

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.132.2-008.6-008

Лечение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

А. В. Шпектор, Е. Ю. Васильева

Кафедра кардиологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Все варианты обострения ишемической болезни сердца (ИБС), связанные с нарушением целостности атеросклеротической бляшки и покрывающего ее эндотелия, в настоящее время объединяются под названием «острый коронарный синдром». В основе всех его форм лежит атеротромбоз – внутрикоронарное тромбообразование в месте лопнувшей атеросклеротической бляшки. Активация воспалительной реакции с преобладанием процессов деструкции ведет к разрушению соединительнотканной капсулы и формированию так называемой нестабильной бляшки. Когда тонкая капсула не выдерживает и лопается, в контакт с кровью вступает ядро бляшки, содержащее большое количество тканевого фактора и других тромбогенных субстанций. Начинается процесс тромбообразования. Дальнейшая судьба больного зависит от соотношения активности свертывающей, противосвертывающей и фибринолитических систем. Если преобладает тромбогенная активность, то образующийся тромб достигает максимальных размеров и полностью окклюзирует просвет коронарной артерии. Возникает трансмуральная ишемия с последующим развитием крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ). Чаще, однако, активность собственной противосвертывающей и фибринолитических систем приводит к ограничению размеров тромба, и он только частично перекрывает

просвет сосуда. В этом случае дело может ограничиться обострением стенокардии (появлением приступов в покое или снижением порога возникновения стенокардии напряжения). В более тяжелых случаях возникает длительная ишемия наиболее уязвимых субэндокардиальных слоев эндокарда с угрозой развития инфаркта этой локализации. Другим механизмом возникновения очагов некроза сердечной мышцы при частичном тромбозе коронарной артерии является микроэмболия тромботическими массами и остатками разрушенной бляшки дистальных участков сосудистого русла. Следствием этого будут множественные интрамуральные очаги некроза в толще сердечной мышцы. Чрезвычайно важно, что тактика лечения больных с полной и частичной окклюзией коронарной артерии принципиально отличается. Если мы имеем дело с полной окклюзией, то кровотоков в этой зоне кровоснабжения полностью отсутствует, и уже через 15–20 мин начинается массовая гибель кардиомиоцитов. В этой ситуации первоочередная задача врача – как можно быстрее провести реперфузию, восстановить кровоток в ишемизированной зоне с помощью тромболитической терапии или, еще лучше, с помощью экстренной баллонной ангиопластики и стентирования коронарной артерии. Если же мы имеем дело только с частичной окклюзией коронарной артерии, то перед нами

стоит другая задача. Попытки немедленно устранить имеющий частичный тромбоз, особенно с помощью тромболитических препаратов, могут дать парадоксальный результат и спровоцировать дальнейший рост тромба. Образующиеся под влиянием фибринолитиков продукты деградации фибрина резко активируют тромбоциты и могут способствовать парадоксальному росту тромба и окклюзии пораженной артерии. С большим успехом применяемая у больных с полной окклюзией экстренная ангиопластика также чревата дополнительной активацией свертывающей системы под влиянием веществ, освобождающихся при разрушении тромба и повреждении сосудистой стенки. Как будет обсуждаться в дальнейшем, только с появлением новых мощных дезагрегантов, блокаторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и тиенопиридинов, немедленная экстренная ангиопластика доказала свое преимущество перед консервативной терапией у этой категории больных. Поэтому первоочередной задачей в случаях острого коронарного синдрома (ОКС) без полной окклюзии коронарной артерии является не устранение имеющихся тромботических масс, а предотвращение дальнейшего роста тромба и превращения частичной коронарной окклюзии в полную.

Клинический спектр проявлений ОКС варьирует от ухудшения толерантности к физической нагрузке и учащения приступов стенокардии напряжения до появления ангинозных приступов в покое, которые могут принимать затяжной характер и не купироваться нитроглицерином. На первом этапе уточнения диагноза необходимо постараться выделить так называемую вторичную нестабильную стенокардию. К ней относят случаи учащения ангинозных болей из-за внекоронарных факторов. Это может быть повышение потребности миокарда в кислороде из-за артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца (чаще всего тахисистолической формы мерцательной аритмии), тиреоток-

сикоза, лихорадки. К вторичной стенокардии относят и обострение стенокардии вследствие уменьшения доставки кислорода при анемии, дыхательной недостаточности, артериальной гипотензии. Принципиально важно, что в этих случаях проблема может заключаться не в разрыве атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом, а во внесердечных, внекоронарных факторах. Раз речь не идет о внутрикоронарном тромбе, то риск полной окклюзии коронарной артерии и развития крупноочагового инфаркта миокарда у таких больных невелик. В их лечении главное – устранить те факторы, которые нарушили кислородный баланс миокарда. Если это удастся, то и эффект лечения и прогноз у этих пациентов наиболее благоприятный.

Если внекоронарных причин для обострения стенокардии нет, то, скорее всего, мы имеем дело с истинным острым коронарным синдромом, в основе которого лежит разрушение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. Тогда на первый план выходит вопрос, о котором говорилось выше: является ли тромботическая окклюзия коронарной артерии полной или частичной? С полной уверенностью на этот вопрос можно будет ответить только после проведения коронарографии, однако, к счастью, достаточно точный ответ дает гораздо более простой метод – обычная ЭКГ. Как известно, трансмуральная ишемия отражается на ЭКГ подъемом сегмента *ST*. Трансмуральная ишемия же характерна именно для полной окклюзии коронарной артерии. Поэтому если на фоне ангинозных приступов на ЭКГ регистрируется подъем сегмента *ST*, то у нас есть основания утверждать, что имеется полный, окклюзирующий тромбоз коронарной артерии и необходимо как можно быстрее проводить реперфузию миокарда. Если же, несмотря на характерную клинику, подъем сегмента *ST* отсутствует, то тромбоз (если он имеется) носит частичный характер.

На ЭКГ в этих случаях может регистрироваться депрессия сегмента *ST*, отражающая субэндокардиальную ишемию миокарда, инверсия зубца *T* или вообще отсутствуют сколько-нибудь специфические изменения. Таким образом, наличие или отсутствие подъема сегмента *ST* на ЭКГ определяет стратегию ведения больных с ОКС. Именно поэтому наличие или отсутствие этого электрокардиографического признака и легло в основу современной классификации острого коронарного синдрома.

Следующий вопрос, на который необходимо получить ответ, касается наличия или отсутствия в миокарде очагов некроза. Если они развились, то при отсутствии на ЭКГ подъема сегмента *ST*, а также патологического зубца *Q* и его аналогов, мы говорим о мелкоочаговом инфаркте миокарда, или, по более современной номенклатуре, об инфаркте миокарда без подъема сегмента *ST*. Если очагов некроза нет, то диагностируется нестабильная стенокардия. Дифференциальный диагноз между этими состояниями в клинике базируется на определении в крови кардиоспецифических маркеров, которые высвобождаются из кардиомиоцитов при их гибели. К таким маркерам относят МВ-фракцию креатинфосфокиназы (МВ-КФК), лактатдегидрогеназа I (ЛДГ1), миоглобин. Однако наиболее специфичными являются кардиоспецифические тропонины. Показано, что их определение позволяет диагностировать инфаркт миокарда у трети больных с клиникой ОКС, у которых уровень МВ-КФК был нормальный. В настоящее время определение уровня кардиоспецифических тропонинов в крови является «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики нестабильной стенокардии и мелкоочагового инфаркта миокарда.

Тропониновый комплекс содержится во всех мышечных клетках и регулирует взаимодействие актина и миозина. Он состоит из трех белков: тропонинов I, T и C. Тропонины I и T в кардиомиоцитах по своему аминокислотному составу отличаются от

своих аналогов в поперечнополосатых и гладкомышечных клетках, что и позволяет использовать их для диагностики повреждения именно миокарда. Важно, что в норме они в крови практически не определяются, что снимает проблему «серой зоны», как например, при определении КФК, которая в небольших количествах содержится в крови и в норме. Кардиоспецифические тропонины появляются в крови через 3–4 ч после гибели кардиомиоцитов и сохраняются в течение 10–14 дней. Анализ необходимо проводить 2 раза: сразу при поступлении больного и через 4–6 ч. Это гарантирует, что мы не попадем в «слепую зону», когда уровень тропонина еще не успел повыситься. Показано, что если ограничиваться одним определением, то можно не выявить повышенный кардиоспецифический тропонин у 10% больных из числа тех, у кого он определяется при двукратном измерении.

Кардиоспецифические тропонины очень чувствительны. Как говорилось выше, это позволяет диагностировать незначительные по размерам инфаркты миокарда, не выявляемые с помощью МВ-КФК. Однако такая высокая чувствительность имеет и обратную сторону. Повышение кардиоспецифических тропонинов наблюдается при любых некоронарогенных повреждениях миокарда: перикардитах, миокардитах, после кардиоверсии. Их повышение описано после отека легких и при массивной тромбоэмболии легочной артерии в связи с возникающей в этом случае перегрузкой миокарда и его вторичным повреждением. Сепсис также может сопровождаться ростом уровня кардиоспецифических тропонинов в крови, причем их повышение коррелирует с тяжестью поражения миокарда и снижением его сократимости, что нередко наблюдается у септических больных. При внесердечной патологии уровень кардиоспецифических тропонинов закономерно повышается в случаях выраженной почечной недостаточности. Причина точно неизвестна,

предполагается, что играет роль полиорганность патологии. Есть данные, что при почечной недостаточности чаще повышается уровень тропонина Т, а тропонин I может оставаться в пределах нормы. Это практически единственное различие между этими видами кардиоспецифичных тропонинов.

Таким образом, если тест на кардиоспецифичный тропонин, проведенный в правильные сроки, отрицательный, то это практически исключает острый инфаркт миокарда. Положительный же результат анализа не дает возможности ставить диагноз инфаркта автоматически. Необходимо оценить клиническую картину в целом и решить, не может ли повышение уровня тропонина в крови быть обусловлено другими причинами.

Для выработки правильной тактики лечения больных с ОКС без подъема сегмента *ST* помимо самого диагноза необходимо еще и оценить прогноз в каждом конкретном случае. В целом госпитальная летальность при ОКС без подъема сегмента *ST* ниже, чем при инфаркте с подъемом сегмента *ST*. По данным современных международных регистров, она составляет 5 и 7% соответственно. Однако через 6 мес эти показатели сравниваются (13 и 12%), а через 4 года летальность в группе пациентов, которые перенесли ОКС без подъема сегмента *ST*, оказалась в 4 раза выше. Такая разница в краткосрочном и долгосрочном прогнозе может быть связана с тем, что больные с ОКС без подъема сегмента *ST* в среднем существенно старше и чаще имеют сопутствующую патологию, прежде всего сахарный диабет и поражение почек. Кроме того, при коронарографии у них чаще находят многососудистое поражение, в то время как причиной ОКС с подъемом сегмента *ST* нередко бывает единственная атеросклеротическая бляшка. В то же время сама группа пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* неоднородна.

Важно понимать, насколько данному пациенту угрожает летальный исход или

развитие острого инфаркта миокарда. На серьезность прогноза указывают повторяющиеся ангинозные приступы в покое (особенно если они возникают на фоне активной противоишемической терапии, включая внутривенную инфузию нитроглицерина), инфаркты миокарда анамнезе и признаки недостаточности кровообращения. Как говорилось выше, вероятность развития крупноочагового инфаркта миокарда или летального исхода выше у больных с депрессией сегмента *ST* на ЭКГ.

Повышение уровня кардиоспецифичного тропонина позволяет не только подтвердить диагноз острого коронарного синдрома и уточнить его форму, но оценить и прогноз. У больных с повышенным уровнем тропонина риск летального исхода или развития крупноочагового инфаркта значительно выше. Это касается как ближайшего, госпитального, так и отдаленного периода. Особенно впечатляют данные полученные у больных, включенных в многоцентровое исследование FRISC. Если у пациента с ОКС без подъема сегмента *ST* кардиоспецифичный тропонин не повышался, а стресс-тест перед выпиской из стационара был отрицательным, то риск летального исхода или инфаркта миокарда при последующем 5-месячном наблюдении составляет 1%. Если же оба эти исследования были положительными, то вероятность такого неблагоприятного развития событий за этот период увеличивается в 50 раз.

На плохой прогноз указывает и повышение маркеров активации воспалительных реакций, прежде всего определенного высокочувствительным методом С-реактивного белка (вч-СРБ). Так, по нашим данным, у умерших больных его уровень при поступлении в клинику был почти в 10 раз выше, чем у выживших. Результаты, полученные в нашей клинике, и литературные данные позволяют предположить, что при повышенном уровне вч-СРБ в коронарных артериях имеется, как правило, не одна, а несколько дестабилизировавшихся

ся, разрушенных атеросклеротических бляшек. То есть развиваются изменения, напоминающие васкулит, с множественными очагами потенциального тромбообразования. Естественно, что результаты лечения в такой группе больных будут хуже, чем у пациентов с единственной нестабильной бляшкой.

Показано, что риск неблагоприятного исхода повышен у пациентов с подавленной активностью противосвертывающей и фибринолитической системы (повышение активности ингибитора активатора плазминогена и т. д.). Если коагулогические тесты не являются общепризнанными в клинической практике при ведении больных с ОКС и используются пока в основном в ходе научных исследований, то электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца и определение уровня кардиоспецифического тропонина – то минимальное обследование, которое необходимо провести любому больному с клиническими проявлениями ОКС. Учитывая все нарастающий объем данных о прогностической роли СРБ, измерение уровня этого маркера также представляется очень желательным. Нами было показано, что среди больных с ОКС с высоким уровнем вч-СРБ в плазме чаще встречается резистентность к аспирину, чем среди больных с невысокими значениями этого показателя. Кроме того, сейчас появилась возможность медикаментозно подавлять воспалительные реакции в капсуле бляшки с помощью больших доз статинов, и ориентиром для проведения такой терапии как раз и может быть исходный уровень вч-СРБ и его последующая динамика.

Основу лечения ОКС составляют лекарственные препараты, подавляющие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты), предотвращающие образование нитей фибрина (антикоагулянты), улучшающие кислородный баланс миокарда (противоишемические средства). Все больше данных накапливается об эффективности средств, стабилизирующих атеросклеро-

тические бляшки (статины и ингибиторы АПФ). Чрезвычайно важную роль играют ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

АНТИАГРЕГАНТЫ

С патофизиологической точки зрения, подавление активности тромбоцитов является наиболее важным для предотвращения катастрофического каскада событий, запускаемого нарушением целостности атеросклеротической бляшки. Интенсивность антиагрегантной терапии должна зависеть от тяжести состояния пациента, наличия прогностически неблагоприятных признаков и используемых методов лечения.

АСПИРИН составляет основу любой антиагрегантной терапии. Необратимо блокируя активность циклооксигеназы-1 в тромбоцитах, аспирин предотвращает образование тромбосана A₂, который является одним из основных (но далеко не единственным) активатором агрегации тромбоцитов. Еще в 80-х годах прошлого века было показано, что у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда аспирин снижает риск летального исхода и развития крупноочагового инфаркта миокарда на 50–60% (Н. Д. Lewis и соавт., 1983; J. A. Cairns и соавт., 1985). С этого времени аспирин входит во все схемы лечения ОКС и не назначается только в случае серьезных противопоказаний. Тем не менее оптимальные дозы до сих пор неизвестны. Прямых сравнений эффективности различных доз препарата при ОКС не проводилось, однако учитывая необходимость быстрого получения эффекта в течение первых нескольких дней у больных, ранее не получавших аспирин, доза должна быть достаточно большой (160–325 мг/сут). В последующем ее можно уменьшить до 75–250 мг/сут. Абсолютными противопоказаниями являются

доказанная аллергия на аспирин, продолжающееся внутреннее кровотечение и доказанная аспиринозависимая бронхиальная астма. Язвенная болезнь без признаков кровотечения и другие желудочно-кишечные заболевания не должны быть причиной отказа от приема аспирина, по крайней мере, его назначают на короткий срок. Для длительного приема в таких ситуациях могут быть использованы кишечнорастворимые формы. Необходимо, однако, учитывать, что всасываемость препарата в случае использования таких таблеток уменьшается, поэтому доза не может быть меньше 100 мг в день. В целом, по данным исследования CAPRIE, частота кровотечений, потребовавших отмены аспирина, составляет менее 1%. При этом риск увеличивается с повышением дозы.

ТИЕНОПИРИДИНЫ (тиклопидин и клопидогрель) подавляют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов. Тиклопидин по сравнению с плацебо (без аспирина и гепарина) уменьшал риск смерти и инфаркта миокарда при 6-месячном наблюдении. В то же время в течение первых 10 дней эффект отсутствовал, что объясняется медленным началом действия препарата. Кроме того, прием препарата примерно у 1% больных вызвал смертельно опасную нейтропению. Клопидогрель (плавикс), не уступая тиклопидину по эффективности, имеет два важных преимущества. Он не вызывает нейтропении, а при использовании нагрузочной дозы эффект наступает уже в течение нескольких часов. В настоящее время в большинстве стран тиклопидин уже не применяется.

Широкое применение клопидогреля в клинической практике началось после опубликования результатов исследования CAPRIE. Почти 20 000 пациентов с признаками атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов получали ежедневно 325 мг аспирина или 75 мг клопидогреля в течение 1–3 лет. Главным результатом оказалось достоверное, на 8,7% снижение риска развития инфаркта,

инсульта и сосудистой смерти в группе пациентов, принимавших клопидогрель. Нейтропения встречалась не чаще, чем у получавших аспирин, а риск кровотечений увеличился незначительно.

При назначении стандартной дозы клопидогреля (75 мг в день) функция тромбоцитов эффективно подавлялась только через несколько дней. Однако применение ударной дозы клопидогреля (300 мг одномоментно) позволило получить требуемый эффект уже через 2–5 ч. Это послужило основанием к проведению исследования CURE, в которое было включено более 12 000 больных с нестабильной стенокардией или мелкоочаговым инфарктом миокарда. Все пациенты получали аспирин, а вошедшие в основную группу – дополнительно к нему клопидогрель (нагрузочную дозу 300 мг с последующим приемом 75 мг в день). Длительность наблюдения составила от 3 до 12 мес. «Сердечно-сосудистая» смерть, инфаркт миокарда или инсульт были зарегистрированы у 11,5% больных, получавших только аспирин, и у 9,3% пациентов, принимавших и аспирин и клопидогрель ($p < 0,001$). Эффект отмечался уже в первые сутки и длился до конца наблюдения (12 мес). Частота кровотечений была выше в основной группе, однако на частоту жизнеугрожающих кровопотерь прием клопидогреля не повлиял. В то же время при проведении экстренной операции аортокоронарного шунтирования риск кровотечения остается очень высоким еще 5 дней после отмены клопидогреля. Дополнительный эффект клопидогреля без увеличения частоты геморрагических осложнений отмечался и у тех 823 больных, которые в качестве антиагрегантной терапии помимо клопидогреля и аспирина получали блокаторы P_2 / U рецепторов тромбоцитов. В целой серии рандомизированных исследований доказано, что назначение клопидогреля улучшает исходы чрескожных вмешательств на коронарных сосудах (исследования PCI-CURE, CREDO, IZAR-REACT). В иссле-

довании IZAR-REACT было показано, что использование еще большей ударной дозы клопидогреля (600 мг) ускоряет наступление эффекта и, возможно, повышает антиагрегантный эффект этого препарата без существенного увеличения риска побочных действий. В то же время увеличение ударной дозы до 900 мг не дает существенного дополнительного эффекта.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют утверждать, что все больные с ОКС без подъема сегмента *ST* в дополнение к аспирину должны как можно быстрее получить ударную дозу клопидогреля (300–600 мг) с последующим переходом на поддерживающую дозу (75 мг в сутки). Нет сомнений, что клопидогрель абсолютно показан пациентам с ОКС при непереносимости аспирина. Оптимальная длительность приема клопидогреля неизвестна, но, как уже говорилось, в исследовании CURE эффект наблюдался в течение 12 мес. Главной проблемой при назначении клопидогреля является увеличение риска кровотечений. По данным исследования CURE, в группе больных, получавших комбинацию плавикса и аспирина, частота кровотечений составила 3,7% по сравнению с 2,7% у принимавших только аспирин. Однако наблюдалось увеличение главным образом незначительных кровопотерь, не требовавших специального лечения. Частота жизнеугрожающих кровопотерь увеличилась недостоверно. Другой проблемой при назначении клопидогреля является необходимость его отмены не менее чем за 5 дней до любой серьезной хирургической операции. Поэтому в острых случаях клопидогрель стараются не назначать, если решается вопрос о проведении экстренного аортокоронарного шунтирования. Специфических антидотов для тиенопиридинов не существует, и если все-таки необходимо проводить экстренную операцию на фоне действия клопидогреля, то прибегают к переливаниям тромбоцитарной массы.

В настоящее время проводятся испытания целого ряда новых блокаторов АДФ-рецепторов (прасугреля, конгрелора, AZD140). Предполагается, что они могут оказывать более быстрое и сильное действие. Однако это предположение нуждается в доказательствах.

БЛОКАТОРЫ IIb/IIIa РЕЦЕПТОРОВ. Рецепторы этого типа находятся на поверхности тромбоцитов и обуславливают конечный и обязательный этап их агрегации, общий при активации тромбоцитов любыми активаторами (тромбином, АДФ, коллагеном, серотонином, тромбоксаном). Активируясь IIb/IIIa рецепторы претерпевают конформационные изменения и становятся способными связываться с молекулами фибриногена с двух сторон, соединяя тем самым фибриногеновыми мостиками тромбоциты друг с другом. Блокаторы IIb/IIIa рецепторов, соединяясь с последними, препятствуют связыванию фибриногена, делая тем самым агрегацию тромбоцитов невозможной. Принципиально важно, что если другие антиагреганты блокируют только один из нескольких существующих *in vivo* путей активации тромбоцитов (аспирин устраняет влияние тромбоксана, тиенопиридины – АДФ), то блокаторы IIb/IIIa рецепторов делают невозможной агрегацию в принципе. В настоящее время используются 4 препарата этого класса: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и ламифибан.

Абциксимаб (ReoPro) – моноклональное антитело, связывающееся с рецептором и медленно от него отсоединяющееся (эффект сохраняется 24–48 ч после прекращения инфузии, несмотря на короткий период полувыведения препарата). Помимо IIb/IIIa рецепторов абциксимаб блокирует витронектиновый рецептор эндотелиальных клеток и MAS-1 рецептор лейкоцитов. Клиническое значение этих дополнительных эффектов остается неизвестным.

Эптифибатид (интегрилин), тирофибан (аграстат) и ламифибан являются синтети-

ческими препаратами, содержащими участки, аналогичные тем частям молекулы фибриногена, которыми она соединяется с Пб/IIIa рецепторами. Все эти препараты имеют короткий период полувыведения (2–3 ч) и не действуют на другие рецепторы тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов возвращается к норме через 4–8 ч после прекращения введения препарата.

Экспериментальные данные показали, что блокирование более 80% Пб/IIIa рецепторов вызывает чрезвычайно мощный антиагрегационный эффект. Однако клинический эффект препаратов этой группы у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* оказался гораздо скромнее, чем это можно было бы ожидать. Метаанализ 6 больших рандомизированных исследований, в которые вошло более 30 000 пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST* (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON A, PARAGON B, PURSUIT, GUSTO-IV), показал, что суммарная частота смертей и развития инфаркта миокарда в течение 30 дней при внутривенном введении блокаторов Пб/IIIa рецепторов снизилась в абсолютных цифрах только на 1% и на столько же возрос риск серьезных кровотечений (E. Borensma и соавт., 2002). Другой анализ этих же данных показал, что снижение летальности отмечалось только в группе больных сахарным диабетом, а у 23 тыс. пациентов без сахарного диабета в анамнезе блокаторы Пб/IIIa рецепторов на частоту смертельных исходов не повлияли (M. Roffi и соавт., 2001). При использовании же пероральных форм препаратов этой группы вообще выявился парадоксальный эффект — риск летального исхода и развития обширного инфаркта миокарда возрастал (исследования OPUS TIMI-16, SYMPHONY). В настоящее время все таблетированные формы блокаторов Пб/IIIa рецепторов исключены из клинической практики.

В чем же причина того, что наиболее мощные в лабораторных условиях дезагреганты в клинике не оправдали всех возла-

гавшихся на них надежд? Точного ответа на этот вопрос нет, но, скорее всего, дело заключается в том, что при недостаточно высокой концентрации этих препаратов в крови они могут вызвать парадоксальную активацию тромбоцитов (Quinn M. J. и соавт., 2002). Несмотря на то что блокаторы Пб/IIIa рецепторов не стали волшебной палочкой, полностью решившей все вопросы антиагрегационной терапии, анализ проведенных с ними исследований позволяет сформулировать показания к их применению при остром коронарном синдроме.

Прежде всего не вызывает сомнений, что они повышают эффективность экстренной ангиопластики, уменьшая риск дистальных эмболий и острого тромбоза дилатированного участка коронарной артерии. Согласно рекомендации ACC/AHA, блокаторы Пб/IIIa рецепторов назначаются больным с ОКС без подъема сегмента *ST* как только принимается решение о проведении экстренной ангиопластики. Если инвазивное вмешательство не проводится, то положительный эффект от введения блокаторов Пб/IIIa рецепторов проявляется только у наиболее тяжелой категории больных (с депрессией сегмента *ST* на ЭКГ и/или повышением уровня кардиоспецифического тропонина). У более легкой категории пациентов с исходно благоприятным прогнозом введение этих препаратов вело только к повышению риска кровотечений. При этом эффективность в случае консервативной терапии доказана для эптифибата и тирофибана (исследования PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT). Что же касается абцикимаба, то в исследовании GUSTO-IV-ACS его введение не давало положительного эффекта, если не проводилась экстренная ангиопластика, в том числе и у больных с повышенным уровнем кардиоспецифического тропонина.

Суммируя накопленные данные о действии блокаторов Пб/IIIa рецепторов у больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, можно сделать следующие выводы:

1. Внутривенная инфузия препаратов этого класса показана в дополнение к назначению аспирина и гепарина и, возможно, клопидогреля при проведении экстренной ангиопластики: эптифибатид 180 мкг/кг болюсно с последующей инфузией 2 мкг/кг/мин или инфузия тирофибана 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, а затем 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 ч, абциксимаб 0,25 мг/кг болюсно и инфузия 0,125 мкг/кг/мин на 12 ч;

2. Введение эптифибатид или тирофибана в дополнение к аспирину и гепарину оправдано и в тех случаях, когда ангиопластика не планируется, а у больного регистрируются ангинозные боли, регистрируется динамика сегмента *ST* и/или повышен уровень кардиоспецифического тропонина. Вопрос об эффективности и безопасности в такой ситуации тройной антиагрегантной терапии (аспирин+клопидогрель+блокатор П₂/П₃ рецепторов) нуждается в дальнейшем изучении;

3. Использование абциксимаба у пациентов, которым не проводится ангиопластика, обоснований в настоящее время не имеет;

4. Пероральные блокаторы П₂/П₃ рецепторов применяться не должны.

Таким образом, стандартной антиагрегантной терапией у больных с ОКС является комбинированное использование аспирина и клопидогреля. Инфузию блокаторов П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов присоединяют главным образом при необходимости проведения экстренной ангиопластики и/или у пациентов высокого риска. Такая «двойная» или «тройная» антиагрегантная терапия считается достаточно эффективной и, согласно данным рандомизированных исследований, реально улучшает прогноз у больных с ОКС. Однако, естественно, применение даже самых мощных антиагрегантов не гарантирует успеха во всех без исключения случаях, и дело может закончиться развитием крупноочагового инфаркта или летальным исходом, несмотря на активную ан-

тиагрегантную терапию. В чем может быть причина? В последнее время большое внимание уделяется проблеме резистентности к антиагрегантной терапии. Имеется в виду ситуация, когда, несмотря на применение аспирина и/или клопидогреля, агрегация тромбоцитов не снижается. Реальная частота резистентности к антиагрегантам нуждается в уточнении. Однако можно считать доказанным тот факт, что у ряда больных, несмотря на прием аспирина, продукция тромбосана А₂, указывающая на сохраняющуюся активность циклооксигеназы, остается высокой. Более того, по данным исследования NOPE, сохраняющаяся высокая концентрация тромбосана А₂ коррелировала с плохим прогнозом. Причины аспиринорезистентности до конца не известны и, наверняка, носят множественный характер. Помимо нарушений всасывания и быстрой элиминации препарата может иметь значение избыточная активация циклооксигеназы 2 (ЦОК-2). Как известно, аспирин активно подавляет другую изоформу — циклооксигеназу-1 (ЦОК-1), но гораздо менее активен по отношению к ЦОК-2. Активация ЦОК-2 происходит под действием различных воспалительных цитокинов. Как показали исследования, проводившиеся в нашей клинике, частота аспиринорезистентности резко возрастает у больных с повышенным уровнем вч-СРБ, который, как известно, является одним из основных маркеров активности воспалительного процесса. Полученные нами данные свидетельствуют, что в этом случае аспиринорезистентность может быть преодолена назначением больших доз статинов, подавляющих образование медиаторов воспаления. Еще одной причиной недостаточной эффективности аспирина может быть конкуренция с другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Как известно, все препараты этого класса блокируют ЦОК, но если аспирин связывается с ней необратимо, то другие препараты этого класса

ингибируют этот фермент обратимо. Поэтому если пациент сначала примет, к примеру, индометацин или диклофенак, а потом аспирин, то к моменту поступления аспирина в тромбоциты, часть молекул ЦОК будет заблокирована ранее принятым противовоспалительным средством, аспирин с ними соединиться не сможет (все противовоспалительные препараты связываются с одним и тем же участком молекулы ЦОК). Оставшиеся «без работы» молекулы аспирина будут элиминированы. Однако через несколько часов молекулы индометацина или диклофенака отъединятся от молекул ЦОК и активность тромбоцитов будет восстановлена. Поэтому если мы рассчитываем на антиагрегантный эффект аспирина, то следует избегать одновременного применения других НПВС. В крайнем случае, их нужно принимать только после аспирина, чтобы последний успел необратимо заблокировать ЦОК тромбоцитов.

О резистентности к клопидогрелю известно еще меньше. По данным различных авторов, частота резистентности к клопидогрелю колеблется в очень широких пределах — от 4 до 30%, что само по себе указывает на отсутствие четких диагностических критериев этого состояния. Одной из его причин может быть недостаточная активность цитохрома P450 в печени. Как известно, биологически активным является не сам клопидогрель, а его метаболиты, для образования которых и требуется цитохром P450. Речь может идти либо о наследственной недостаточной активности этого фермента, либо о конкуренции за него с другими лекарственными препаратами. Так, цитохром P450 участвует в метаболизме статинов, и теоретически их прием может снижать эффективность клопидогреля. Однако клинические исследования этого не подтвердили. Более того, комбинация клопидогреля и статинов улучшала результаты лечения больных с ОКС (см. ниже).

Несмотря на все ограничения, «двойная» антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрель) в настоящее время является основой лечения ОКС без подъема сегмента ST. Желательно, чтобы пациент получал оба препарата в течение года. Затем в случае стабильного состояния больного и с учетом риска кровотечений возможен переход на прием одного аспирина. Отмена ангиагрегантов в течение первых 12 мес после перенесенного ОКС оправдана только при возникновении серьезных кровотечений или необходимости в хирургических вмешательствах. В последнем случае обязательна отмена только клопидогреля, прием которого должен быть возобновлен, как только исчезнет риск послеоперационного кровотечения.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Препараты этой группы блокируют активированные плазменные факторы свертывания, препятствуя образованию новых нитей фибрина. Как говорилось выше, в основе коронарного тромбоза при ОКС лежит активация тромбоцитов. Однако чисто тромбоцитарный агрегат является неустойчивым и легко спонтанно распадается. Прочным коронарный тромб становится только после того, как под действием выделяемых из тромбоцитов и попадающих в кровь из ядра поврежденной бляшки веществ активируются плазменные факторы свертывания и образуется тромбин, превращающий фибриноген в фибрина. Длинные нити фибрина стабилизируют тромбоцитарный агрегат и способствуют дальнейшему росту тромба. Поэтому логичным представляется добавление к антиагрегантам, блокирующим активацию тромбоцитов, антикоагулянтов, подавляющих активность плазменных факторов свертывания и препятствующих тем самым образованию фибрина. К этой группе препаратов относятся гепарины, прямые ингибиторы тромбина, пентасахариды (ингибиторы фактора X) и антагонисты витамина K (непрямые антикоагулянты).

ГЕПАРИНЫ. В эту группу препаратов входят обычный, нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины. **Нефракционированный гепарин (НФГ)** оказывает антикоагулянтный эффект, усиливая действие циркулирующего в крови антитромбина — протеолитического фермента, который инактивирует факторы IIa (тромбин), IXa, Xa. Нефракционированный гепарин представляет собой смесь цепей полисахаридов различной длины с молекулярной массой от 5000 до 30 000 Da и его влияние на свертывающую систему непредсказуемо. Полисахариды, содержащие более 18 сахарных остатков, блокируют как тромбин, так и активированный фактор X, а более короткие — только фактор Xa. Кроме того, длинные полисахаридные цепи могут связываться с различными белками плазмы, клетками крови, эндотелием и тем самым инактивироваться. Это требует постоянного контроля активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) для коррекции дозы НФГ. Кроме того, после резкого прекращения внутривенной инфузии гепарина описан так называемый рикошетный синдром — активация тромбообразования.

Первые рандомизированные исследования, проводившиеся в 80-х годах прошлого века и сравнивавшие эффективность НФГ при нестабильной стенокардии с плацебо или аспирином, дали противоречивый результат (RISC). В дальнейшем, после того как была установлена высокая эффективность аспирина при ОКС, исследователи не могли оставлять больных без этого препарата и изучали эффективность введения гепарина в дополнение к приему аспирина. Метаанализ 6 проведенных исследований показал, что у больных, получавших аспирин, введение гепарина дополнительно снижает риск смерти и развития инфаркта миокарда на 33% (Oler A. и соавт., 1996) Несмотря на то что этот результат оказался на грани достоверности ($p=0,06$), комбинация аспирина с гепарином стала стандартом в

лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST. Гепаринотерапию обычно начинают с внутривенного введения 5 000 ЕД гепарина с последующей инфузией со скоростью 1 000 ЕД в час. В дальнейшем скорость инфузии корригируется в зависимости от величины АЧТВ, которое целесообразно поддерживать в интервале 50–75 с. Более высокие цифры увеличивают риск кровотечения без существенного улучшения эффекта. Через 24 ч после прекращения ангинозных приступов внутривенное введение гепарина может быть остановлено, однако с учетом опасности рикошетного синдрома целесообразно, видимо еще 1–2 дня вводить препарат подкожно.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). На внедрение их в клиническую практику возлагались большие надежды. В отличие от обычных они состоят преимущественно из коротких полисахаридных цепей (в различных препаратах средняя молекулярная масса колеблется от 2000 до 6000 Da). Короткие молекулы, состоящие менее чем из 18 сахарных единиц, а таких в коммерческих препаратах НМГ 25–50%, теряют способность связываться с тромбином, зато активно инактивируют фактор Xa, останавливая каскадную реакцию образования фибрина на более ранних стадиях. Кроме того, НМГ в меньшей степени связываются с белками плазмы и слабее инактивируются 4 тромбоцитарным фактором. Следствием является более предсказуемый эффект НМГ по сравнению с НФГ (что позволяет отказаться от необходимости контролировать их дозу, постоянно определяя АЧТВ) и меньший риск развития тромбоцитопении. Другое достоинство НМГ — значительно лучшая всасываемость из подкожных депо, что дает возможность вводить их даже в острых ситуациях подкожно. Наряду с меньшим риском развития тромбоцитопении, эти преимущества делают НМГ более удобными для применения по сравнению с НФГ. В связи с тем что НМГ частично элиминируются

почками, их дозы должны быть уменьшены при почечной недостаточности.

Эффективность НМГ у больных ОКС по сравнению с плацебо доказана. В исследовании FRISC дальтепарин по сравнению с плацебо на 63% уменьшил риск летального исхода или развития инфаркта миокарда в первые 6 дней острого коронарного синдрома (риск составил 4,8% в группе плацебо и 1,8% в группе дальтепарина; $p=0,001$). Правда, обращает на себя внимание тот факт, что этот эффект был достигнут за счет улучшения прогноза в подгруппе больных с повышенным уровнем тропонина I. При отсутствии повышения кардиоспецифического тропонина дальтепарин на течение нестабильной стенокардии не влиял.

Сравнению эффективности НМГ и НФГ были посвящены 8 рандомизированных исследований (FRIC, FRAXIS, ESSENSE, TIMI-11B, ACUTE-II, INTERACT, A to Z, SYNERGY). Исследования FRIC и FRAXIS не выявили существенного преимущества соответственно дальтепарина и надропарина в отношении снижения летальности, частоты развития инфаркта миокарда и рецидивов ишемии по сравнению с обычным гепарином. Более обнадеживающие результаты были получены при использовании эноксапарина (клексана). Так, по данным исследования ESSENSE, в группе больных с нестабильной стенокардией, получавших внутривенно НФГ, суммарная частота летальных исходов, инфарктов миокарда и рецидивирующей стенокардии в течение 14 дней составила 19,8%, в то время как при подкожном введении эноксапарина (1 мг/кг 2 раза в день) только 16,6% ($p=0,019$). Однако летальность не изменилась, а сумма смертей и развившихся инфарктов миокарда имела только тенденцию к снижению ($p=0,06$). В исследовании TIMI-11B эноксапарин по сравнению с НФГ снизил суммарную частоту летальных исходов и экстренных реваскуляризаций (12,4 и 14,5% соответственно, $p=0,048$), однако

летальность и частота развития инфарктов миокарда снизились недостоверно. Установить, что эноксапарин снижает и этот показатель, удалось только при проведении метаанализа обоих исследований (7,1 и 8,6% соответственно при 43-дневном наблюдении, $p=0,02$). При этом наблюдалось достоверное увеличение частоты незначительных кровотечений. Риск жизнеугрожающих кровопотерь не увеличился. Это вселило оптимизм относительно преимуществ эноксапарина и вызвало появление еще ряда исследований по сравнению его с НФГ при ОКС.

В исследованиях ACUTE-II, INTERACT, A to Z эффективность эноксапарина сравнивалась с действием НФГ у пациентов, получавших дополнительно не только аспирин, но и блокаторы Ib/IIIa рецепторов. Ни в одном из них доказать преимущество эноксапарина не удалось. Самым крупным и последним по времени исследованием, сравнивавшим эноксапарин и НФГ, является SYNERGY. В него вошло более 10 000 пациентов с ОКС высокого риска, у которых помимо гепаринов и аспирина широко применяли клопидогрель, блокаторы Ib/IIIa рецепторов и проводили стентирование коронарных артерий. Несмотря на большое количество пациентов, не удалось выявить преимущество эноксапарина по влиянию на летальность или риск развития инфаркта миокарда. Более того, в группе эноксапарина отмечалась большая частота кровотечений. Метаанализ всех 6 исследований, посвященных сравнению эноксапарина и НФГ (ESSENSE, TIMI-11B, ACUTE-II, INTERACT, A to Z, SYNERGY), в которые в общей сложности вошло почти 22 000 больных, продемонстрировал, что эноксапарин не снизил достоверно частоту инфарктов и летальных исходов. Достоверно снизилась лишь их сумма (частота инфарктов + летальных исходов в течение 30 дней: 10,1 vs 11,0%). Не было найдено существенной разницы в частоте кровотечений.

Таким образом, доказать преимущество перед НФГ у больных с ОКС удалось только для эноксапарина, и то лишь по результатам метаанализов. Основным аргументом в пользу применения НМГ остаются технические удобства: возможность вводить препараты подкожно, без лабораторного контроля. Вопрос, насколько это оправдывает их более высокую стоимость, остается открытым.

Введение гепарина можно прекратить через 24 ч после прекращения ангинозных приступов в покое или после проведения успешной коронарной ангиопластики. Доказательств эффективности более длительного применения препаратов этого класса получить не удалось. Более того, длительное применение НМГ чревато значительным риском серьезных кровотечений.

ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА связываются непосредственно с тромбином, блокируют его и предотвращают превращение фибриногена в фибрин. В отличие от гепаринов для своего действия они не нуждаются в наличии антитромбина. Прямые ингибиторы тромбина инактивируют как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, который недоступен действию комплекса гепарин–антитромбин. Так как прямые ингибиторы тромбина не связываются с белками плазмы, их антикоагулянтный эффект более предсказуем. В отличие от гепарина они не взаимодействуют с 4 фактором тромбоцитов. Родоначальником этой группы препаратов был выделенный из пиявок гирудин. Сейчас кроме него имеются еще 2 препарата этого класса: бивалирудин и агратарбан. В подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, включенных в исследование GUSTO-IIb, при суточном наблюдении летальность и риск острого инфаркта были ниже у больных, получавших гирудин, по сравнению с обычным гепарином (1,3 vs 2,4%, $p=0,001$), но через 30 суток различие потеряло достоверность. Более оптимистичные

данные были получены в исследованиях OASIS-1 и OASIS-2, однако частота кровотечений, потребовавших трансфузий, была выше при введении гирудина. В настоящее время гирудин может быть рекомендован только в случаях вызванной гепарином тромбоцитопении.

Изучению эффективности бивалирудина при ОКС было посвящено опубликованное в 2006 г. исследование ACUITY, в которое вошло почти 14 000 больных. Сравнивались три режима антитромботической терапии: НМГ+ блокатор Пб/Ша рецептора, бивалирудин + блокатор Пб/Ша рецепторов и один бивалирудин. В комбинации с блокатором Пб /Ша рецепторов результаты применения бивалирудина не отличались от действия НМГ ни по эффективности, ни по риску кровотечений. В то же время оказалось, что один бивалирудин не уступал по эффективности комбинации НМГ с блокатором Пб/Ша рецепторов тромбоцитов при гораздо меньшем риске серьезных кровотечений. Дальнейший анализ показал, что это справедливо только для тех пациентов, которые получали клопидогрель. Таким образом, бивалирудин претендует на роль антикоагулянта выбора у больных с ОКС с высоким риском кровотечения, у которых, если результаты ACUITY будут подтверждены, он в комбинации с аспирином и клопидогрелем имеет преимущество перед комбинацией аспирин + клопидогрель + НМГ + блокатор Пб /Ша рецепторов. Жаль только, что высокая цена бивалирудина не даст возможности сэкономить, несмотря на отказ от блокатора Пб /Ша рецепторов.

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА X. Единственно доступным в клинике препаратом этой группы является синтетический пентасахарид фондапаринукс. Очень короткая полисахаридная цепочка не позволяет ему в отличие гепаринов инактивировать тромбин, но он активно связывается с активированным фактором X.

Так как фактор X находится в начале свертывающего каскада, то блокада одной его молекулы предотвращает образование большого количества молекул тромбина. Эффект фондапаринукса хорошо предсказуем, поэтому рекомендуется стандартная доза — 2,5 мг один раз в сутки, не требующая лабораторного контроля. Полная всасываемость из подкожной клетчатки позволяет вводить препарат подкожно. Сравнению фондапаринукса и эноксапарина посвящено несколько рандомизированных исследований, самым крупным из которых является опубликованное в 2006 г. OASIS-5. В него вошло более 20 000 больных с ОКС. Через 9 дней частота смертей, инфарктов и рефрактерной ишемии была одинаковой в группах фондапаринукса и эноксапарина, однако у больных, получавших фондапаринукс, значимые кровотечения отмечались в 2 раза реже (2,2 vs 4,1%). Через 30 дней эта разница в частоте кровотечений трансформировалась в меньшую летальность в группе фондапаринукса (2,9 vs 3,5%, $p=0,02$), которая сохранилась и спустя 6 мес (5,8 vs 6,5%, $p=0,05$). Если от относительных цифр перейти к абсолютным, то, согласно данным OASIS-5, фондапаринукс по сравнению с эноксапарином спасает 1 жизнь или предотвращает 1 инфаркт миокарда, если его получили 167 больных с ОКС, и предотвращает 1 серьезное кровотечение при его введении 53 пациентам. Учитывая техническое удобство его применения и относительно невысокую стоимость, фондапаринукс мог бы рассматриваться как антикоагулянт выбора при лечении ОКС, если бы не один его серьезный недостаток. Фондапаринукс не предотвращает контактное тромбообразование при проведении внутрикоронарных процедур. В группе фондапаринукса они встречались существенно чаще, чем в группе эноксапарина. Поэтому если на фоне применения фондапаринукса возникает необходимость в коронарной ангиопластике, то к нему необходимо добавлять гепарин.

Таким образом, фондапаринукс (2,5 мг подкожно 1 раз в день в течение 5 сут) может рассматриваться как оптимальный вариант антикоагулянтной терапии при ОКС в тех случаях, когда не планируется экстренная ангиопластика. Особенно удобен он у больных с повышенным риском кровотечения. Если же к интервенционному вмешательству придется все же прибегнуть, то на время его проведения необходимо дополнительное назначение гепарина.

Значение исследования OASIS-5 вышло за рамки только оценки эффективности и безопасности фондапаринукса. Крайне важными были полученные в нем данные о том, что кровотечение у больных с ОКС является независимым фактором риска развития в последующем ишемических событий и летальных исходов. Кровотечений у больных с ОКС опасались всегда, но считалось, что их опасность обусловлена риском гиповолемии и снижением кислородной емкости крови. Если же ОЦК и содержание гемоглобина в крови адекватно восполнены, то бояться нечего. Результаты, полученные в OASIS-5, заставили взглянуть на последствия кровотечений другими глазами. Проведенный метаанализ показал, что значимое кровотечение увеличивает в течение последующих 30 дней риск летального исхода в 4 раза, риск инфаркта — в 5 раз, риск инсульта — в 3 раза. Влияние кровотечений на развитие в последующем нарушений коронарного и мозгового кровообращения может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, в ответ на кровопотерю происходит активация свертывающей системы крови. Во-вторых, неизбежным следствием серьезного кровотечения является, хотя и временное, прекращение лечения антиагрегантами и антикоагулянтами. В-третьих, переливание эритроцитарной массы само по себе может способствовать тромбообразованию. Изменение взглядов на роль кровотечений в течении ОКС ставит нас перед необходимостью классифици-

ровать больных не только по тяжести самого ОКС, но и по риску возникновения кровопотери. Показано, что к факторам, повышающим риск кровотечения, относятся пожилой возраст, женский пол, кровопотери в анамнезе, почечная недостаточность. Вторым понятным выводом является более пристальное внимание к оценке безопасности всех противотромботических средств и их комбинаций при лечении ОКС. В третьих, не рекомендуется проводить переливание эритромаcсы гемодинамически стабильным пациентам, если гематокрит превышает 25%, а показатели гемоглобина более 8 г/л.

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ. Эти препараты, блокирующие синтез витамин К-зависимых факторов свертывания в печени, принципиально не годятся для экстренной терапии – они начнут действовать только через 3–5 дней, когда из крови будут элиминированы синтезированные ранее протеины. Препараты этого класса традиционно используются при необходимости длительной антикоагулянтной терапии. Первые небольшие пилотные исследования оптимистично оценили эффективность комбинации аспирина и варфарина у больных, перенесших ОКС. Например, в исследовании ATACS, в которое вошло 214 пациентов, прием варфарина через 14 дней снизил риск неблагоприятного течения ОКС (смерть + инфаркт миокарда + возобновление ишемии). Однако этот результат не удалось подтвердить в более крупных многоцентровых исследованиях. По данным исследования OASIS-2, включавшего 3712 пациентов, риск смерти, инфаркта или инсульта через 5 мес составил 7,65% в группе варфарина и 8,4% в контрольной группе ($p=0,37$). Сходные результаты были получены в исследованиях CARS и SHAMP. Таким образом, непрямые антикоагулянты в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения ОКС даже в комбинации с аспирином. Их назна-

чают после прекращения гепаринотерапии только при дополнительных показаниях (мерцательная аритмия, наличие искусственных клапанов сердца и т. д.). Однако эти ситуации создают большие трудности. В самом деле, если больной перенес ОКС, ему показан длительный прием аспирина и клопидогреля для профилактики внутрикоронарного тромбоза. Особенно необходима эта комбинация, если было проведено стентирование коронарных артерий. Если же у пациента одновременно имеется риск тромбоэмболических осложнений, например вследствие наличия мерцательной аритмии, то ему показан и варфарин. Однако комбинация аспирина, клопидогреля и варфарина чревата высоким риском жизнеопасных кровотечений. Чем-то надо пожертвовать. Но чем? Доказательная медицина не дает ответа на этот вопрос. Рандомизированные исследования по этому поводу не проводились и, учитывая этическую сторону вопроса, вряд ли будут проводиться. Врачу приходится принимать решения, исходя каждый раз из клинической особенности конкретного случая. К примеру, если у больного с ОКС, перенесшего стентирование коронарных артерий, имеется мерцательная аритмия, но полости сердца не увеличены, при эхокардиографическом исследовании признаков внутрисердечного тромбообразования нет, в анамнезе нет указаний на эпизоды тромбоэмболий, то важнее проводить в полном объеме антиагрегантную терапию. Но если в принципе имеются показания к назначению варфарина, то следует избегать постановки стентов с лекарственным покрытием, которые из-за риска поздних тромбозов требуют приема клопидогреля в течение по крайней мере 6–12 мес. Если же установлены обычные стенты, то при необходимости клопидогрель через 4–6 недель может быть заменен на варфарин. В тех случаях, когда пациенту с ОКС стентирование не проводилось, а на фоне мерцательной аритмии имеется кардиомегалия,

в анамнезе — нарушение мозгового кровообращения, то варфарин крайне необходим и лучше пожертвовать приемом клопидогреля.

Отдельная проблема возникает, если в клинику поступает больной с ОКС, который уже получает непрямые антикоагулянты. При этом нельзя начинать лечение гепарином, бивалирудином или фондапаринуксом, пока МНО (международное нормализованное отношение) не станет меньше 2,0. Не стоит только с этой целью прибегать к введению викасола из-за непредсказуемости эффекта.

В заключение, еще раз напомним, что вопросы комбинации варфарина с другими антитромботическими средствами при ОКС в настоящее время находятся за пределами доказательной медицины и решаются в основном исходя из клинического опыта.

Таким образом, антикоагулянты показаны всем больным с ОКС как дополнение к антиагрегантной терапии. Выбор конкретного препарата зависит от предполагаемой тактики ведения больного и риска кровотечения. Если планируется экстренная коронарная ангиопластика, то выбор может идти между гепарином (лучше эноксапарином) и бивалирудином. Если предполагается, что больного будут вести консервативно, то наилучшим по соотношению эффективности и безопасности является фондапаринукс. У эноксапарина это соотношение хуже из-за того, что он чаще вызывает кровотечения, поэтому его предпочтительно использовать только у больных с исходно низким риском кровопотери.

ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

НИТРАТЫ. Использование нитратов при ОКС базируется прежде всего на их симптоматическом действии — всем известной эффективности нитроглицерина для купирования приступов стенокар-

дии, основанной как на системной, так и на коронарной вазодилатации. Общеизвестность этого факта привела к тому, что рандомизированные исследования, сравнивающие эффективность нитратов с плацебо при ОКС, практически отсутствуют — никто не рискнул оставить больных с нестабильной стенокардией без этой группы препаратов. Как правило, пациентам, госпитализированным в связи с ангинозными приступами в покое, начинают внутривенную инфузию нитроглицерина под контролем АД с начальной скоростью 5–10 мкг/мин. Скорость инфузии увеличивают на 10 мкг/мин каждые 3–5 мин до полного прекращения болей или снижения систолического давления ниже 100 мм рт. ст. Хотя формально верхнего предела дозы не существует, дозы выше 200 мкг/мин редко дают дополнительный эффект. Противопоказаниями к назначению нитратов являются артериальная гипотензия и прием виагры в предшествующие 24 ч. Внутривенная инфузия нитроглицерина безопаснее в острой ситуации, чем прием пролонгированных форм нитратов, так как при возникновении гипотензии в большинстве случаев достаточно просто остановить инфузию. В последующем (обычно через 12–24 ч после последнего ангинозного приступа) переходят на прием нитратов per os. Скорость инфузии нужно снижать постепенно во избежание развития рикошетного синдрома. Однако длительный прием нитратов не улучшает прогноз у больных, перенесших крупно- или мелкоочаговый инфаркт миокарда (исследования GISSI-3, ISIS-4), поэтому после стабилизации состояния их лучше отменить, учитывая и возможность развития резистентности. К длительному приему нитратов прибегают, если и после окончания периода нестабильности у пациента, несмотря на прием аспирина и бета-адреноблокаторов, сохраняются достаточно частые приступы стенокардии, нарушающие качество жизни больного. При этом

достоверные данные о преимуществах одной лекарственной формы нитратов перед другими отсутствуют. Можно использовать препараты с замедленным выделением обычного нитроглицерина (различные пластыри, мази и микрокапсулированные таблетки типа сустака), различные формы изосорбида динитрата (нитросорбид, кардикет) или изосорбида мононитрата (оликард, эфокс и др.). Антиангинальный эффект в любом случае является дозозависимым. Но независимо от того, какой из нитратов используется, его действие при длительном приеме не должно распространяться на все сутки целиком, так как это быстро приведет к развитию резистентности. Во избежание этого необходимо обеспечить отсутствие препарата в крови в течение хотя бы 8–10 ч в сутки, назначая препараты средней длительности действия (например, кардикет-ретард) только утром или, при необходимости, утром и в обед, обеспечивая тем самым действие препарата в период наибольшей активности пациента и восстановление чувствительности в ночные часы. У пациентов с приступами стенокардии по ночам можно поступать наоборот, назначая прием препарата перед сном. Но в любом случае следует иметь в виду, что необходимость постоянного приема нитратов, как правило, сама по себе уже указывает на целесообразность проведения коронарографии для решения вопроса о реваскуляризации миокарда.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ. Препараты этой группы являются обязательным компонентом лечения ОКС. Не назначают их только при наличии очень серьезных противопоказаний – выраженной брадикардии (менее 50 уд/мин), гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), выраженной АВ-блокаде I степени (PQ более 0,24 с), АВ-блокаде II степени, острой сердечной недостаточности, бронхиальной астме. Хотя прием бета-адреноблокаторов может маскировать приступы гипоглике-

мии, наличие сахарного диабета не является противопоказанием к их назначению у больных ИБС! Такой подход основан на результатах многочисленных исследований, показавших снижение летальности при приеме бета-адреноблокаторов у больных, перенесших инфаркт миокарда (как крупно-, так и мелкоочаговый). Отдельный анализ результатов лечения в подгруппах больных только с мелкоочаговым инфарктом миокарда, специально проведенный в рамках 3 исследований, подтвердил снижение риска развития повторного инфаркта миокарда, но не летальности. При продолжающихся болях бета-адреноблокатор целесообразно вначале вводить внутривенно, а затем переходить на прием per os. В менее острых ситуациях обычно сразу используют таблетированные формы. Нет доказательств того, что какой-то конкретный препарат более эффективен, чем другие представители этого класса. Не стоит только использовать препараты с собственной симпатомиметической активностью. Такие свойства, как селективность и липофильность, на эффективность бета-адреноблокаторов при ОКС не влияют. В крупных исследованиях чаще всего использовался атенолол (в среднем от 50 до 100 мг в сутки) и метопролол (50–200 мг 2 раза в день). Дозы подбираются постепенно, исходя прежде всего из частоты пульса (цель – ЧСС в покое от 50 до 60 в минуту) и отсутствия осложнений.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. К этой группе относятся препараты, блокирующие трансмембранный ток кальция в гладкомышечных и миокардиальных клетках. С клинической точки зрения эти препараты удобно разделить две группы: замедляющие сердечный ритм (дилтиазем и верапамил) и не обладающие таким влиянием на синусовый узел (производные дигидропиридина). Дигидропиридины короткого действия (нифедипин, никардипин, нисолдипин) могут, наоборот,

вызывать рефлекторное, как ответ на резкую вазодилатацию, учащение сердечного ритма, которое может быть опасным у больных с ОКС. Длительно действующие дигидропиридины (формы нифедипина с медленным освобождением, амлодипин, фелодипин) этого побочного эффекта не дают.

По своему симптоматическому антиангинальному эффекту антагонисты кальция не уступают бета-адреноблокаторам, однако метаанализ проведенных исследований показал, что в отличие от последних они не снижают летальность и риск развития инфаркта миокарда. Более того, препараты коротко действующего нифедипина (коринфар) могут повышать летальность по сравнению с плацебо и эффект этот дозозависим — чем выше доза, тем больше риск. Так, по данным исследования HINT, нифедипин по сравнению с плацебо повышал риск развития инфаркта и рецидивов ишемии миокарда на 16%, в то время как метопролол снижал такую вероятность на 24%, а комбинация метопролола и нифедипина уменьшала вероятность неблагоприятного исхода на 20%. Из-за выявленного неблагоприятного эффекта нифедипина исследование было прервано преждевременно, хотя результаты не достигли статистической значимости. Для всех других препаратов этого класса, включая пролонгированные формы того же нифедипина, неблагоприятное влияние на прогноз не доказано.

В отличие от дигидропиридинов дилтиазем и верапамил у больных с мелкоочаговым инфарктом и нормальной фракцией выброса возможно улучшают прогноз. Однако они противопоказаны больным со сниженной фракцией выброса левого желудочка, так как в этих случаях их отрицательный инотропный эффект приводит к существенному повышению летальности.

Таким образом, пролонгированные дигидропиридины могут быть использованы как антиангинальные препараты в дополнение к нитратам и бета-адреноблокаторам, если, несмотря на прием этих групп

препаратов, у пациента рецидивируют ангинозные боли. Из-за риска тяжелой брадикардии нельзя комбинировать бета-адреноблокаторы с верапамилом даже в небольших дозах. Сочетание бета-блокаторов с дилтиаземом считается допустимым, однако требует крайней осторожности. Дилтиазем и верапамил используются главным образом у больных не получающих бета-блокаторы в связи с бронхообструктивным синдромом, при условии сохранения сократительной функции левого желудочка, отсутствии брадикардии, гипотензии и нарушения АВ-проводимости. Назначения коротко действующих дигидропиридинов следует избегать.

«СТАБИЛИЗАТОРЫ» АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

ИНГИБИТОРЫ НМГ-Со-РЕДУКТАЗЫ (СТАТИНЫ), как показал целый ряд рандомизированных исследований, являются одними из наиболее эффективных препаратов для профилактики развития ОКС при длительном приеме. Представление о механизме их действия претерпели существенные уточнения. Если ранее считалось, что все сводится к гипохолестеринемическому эффекту и торможению роста атеросклеротических бляшек, то в последующем было показано, что важную роль играет противовоспалительное действие, препятствующее основному пусковому механизму ОКС—разрушению фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки. Кроме того, выяснилось, что под влиянием ударных доз статинов может в течение короткого времени нормализоваться функция эндотелия коронарных сосудов. Эти данные послужили основанием поставить вопрос о целесообразности назначения статинов в больших дозах уже на ранних этапах лечения ОКС. В завершенном в 2001 г. исследовании MIRACL 3086 пациентам с ОКС в течение первых 24–96 ч заболевания назначалось 80 мг аторвастати-

на или плацебо. В течение 16 недель общая сумма смертей, инфарктов миокарда и рецидивов тяжелой ишемии миокарда в группе пациентов, получавших аторвастатин, несколько снизилась (14,8 vs 17,4%, $p=0,048$). Эффективность раннего применения большой дозы аторвастатина подтвердила и исследование PROVE-IT TIMI-22, в которое вошло более 4000 больных с ОКС, поступивших в больницу не позже 10-го дня от начала заболевания. Их разделили на две группы. Пациенты первой группы в дополнение к стандартному лечению получали 80 мг аторвастатина, второй группы — 40 мг правастатина. В первой группе частота первичной точки (сумма смертей, ИМ, нестабильной стенокардии и реваскуляризаций) достоверно снизилась на 16%. При этом эффект наблюдался в течение первых 30 дней и сохранялся на протяжении двухлетнего наблюдения. Важно, что наилучшие результаты были получены в тех случаях, когда содержание холестерина ЛПНП удалось снизить до показателей менее 70 мг% (1,8 ммоль/л), а вч-СРБ — до уровня менее 2 мг/л.

В двух вышеприведенных исследованиях положительный эффект дало раннее применение аторвастатина в одной и той же дозе — 80 мг в сутки. В то же время два других рандомизированных исследования, в которых изучался эффект раннего применения при ОКС 80 мг флувастатина (исследование FLORIDA) и 40–80 мг симвастатина (исследование A to Z), положительных результатов не дали. Дело может быть либо в меньшей эффективности указанных доз флувастатина и симвастатина по сравнению с 80 мг аторвастатина, либо в каких-то особенностях самого аторвастатина по сравнению с другими препаратами этой группы. Этот вопрос пока остается нерешенным, но практический вывод понятен. Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST целесообразно как можно быстрее назначать именно аторвастатин в дозе 80 мг в день. При этом целевыми яв-

ляются уровни холестерина ЛПНП менее 70 мг% и вч-СРБ менее 2 мг/л.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА — одни из наиболее широко используемых препаратов для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Многократно доказывалось, что их назначение больным, перенесшим инфаркт миокарда со сниженной фракцией выброса, значительно снижает летальность. Вопросы возникли, когда оказалось, что этот эффект был обусловлен не только благоприятным влиянием на течение сердечной недостаточности, но и снижением частоты обострений ИБС. Было показано, что эти препараты, как и статины, обладают противовоспалительным эффектом и могут нормализовать функцию эндотелия. В завершеном в 2000 г. исследовании HOPE было подтверждено, что длительный прием ингибиторов АПФ снижает риск развития ОКС у больных ИБС с нормальной функцией левого желудочка и без артериальной гипертензии. Насколько эти препараты могут оказывать не только профилактическое действие, но и обрывать течение уже возникшего ОКС, остается неизвестным и рекомендовать их назначение всем пациентам с ОКС независимо от фракции выброса левого желудочка и уровня артериального давления пока оснований нет. Однако их надо как можно шире использовать, если ОКС развивается на фоне артериальной гипертензии (наряду с бета-адреноблокаторами) или если имеется нарушение сократимости сердечной мышцы.

Данные, полученные для ингибиторов АПФ, нельзя автоматически переносить на *блокаторы рецепторов ангиотензина*. Последние, как известно, в отличие от ингибиторов АПФ не повышают в крови концентрацию брадикинина, который играет важную роль в восстановлении функции эндотелия (повышает образование NO).

ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЛИЕВЫЙ ТОК. Активаторы калиевых каналов обладают рядом свойств, сходных с нитратами, и теоретически могут быть полезны при лечении ОКС. В исследовании IONA активатор калиевых каналов никорондил существенно снизил частоту возникновения комбинированной точки (суммы сердечных смертей, инфарктов миокарда и экстренной госпитализации) у больных со стабильной стенокардией. Его роль в лечении ОКС остается неясной и требует дальнейшего изучения. В пилотном исследовании, включающем 245 больных с нестабильной стенокардией, никорондил существенно снизил частоту приступов ишемии и нарушений ритма сердца. В настоящее время эффективность этого класса препаратов продолжает изучаться.

Одновременно исследуются и возможности использования блокатора калиевых каналов ивабрадина. Избирательно подавляя калиевый ток в клетках синусового узла он уменьшает ЧСС и может быть полезен у пациентов с ОКС при противопоказаниях к использованию бета-адреноблокаторов.

АНТИБИОТИКИ. Данные о связи развития ОКС с воспалительным процессом в атеросклеротической бляшке, о влиянии маркеров воспаления (фибриногена, СРБ и др.) на его течение, активации под влиянием воспаления свертывающей системы крови поставили вопрос о возможной роли инфекционных агентов в патогенезе ИБС. Эта версия нашла косвенное подтверждение в эпидемиологических исследованиях, выявивших у больных ИБС в большем проценте случаев по сравнению со здоровыми людьми антитела к целому ряду микроорганизмов, а также в связи с частым обнаружением хламидий непосредственно в атеросклеротических бляшках при исследовании материала, полу-

ченного при операциях на коронарных сосудах. Основываясь на этих данных, были предприняты попытки использовать антибиотики (главным образом макролиды) непосредственно для лечения ИБС. Но если первое по времени выполнения исследование (ROXIS) дало сенсационно положительный результат, то в дальнейшем подтвердить его не удалось. Все проведенные исследования были относительно небольшими по объему и не могли претендовать на окончательное решение вопроса. Дальнейшие исследования проводятся, но в настоящее время нет оснований назначать антибиотики всем больным с ОКС. Возможно, это допустимо в случаях резкого повышения в крови воспалительных белков (прежде всего определенного высокочувствительным методом СРБ и фибриногена). Если же у больного ОКС есть явные признаки инфекционного процесса, то антибактериальная терапия должна назначаться безотлагательно.

АНТИОКСИДАНТЫ. Окисление накопившихся в сосудистой стенке липопротеинов активирует лейкоциты и может способствовать разрушению атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. Использование антиоксидантов поэтому теоретически обосновано, однако результаты клинических испытаний пока разочаровали. При использовании высоких доз витаминов С и Е, обладающих в эксперименте антиоксидантным действием, существенного клинического эффекта получить не удалось.

«МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ» ПРЕПАРАТЫ традиционно вызывали интерес врачей. Возможность устранять ишемию за счет более эффективного использования кислорода, не вмешиваясь в гемодинамику и не рискуя тем самым вызвать опасную гипотензию или брадикардию, всегда была привлекательной. К сожалению, эффективность таких некогда популярных препаратов, как рибоксин, инозие

или неотон, так и осталась недоказанной, и рекомендовать их применение в настоящее время, когда арсенал реально действующих антиангинальных средств достаточно велик, нет необходимости. Их единственным достоинством так и осталась хорошая переносимость. Большой интерес вызвал триметазидин (предуктал). В отличие от вышеперечисленных препаратов здесь имеются данные рандомизированного двойного слепого исследования, показавшего, что предуктал действительно улучшает переносимость физической нагрузки и снижает частоту приступов стенокардии у больных со стабильной стенокардией. Есть и экспериментальное обоснование этого действия – переключение окислительного процесса в кардиомиоцитах с расщепления жирных кислот на утилизацию глюкозы, что позволяет с тем же количеством кислорода получить большее количество молекул АТФ и избежать накопления токсичных продуктов метаболизма. Однако в настоящее время отсутствуют данные о влиянии предуктала на прогноз – летальность, риск развития инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. Оценить его роль в лечении ОКС можно будет только после получения дополнительных данных. Сходный с предукталом препарат ранолизин оказался неэффективным в рандомизированном исследовании MERLIN-TIMI 36.

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ. При неэффективности нитроглицерина для купирования затяжных интенсивных болевых приступов используются наркотические анальгетики. Это не способ патогенетического лечения ОКС, а необходимая симптоматическая терапия, к которой прибегают тогда, когда нет другого способа уменьшить страдания пациента. Необходимо отдавать себе отчет, что если мы таким образом и сняли ощущение боли, то ишемия миокарда сохранилась и, следовательно, остается угроза развития

инфаркта миокарда или фатальной аритмии. В этом принципиальное отличие наркотических анальгетиков от таких антиангинальных препаратов, как нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, устраняющих первопричину боли – саму ишемию сердечной мышцы. Ситуация усугубляется и известными побочными действиями наркотических анальгетиков, достаточно часто встречающимися у больных пожилого возраста (тошнота, рвота, задержка мочи, нарушение сознания, подавление дыхательного центра).

В некотором роде применение наркотических анальгетиков при ОКС – это вынужденная капитуляция врача. Более того, снятие субъективных проявлений ишемии, превращение ангинозных приступов в «немые», таит в себе угрозу для пациента, так как создает картину ложного благополучия и может привести к недооценке тяжести состояния пациента и недопустимой потере времени. Таким образом, эта группа препаратов должна применяться только в тех случаях, когда нет другого выхода, и в минимально необходимых дозах. Это же относится и к другим способам неспецифического обезболевания – ингаляции закиси азота, стимуляции спинного мозга.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА

Обсуждавшиеся выше медикаментозные методы лечения ОКС направлены главным образом на улучшение кислородного баланса миокарда в условиях нарушенного коронарного кровоснабжения (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) и предотвращение дальнейшего роста коронарного тромба во избежание полной коронарной окклюзии и развития крупноочагового инфаркта миокарда (антиагреганты и антикоагулянты). Мы надеемся, что со временем имеющиеся внутрикоронарные тромбы спонтанно лизируются или, по крайней мере, органи-

зуются, атеросклеротические бляшки стабилизируются (этому можно помочь назначив статины). Но наиболее эффективным путем лечения ОКС, безусловно, является восстановление проходимости пораженной коронарной артерии. Однако если при ОКС с подъемом сегмента *ST*, когда имеется полная окклюзия коронарной артерии тромбом, экстренную реперфузию миокарда можно осуществить с помощью тромболитической терапии, то при ОКС без подъема сегмента *ST* тромболитическая терапия увеличивает летальность — по данным исследования FTT, среди 3563 больных с депрессией сегмента *ST* летальность составила 15,2% в группе, получавшей тромболитик, против 13,8% в контрольной группе. Объяснение, вероятно, лежит в протромботическом эффекте тромболитиков — под влиянием образующихся при их действии продуктов деградации фибрина активируются тромбоциты, выделяется связанный ранее с тромбом тромбин, что может привести к полной окклюзии ранее только частично закрытой тромбом артерии. Если же исходно уже имелся подъем сегмента *ST*, то, как правило, тромб уже полностью окклюдировал артерию и тромболитик ухудшить ситуацию не может.

Поэтому в этой ситуации для немедленного восстановления просвета коронарного сосуда может использоваться только реваскуляризация миокарда путем чрескожной коронарной ангиопластики (ЧКА) или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Быстрота, с которой может быть проведена чрескожная ангиопластика, отсутствие необходимости в общей анестезии и искусственном кровообращении делают этот метод оптимальным способом реперфузии у больных с ОКС. Однако первые результаты, полученные в 90-х годах, не были особенно обнадеживающими. Результаты чрескожной баллонной ангиопластики у больных с ОКС оказались существенно хуже, чем у стабильных пациентов, баллонная ангиопластика у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* сопровождалась

более частым развитием инфаркта миокарда по сравнению с консервативной терапией. На фоне уже имеющейся при ОКС активации свертывающей системы крови разрушение атеросклеротической бляшки и повреждение сосудистой стенки во время манипуляции может еще больше усилить процессы тромбообразования и привести к полной окклюзии коронарной артерии с риском развития обширного инфаркта миокарда и угрозой летального исхода. Ситуация изменилась, когда началось широкое использование стентов и появились мощные дезагреганты (блокаторы Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов и тиенопиридины). Так, по данным исследования EPIC, инфузия абциксимаба позволила уменьшить сумму таких осложнений экстренной ангиопластики, как смерть, инфаркт миокарда и необходимость повторной экстренной реваскуляризации на 35% (с 12,8 до 8,3%, $p=0,0008$). В исследовании EPILOG снижение осложнений экстренной ангиопластики достигло 64% (с 10,1% в контрольной группе до 3,6% у больных, получивших абциксимаб). Почти в два раза снизился риск развития после ЧКА смертельного исхода или инфаркта миокарда и при введении тирофибана (по данным исследования PRISM-PLUS эти осложнения были у 10,2% контрольных пациентов и только у 5,9% получавших тирофибан). Эпифибатид также дал аналогичный эффект (согласно результатам исследования PURSUIT, риск летального исхода или инфаркта миокарда снизился при его введении на 31% — с 17,7 до 11,6%, $p=0,01$). Исследование EPISTENT показало, что оптимальным является сочетание инфузии блокатора Pb/IIIa рецепторов (абциксимаба) и стентирования коронарной артерии. При 30-дневном наблюдении частота летальных исходов, инфарктов миокарда и экстренных реваскуляризаций в этой группе больных составила всего 5,3% (в течение этого срока больные принимали аспирин и тиклопидин). Сходные данные были получены и в завершеном в 2001 г. исследова-

нии ESPRIT. В группе больных с ОКС, у которых стентирование коронарных артерий проводилось на фоне инфузии эптифибатида, частота серьезных осложнений составила только 6,6%. Единственным исследованием, в котором непосредственно сравнивались два различных блокатора Pb/IIIa рецепторов, является исследование TARGET, показавшее, что конечная точка (сумма смертей, инфарктов миокарда и экстренных реваскуляризаций за 30 дней) наблюдалась в 6% случаев, если стентирование проводилось на фоне инфузии абциксимаба, и в 7,6% — при введении тирофибана ($p=0,038$).

Суммируя имеющиеся результаты, можно сказать, что ЧКА позволяет добиться реваскуляризации миокарда у большинства больных с ОКС без подъема сегмента *ST*, а использование стентов и агрессивной антиагрегантной терапии, включая блокаторы Pb/IIIa рецепторов тромбоцитов и клопидогрель, повышает эффективность и безопасность процедуры.

Одновременно с улучшением результатов интервенционных вмешательств происходило усовершенствование анестезиологических технологий и техники АКШ, что позволило значительно улучшить результаты лечения острых больных. По данным исследования FRISC II, опубликованного в 2000 г., операционная летальность при ОКС составила только 2,1%, хотя операции проводились в течение 7 дней после госпитализации и у больных с многососудистым поражением. Особенно перспективными в острой ситуации могут оказаться операции аортокоронарного шунтирования, проводимые без использования искусственного кровообращения и без рассечения грудины.

Тем не менее в настоящее время способом выбора для проведения экстренной реваскуляризации при ОКС остается экстренная ангиопластика и стентирование коронарных артерий. К АКШ прибегают только в тех случаях, когда ангиопластика технически невозможна из-за особеннос-

тей анатомического субстрата, а ангинозные приступы, несмотря на самую активную медикаментозную терапию, непрерывно рецидивируют, сопровождаются динамикой конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ, нарушениями гемодинамики или жизнеопасными нарушениями ритма сердца.

МЕСТО ИНВАЗИВНЫХ И КОНСЕРВАТИВНЫХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST*

В связи с тем, что высокая эффективность экстренной ангиопластики при ОКС без подъема сегмента *ST* в настоящее время общепризнанна, дискуссия идет главным образом об оптимальной тактике использования этого метода. Обсуждаются два подхода: консервативный и инвазивный.

При консервативном подходе начинают с медикаментозной терапии, а к реваскуляризации прибегают только в тех случаях, когда у больного, несмотря на лечение, продолжают рецидивировать ангинозные приступы, или по данным проведенного перед выпиской из стационара стресс-теста выявляются признаки распространенной ишемии миокарда. Эта стратегия эффективна для контроля симптоматики у многих больных и уменьшает необходимость в ангиопластике, так как последняя проводится только при возобновлении приступов ишемии или резко отрицательном стресс-тесте. Инвазивная стратегия предусматривает проведение в кратчайшие сроки всем пациентам обязательной ангиографии с последующей реваскуляризацией во всех случаях, когда это позволяет анатомия сосудистого русла.

Первые исследования, проводившиеся в 1995–1998 гг. (TIMI III, MATE, VAN-QWISH), не выявили убедительного преимущества поголовной ранней реваскуляризации у всех больных с ОКС без подъема сегмента *ST*. Так, в исследовании TIMI IIIВ

1473 пациента с ОКС без подъема сегмента *ST* были рандомизированы в консервативную и инвазивную группу. Частота первичной точки (смерть+ИМ+отрицательные результаты стресс-теста через 6 недель) достоверно не отличалась (18 и 16% соответственно, $p=0,33$). Единственной подгруппой, получавшей преимущества, были больные 65 лет и старше, у которых инвазивная тактика снизила риск смерти или ИМ (14,8 и 7,9%, $p=0,02$). Тенденция к уменьшению летальности отмечалась у больных с повышенным уровнем кардиоспецифических маркеров, но и у этих пациентов она не достигла статистически значимого уровня. Однако полученные в этом исследовании результаты трудно интерпретировать в связи с высокой частотой реваскуляризации в консервативной группе (49% по сравнению с 61% в инвазивной).

По данным исследования МАТЕ, включавшего 201 больного с инфарктом миокарда и противопоказаниями к тромболитису (главным образом из-за отсутствия подъема сегмента *ST*), в инвазивной группе на 45% уменьшилась частота конечной точки (смерть+возобновление ишемии в госпитале: 13 и 34%, $p=0,002$). Однако через 21 мес различие исчезло.

Исследование VANQWISH вообще показало преимущества консервативного подхода. Было рандомизировано 920 пациентов с ОКС. В консервативной группе реваскуляризация проводилась, если возникла постинфарктная стенокардия с изменениями на ЭКГ, стенокардия с депрессией сегмента *ST* более чем на 2 мм при стрессе, определялось более 2 дефектов при нагрузке с талием. Через 30 дней сумма смертей и нелетальных ИМ была выше в инвазивной группе (10,4 и 5,7%, $p=0,01$). Однако обращает на себя внимание необычно высокая летальность у подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования больных — 11,6%. Для сравнения в исследовании FRISC II, о котором речь пойдет дальше, она составила только 2%.

Таким образом, в этих исследованиях, проведенных до 2000 г., не удалось доказать преимущества инвазивной тактики. Однако в дальнейшем результаты изменились. Опубликованное в 2000 г. исследование FRISC II было первым большим рандомизированным исследованием, которое показало существенное преимущество инвазивной тактики. В него было включено 2457 пациентов. Через 6 мес достоверно снизилась сумма развития летальных исходов и инфарктов миокарда в инвазивной группе (12,1 и 9,4% соответственно, $p=0,03$). Эффект был достигнут за счет уменьшения частоты ИМ (10,1 и 7,8%, $p=0,045$) без достоверного влияния на летальность. Снижение летальности было зарегистрировано через 1 год (3,9 и 2,2%, $p=0,016$) при сохранении меньшего числа инфарктов (11,6 и 8,6%, $p=0,015$).

В исследовании TACTICS (2001 г.) вошли 2220 больных с ОКС без подъема сегмента *ST*. В отличие от предыдущих исследований все пациенты в обязательном порядке получали блокатор Пв/Ша (тирофибан) и коронарография проводилась в течение 4–48 ч с немедленной реваскуляризацией. Было показано снижение в инвазивной группе частоты конечной точки (смерть+инфаркт миокарда+регоспитализация по поводу ОКС) через 30 дней (10,5 и 7,4%, $p<0,009$) и через 6 мес (19,4 и 15,9%, $p=0,025$) в основном за счет снижения частоты инфарктов (5,8 и 3,1% через 30 дней) и госпитализаций (5,5 и 3,1% через 30 дней). Разницы в показателях летальности не было. В инвазивной группе была короче госпитализация (8,3 и 7,4 дня, $p=0,01$), но чаще возникали серьезные кровотечения (3,3 и 5,5%, $p=0,01$).

В исследовании VINO (2002 г.) вошел 131 больной. В инвазивной группе в первый день ангиопластика была проведена у 44% пациентов, в консервативной — у 3%. Через 6 мес частота реваскуляризации составила 73 и 39% соответственно. Частота первичной конечной точки (смерть+ИМ через 6 мес) значительно снизилась в инвазивной

группе (6,2 и 22,3%, $p=0,001$). Снизилась показатели летальности (3,1 против 13,4%, $p=0,03$) и повторного инфаркта миокарда (3,1 против 14,9%, $p=0,02$), длительность госпитализации была также ниже. Через 30 дней тенденции были те же, но они не достигли статистической значимости.

В том же 2002 г. были опубликованы результаты большого исследования RITA-3, в котором участвовало 1810 больных с ОКС без подъема сегмента *ST*. Через 4 мес частота общей конечной точки (смерть+ИМ+рефрактерная стенокардия) уменьшилась в группе раннего инвазивного лечения (14,5 и 9,6%, $p=0,001$) за счет снижения частоты стенокардии без влияния на летальность и ИМ.

Относительно небольшие исследования TRUCS (148 больных, 2000 г.), VINO (131 больной, 2002 г.) и ISAAR-COOL (410 больных, 2003 г.) также свидетельствовали в пользу инвазивной тактики. Обобщили все эти данные A. Vavгу и соавт., которые опубликовали в 2006 г. метаанализ рандомизированных исследований по сравнению инвазивной и консервативной тактики при ОКС без подъема сегмента *ST*. Анализировались только те работы, которые появились в печати начиная с 2000 г. (FRISC-2, TACTICS, RITA-3, VINO, TRUCS, ISAAR-COOL), и исследование ICTUS, о котором речь пойдет дальше. Общее количество включенных пациентов превысило 8000. Согласно полученным данным, инвазивная тактика при двухлетнем наблюдении достоверно уменьшила летальность (4,9 vs 6,5%, $p=0,001$), частоту развития инфаркта миокарда (7,6 vs 9,1%, $p=0,012$), а также частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии (19,9 vs 28,7%, $p<0,0001$).

Какие из этого следуют практические выводы? На первый взгляд эти результаты однозначно свидетельствуют в пользу неотложной реваскуляризации у всех больных с ОКС при условии широкого использования коронарных стентов и блокаторов

Пб/Ша рецепторов тромбоцитов. Однако, не говоря уже о том, что это трудно выполнимо с организационной и финансовой точек зрения, более детальный анализ полученных данных показал, что агрессивная тактика приносит пользу не во всех случаях ОКС, а только у наиболее тяжелого контингента больных. Так, в исследовании FRISC-II инвазивная тактика имела преимущества перед консервативной только у больных с приступами стенокардии в покое, депрессией сегмента *ST* или повышенным уровнем тропонина. Сходные данные были получены в исследованиях TACTICS, RITA-3 и VINO, где степень эффективности была пропорциональна степени риска. Поэтому основным выводом, который можно сделать при анализе результатов вышеперечисленных исследований, заключается в том, что экстренная реваскуляризация безусловно показана, если, несмотря на консервативную терапию, продолжают повторяться приступы ишемии, рецидивируют жизнеугрожающие аритмии или больной гемодинамически нестабилен. В этих ситуациях с операцией лучше не тянуть. Достаточно обосновано стремление к возможно более быстрому проведению инвазивных процедур при наличии прогностически неблагоприятных факторов, в первую очередь депрессии сегмента *ST* и повышения уровня кардиоспецифических маркеров в крови. Необходимость же экстренной реваскуляризации у всех больных с ОКС не настолько убедительна, чтобы стремиться к этой цели, несмотря на возникающие при этом огромные экономические и организационные трудности.

В вышедших в 2007 г. рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ОКС без подъема сегмента *ST* всех пациентов предлагается разделить на 3 группы. В первую группу входят наиболее тяжелые больные с рецидивирующими, несмотря на лечение, ангинозными приступами, гемодинамической нестабильностью, опасными для жизни

аритмиями. Им рекомендуется экстренная реваскуляризация миокарда. Во вторую группу входят пациенты, у которых удалось добиться стабилизации с помощью медикаментозной терапии, но имеются прогностически неблагоприятные признаки. К таким признакам авторы относят повышенный уровень тропонина, динамику сегмента *ST* или зубца *T*, сахарный диабет, нарушение функции почек, фракцию выброса левого желудочка менее 40%, предшествующий инфаркт миокарда, коронарную ангиопластику в предшествующие 6 мес или АКШ. В этих случаях ангиопластику рекомендуется выполнить в течение 72 ч. И наконец, у наиболее легкого контингента больных без повторяющихся ангинозных приступов (без признаков сердечной недостаточности, при отсутствии динамики ЭКГ и повышенного уровня кардиоспецифического тропонина) можно ограничиться только медикаментозной терапией.

Эти рекомендации выглядят логично, однако они не учитывают данных самого последнего на настоящий момент исследования ICTUS. В это исследование, опубликованное в 2007 г., вошло 1200 больных с ОКС без подъема сегмента *ST*. При этом включались только пациенты с повышенным уровнем кардиоспецифического тропонина. Согласно данным ранее проводившихся исследований, это больные с повышенным риском, и ангиопластика у них должна давать лучший эффект по сравнению с консервативной терапией. Однако ничего похожего обнаружено не было. Инвазивная тактика не уменьшила ни летальность, ни риск развития инфаркта миокарда. Более того, у больных, подвергнутых ангиопластике, чаще регистрировалось повышение уровня кардиоспецифических маркеров. Правда, клиническое значение такого перипроцедурного повышения точно не известно и вряд ли может приравниваться к развитию спонтанного инфаркта миокарда. Тем не менее факт остается фактом: инвазивная

тактика не дала преимуществ даже у пациентов с исходно повышенным уровнем кардиоспецифического тропонина. Чем можно объяснить такой результат, противоречащий полученным ранее? Объяснений несколько. Во-первых, за последние годы усовершенствовались не только инвазивные методы лечения, но и консервативная терапия. В частности, в исследовании ICTUS существенно чаще, чем раньше использовались клопидогрель и статины, в том числе и у больных, которым ангиопластика не проводилась. Во-вторых, разница в частоте реваскуляризации между двумя группами была очень небольшой: 76% в инвазивной группе и 40% в группе пациентов, которых вначале лечили консервативно. Для сравнения, в исследованиях FRISC II, VINO и RITA III частота реваскуляризации в контрольной группе составила от 3 до 11%. В этих исследованиях ангиопластику в группах консервативного лечения проводили только при неэффективности медикаментозной терапии. В исследованиях ICTUS имелось еще одно показание к реваскуляризации: признаки ишемии, выявленные при проведении стресс-теста перед выпиской. Именно из-за результатов стресс-теста была выполнена половина реваскуляризации у больных, отнесенных в группу консервативной терапии. Таким образом, согласно полученным в исследовании ICTUS данным, у больных с ОКС консервативная тактика может дать результат, по крайней мере, не худший, чем поголовное инвазивное вмешательство при соблюдении следующих условий. Необходимо использовать современные лекарственные схемы, включая клопидогрель и статины, и проводить коронарную ангиопластику при выявлении признаков ишемии с помощью стресс-теста в подострый период ОКС, до выписки пациента из стационара. В остром же периоде можно ограничиться проведением ангиопластики только у пациентов с неэффективной медикаментозной терапией. С

практической точки зрения такой подход может быть оправдан, так как позволяет проводить ангиопластику меньшему количеству пациентов с ОКС (40%, по данным ICTUS), не жертвуя при этом качеством лечения. Эти выводы, безусловно, не являются окончательными и требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Несомненно, они будут скорректированы, когда появится больше данных о результатах использования новых методов лечения — например, применения прямых ингибиторов тромбина, ингибиторов X фактора, новых блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов. В настоящее же время большинство авторов все-таки рекомендуют проводить ангиопластику и клинически стабильным больным с ОКС при наличии у них вышеперечисленных факторов риска. Другое дело, что в этом случае ее можно отложить на 48–72 ч, что дает возможность подготовить больного медикаментозно и, при невозможности провести инвазивное вмешательство в данной больнице, транспортировать его в специализированную клинику.

СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА *ST*

Обобщая имеющиеся данные, можно разделить все методы лечения ОКС на 3 основные группы. В первую можно включить методики, эффективность которых не вызывает сомнений и они должны быть использованы у всех больных с ОКС без подъема сегмента *ST* при отсутствии серьезных противопоказаний. Во вторую группу входят те методы (как правило, наиболее дорогостоящие), которые используются у наиболее тяжелого контингента больных. И наконец, имеется ряд перспективных методик, действие которых еще строго не доказано, но они могут быть использованы при неэффективности стандартной терапии. Такой подход позволил рекомендовать следующую схему лечения больных с ОКС без подъема сегмента *ST*.

I. Всем пациентам показано:

1. Ограничение физической активности;

2. Выявление и, по-возможности, устранение всех экстракоронарных факторов, повышающих потребление кислорода миокардом или уменьшающих его доставку (артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, лихорадка, тиреотоксикоз, анемия, гипоксемия);

3. Аспирин 150–325 мг с последующим приемом 100–250 мг/сут;

4. Клопидогрель 300 мг с последующим приемом 75 мг/сут;

5. Нефракционированный гепарин внутривенно под контролем АЧТВ или эноксапарин подкожно. Альтернативой гепарину может быть бивалирудин или фондапаринукс. Последний предпочтителен, если инвазивное вмешательство не планируется, а у больного повышен риск кровотечения.

6. Бета-адреноблокаторы в нарастающей дозе до достижения ЧСС в покое 50–60 в минуту;

7. Нитраты внутривенно под контролем АД (при наличии приступов в покое в течение последних 24 ч) или per os;

8. Дилтиазем или верапамил при непереносимости бета-адреноблокаторов вследствие бронхообструкции;

9. Пролонгированные дигидропиридины могут быть использованы в дополнение к нитратам и бета-адреноблокаторам при недостаточной антиангинальной эффективности этих препаратов, особенно на фоне повышенного АД;

10. Желательно как можно раньше начать терапию статинами;

11. Перед выпиской из стационара показано проведение стресс-теста и в случае выявления признаков ишемии — реваскуляризация миокарда.

II. При неэффективности вышеописанной терапии и/или при наличии прогностически неблагоприятных признаков (рецидивирующие ангинозные приступы, динамика сегмента *ST*, повышение кардио-

специфических маркеров в крови, низкая ФВ, реваскуляризация миокарда в анамнезе) в течение ближайших 48–72 ч больному показано проведение экстренной ангиопластики и стентирования коронарных артерий на фоне введения блокаторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов. Если по данным коронарографии ангиопластика технически невозможна, в наиболее тяжелых случаях следует обсудить вопрос о возможности экстренного аортокоронарного шунтирования. В тех случаях, когда никакая экстренная реваскуляризация не представляется возможной, то необходимо максимально усилить медикаментозную антитромботическую терапию (аспирин+клопидогрель+блокатор Пб/Ша рецепторов+эноксапарин+максимально переносимые дозы нитратов, бета-адреноблокаторов, ан-

тагонистов кальция+большие дозы статинов). Естественно, такая агрессивная антитромботическая терапия повышает риск осложнений, прежде всего кровотечений. В данной ситуации врачу придется в каждом конкретном случае, сопоставляя риск развития серьезных ишемических осложнений с риском кровотечения, решать, что опаснее. Наиболее разумный выход – перевод такого пациента в клинику, где имеется возможность проведения экстренной реваскуляризации.

III. В наиболее тяжелых случаях (пациент не выходит из ангинозного статуса, рецидивируют опасные для жизни аритмии, гемодинамика нестабильна) ангиопластика и стентирование коронарных артерий должны выполняться немедленно.