

Н.Н. БОРОВКОВ,
Нижегородская
медицинская академия

Тактика медикаментозного лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ в свете европейских и российских рекомендаций

Острый коронарный синдром (ОКС) по определению Европейского общества кардиологов (ЕОК) – собирательное понятие, объединяющее нестабильную стенокардию (НС) и инфаркт миокарда (ИМ), являющихся различными клиническими проявлениями патофизиологического процесса, в основе которого лежит разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки с разной выраженностью последующего тромбоза и возможной дистальной эмболией.

Термин ОКС является предварительным в диагностическом поиске, подразумевая наличие острой ишемии миокарда. Больной с ОКС из соображений тактики ведения может быть отнесен к одной из двух его основных форм: ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST (ОКСП ST и ОКСБП ST).

ОКСБП ST предполагает наличие НС или неQ-ИМ. Последний отличается от НС наличием маркеров некроза миокарда.

Свидетельством практической важности выделения ОКС является то, что по данным ЕОК шестимесячная смертность у лиц с ОКСБП ST достигает 12% (Euro Heart Survey, 2001).

Российские рекомендации 2004 г. по лечению ОКСБП ST разработа-

ны Комитетом экспертов ВНОК (1) с учетом рекомендаций ЕОК (2, 3), американских Коллегии кардиологов и ассоциации сердца (4).

Основой рекомендаций послужили принципы доказательной медицины с ориентировкой на класс доказательств (I, II, III) и уровень доказательности (A, B, C).

ДИАГНОСТИКА ОКСБП ST

Клиническая картина предусматривает выделение нескольких вариантов ОКСБП ST. Возможны длительные (> 20 минут) ангинозные боли в покое, впервые возникшая (длительностью до 28-30 дней) тяжелая стенокардия не ниже III класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, дестабилизация стабильной стенокардии не ниже III класса (прогрессирующая стенокардия). Необходимо обращать внимание на возможность атипичных проявлений ОКС в виде болей в эпигастрии, диспептических явлений, прогрессирующей одышки, особенно у молодых, пожилых пациентов, женщин, больных сахарным диабетом.

Физическое обследование мало что дает для диагностики ОКС. Прежде всего, в ходе его предусматривается исключение экстракарди-

альных причин болей, уточнение состояния гемодинамики.

ЭКГ по мнению экспертов ЕОК является ключевым компонентом обследования больных с ОКС. При этом одновременно исключаются другие заболевания сердца. Желательна регистрация ЭКГ при болях и их окончании, постоянный многоканальный мониторинг сегмента ST. Холтеровское мониторирование недостаточно информативно в связи с запоздалым получением результатов.

Признаками нестабильности коронарного кровотока является динамика сегмента ST и зубца T. Важно выявление депрессии сегмента ST > 1 мм (0,1 мВ) в двух или более последовательных отведениях, отрицательных T (> 1 мм) в отведениях с превалирующими зубцами R. Возможны переходящие блокады ножек пучка Гиса.

Нормальная ЭКГ не исключает возможности ОКС.

Биохимические маркеры некроза миокарда при ОКСБП ST в виде содержания тропонинов T или I более специфичны и достоверны, чем КФК или ее MB фракции.

Повышение тропонинов свидетельствует в условиях ишемии миокарда о некрозе кардиомиоцитов и расценивается как развитие инфаркта миокарда. В этом случае содержание тропонинов начинает расти через 3-4 часа и остаются повышенным в течение двух недель. Говоря о маркерах некроза миокарда, тем не менее, при затруднениях исследования тропонинов следует помнить о раннем повышении миоглобина и КФК-MB.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) рекомендуется применять у всех больных ОКСБП ST при отсутствии противопоказаний. По данным мета-анализа их применение при НС снижает риск развития ИМ на 13%. Доказательства предпочтительности каких-либо представителей этого класса отсутствуют. При наличии легочной патологии, дисфункции левого желудочка сердца целесообразно терапию начинать с короткодействующих препаратов.

Стратификация риска развития ИМ и смерти является необходимым условием индивидуальной тактики ведения больных.

Европейские рекомендации по стратификации риска квалифицируются с позиций *уровня доказательности А*. Для этого используются различные маркеры.

А. Маркеры риска тромбоза (краткосрочного риска):

- повторяющиеся приступы стенокардии;
- депрессия сегмента ST;
- транзиторные изменения сегмента ST;
- повышение уровня тропонинов;
- наличие тромба при ангиографии.

В. Маркеры, лежащие в основе патологии (долгосрочного риска):

- клинические маркеры (возраст, ИМ в анамнезе, аортокоронарное шунтирование, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия);
- биологические маркеры (нарушение функции почек, маркеры воспаления: повышение С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6);
- ангиографические маркеры (дисфункция левого желудочка, распространенность коронарного атеросклероза).

В оценке систолической функции левого желудочка сердца у пациентов с ОКСБП ST, а также в выявлении сопутствующих заболеваний немаловажное значение имеет эхокардиография.

ЛЕЧЕНИЕ ОКСБП ST

Лечение ОКСБП ST должно предусматривать две группы вмешательств – позволяющие влиять на исход заболевания (антитромботические препараты) и обладающие симптоматическим (антиишемическим) эффектом (5, 6).

АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Бета-адреноблокаторы (БАБ) рекомендуется применять у всех больных ОКСБП ST при отсутствии противопоказаний. По данным мета-анализа их применение при НС снижает риск развития ИМ на

13% (13). Доказательства предпочтительности каких-либо представителей этого класса отсутствуют. При наличии легочной патологии, дисфункции левого желудочка сердца целесообразно терапию начинать с короткодействующих препаратов. При явлениях легочной обструкции, а-в блокаде I (PQ>0,24 с), II, III степени, острой левожелудочковой недостаточности БАБ противопоказаны. Пероральный прием БАБ должен обеспечить достижение целевой ЧСС 50-60 ударов в минуту.

Нитраты в лечении ОКСБП ST до настоящего времени не имеют строгой доказательной базы (*уровень доказательности С*). Тем не менее, при сохранении болевого синдрома, ЭКГ признаков ишемии миокарда они назначаются внутривенно с последующим переходом на непарентеральные формы с учетом соблюдения безнитратного интервала.

Антагонисты кальция (АК) – бензотиазепины (дилтиазем) и фенилалкиламины (верапамил) могут быть использованы в лечении больных ОКСБП ST. Они принципиально не различаются по способности вызывать коронарную вазодилатацию. Антиангинальная эффективность их в целом эквивалентна таковой для БАБ.

Считается, что дилтиазем обладает некоторыми защитными свойствами при ИМ без подъема сегмента ST (2, 3).

Основные клинические эффекты дилтиазема представлены на рисунке 1.

Одним из широко применяемых в клинической практике представителем этой группы является Дилтиазем Ланнахер в виде ретардных форм дозировкой 90 мг и 180 мг (производства компании Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H., Австрия).

АК при ОКСБП ST могут назначаться в случаях противопоказаний к

приему БАБ, у больных уже получающих БАБ и нитраты и пациентов с вазоспастической (вариантной стенокардией). Однако не следует назначать их при значительных нарушениях функции левого желудочка сердца или а-в проведения.

По данным мета-анализа АК при НС не предотвращают развитие ИМ и не способствуют уменьшению смертно-

Повышение тропонинов свидетельствует в условиях ишемии миокарда о некрозе кардиомиоцитов и расценивается как развитие инфаркта миокарда. В этом случае содержание тропонинов начинает расти через 3-4 часа и остаются повышенным в течение двух недель. Говоря о маркерах некроза миокарда, тем не менее, при затруднениях исследования тропонинов следует помнить о раннем повышении миоглобина и КФК-МВ.

сти. Короткодействующие же нифедипины приводят к дозозависимому увеличению смертности у больных НС. Не следует использовать нифедипин или другие дигидроперицины без сопутствующей терапии БАБ (3).

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эти препараты являются основой лечения ОКС, так как его ведущим патогенетическим механизмом является атеротромбоз (2,3).

Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) включены в различные рекомендации по лечению ОКС.

НФГ, согласно рекомендациям ЕОК, у пациентов, не получавших аспирин, приводит к снижению риска рефрактерной стенокардии, ИМ и смерти, однако, в меньшей степени, чем аспирин (2, 3). Исследования по эффективности совместного применения НФГ и аспирина не проводились. ➡

РАСШИРЕНИЕ СИСТЕМНЫХ АРТЕРИЙ	РАСШИРЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ УМЕНЬШЕНИЕ ЧСС И СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА	ПОДАВЛЕНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИМПУЛЬСА ЧЕРЕЗ А-V УЗЕЛ
КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ		
СНИЖЕНИЕ АД	УМЕНЬШЕНИЕ ИШЕМИИ МИОКАРДА	КУПИРОВАНИЕ А-V ТАХИКАРДИЙ, УРЕЖЕНИЕ РИТМА ПРИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

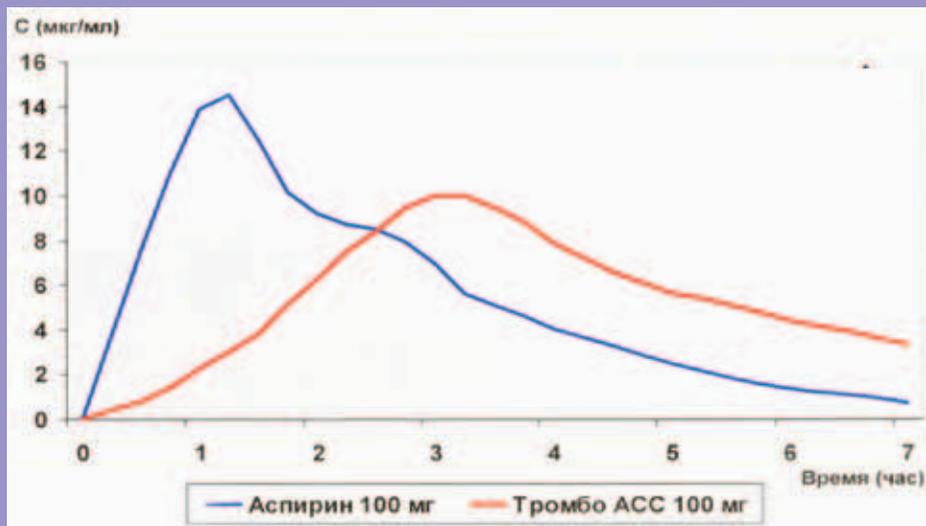


Рисунок 2. Фармакокинетика аспирина и Тромбо АСС

Отечественные рекомендации подчеркивают (1), что в клинической практике поддержание терапевтической концентрации гепарина в крови затруднено, прежде всего, из-за непредсказуемого связывания его с белками крови.

НМГ в большей степени ингибируют Ха-фактор. Они обладают более предсказуемым антикоагулянтным действием и реже вызывают тромбоцитопению. Назначаются как внутривенно, так и подкожно, не требуют лабораторного контроля. Дозировка НМГ рассчитывается по массе тела. В Европейских рекомендациях по лечению ОКС (3). от-

мечается, что рандомизированные исследования показали превосходство НМГ перед плацебо. В отношении эноксапарина имеются данные, что он эффективнее НФГ.

Назначение НМГ более 8-ми суток не приводит к повышению эффективности лечения ОКСБП ST (1).

Прямые ингибиторы тромбина, судя по опубликованным рекомендациям, не целесообразны для лечения больных с ОКСБП ST.

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК), судя по мета-анализу Antithrombotic Trialists Collaboration (7), включающему более 5000 пациентов с НС, снизил риск негативных сосудистых событий у них на 46%.

Продолжение приема АСК после стабилизации состояния приводит к улучшению долгосрочного прогноза. И Российские, и Европейские рекомендации подчеркивают, что назначение АСК показано всем больным с подозрением на ОКС как в остром периоде (*уровень доказательности А*), так и в дальнейшем (*уровень доказательности А*) при отсутствии противопоказаний. Исследованиями установлено, что дозы 75-150 мг/сут. столь же эффективны, как и более высокие (2, 3).

При использовании кишечнорастворимых форм АСК время начала действия препарата увеличивается в среднем на 2 часа. Это не сказы-

вается на эффективности АСК при постоянном приеме. Однако при экстренной помощи необходимо назначение первой нагрузочной дозы обычного аспирина (150-300 мг).

В настоящее время в широкой клинической практике получила распространение кишечнорастворимая форма АСК виде препарата Тромбо АСС (производства компании Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H., Австрия). Отличие его фармакокинетики от «простого» аспирина показано на рисунке 2.

Противопоказаниями к приему АСК служат аллергия, обострение язвенной болезни, острое кровотечение, геморрагический диатез.

Побочным действием АСК является повреждение слизистой оболочки желудка за счет прямого токсического действия и вследствие ингибирования синтеза цитопротекторных простагландинов PGE2 и PGI2 (8, 9, 10).

Специальные формы таблеток аспирина, включая Тромбо АСС, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, не допускают абсорбции АСК в желудке (рисунок 3).

В исследованиях, основанных на эзофагогастроуденоскопии, риск повреждения слизистой оболочки желудка уменьшился при использовании кишечнорастворимых форм АСК (11, 12, 13). Полагают, что при этом снижается гастротоксический эффект АСК. По данным L. Laine (2006) прием таблеток АСК с защитным покрытием в средней дозе 81 мг (387 человек) и плацебо (381 человек) в течение 12 недель не выявил различий в частоте изъязвлений слизистой оболочки желудка (7% по сравнению с 6% соответственно).

Высказывалось мнение, что у таблеток АСК с защитным покрытием антитромбоцитарные свойства менее выражены, чем у «простых» форм препарата (14). Но специально проведенное исследование (15) не выявило различий в угнетении агрегации тромбоцитов при трехнедельном приеме различных форм АСК.

Судя по лабораторным тестам, у 8-40% больных ИБС не выявляется желаемого влияния АСК на агрегацию тромбоцитов, что расценивается как резистентность к аспирину. Клинические аспекты этого явления в настоящее время окончательно не изучены. ➡



Рисунок 3. Схема всасывания кишечнорастворимой формы АСК

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!



Тромбо АСС всем:

- ◆ у кого болит сердце
- ◆ у кого атеросклероз
- ◆ кто перенес инфаркт или инсульт
- ◆ кому за сорок

Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому

LANNACHER

Блокаторы рецепторов к АДФ: тиенопиридины (тиклопидин и клопидогрель) являются препаратами угнетения агрегации тромбоцитов. Их действие наступает медленнее, чем у аспирина. Исходя из этого, в начале лечения рекомендуется принимать ударные дозы препаратов.

Тиклопидин нередко плохо переносится из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и аллергических реакций, а также нейтропении и тромбоцитопении (4).

На основании результатов крупного рандомизированного исследования CURE у больных ОКСБП ST показана эффективность длительного применения (до 1 года) комбинации аспирина с клопидогрелем (*уровень доказательности В*). Первая нагрузочная доза клопидогреля должна составлять 300 мг, последующие 75 мг 1 раз в сутки.

Сочетание аспирина с клопидогрелем также показано для лечения пациентов, подвергнутых стентированию.

Клопидогрель имеет меньше побочных эффектов, чем тиклопидин. Оба тиенопиридина могут быть рекомендованы для неотложного и длительного лечения больным с непереносимостью аспирина [1].

Блокаторы гликопротеидных рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов использовались при ОКС в виде 4-х препаратов: абциксимаба, эптифибатида, тирофибана и ламифибана. Применение их (абциксимаба, эптифибатида и тирофибана) считается показанным всем больным ОКС,

подлежащим ЧКВ (чрескожным коронарным вмешательствам) – *уровень доказательности А (2, 3)*.

Использование инфузии тирофибана или эптифибатида дополнительно к введению гепарина признается также целесообразным у больных ОКСБП ST при высоком риске осложнений, даже если в комплексном лечении не планируется ЧКВ (1).

Фибринолитическая терапия в отличие от ОКСП ST при НС и ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ не рекомендуется, так как ассоциируется с ухудшением прогноза (2, 3).

Настоящая работа посвящена обзору медикаментозного лечения ОКСБП ST и **вопросы реваскуляризации миокарда** в ней не рассматриваются.

В 2007 г. опубликована статья Н.А. Грацианского «Возможная коррекция алгоритма лечения острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST на электрокардиограмме» (6). В ней на основании результатов исследования OASIS-5 рассматривается возможность применения фондапаринукса при ОКСБП ST. Фондапаринукс – антитромботическое средство, которое избирательно ингибирует фактор Ха, играющий центральную роль в образовании тромбина. Привлекательным является возможность однократного введения препарата. Согласно результатам исследования OASIS-5 (16) по влиянию на первичную конечную точку (смерть от любой причины, ИМ, рефрактерная ишемия за 9 дней) эффективность эноксапарина

и фондапаринукса у больных ОКСБП ST оказалась одинаковой, но использование фондапаринукса сопровождалось меньшим числом крупных кровотечений. Однако необходимость коррекции алгоритма лечения ОКСБП ST с указанных позиций нуждается в дальнейшем изучении.

Долгосрочное ведение больных, перенесших ОКС, не теряет своей актуальности, так как клиническая стабилизация не гарантирует стабилизации лежащего в основе ОКС патологического процесса (2, 3).

Всем больным, перенесшим ОКС, показана агрессивная модификация имеющихся факторов риска (борьба с курением, избытком веса, достижение целевого уровня артериального давления при артериальной гипертензии).

Следует продолжить прием аспирина 75-150 мг/сут. (желательно кишечнорастворимой формы) неопределенно долго и, по возможности, клопидогреля 75 мг/сут. на срок 9-12 месяцев (2, 3). Продолжить прием БАБ. Без промедления (уже в период госпитализации) необходимо начинать лечение липидснижающими препаратами (1, 17). Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) достоверно уменьшают риск коронарных осложнений и смерти не зависимо от исходного уровня холестерина крови (17). Возможен прием больными, перенесшими ОКСБП ST, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, обладающих дополнительными позитивными эффектами, кроме гипотензивного. 

Список литературы:

1. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология. 2004; 4 (прил. 1-28)
2. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; 21: 1406-32.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
4. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Associations Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). JACC 200; 36; 970-1062
5. Явелов И.С. Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Сердце. 2002; 1: 269-274.
6. Грацианский Н.А. Возможная коррекция алгоритма лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Болезни сердца и сосудов. 2007; 1(6): 36-42.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.
8. Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. Ann Intern Med. 1986 Mar; 104(3): 390-8.
9. Whittle, B.J.R., Higgs, G.A., Eakins, K.E., Moncada, J.R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature 1980; 284, 271-273.
10. Schoen RT, Vender RJ. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1989; 72, 3073-3076.
11. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating of dose reduction? Aliment Pharmacol Ther. 1999 Feb; 13(2): 187-93.
12. Dammann H G, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. b Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1999; 13(8), 1109-1114.
13. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006; 24(6), 897-908.
14. Karha, Juhana MD; Rajagopal, Vivek MD; Kottke-Marchant, Kandice MD, PhD; Bhatt, Deepak L. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. American Heart Journal. 2006 May; 151(5): 976e7-976e11.
15. Cox, Dermot BSc, PhD; Maree, Andrew O. et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. Stroke/ 2006 Aug; 37 (8) : 2153-2158.
16. OASIS-5 Investigators. NEJM 2006; 354: 1464.
17. Сафиулова И.А. Клинические и метаболические эффекты раннего применения статинов у больных острым коронарным синдромом без подъема ST на ЭКГ. Автореф. канд. дис. Н. Новгород, 2007; С20.