

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ
КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ***НИИ кардиологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург*

Согласно определению, приведенному в руководстве Американской Коллегии Кардиологов и Ассоциации Сердца 2000 г., понятие «острые коронарные синдромы» (ОКС) включает любые группы симптомов, позволяющие подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС).

К основным вариантам ОКС относят ИМ с элевацией сегмента ST, ИМ без элевации сегмента ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, биомаркерам, поздним электрокардиографическим критериям, и НС. Следует подчеркнуть, что диагноз ОКС является временным – данный термин используется в клинической практике лишь на этапе обследования больного, до уверенной диагностики ИМ или НС.

ПАТОГЕНЕЗ

Ведущим патогенетическим механизмом ОКС является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Тромб образуется в месте разрыва атеросклеротической бляшки. Вероятность разрыва бляшки зависит от ее расположения, размера, консистенции и состава липидного ядра, выраженности местной воспалительной реакции.

Непосредственными причинами повреждения оболочки бляшки являются механическое воздействие кровотока и ослабление фиброзной капсулы под влиянием протеолитических ферментов, выделяемых макрофагами. Содержимое бляшки характеризуется высокой тромбогенностью – его воздействие на кровь приводит к изменению функциональных свойств тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада.

Определенную роль в развитии ОКС играет спазм коронарной артерии в месте расположения разорвавшейся бляшки. В случаях, когда нарушение проходимости коронарной артерии вызывается ее спазмом и/или формированием тромбоцитарного агрегата, то есть является обратимым, развивается клиническая картина НС.

Образование красного тромба, не полностью перекрывающего просвет сосуда, ведет к развитию ИМ без элевации сегмента ST. При полной тромботической окклюзии коронарной артерии формируется ИМ с элевацией сегмента ST.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика ОКС основывается на трех группах критериев. Первую группу составляют признаки, определяемые при расспросе и физикальном исследовании больного, вторую группу – данные инструментальных исследований и третью группу – результаты лабораторных тестов.

Типичными клиническими проявлениями ОКС являются ангинозная боль в покое продолжительностью более 20 мин, впервые возникшая стенокардия III функционального класса, прогрессирующая стенокардия. К атипичным проявлениям ОКС относят разнохарактерные болевые ощущения в грудной клетке, возникающие в покое, боль в эпигастрии, острые расстройства пищеварения, боль, характерную для поражения плевры, нарастающую одышку.

Физикальное исследование больных с ОКС нередко не выявляет каких-либо отклонений от нормы. Его результаты важны не столько для диагностики ОКС, сколько для обнаружения признаков возможных осложнений ишемии миокарда, выявления заболеваний сердца неишемической природы и определения экстракардиальных причин жалоб больного.

Основным методом инструментальной диагностики ОКС является электрокардиография. ЭКГ больного с подозрением на ОКС, по возможности, следует сопоставлять с данными предыдущих исследований. При наличии соответствующей симптоматики для НС характерны депрессия сегмента ST не менее чем на 1 мм в двух и более смежных отведениях, а также инверсия зубца T глубиной более 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R.

Для развивающегося ИМ характерна стойкая элевация сегмента ST, для стенокардии Принцметала – преходящий подъем сегмента ST. Помимо обычной ЭКГ в покое для диагностики ОКС и контроля эффективности лечения применяется холтеровское мониторирование электрокардиосигнала. Следует подчеркнуть, что отсутствие патологических изменений ЭКГ не исключает диагноза ОКС.

Из биохимических тестов, применяемых для диагностики ОКС, предпочтительным считается определение содержания в крови сердечных тропонинов T и I, повышение которого представляет собой наиболее надежный критерий некроза миокарда. Менее специфичным, но более доступным для определения в клинической практике критерием является повышение в крови уровня креатинфосфокиназы (КФК) за счет ее изофермента МВ-КФК. Увеличение содержания КФК в крови более чем вдвое по сравнению с верхней границей нормальных значений при наличии характерных жалоб, изменений ЭКГ и отсутствии других причин гиперферментемии позволяет с уверенностью диагностировать ИМ.

Повышение активности КФК, МВ-КФК и тропонинов регистрируется через 4–6 часов от начала формирования очага некроза миокарда. Для исключения или подтверждения диагноза ИМ рекомендуются повторные

анализы крови в течение 6–12 часов после любого эпизода сильной боли в грудной клетке.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

В современных рекомендациях по медицинской помощи больным с ОКС подчеркивается необходимость оценки индивидуального риска развития ИМ и смерти. Результаты этой оценки служат основой для выбора лечебной тактики. К числу длительно действующих факторов риска неблагоприятного исхода относятся пожилой возраст, мужской пол, тяжелая стенокардия и ИМ в анамнезе, сахарный диабет, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, повышенное содержание С-реактивного протеина в крови.

Маркерами высокого непосредственного риска ИМ и смерти являются: рецидивирующая ангинозная боль, транзиторные эпизоды изменений (депрессии или элевации) сегмента ST по данным холтеровского мониторирования, повышенный уровень сердечных тропонинов в крови, рецидивирующие пароксизмальные желудочковые нарушения ритма сердца, наличие внутрикоронарного тромба по данным ангиографии.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С учетом представлений о механизмах развития ОКС главным направлением их патогенетической терапии следует считать воздействие на систему свертывания крови. К средствам, влияющим на процесс тромбообразования, относятся три группы лекарственных препаратов: тромболитики, антикоагулянты и антиагреганты.

Показанием к тромболитической терапии (ТЛТ) является ангинозная боль длительностью более 30 мин, сохраняющаяся несмотря на прием нитроглицерина, в сочетании с элевацией сегмента ST на 1 мм и более не менее чем в 2-х смежных отведениях ЭКГ или появлением полной блокады левой ножки пучка Гиса. Анализ результатов плацебо-контролируемых исследований показал, что ТЛТ, выполненная в первые 6 часов после появления клинической симптоматики развивающегося ИМ, уменьшает смертность в течение первого месяца после развития ИМ в среднем на 30%. Проведение ТЛТ в сроки 6–12 часов от момента возникновения ангинозной боли уменьшает смертность в среднем на 20% и считается допустимым при наличии клинических и ЭКГ признаков расширения зоны некроза миокарда. ТЛТ, выполненная позже 12 часов от момента развития ИМ, позитивного влияния на смертность не оказывает.

При отсутствии стойкой элевации сегмента ST, которая рассматривается как признак закупорки коронарной артерии фибринсодержащим тромбом, применение ТЛТ также нецелесообразно. Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются геморрагический инсульт в анамнезе, ишемический инсульт или динамическое нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года, внутричерепная опухоль, активное внутреннее кровотечение, расслаивающаяся аневризма аорты.

Наиболее доступным для применения в практике и эффективным тромболитиком является стрептокина-

за. Препарат вводится в периферическую вену – 1,5 млн МЕ внутривенно в течение 30–60 мин.

Из соединений, относящихся к группе антикоагулянтов, в лечении больных с ОКС применяется главным образом нефракционированный гепарин (НФГ). В отличие от тромболитических средств, НФГ вводится не только больным со стойкой элевацией сегмента ST, но и пациентам с другими вариантами ОКС. Основными противопоказаниями к гепаринотерапии являются активное кровотечение и заболевания, сопровождающиеся высоким риском его возникновения.

Схема введения: 5000 Ед внутривенно струйно, затем инфузия со скоростью 15–18 Ед/кг/час в течение 48 часов под контролем значения активированного частичного тромбопластинового времени, которое должно поддерживаться на уровне в 2–2,5 раза выше исходного. После завершения инфузии возможно продолжение гепаринотерапии подкожно (в переднюю брюшную стенку) по 12500 Ед каждые 12 часов в течение 2–5 дней с постепенным снижением дозы.

Целесообразность применения НФГ в сочетании с ТЛТ оспаривается. По данным исследования GISSI-2, лечение гепарином больных, получивших ТЛТ, не влияло на больничную летальность, но увеличивало количество тяжелых кровотечений. По данным исследования ISIS-3, к 35-м суткам от момента развития ИМ летальность в группах больных, получивших и не получивших гепарин, была одинаковой, в то время как число кровотечений на фоне гепаринотерапии возрастало.

Низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксин, фраксипарин) обладают рядом преимуществ по сравнению с НФГ. Эти препараты сильнее, чем НФГ, влияют на Ха-фактор, имеют большую продолжительность действия и более предсказуемый антикоагулянтный эффект, вводятся подкожно в фиксированной дозе, не требуя применения инфузионного насоса и лабораторного контроля. Результаты исследований FRIC, FRAXIS, TIMI 11B показали, что низкомолекулярные гепарины способны не хуже, чем НФГ, снижать риск развития ИМ и смерти у больных с ИС и ИМ без зубца Q.

В исследовании ESSENCE были продемонстрированы клинические преимущества клексана перед НФГ, которые выражались в уменьшении риска развития суммы «коронарных событий» (смерть, ИМ, рецидив стенокардии) и частоты экстренных операций реваскуляризации миокарда. Препарат вводился по следующей схеме: 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов в течение 2–8 дней. Результаты исследований TIMI 11B (клексан) и FRISC II (фрагмин) позволяют предполагать, что более продолжительное применение низкомолекулярных гепаринов может оказаться полезным для пациентов, готовящихся к операции реваскуляризации миокарда.

Наиболее широко применяемым в клинической практике антиагрегантом является ацетилсалициловая кислота (аспирин). Препарат показан при всех вариантах ОКС. Его применение отчетливо снижает риск смерти и развития ИМ. Так, по данным исследования ISIS II, в течение 35 суток после развития ИМ по сравнению с группой больных, получивших плацебо, летальность при лечении только аспирином снижалась на 23%, толь-

ко стрептокиназой – на 25% и аспирином в сочетании со стрептокиназой – на 42%.

Начальная доза аспирина составляет 325 мг. Минимальная доза препарата, обеспечивающая уменьшение риска развития ИМ и смерти у больных с НС, составляет 75 мг/сут. При применении аспирина в дозе 75–325 мг/сут риск осложнений терапии является относительно невысоким. В лечении больных с высоким риском развития желудочно-кишечных расстройств рекомендуется применять энтеросолюбильные формы ацетилсалициловой кислоты (аспирин-кардио, тромбо-АСС).

В случаях непереносимости ацетилсалициловой кислоты для лечения больных с ОКС применяется тиклопидин (тиклид) – по 250 мг/сут. В связи с тем, что антиагрегационный эффект тиклопидина развивается значительно медленнее, чем эффект ацетилсалициловой кислоты, в первые 2 суток терапии тиклопидин может применяться в дозе до 1000 мг/сут.

При индивидуальной непереносимости или развитии побочных эффектов терапии (аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства, нейтропения) тиклопидин может быть заменен на клопидогрель (плавикс) – 300 мг однократно, затем по 75 мг/сут.

Наиболее сильным антиагрегационным эффектом обладают блокаторы P₂/Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и др.). По данным исследований CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON, внутривенное введение этих препаратов больным с ОКС без подъема сегмента ST в дополнение к аспирину и НФГ значительно снижало риск развития ИМ и смерти в течение 30 дней от начала лечения.

Результаты исследований EPIC, EPILOG и CAPTURE показали, что применение блокаторов P₂/Y₁₂ рецепторов тромбоцитов перед проведением чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) значительно улучшает ближайшие и отдаленные результаты этого вмешательства. В то же время длительное применение этих препаратов внутрь, по данным исследований OPUS-TIMI и SYMPHONY, не оказывало положительного влияния на результаты лечения больных с ОКС.

С целью уменьшения ишемии миокарда в терапии ОКС применяются органические нитраты. На начальном этапе лечения препараты нитроглицерина (перлинганит, нирмин) и изосорбида-динитрата (изокет) вводятся внутривенно. Начальная скорость инфузии составляет 10 мкг/мин. Каждые 3–5 минут скорость введения увеличивают на 10 мкг/мин.

Выбор скорости инфузии и темпа ее увеличения определяется изменениями выраженности болевого синдрома и уровня артериального давления (АД). Не рекомендуется снижать систолическое АД более чем на 15% от исходного при нормотензии и на 25% при гипертензии. При достижении желаемого эффекта скорость инфузии стабилизируется, а затем постепенно снижается.

После завершения внутривенного введения производные изосорбида-динитрата или изосорбида-5-монитрата назначаются внутрь по асимметричной схеме с обеспечением «безнитратного» интервала.

Бета-адреноблокаторы рекомендуется применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний, к которым относятся бронхиальная астма, тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность, брадикардия в покое менее 50 ударов в минуту, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II–III степени, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, выраженная артериальная гипотензия.

Начинать лечение предпочтительно с внутривенного введения бета-адреноблокаторов при постоянном мониторинговании ЭКГ, после чего препараты назначаются внутрь. Продолжительное лечение бета-адреноблокаторами больных, перенесших ИМ с зубцом Q, позволяет уменьшить смертность на 20%, риск внезапной смерти на 34% и частоту нефатального ИМ на 27%.

Наиболее эффективными и безопасными считаются бета-1-селективные соединения без собственной симпатомиметической активности – в частности, метопролол, который применяется по следующей схеме. Внутривенно 5 мг за 1–2 минуты трижды с интервалами между инъекциями по 5 мин, затем внутрь по 25–50 мг каждые 6 часов. Индивидуальная доза бета-адреноблокаторов подбирается с учетом частоты сердечных сокращений, целевое значение которой составляет 50–60 в мин.

При наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов в лечении больных с ОКС используются антагонисты кальция. Препараты данной группы подразделяются на три подкласса: производные дигидропиридина, бензотиазепина и фенилалкиламина, наиболее широко применяемыми представителями которых являются препараты первого поколения – нифедипин, дилтиазем и верапамил. Эти соединения различаются по выраженности вазодилатирующего действия, отрицательного инотропного и отрицательного дромотропного эффектов.

Мета-анализы результатов рандомизированных исследований выявили дозозависимое негативное влияние нифедипина короткого действия на риск смерти больных с НС и ИМ. В связи с этим короткодействующие производные дигидропиридина не рекомендуются для лечения больных с ОКС. Применение препаратов других подклассов – верапамила, по данным исследования DAVIT II, и дилтиазема, по данным исследований MDPIT и DRS, препятствует развитию повторного ИМ и смерти у больных, перенесших ИМ без патологического зубца Q. Рекомендуемые дозы препаратов составляют 180–360 мг/сут.

В ряде контролируемых исследований (GISSI-3, AIRE, SAVE, TRACE) доказано положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) на выживаемость больных, перенесших ИМ, осложненный застойной сердечной недостаточностью. Обширный ИМ с патологическим зубцом Q считается показанием к применению ингибиторов АПФ даже при отсутствии клинических и эхокардиографических признаков дисфункции левого желудочка.

Начинать лечение ингибиторами АПФ рекомендуют как можно раньше, но после стабилизации гемодинамики. Стартовые дозы ингибиторов АПФ составля-

ют: каптоприл – 25 мг/сут, эналаприл и лизиноприл – 2,5 мг/сут, периндоприл – 2 мг/сут. Увеличение дозы должно проводиться постепенно под контролем АД и функции почек.

Для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений, характерных для ОКС, применяются средства воздействия на метаболизм сердечной мышцы. К последним, в частности, относится экзогенный фосфокреатин (неотон), внутривенное введение которого следует начинать в первые часы после появления клинической симптоматики ОКС. Схема применения: 1-е сутки – 2–4 г струйно с последующей капельной инфузией 8–12 г в течение 2-х часов; 2-е сутки – по 4 г 2 раза в день; 3-и сутки – по 2 г 2 раза в день.

Традиционным способом улучшения метаболизма миокарда является инфузия глюкозо-инсулин-калиевой смеси, позитивное влияние которой на выживаемость больных ИМ в сочетании с сахарным диабетом была подтверждена в исследовании DIGAMI.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Восстановление кровоснабжения ишемизированного участка миокарда у больных с ОКС при недостаточной эффективности фармакотерапии может быть достигнуто путем ЧТКА и аорто-коронарного шунтирование (АКШ). Выбор метода реваскуляризации миокарда осуществляется по результатам коронарной ангиографии, которая позволяет установить степень, протяженность локализацию стеноза коронарной артерии и количество пораженных сосудов.

Операция АКШ при ИС и в остром периоде ИМ считается оправданной у больных с поражением ствола левой коронарной артерии или многососудистым поражением. У больных с поражением одного, реже двух сосудов методом выбора реваскуляризации миокарда является ЧТКА. Данный метод все более широко применяется в лечении больных со стойкой элевацией сегмента ST вместо ТЛТ.

Сопоставление результатов применения этих методов показывает, что первичная ЧТКА является более дорогостоящим, но в то же время более эффективным и безопасным методом лечения больных с ОКС по сравнению с ТЛТ.

ТАКТИКА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОКС

Выбор методов инструментальной и лабораторной диагностики, медикаментозного и немедикаментозного лечения больного с симптоматикой ОКС определяется условиями оказания медицинской помощи и возможностями конкретного медицинского учреждения (см. рис. 1).

Предварительный диагноз ОКС устанавливается на основании жалоб больного вне зависимости от наличия или отсутствия

патологических изменений ЭКГ. При подозрении на связь болей в грудной клетке с острой коронарной недостаточностью больной должен быть срочно госпитализирован – по возможности, в специализированное отделение (палату) интенсивного наблюдения и терапии, где обеспечивается многоканальное мониторирование ЭКГ, выполняются необходимые диагностические исследования.

К лекарственным препаратам первой линии в лечении ОКС относятся средства, воздействующие на систему свертывания крови, бета-адреноблокаторы и нитраты. Лечение больного с ОКС начинают с приема 325 мг аспирина внутрь и 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. При необходимости возможен прием до 3 таблеток нитроглицерина с интервалом 5 мин. Больные со стойкой элевацией сегмента ST или появлением блокады левой ножки пучка Гиса получают ТЛТ с последующей гепаринотерапией или подвергаются первичной ЧТКА.

Больным с депрессией сегмента ST или инверсией зубца T, а также пациентам с неизменной ЭКГ, но наличием других маркеров высокого непосредственного риска проводят лечение НФГ или низкомолекулярными гепаринами. При отсутствии противопоказаний

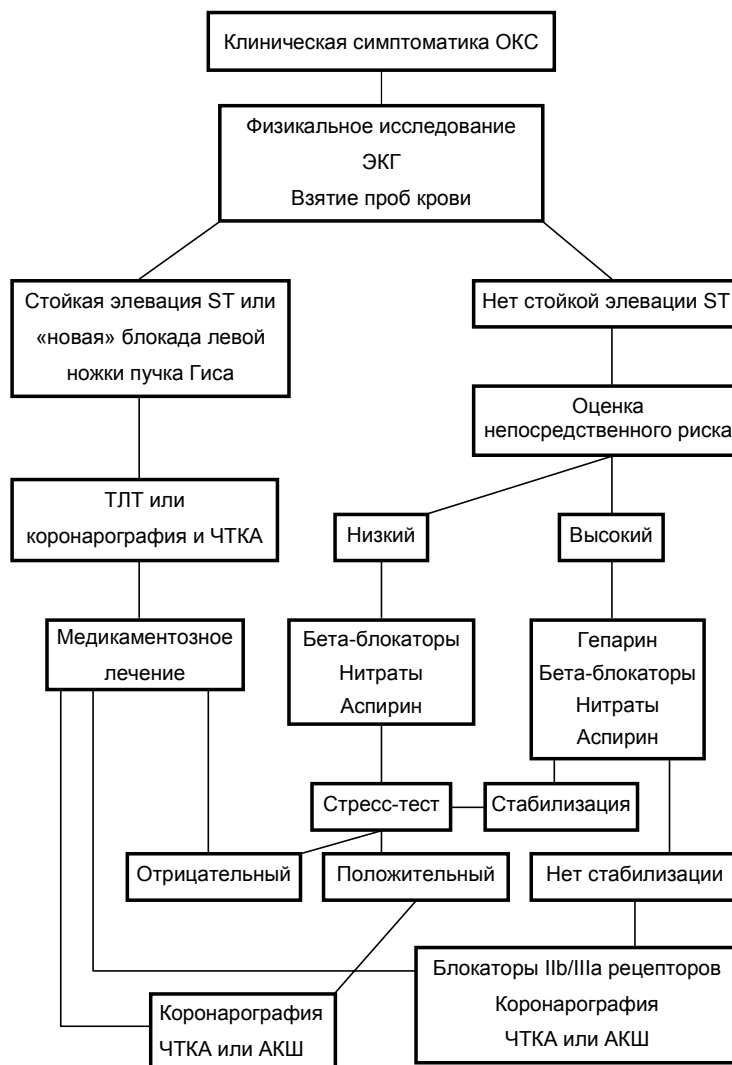


Рис. 1. Тактика медицинской помощи больным с ОКС.

применяются бета-адреноблокаторы, при сохранении болевого синдрома – нитраты внутривенно.

После получения дополнительной информации (результаты клинического наблюдения, данные ЭКГ в динамике, анализ содержания сердечных тропонинов, КФК и МВ-КФК в крови) проводится уточнение диагноза и риска негативного развития событий, на основании чего принимаются дальнейшие тактические решения.

Больным с высоким непосредственным риском развития ИМ и смерти, при возможности, следует начать введение блокаторов Пв/Ша рецепторов, выполнить коронарографию, ЧТКА и продолжить терапию блокаторами Пв/Ша рецепторов. В случаях, когда введение препаратов данной группы и выполнение процедуры реваскуляризации миокарда невозможно, осуществляется гепаринотерапия (НФГ или низкомолекулярные гепарины) в сочетании с аспирином, бета-адреноблокаторами и при необходимости нитратами внутривенно.

После стабилизации состояния данной категории больных показано проведение пробы с физической нагрузкой для определения прогноза и показаний к ЧТКА или АКШ.

Лечение больных с низким риском развития ИМ и смерти включает прием внутрь аспирина, бета-адреноблокаторов и нитратов. При отсутствии изменений ЭКГ и повышения содержания в крови биохимических маркеров некроза миокарда по результатам двух определений, введение НФГ или низкомолекулярных гепаринов может быть прекращено. Спустя 5–7 дней больным данной категории показано выполнение пробы с физичес-

кой нагрузкой для уточнения диагноза, прогноза и дальнейшей тактики лечения.

Больным, у которых развился ИМ, но в остром периоде не была выполнена ЧТКА, перед выпиской из стационара проводится проба с физической нагрузкой для определения прогноза и показаний к хирургическому лечению.

В лечении больных, перенесших ОКС, помимо средств непосредственного воздействия на коронарное кровообращение, необходимо проведение мероприятий, направленных на ослабление действия модифицируемых факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца. Больные должны прекратить курение, соблюдать гиполипидемическую диету и самостоятельно контролировать АД. При необходимости лечение бета-адреноблокаторами, антагонистами кальция, ингибиторами АПФ дополняется антигипертензивными препаратами других фармакологических групп.

Если соответствующие изменения рациона питания не позволяют добиться нормализации содержания в крови холестерина атерогенных липопротеидов низкой плотности, показано применение статинов.

Важным условием успешной профилактики повторного возникновения ОКС является диспансерное динамическое наблюдение за больным в амбулаторных условиях, включающее регулярное проведение необходимых инструментальных и лабораторных исследований, а также формирование у пациента ответственного отношения к заболеванию и рекомендациям лечащего врача.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия -острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 8–23.
2. Аверков О.В. Инвазивный и неинвазивный подходы к лечению нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q. // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 70–77.
3. Панченко Е.П. Возможности применения гепаринов с низкой молекулярной массой в кардиологии. // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 144–147.
4. Кулешова Э.В., Тихоненко В.М., Медведев М.М., Гордеев М.Л. Стенокардия. Справочное пособие. – С.-Пб.: ИНКАРТ. – 2000. – 80 с.
5. Guideline for management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. British Cardiac Society Guidelines and medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. // Heart. – 2001. –Vol. 85. – P. 133–142.