціонарно, абс./%	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	p>0,05
Кількість пацієнтів на монотерапії в рекомендаціях при виписці зі стаціонару, абс./%	1/1,5 %	1/2,4 %	0/0 %	6/10 %	p>0,05
Тривалість інекційної антикоагулянтної терапії в стаціонарі, дні	7,63±2,52	6,90±2,20	8,21±3,56	6,84±2,11	p>0,05
Гепарин, абс./%	29/44,6 %	18/43,9 %	11/45,8 %	35/58,3 %	p>0,05
Низькомолекулярний гепарин – перехід після гепарину, абс./ %	29/44,6 %	20/48,8 %	9/37,5 %	42/70 %	p ₁₋₂ =0,0049
– як базовий антикоагулянт спочатку, абс./%	36/55,4 %	26/63,4 %	10/41,7 %	18/30 %	p ₁₋₂ =0,0049
Кількість пацієнтів, яким було призначено пероральний антикоагулянт, абс./%	31/47,7 %	20/48,8 %	11/45,8 %	1/1,7 %****	p ₁₋₂ =0,0049

Також нами проводилася оцінка динаміки частоти призначення потрійної терапії пацієнтам з ГКС і ФП в повсякденній клінічній практиці при виписці зі стаціонару за 2015–2018 рр. спостереження (табл. 6., рис. 2). Було встановлено, що серед хворих з ГКС та ФП в 2015 році потрійна терапія не призначалась, в 2016 році потрійна терапія призначалась у 3 хворих (27,3 %), у 2017 році у 10 хворих (41,7 %), у 2018 році

більшість хворих – 13 хворих (61,9 %) в рекомендаціях при виписці зі стаціонару мали призначення потрійної терапії. Також з 2015–2017 роки було зареєстровано низький рівень призначень потрійної терапії при виписці із стаціонару серед пацієнтів 1а-підгрупи. В цілому, необхідно відмітити позитивну динаміку призначення комбінованої антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії пацієнтам з ФП та ГКС.

Таблиця 6

Динаміка частоти призначення потрійної терапії пацієнтам з ГКС і ФП в рутинній клінічній практиці при виписці зі стаціонару за 2015–2018 рр. спостереження

Показник/ Роки спостереження	Розподіл по групах					
	1 група ГКС з ФП (n=65)		1а підгрупа ФП, яка виникла уперше (n=41)		1б підгрупа ФП, відома раніше (n=24)	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
2015 Абс./%	0/0 %	9/100 %	0/0 %	6/100 %	0/0 %	3/100 %
2016 Абс./%	3/27,3 %	8/72,7 %	1/16,7 %	5/83,3 %	2/40 %	3/60 %
2017 Абс./%	10/41,7 %	14/58,3 %	7/33,3 %	13/61,9 %	3/75 %	1/25 %
2018 Абс./%	13/61,9 %	8/38,1 %	4/44,4 %	5/55,5 %	9/75 %	3/25 %

З 2018 року більшість хворих з ГКС та ФП (n=13, 61,9 %) отримували потрібну терапію при виписці зі стаціонару (табл. 6, рис. 2).

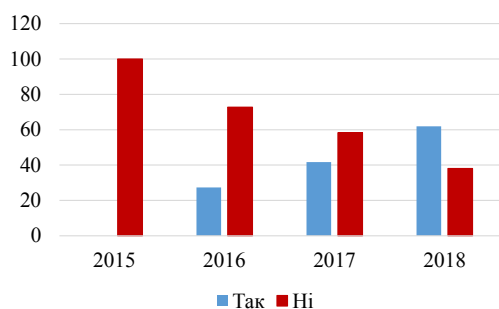


Рис. 2. Частота призначення потрібної терапії у пацієнтів з ФП при виписці зі стаціонару (за відносними значеннями) у %

Слід зазначити, що в нашому дослідженні не у всіх пацієнтів було проведено реваскуляризацію міокарду шляхом стентування або аорто-коронарного шунтування.

6. Обговорення результатів дослідження

Рішення щодо призначення подвійної чи потрібної терапії повинно базуватися на оцінці ефективності та безпечності терапії. Останнім часом все актуальнішим стає питання безпечності терапії з огляду на те, що великі кровотечі асоційовані з підвищенням летальності. Відомо, що потрібна терапія вірогідно пов'язана із значним підвищенням ризиком великих кровотеч в порівнянні з іншими антитромботичними схемами, в той час як частота серйозних несприятливих серцево-судинних і цереброваскулярних подій були подібними незалежно від антитромботичного режиму та/ або застосування оральних антикоагулянтів [14].

У пацієнтів з оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc 1 бал у порівнянні з оцінкою ≥ 2 бали ефективність потрібної терапії у профілактиці інсульту та/ або системної емболії статистично не перевершувала подвійну антитромботичну терапію [15]. Загалом, ці дані слід інтерпретувати з обережністю, оскільки це реєстрове дослідження було невеликим і не було рандомізованим. Використання нових, більш потужних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, празугреля і тікагрелору як частини режиму потрібної терапії, було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку кровотеч.

У рандомізованому дослідженні PIONEER AF PCI (рандомізоване, контрольоване, багаточентрове дослідження, що вивчало дві стратегії лікування ривароксабану та стратегію лікування антагоністами вітаміну К у пацієнтів з фібриляцією передсердь, які пройшли черезшкірну коронарну інтервенцію зі стентуванням. Частота клінічно значущих кровотеч була нижчою у двох групах, які отримували ривароксабан, ніж у групі, що отримувала стандартну терапію антагоністом вітаміну К (16,8 % проти 26,7 % та 18,0 % проти 26,7 %; $P < 0,001$ для обох порівнянь). В той же час не було виявлено статистично значущих

відмінностей у показниках смертності від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда або інсульту. Проте попередній інсульт був критерієм виключення з цього дослідження, що призвело до відбору пацієнтів з низьким ризиком [14].

У RE-DUAL PCI частота первинної кінцевої точки становила 15,4 % у групі 110 мг дабігатран в режимі подвійної терапії порівняно з 26,9 % у групі потрібної терапії і 20,2 % у групі 150 мг дабігатран в режимі подвійної терапії у порівнянні з 25,7 % у відповідній групі потрібної терапії, яка не включала пацієнтів похилого віку за межами Сполучених Штатів. Частота кінцевої точки композиційної ефективності склала 13,7 % у двох групах подвійної терапії, поєднаних у порівнянні з 13,4 % у групі потрібної терапії. При порівняльному аналізі режиму прийому дабігатрану у дозі 110 мг спостерігався незначний надлишок у кількості ішемічних подій (тобто тромбоз стенту і інфаркт міокарду) порівняно з потрібною терапією. Ризик великих або внутрішньокраніальних кровотеч був значно нижчим у двох групах, які отримували подвійну терапію дабігатраном, ніж у групі, яка отримувала потрібну терапію варфарином (15,4 % проти 26,9 % та 20,2 % проти 25,7 %) [14].

В дослідженні AUGUSTUS теж продемонстровано, що апіксабан має сприятливий вплив на інсульт або системну емболію та великі кровотечі у порівнянні з варфарином, незалежно від супутнього застосування аспірину у хворих з ФП, що пройшли черезшкірну коронарну інтервенцію зі стентуванням [14].

В даний час ще триває дослідження ENTRUST-AF-PCI, у якому оцінюються подвійний режим терапії на основі едоксабану та потрібний режим стандартної терапії на основі антагоністу вітаміну К у хворих з ФП, що пройшли черезшкірну коронарну інтервенцію зі стентуванням [14].

Дослідження показують, що подвійна терапія з новими оральними антикоагулянтами та клопідогрелем безпечніша та ефективніша, ніж стандартна потрібна терапія на основі антагоністу вітаміну К [14].

Проте оцінюючи дані клінічних досліджень необхідно пам'ятати, що деякі групи пацієнтів підпадають під критерії виключення (наприклад, старший вік, діабет, ниркова недостатність або попередня історія кровотечі), а також можуть мати фактори, пов'язані з процедурою (наприклад, складність коронарної анатомії, довжина стенту, безуспішність процедури, синдром по-reflow), які можуть впливати на інтенсивність/тривалість антитромботичних препаратів, і не враховуються при оцінці загальних результатів досліджень. У деяких публікаціях рекомендується при прийнятті рішення щодо режиму терапії також враховувати окрім показників шкали CHA₂DS₂-VASc розміри лівого передсердя, функцію вухка лівого передсердя, феномен спонтанного контрастування (ехокардіографічні чинники), фібротичні зміни лівого передсердя, морфологію вухка лівого передсердя (комп'ютерна томографія), оцінка рівню натрійуретичних пептидів (NT-proBNP) [16]. Також при призначенні режимів терапії слід враховувати фактори, які

можуть впливати на скорочення тривалості комбінованої терапії (некоригований високий ризик кровотеч), низький атеротромботичний ризик (у відповідності до REACH або SYNTAX шкалами, або GRACE при ГКС), фактори, які можуть пролонгувати комбіновану терапію (стенти з лікарським покриттям 1-го покоління, високий атеротромботичний ризик у відповідності до вказаних шкал, стентування лівої коронарної артерії, стволу лівої коронарної артерії, проксимальної біфуркації ЛКА, рецидивуючий інфаркт міокарду, тромбоз стенту та низький ризик кровотеч).

Головне питання, яке залишається без відповіді в теперішній час – це найбільш відповідна комбінація для подвійної терапії (аспірин, клопидогрель, прасугрель, або тикагрелор з антагоністом вітаміну К або будь-який новий оральний антикоагулянт), що забезпечить правильний баланс для мінімізації тромбоемболічних ризиків та ризиків кровотеч у окремого пацієнта. З можливими декількома такими комбінаціями, необхідні майбутні випробування для відповіді на ці ключові питання.

В більшості випадків терапевтична стратегія щодо лікування хворих з ФП, що виникла вперше базується на спостереженнях за хворими з вже відомою ФП. Клінічні рекомендації щодо призначення потрійної терапії хворим з ГКС стосуються більше хворих з вже відомою ФП, що передувала ГКС. Проте у вказані клінічні дослідження хворі з ФП, що виникла вперше включалися, тобто дані отримані в ході цих досліджень можуть бути екстрапольовані на цю популяцію хворих. Хоча в останніх Європейських рекомендаціях і зазначено, що на даний час незрозуміло, чи має ФП, що виникла вперше при ГКС та черезшкірному коронарному втручанні, той самий ризик, що й пацієнти з пароксизмальною ФП, що була відома раніше, терапію рекомендовано призначати відповідно до індивідуального ризику інсульту, як правило, в якості комбінованої терапії, принаймні протягом деякого часу з антиагрегантами. Призначення варфарину у пацієнтів з ФП, що виникла вперше, які не приймали попередньо оральні антикоагулянти, як правило, пов'язане з підвищенням ризику кровотечі, що може призвести до зупинки застосування антитромботичних препаратів, що збільшує ризики тромбоемболічних ускладнень. Тому рекомендовано за відсутності встановлених факторів, що вимагають зменшення дози, призначати відповідну дозу нових оральних антикоагулянтів, як обговорювалося вище.

Непризначення потрійної терапії в групі пацієнтів з ФП, що виникла вперше в нашому дослідженні було пов'язано з більшою частотою реєстрації анемії саме в цій групі хворих. А отже незважаючи на існуючі клінічні рекомендації, які базуються на даних рандомізованих клінічних досліджень, щодо комбінованої антитромбоцитарної та антикоагулянт-

ної терапії у хворих з ГКС та ФП, що перенесли ПКВ, вибір призначення подвійної чи потрійної терапії іноді являє дуже непростою задачу, і це обумовлено тим, що при проведенні клінічних досліджень, частина хворих вилучається у відповідності до критеріїв невключення, що дуже часто становить проблему перед практикуючим лікарем щодо тактики ведення пацієнта в рутинній клінічній практиці в тій чи іншій ситуації. Типовим для клінічних випробувань, на яких базуються клінічні рекомендації, є обмеження по включенню геріатричної популяції, пацієнтів з коморбідностями, когнітивним дефіцитом, поліпрагмазією, нестабільними соціально-економічними умовами, анемією, після гострих-шлунково-кишкових кровотеч і т. п. Тому, можливо, для розробки чіткої стратегії терапії серед окремих груп пацієнтів з ГКС та ФП, що були підвергнуті ПКВ необхідне не проведення рандомізованих досліджень, а створення багатоцентрових реєстраційних систем із центрів, що спеціалізуються на лікуванні цих підгруп хворих, що сприятиме наближенню клінічних рекомендацій до рутинної клінічної практики та сприятиме розробці персоналізованих підходів в окремих ситуаціях.

Дослідження ефективних терапевтичних стратегій саме серед пацієнтів з ФП, що виникла вперше при ГКС повинні бути в центрі майбутніх досліджень для покращення прогнозу серед цих хворих. Вибір оптимальної ефективної та безпечної для життя та здоров'я пацієнтів тактики після ГКС з ПКВ буде сприяти підвищенню якості надання медичної допомоги.

7. Висновки

1. Згідно до результатів дослідження усі хворі з ГКС та ФП мають високий тромбоемболічний ризик, та потребують призначення антикоагулянтної терапії.

2. В повсякденній клінічній практиці при виписці хворих з ГКС та ФП зі стаціонару понад третині (38,1 %) хворих не рекомендується антикоагулянтам терапія, що не відповідає чинним рекомендаціям. При цьому, частіше призначають терапію хворим, які мали ФП до розвитку ГКС, в той час, як хворим 1а підгрупи, в яких ФП вперше маніфістувала в гострий період менше половини.

3. При ретроспективному аналізі виписок історій хвороб за період 2015–2018рр було встановлено збільшення частоти призначень потрійної терапії серед пацієнтів з ФП: так як в 2015 р. в виписках не знайдено рекомендацій щодо потрійної терапії, а в період з 2016 до 2018 року частота призначень виросла з 27,3 % до 61,9 %, але залишається не достатньою, особливо у хворих з вперше виниклим порушенням ритму. Найбільш частою причиною не призначення антикоагулянтів є анемія та високий ризик кровотечі.

Література

1. Целуйко В. И. Справочник по кардиологии / ред Целуйко В. И. Киев: Здоровье Украины, 2014. 542 с.
2. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome / Batra G., Svenblad B., Held C., Jernberg T., Johanson P., Wallentin L., Oldgren J. // Heart. 2016. Vol. 102, Issue 12. P. 926–933. doi: <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308678>

3. Van den Berg N. W. E., de Groot J. R. Myocardial infarction, atrial fibrillation and mortality: timing is everything // Netherlands Heart Journal. 2015. Vol. 23, Issue 9. P. 428–429. doi: <http://doi.org/10.1007/s12471-015-0710-9>
4. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: A nationwide cohort study / Chao T.-F., Huang Y.-C., Liu C.-J., Chen S.-J., Wang K.-L., Lin Y.-J. et. al. // Heart Rhythm. 2014. Vol. 11, Issue 11. P. 1941–1947. doi: <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.003>
5. A Review of the Relationship of Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome / Kea B., Manning V., Allgood T., Raitt M. // Current Emergency and Hospital Medicine Reports. 2016. Vol. 4, Issue 3. P. 107–118. doi: <http://doi.org/10.1007/s40138-016-0105-2>
6. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary† / Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J. et. al. // European Heart Journal. 2013. Vol. 34, Issue 27. P. 2094–2106. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh134>
7. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation / Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Diener H.-C., Hacke W. et. al. // Europace. 2015. Vol. 17, Issue 10. P. 1467–1507. doi: <http://doi.org/10.1093/europace/euv309>
8. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C. et. al. // Journal of the American College of Cardiology. 2014. Vol. 64, Issue 21. P. 2246–2280. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.021>
9. ESC Scientific Document Group; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B. et. al. // European Heart Journal. 2016. Vol. 37, Issue 38. P. 2893–2962. doi: <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
10. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation / Cannon C. P., Bhatt D. L., Oldgren J., Lip G. Y. H., Ellis S. G., Kimura T. et. al. // New England Journal of Medicine. 2017. Vol. 377, Issue 16. P. 1513–1524. doi: <http://doi.org/10.1056/nejmoa1708454>
11. The Management of Combined Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Particularly Complex Challenge, Especially in the Elderly / Bencivenga L., Komici K., Corbi G., Cittadini A., Ferrara N., Rengo G. // Frontiers in Physiology. 2018. Vol. 9. doi: <http://doi.org/10.3389/fphys.2018.00876>
12. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине / ред. Леонов В. П. Москва: Практическая медицина, 2011. 480 с.
13. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 408 с.
14. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA) / Lip G. Y. H., Collet J.-P., Haude M., Byrne R., Chung E. H. et. al. // EP Europace. 2018. Vol. 21, Issue 2. P. 192–193. doi: <http://doi.org/10.1093/europace/euy174>
15. Effects of Triple Therapy in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Regarding Thromboembolic Risk Stratification / Sambola A., Mutuberría M., García del Blanco B., Alonso A., Barrabés J. A., Alfonso F. et. al. // Circulation Journal. 2016. Vol. 80, Issue 2. P. 354–362. doi: <http://doi.org/10.1253/circj.cj-15-0923>
16. Stroke risk assessment in atrial fibrillation: risk factors and markers of atrial myopathy / Calenda B. W., Fuster V., Halperin J. L., Granger C. B. // Nature Reviews Cardiology. 2016. Vol. 13, Issue 9. P. 549–559. doi: <http://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.106>

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук професор Целуйко В. Й.

Received date 25.03.2019

Accepted date 10.04.2019

Published date 31.05.2019

Бен Салем Федія, кафедра кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176
E-mail: fedia.office87@gmail.com