

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

Чернов С.А.

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко, Москва

Резюме

Проанализированы результаты лечения 1325 больных НСК, все больные - мужчины в возрасте от 35 до 75 лет. Всем пациентам проводился стандарт интенсивной терапии, включающий аспирин, инфузию нитроглицерина, гепарина или низкомолекулярных гепаринов, а также применение β -адреноблокаторов. При нарушениях сердечного ритма - антиаритмическое лечение, в том числе и электроимпульсная терапия. При НСК с подъёмом сегмента ST или острой блокадой левой ножки пучка Гиса (острый коронарный синдром) применялись тромболитические препараты. В результате медикаментозного лечения хорошие результаты получены у 862 больных (65%), удовлетворительные - у 195 (14,5%), неудовлетворительные - у 132 (10%). Неэффективное консервативное лечение оказалось у 66 (5%) больных, ИМ развился у 70 (5,5%) пациентов, из них умерло 3 (2%).

34 больным с критическими одно-двух сосудистыми поражениями проведена ЧТКА и стентирование КА с хорошим непосредственным результатом, лишь у одного пациента развился нефатальный интраоперационный ИМ. 125 больным проведено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Непосредственные результаты АКШ были следующими: нефатальный периоперационный ИМ развился у 6 больных (4,8%); послеоперационная летальность наступила у 3 (2,4%). Приступы стенокардии после операции полностью прекратились у 103 из 116 (89%) больных. Лучшие непосредственные результаты операции получены у больных, оперированных после стабилизации состояния к моменту проведения оперативного вмешательства.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, медикаментозное и хирургическое лечение, гемодинамика.

Нестабильная стенокардия (НСК) - наиболее тяжелый период обострения ИБС, характеризующийся повреждением атеросклеротической бляшки, изменением течения приступов стенокардии, угрожающий развитием инфаркта миокарда или внезапной смерти.

К настоящему времени очевидно, что причины прогрессирующего течения ИБС обусловлены изменениями со стороны атеросклеротической бляшки, эндотелия и тромбоцитов. При этом размер бляшек имеет относительное значение. Для развития критических состояний важно наличие "ранимой" бляшки, особенностями которой являются большое липидное ядро и тонкая покрывка [9,13,14]. Факторы, способствующие повреждению атеросклеротической бляшки, можно условно разделить на внешние и внутренние. К первым могут быть отнесены: высокий уровень ЛПНП, триглицеридов, молекул типа фибриногена, фибронектина, фактор Фон Виллебранда [10], артериальная гипертензия, повышение активности симпато-адреналовой системы, спазм коронарных артерий, наличие градиента давления до и после стеноза, что, наряду с периодами "разгибания - сжатия" в местах ветвления и изгибов сосудов, приводит к ослаблению структуры бляшки. Внутренние факторы, способствующие повреждению покрывки бляшки - преобладание липидного ядра, снижение количества гладкомышечных клеток и синтеза коллагена, повышение активности макрофагов внутри бляшки и их апоптоз, воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфльтрацией её покрывки макрофагами [11,12,13].

Патологоанатомические исследования, ангиографичес-

кие данные [8], результаты прижизненной ангиоскопии показали, что при НСК, в большинстве случаев, имеют место дефекты и разрывы покрывки атеросклеротических бляшек с выходом крайне тромбогенного содержимого, активацией тромбоцитов, выделением вазоактивных субстанций и образованием интракоронарных, преимущественно тромбоцитарных, тромбов. Наличие неокклюзирующих тромбов при коронарографии выявляется у 85% больных НСК [3,7]. Тромб формируется над разрывом (трещиной, дефектом) покрывки бляшки или проникает внутрь атеросклеротической бляшки, приводя к быстрому увеличению её размеров, резкому снижению коронарного кровотока и появлению ишемии миокарда. Тромбы, как пристеночные, так и окклюзионные - непрочны, поэтому кровоток в соответствующем сосуде может повторно возобновляться и прекращаться в течение короткого времени. Развивается интермиттирующая окклюзия.

Непрочные тромбоцитарные тромбы могут быть источником микроэмболий дистальных отделов коронарных сосудов, тогда в соответствующих участках сердечной мышцы формируются мелкие очаги некрозов. При таком развитии событий клинические проявления могут соответствовать НСК или инфаркту миокарда без зубца Q (мелкоочаговому инфаркту миокарда). В других случаях тромб полностью закрывает просвет артерии на длительное время, приводя к развитию крупноочагового инфаркта миокарда.

Нереканализованная или частично реканализованная окклюзия артерии, неполностью лизированный тромб за-

мещаются фиброзной тканью, продуцируемой гладкомышечными клетками. Место повреждения эндотелизируется. Последнее, по-видимому, определяет переход НСК в стабильное состояние, нередко с возрастанием функционального класса.

В патогенезе НСК важную роль играют спазм коронарных сосудов, нейрогуморальные и метаболические факторы. Придаётся большое значение генетической предрасположенности, которая может проявляться как в особенностях строения коронарных сосудов, так и в характере рецепции. Однако, ключевое значение в происхождении НСК имеет нарушение целостности атеросклеротической бляшки и развитие тромба. Эти положения определяют тактику лечения НСК и открывают пути для предупреждения обострения коронарной недостаточности.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 1325 больных НСК в течение 5 лет (1996-1999 гг.). Пациенты поступали в отделение интенсивной терапии и реанимации экстренно. Все больные - мужчины в возрасте от 35 до 75 лет. В процессе лечения им проводилось общеклиническое обследование, электрокардиография, эхокардиография. При стабилизации состояния выполнялась велоэргометрическая проба. Части больным выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ, сцинтиграфия миокарда с технецием 99m пиродифосфатом ($Tc-^{99m}$), коронарография.

Основными задачами лечения были: устранение болевого синдрома, ишемии миокарда, предупреждение развития ИМ. С учетом патогенеза НСК лечение начинали с противотромботических препаратов. Большинство больных получали аспирин. Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего они теряют способность синтезировать тромбоксан A_2 , который индуцирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудосуживающим действием. Первая доза аспирина составляла 300-320 мг, таблетка разжевывалась или принималась растворенной в воде. В последующие дни аспирин назначался по 125 мг/сут. При наличии коронарных болей в момент поступления больной принимал нитроглицерин 0,5 мг под язык, через 10-15 мин прием повторялся. При недостаточном купирующем эффекте нитроглицерина проводилось обезболивание как при инфаркте миокарда (ИМ). Одновременно начиналось внутривенное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (фраксипарин, эноксапарин). В начале лечения внутривенно болюсом вводилась нагрузочная доза гепарина 5000 ЕД. Затем осуществлялась постоянная инфузия гепарина 1000-2000 ЕД/ч под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Продолжительность введения составляла 72 часа и более. В случаях использования эноксапарина в начале он вводился внутривенно - 30 мг, затем - 1 мг/кг подкожно 2 раза в сутки, лечение продолжалось от 3 до 8 суток [5]. Параллельно проводилась инфузия нитроглицерина или изосорбита динитрата.

Использование β -адреноблокаторов в лечении НСК способствует устранению ишемии миокарда, предупреждает резкие гемодинамические изменения, уменьшает по-

вреждение сосудистой стенки, углубление, расширение или рецидивирование имеющегося повреждения атеросклеротической бляшки. Они также предупреждают разрывы других бляшек, обладают антиаритмическим эффектом. Бета-адреноблокаторы особенно показаны, когда имеется гиперреактивность симпатoadренальной системы, проявляющаяся тахикардией, гипертензией, нарушениями ритма сердца. Они используются как для приема внутрь, так и для внутривенного введения. Начальная доза препаратов короткого действия (пропранолол), может быть 10-20 мг 3-4 раза в день, в зависимости от частоты сердечных сокращений и уровня АД; пролонгированных, например, атенолола - 25 мг 2 раза в день с последующим подбором индивидуальной дозы. Для купирования острой ишемии миокарда пропранолол вводили внутривенно капельно по 1 мг/мин, с интервалом 2 мин до общей дозы 5-10 мг или атенолол внутривенно 5 мг за 5 мин, затем через 10 мин еще 5 мг, через 10-15 мин дают внутрь 25-50 мг препарата [5].

В тех случаях, когда применение β -адреноблокаторов противопоказано, у больных без признаков нарушения функции левого желудочка использовали дилтиазем или веропамил [5].

При спонтанной стенокардии, стенокардии типа Принцметала назначали нифедипин, показанный только при этом варианте НСК.

Таким образом, при вариантах НСК с прогрессирующим течением (впервые возникшая стенокардия; прогрессирующая стенокардия напряжения) стандарт интенсивной терапии включал в себя аспирин, инфузии нитроглицерина и гепарина или низкомолекулярных гепаринов, применение β -адреноблокаторов, либо сочетание аспирина, гепарина и β -адреноблокаторов. При стабилизации коронарного кровообращения проводилось плановое лечение аспирином в комбинации с β -адреноблокаторами, нитратами и гиполипидемическими препаратами. В случаях, когда к моменту госпитализации не было данных за дальнейшее прогрессирование, особенно, когда последний приступ стенокардии был спустя 48 часов, отсутствовали изменения на ЭКГ, активность кардиоспецифических ферментов оставалась нормальной, лечение ограничивалось назначением аспирина в сочетании с β -адреноблокаторами и/или нитратами внутрь.

При нарушениях сердечного ритма применяли антиаритмические средства, в том числе и электроимпульсную терапию. При болевом синдроме сочетающемся с подъемом сегмента ST или острой блокадой левой ножки пучка Гиса использовали тромболитические препараты.

Результаты и обсуждение

Определение исходов при НСК довольно сложно. Однако клиницист имеет достаточную информацию для оценки степени "коронарного" риска. Учитываются как клинические проявления нестабильности, время с момента возникновения или обострения коронарной недостаточности, так и объективные критерии тяжести ишемического повреждения миокарда.

В наших наблюдениях переход из острого периода в стабильное течение наступил в указанные сроки у 862 (65%) больных. Из них полное исчезновение клиники сте-

нокардии наблюдалось у 199 (15%). В эту группу вошли лица с впервые возникшей стенокардией, как правило, с односторонним поражением не более 70% стеноза, без факторов риска, а также с нормальной фракцией выброса (ФВ) и хорошей толерантностью к физической нагрузке. У остальных 662 (50%) наблюдаемых стабильное течение соответствовало I-II ФК, у них было не более 2-х факторов риска, чаще всего было сочетание курения с артериальной гипертензией, сахарный диабет II типа с ожирением. У большинства больных определялась гиперхолестеринемия легкой степени ($5,2 \leq \text{ХС} < 6,5$ ммоль/л), у части больных - умеренная гиперхолестеринемия ($6,5 \leq \text{ХС} < 8$ ммоль/л). За норму принимался общий холестерин $\text{ХС} < 5,2$ ммоль/л [2]. У всех пациентов в стабильном состоянии определялась нормальная ФВ (65%), а средняя величина пороговой мощности нагрузки составила 129 ± 24 Вт.

Следующую группу составили пациенты с переходом в хроническое течение стенокардии III-IV ФК - 327 (24,5%) человек, из них у 195 (14,5%) диагностирован III ФК и у 132 (10%) больных - IV ФК стенокардии.

Неэффективным лечение оказалось у 66 (5%) больных, у которых приступы стенокардии продолжались в дневное и ночное время. Острый крупноочаговый ИМ развился у 70 (5,5%) больных, летальный исход наступил у 3 (2%) пациентов. Все они, включая и группу больных III - IV ФК, имели сочетание более двух факторов риска, причем, в отличие от предыдущей группы, у большинства наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия ($6,5 \leq \text{ХС} < 8$), а у части больных - выраженная гиперхолестеринемия ($\text{ХС} \geq 7,8$ ммоль/л), 32 пациента страдали сердечной недостаточностью IIa стадии по классификации Стражеско и Василенко, 49 человек ранее перенесли ИМ.

В качестве лабораторного маркера использовали МВ-КФК, её повышение на 50% и более, в сочетании с другими факторами, свидетельствовало о высоком риске. Полученные данные в полной мере соответствовали изложенным степеням "коронарного" риска. Так, больные с хорошим результатом медикаментозного лечения (862 человека) относились к низкой степени риска; с удовлетворительным (195 больных) - к промежуточному риску, а все остальные - к высокому риску.

Таким образом, хорошие результаты медикаментозного лечения получены у 862 (65%) больных НСК, удовлетворительные - у 195 (14,5%), неудовлетворительные - у 132 (10%). Неэффективным консервативное лечение оказалось у 66 (5%) больных, ИМ развился у 70 (5,5%) больных, из них умерло 3 (2%).

Анализ результатов лечения больных дал основания выделить три периода в течении НСК. Первый - острый период, продолжительность которого различна от момента дестабилизации течения ИБС, чаще она составляет, по нашим данным, 48-72 часа. Второй - период стабилизации коронарного кровообращения и стихания или исчезновения клинических проявлений нестабильности и третий - исходов и хронизации течения заболевания. Чаще всего, неблагоприятные исходы наблюдаются в остром периоде и в периоде стабилизации.

К группе с низким риском развития "коронарных событий" следует относить больных с отсутствием приступов стенокардии покоя, не имеющих изменений положения ST-T на ЭКГ при госпитализации. В группу промежуточного риска - больных более старшего возраста, перенесших ранее ИМ (либо подвергнутые хирургическому вмешательству), имеющих инверсию зубца Т на ЭКГ. Группа высокого риска развития коронарных осложнений (30-дневный риск смерти и $\text{ИМ} > 5\%$) представлена больными, перенесшими ранее ИМ (либо процедуру реваскуляризации), с сохраняющимися приступами стенокардии на фоне активного лечения в первые 48 часов госпитализации. Как правило, это больные с тахикардией, низким уровнем систолического АД, имеющие депрессию сегмента ST на ЭКГ [6]. Это определяет активность консервативного лечения с последующим обсуждением оперативного вмешательства (АКШ) или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА).

По клиническим данным отобрано 198 пациентов, у которых не было эффекта от медикаментозного лечения или он был неудовлетворительным. Все они подверглись повторному обследованию: холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, левая вентрикулография, коронарная ангиография.

В результате 34 больным с критическими 1-2 сосудистыми поражениями проведена ЧТКА и стентирование КА с хорошим непосредственным результатом, лишь у одного пациента развился нефатальный интраоперационный ИМ. У остальных 164 больных при ангиографии КА гемодинамически значимые стенозы (более 70%) были выявлены в трех и более сосудах, у 21 больного - критический стеноз ствола левой коронарной артерии.

Из 164 больных 125 пациентам в различные сроки с момента госпитализации проведено аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ), остальные 39 больных по тем или иным причинам отказались от операции. Перед операцией проводилась тщательная медикаментозная подготовка больных, направленная на стабилизацию их состояния: уменьшение тяжести стенокардии, одышки, нормализации уровня АД, глюкозы крови. Наряду с медикаментозной терапией проводилась психологическая подготовка к операции. Непосредственные результаты АКШ были следующими: нефатальный периоперационный ИМ развился у 6 (4,8%) больных, послеоперационная летальность составила 3 (2,4%) больных. Причиной смерти во всех случаях была острая сердечная недостаточность, которая развилась у 32 (25,5%) больных без острого ИМ, у остальных достигнута компенсация с помощью инотропной поддержки добутамином (добутрексом) или допамином (дофамин). Также использовались ингибиторы АПФ, инфузии вазодилататоров, петлевые диуретики, в показанных случаях - малые дозы дигоксина. После операции приступы стенокардии полностью прекратились у 103 (89%) из 116 больных. Сохранялись приступы стенокардии после операции у 13 (11%) больных. Однако лечение антиагрегантами, β -адреналоблокаторами, нитратами и ингибиторами АПФ позволило добиться стабилизации состояния больных. К

концу стационарного лечения у всех оперированных пациентов течение заболевания было стабильным. Обращало на себя внимание повышение сократительной функции левого желудочка: так, ФВ составила, в среднем, $53,3 \pm 2,7\%$ против $43,2 \pm 3,3\%$ до операции ($p < 0,05$).

Результаты операции зависели от степени стабилизации коронарного кровообращения пациентов к моменту проведения оперативного вмешательства. Исходы операций у больных с сохраненными признаками нестабильности до момента оперативного вмешательства были заметно хуже, чем у пациентов с клинической стабилизацией состояния. Так, в первой группе больных наблюдалось большее количество осложнений и все летальные исходы. В то же время, в группе больных с относительно стойким эффектом медикаментозной терапии в течение трех и более суток до операции общее количество осложнений было достоверно меньше.

В заключение следует отметить, что коронарное шунтирование является эффективным методом лечения больных НСК с многососудистым критическим поражением коронарного русла. На результат хирургического лечения наибольшее влияние оказывает клиническое состояние больных перед операцией: сохранение признаков нестабильности даёт худшие непосредственные результаты, и этой группе больных необходимо проведение максимально активной терапии, направленной на стабилизацию стенокардии и компенсацию недостаточности кровообращения. В случае невозможности добиться стабильного состояния пациентов к моменту АКШ, необходимо более тщательное наблюдение за оперированными как в раннем, так и в отдаленном после-

операционных периодах, считая их группой высокого риска возобновления стенокардии и осложнений.

Выводы

1. В практической работе следует выделять две группы факторов риска, влияющих на лечебную тактику при НСК и определяющих непосредственные и отдаленные результаты лечения. В первую группу входят "коронарные" факторы риска, связанные с повреждением атеросклеротической бляшки, величиной образовавшегося тромба и степенью окклюзии коронарной артерии. Вторая группа включает такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, курение и другие. Эти факторы в меньшей степени влияют на ближайший прогноз при НСК.
2. "Коронарные" факторы риска удается уточнить в момент поступления больного в блок интенсивной терапии по выраженности клинических проявлений, изменениям ЭКГ, реакции кардиоспецифических ферментов и данным коронарографии. Исходя из этого, определяется тактика лечения. У больных, при отсутствии подъема сегмента ST, проводится общепринятая стандартная медикаментозная терапия, а при её неэффективности и критических стенозах коронарных артерий обсуждается вопрос об АКШ или баллонной ангиопластике.
3. Вторая группа факторов риска имеет определяющее значение как в развитии ИБС, так и в ее прогрессировании, поэтому предупреждение и лечение последних во многом влияет на отдаленные результаты лечения.

Литература

1. Агапов А.А., Тарасова Л.В., Ширяев А.А., Акчури Р.С. Факторы риска коронарного шунтирования при нестабильной стенокардии. Кардиология. 1996; 11: 49-53.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Издательство "Триада-Х". Москва, 2000.
3. Грицианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. Кардиология. 1996; 11: 4-16.
4. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром. Терапевтический архив. 1999; 12: 5-8.
5. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (Формулярная система). Выпуск I. Москва, 2000; 109-123.
6. Braunwald E. Unstable Angina: A Classification. Circulation 1989; 80:410-415.
7. Conti C., Mehta J.L. Acute myocardial ischemia: role of atherosclerosis, thrombosis, platelet activation, coronary vasospasm, and altered arachidonic acid metabolism. Circulation 1987; 75 (suppl. 1): 1-84-1-95.
8. Davies M.J. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 1990; 82 (suppl. 11): 11-38-11-47.
9. Falk E., Shan P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. Ibid 1995; 92: 657-671.
10. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Ibid 1995; 25: 2844-2850.
11. Mann J.M., Kaski J.C., Arie S. Plaque constituents in patients with stable and unstable angina: an atherectomy study. Ibid 1995; 25: 901-905.
12. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F. et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Ibid 1995; 90: 775-778.
13. Sharma S.K., Fyfe B., Bongu R. et al. Lipid rich plaque with thrombus are common in unstable rest angina: observation from atherectomy tissue analysis. J.Am.Coll.Cardiol. 1995; 25: 768-776.
14. Vander Wal A.C., Becker A.E., Van der Loos C.M., Das P.K. Site of intimal rupture or erosion of thrombotic coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Ibid 1995; 89: 36-44.

Abstract

We have analyzed the results of treatment of 1325 patients with unstable angina, all men aged 35 to 75. All patients received a standard of intensive treatment with aspirin, infusion of nitroglycerin and heparin or LMWH and the usage of β -blockers. Arrhythmias required antiarrhythmic treatment including electrical procedures. ST segment elevation or newly emerged LBBB (acute coronary syndrome) required thrombolysis. Treatment yielded good results in 862 patients (65%), satisfactory in 195 (14.5%) and unsatisfactory in 132 (10%). 66 patients (5%) had ineffective conservative treatment, myocardial infarction developed in 70 (5.5%), of which 3 died (2%).

34 patients with critical one- or two-vessel disease underwent PTCA and stenting with good short-term result, just one of them developed a non-fatal MI during the procedure. 125 patients underwent autovenous coronary bypass of which the short-term results were as follows: non-fatal MI in 6 (4.5%), post-surgery death in 3 (2.4%). Angina seized in 103 of 116 patients (89%). The best short-term results were observed in patients stabilized by the time of intervention.

Keywords: unstable angina, surgical and drug treatment, hemodynamics.

Поступила 02/04-2001

* * *