

ЛЕКЦИИ

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST

Явелов И.С.

Центр атеросклероза НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, г. Москва

Резюме

В сентябре 2000 и январе 2001 года были опубликованы три документа, посвященные диагностике и лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST: рекомендации групп экспертов Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), Европейского кардиологического общества (ЕКО) и материалы 6-й Согласительной конференции Американской коллегии терапевтов (АКТ) по антитромботическому лечению. Содержащиеся в них сведения, касающиеся антитромботического лечения этой формы обострения ИБС, положены в основу данного сообщения.

Острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST: определение понятия (см. рис.)

О наличии обострения ИБС первоначально судят на основании утяжеления симптомов заболевания. При этом во многих случаях окончательно установить диагноз удастся лишь после нескольких часов или дней наблюдения, когда станет ясно, насколько клиническая картина связана с наличием ИБС, произошел ли некроз в миокарде и каковы размеры очага поражения. Выявление некроза в миокарде свидетельствует об инфаркте миокарда (ИМ). При отсутствии повышения уровня маркеров некроза миокарда в крови, когда новые зубцы Q на ЭКГ не сформировались, а связь симптомов с обострением ИБС сомнений не вызывает, выставляется диагноз нестабильной стенокардии (НС). НС и острый ИМ объединяют в понятие ОКС.

Вместе с тем, чтобы предупредить неблагоприятные исходы заболевания, антитромботическое лечение необходимо начать как можно раньше, не дожидаясь, когда диагноз полностью определится. В настоящее время полагают, что выбрать тактику лечения можно на основании простого и широко распространенного диагностического метода – ЭКГ в 12 отведениях. В зависимости от находок на ЭКГ, всех больных разделяют на тех, у кого в связи с данным обострением ИБС появились (или можно предположить, что появились) стойкие смещения сегмента ST вверх от изоэлектрической линии, и тех, у кого такие изменения отсутствуют. В первом случае говорят об ОКС с подъемом (или подъемами) сегмента ST, во втором – об ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Появление стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ обычно свидетельствует о сохраняющейся окклюзии крупной эпикардиальной коронарной артерии. В этих случаях наличие ИМ, как правило, сомнений не вызывает, что чаще всего, подтверждается в дальнейшем. Данную форму ОКС называют также ИМ с подъемами сегмента ST. Основной целью лечения в этих случаях является скорейшее, максимально полное и стойкое восстановление проходимости коронарной артерии. Рассмотрение особенностей лечения ОКС с подъемами сегмента ST выходит за рамки настоящего сообщения.

При отсутствии стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, когда в связи с имеющимися симптомами обострения ИБС

появились (или можно предположить, что появились) другие изменения конечной части желудочкового комплекса (короткие эпизоды подъемов сегмента ST, преходящие или сохраняющиеся депрессии сегмента ST, инверсия или псевдонормализация ранее отрицательных зубцов T) или новых изменений комплекса QRS не возникло, основной целью лечения является уменьшение выраженности активно идущих процессов тромбообразования в коронарной артерии. Окончательным диагнозом у больных с данной формой ОКС обычно является НС или ИМ (чаще – без формирования патологического зубца Q), который называют также ИМ без подъемов сегмента ST. Таким образом, термины “ОКС без стойких подъемов сегмента ST” и “НС/ИМ без (стойких) подъемов сегмента ST” являются синонимами.

Антитромботическое лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST

I. Общие подходы

Оценивая предложенные к широкому применению клинические подходы важно знать, на каких данных они основаны. Поэтому при представлении рекомендаций, раз-



Рис. Современное представление об острых коронарных синдромах (взято из [1], с изменениями)

Примечание: помимо боли следует учитывать и другие симптомы, кажущиеся связанными с ишемией миокарда.

Таблица 1

Риск смерти и не смертельного инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации АКК/ААС [1]

Показатель	Высокий риск (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточный риск (отсутствие критериев высокого риска, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкий риск (отсутствие критериев высокого и промежуточного риска, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Утяжеление ишемических симптомов в предшествующие 48 ч	Предшествующий ИМ, периферический или церебральный атеросклероз, операция шунтирования коронарных артерий или использование аспирина в анамнезе	
Характер боли	Длительная (>20 мин) продолжающаяся боль в грудной клетке в покое	- Длительная (>20 мин) стенокардия покоя при том, что в настоящее время боли нет, в сочетании с умеренной и высокой вероятностью ИБС - Стенокардия покоя (<20 мин) или стенокардия, проходящая в покое или после приема нитроглицерина	Появление стенокардии III и IV функциональных классов в ближайшие 2 нед без длительных (>20 мин) приступов в покое, но с умеренной и высокой вероятностью ИБС
Клинические находки	- Отек легких, вероятнее всего связанный с ишемией миокарда - Появление или утяжеление шума митральной регургитации - III тон или появление/ утяжеление хрипов в легких - Артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия - Возраст >75 лет	Возраст >70 лет	
ЭКГ	- Стенокардия покоя с преходящими смещениями сегмента ST >0,05 мВ - Появившаяся или предположительно появившаяся блокада ножки пучка Гиса - Устойчивая желудочковая тахикардия	- Инверсия зубцов Т >0,2 мВ - Патологические зубцы Q	Нормальная или не измененная ЭКГ во время дискомфорта в грудной клетке
Маркеры некроза миокарда в крови	Заметно повышены (например, сердечный тропонин Т >0,1 нг/мл)	Слегка повышены (например, сердечный тропонин Т >0,01, но <0,1 нг/мл)	Нормальные

Примечание: эксперты АКК/ААС подчеркивают, что сложная и комплексная проблема оценки риска неблагоприятных исходов при ОКС без стойких подъемов сегмента ST не может быть полностью отражена в какой-либо упрощенной форме и предлагают рассматривать предложенную таблицу скорее как общее руководство и иллюстрацию, чем как жесткий алгоритм.

работанных группами экспертов АКК/ААС, ЕКО и Американской коллегии терапевтов, наряду с подробным обсуждением имеющихся фактов, содержится оценка степени надежности доказательств, на основании которых были выдвинуты те или иные положения:

А (высокая) – доказательства получены во многих рандомизированных клинических исследованиях, включавших большое количество больных и давших сходные результаты. Эксперты ЕКО относят к этой категории также факты, положительные в результате мета-анализов.

Б (промежуточная) – доказательства получены в малом числе рандомизированных клинических исследований, включавших малое количество больных, давших противоречивые результаты или имевших серьезные методологические недостатки. Кроме того, эксперты АКК/ААС относят сюда данные, полученные при тщательном анализе не рандомизированных исследований или регистров, предназначенных для наблюдения.

В (наиболее низкая) – основой для рекомендации явилось соглашение экспертов. Согласно материалам 6-й Согласительной конференции АКТ, к этой категории следует отнести также данные исследований, предназначенных для наблюдения и результаты распространения результатов ран-

домизированных исследований на иные группы больных, отличные от той, на которой было проведено изучение [3].

Вмешательства, рекомендуемые для раннего (острого) лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST

1. Необходимо быстро начать антитромбоцитарное лечение. Средством первого выбора является ацетилсалициловая кислота (аспирин). Ее следует принимать неопределенно долго (предполагается, что пожизненно) [уровень доказательств А].
2. Производные тииенопиридина (тиклопидин или клопидогрель) следует использовать у больных, не способных принимать аспирин из-за гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [уровень доказательств Б; по мнению экспертов ЕКО для клопидогреля уровень доказательств В].
3. К антитромбоцитарным препаратам (аспирину или производным тииенопиридина) следует добавить парентеральные антикоагулянты – в/в инфузию нефракционированного гепарина (НФГ) или п/к инъекции низкомолекулярного гепарина (НМГ) [уровень доказательств Б; по мнению экспертов ЕКО для НМГ уровень доказательств А].

4. Блокаторы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (ГПР) Пб/IIIa рекомендуется использовать в добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ у больных с продолжающейся ишемией миокарда или с другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов (табл. 1 и 2), а также в случаях, когда планируется выполнение чрескожной реваскуляризации миокарда (ЧРМ). Для этих целей одобрены эптифибатид и тирофибан [уровень доказательств А]. Абциксимаб можно использовать в течение 12-24 ч, когда в ближайшие 24 ч планируется выполнить чрескожную реваскуляризацию миокарда [уровень доказательств А].

Вмешательства, не рекомендуемые для раннего (острого) лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST

1. Внутривенная тромболитическая терапия у больных без остро возникших стойких элеваций сегмента ST, изолированного заднего ИМ или предположительно вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса [уровень доказательств А].

II. Антитромбоцитарные агенты

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) должен использоваться у всех больных с ОКС или клиническим подозрением на него, не имеющих противопоказаний. Его

считают противопоказанным в случаях непереносимости и аллергии (в основном проявляющейся в виде бронхальной астмы), при активном кровотечении, геморрагических диатезах, тяжелой нелеченной артериальной гипертензии, активной пептической язве, а также наличии любого другого серьезного источника желудочно-кишечного или мочеполового кровотечения. При использовании низких доз препарата побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (в основном, диспепсия и тошнота) возникают достаточно редко. У больных, ранее не получавших аспирин, первая доза должна быть более высокой (160/162-325 мг, согласно рекомендациям экспертов АКК/ААС, 250-500 мг по рекомендации ЕКО). Первую дозу аспирина надо назначить как можно быстрее при возникновении подозрения на обострение ИБС, при этом обычную таблетку ацетилсалициловой кислоты (не покрытую кишечнорастворимой оболочкой) перед проглатыванием следует разжевать для более быстрого всасывания. Рекомендуемые поддерживающие дозы – 75-160/162,5 (АКК/ААС, АКТ) или 75-325 (АКК/ААС, ЕКО) мг внутрь, не разжевывая, 1 раз в сут. Хотя длительность применения аспирина у больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST в контролируемых исследованиях

Таблица 2

Риск смерти и не смертельного инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией при коротком периоде наблюдения: рекомендации ЕКО [2]

Показатель	Высокий риск	Низкий риск
Анамнез	Ранняя постинфарктная НС	
Характер боли	Повторное возникновение приступов стенокардии	Отсутствие приступов стенокардии за время наблюдения
ЭКГ	Повторное возникновение динамических смещений сегмента ST на ЭКГ (особенно депрессий или преходящих элеваций)	Отсутствие депрессий или преходящих элеваций сегмента ST на ЭКГ (зубцы Т могут быть негативными, сглаженными или ЭКГ может быть нормальной)
Клинические находки	- Возникновение гемодинамической нестабильности за время наблюдения - Серьезные аритмии (повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляция желудочков)	
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов в крови	Отсутствие повышения уровня сердечных тропонинов при повторном определении
Результаты коронарной ангиографии	Выявление признаков тромбоза в коронарных артериях	

Примечания: рекомендуется оценивать состояние больного при поступлении и в течение 8-12 ч после начала лечения; под продолжающейся ишемией миокарда понимают как возобновление приступов стенокардии, так и повторное возникновение динамических смещений сегмента ST на ЭКГ (особенно депрессий или преходящих элеваций); приведенные признаки позволяют оценить риск, связанный с процессами тромбообразования в коронарной артерии. Для оценки риска неблагоприятных исходов в более отдаленном периоде заболевания имеют значение возраст, наличие ИМ, тяжелой стенокардии в анамнезе, сахарный диабет, уровень С-реактивного протеина в крови, признаки сократительной дисфункции левого желудочка, а также распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий, оцененная при коронарной ангиографии.

Таблица 3

Рекомендации АКК/ААС по использованию антитромботического лечения у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST [1]

ОКС	Вероятный/ несомненный ОКС	Несомненный ОКС с сохраняющейся ишемией миокарда или другими факторами риска (см. табл. 1) или планирующимся чрескормным вмеша- тельством на коронарных артериях
Аспирин	Аспирин + п/к НМГ или в/в НФГ	Аспирин + в/в НФГ + в/в блокаторы ГПР IIb/IIIa

Примечания: поскольку достаточных клинических данных об эффективности и безопасности сочетания НМГ с блокаторами ГПР IIb/IIIa пока нет, такая комбинация не рекомендуется; к признакам высокого риска, помимо перечисленных в таблице, относят также сахарный диабет и недавно перенесенный ИМ.

не превышала 2 лет, полагают, что его следует принимать неопределенно долго, за исключением случаев, когда в процессе лечения возникли противопоказания.

Производные тиенопиридина (тиклопидин, клопидогрель) рекомендуется использовать в случаях, когда аспирин противопоказан.

Основным недостатком тиклопидина и клопидогреля является медленное нарастание антитромботического эффекта (в течение нескольких суток), что делает эти препараты непригодными для раннего (острого) лечения обострений ИБС. Поэтому, если в ранние сроки заболевания аспирин назначить нельзя, наряду с началом приема одного из производных тиенопиридина рекомендуют использовать гепарин. Для более быстрого достижения антитромботического действия предлагают первоначально принять более высокую дозу препаратов (500 мг тиклопидина или 300-600 мг клопидогреля), однако эффективность такого подхода при изолированном использовании этих препаратов у больных с ОКС еще не оценена в достаточно крупных клинических исследованиях.

Широкому применению тиклопидина препятствуют побочные проявления: со стороны желудочно-кишечного тракта (понос, боль в животе, тошнота и рвота), аллергические реакции, нейтропения (около 2,4% больных, тяжелая в 0,8% случаев), в редких случаях тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП). При назначении тиклопидина рекомендуют производить анализ крови с определением содержания нейтрофилов и тромбоцитов каждые 2 нед. в первые 3 мес. лечения. Нейтропения обычно исчезает через 1-3 нед. после отмены препарата, при ТТП требуется немедленное обменное переливание плазмы крови.

Клопидогрель переносится лучше, чем тиклопидин, и его существенным преимуществом является значительно меньший риск возникновения нейтропении. Вместе с тем, в последнее время появились сообщения о единичных случаях возникновения ТТП в первые 14 сут. после начала приема препарата. Результаты исследования CAPRIE, выполненного на больных с недавним (≤ 1 нед.) ишемичес-

ким инсультом, недавним (≤ 35 дней) ИМ или симптомами периферического атеросклероза свидетельствуют, что клопидогрель по крайней мере не уступает аспирину во вторичной профилактике осложнений атеросклероза и, возможно, несколько превосходит его. Вместе с тем, данные достаточно крупных клинических исследований об изолированном использовании клопидогреля у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST пока отсутствуют.

Для увеличения эффективности лечения кажется оправданным сочетать препараты с различным механизмом антитромботического действия (аспирин с тиклопидином или клопидогрелем), по крайней мере в ранние сроки после обострения ИБС у больных высокого риска или когда ОКС развился на фоне продолжающегося приема аспирина. Не вызывает сомнений, что одновременное использование аспирина и тиклопидина в течение 1 мес. после установки внутрисосудистого протеза (стента) в коронарные артерии сопряжено с меньшей частотой тромботических осложнений, чем изолированное использование аспирина или его комбинация с непрямыми антикоагулянтами. Недавно было показано, что для стентирования коронарных артерий сочетание аспирина с клопидогрелем не уступает по эффективности его комбинации с тиклопидином, но лучше переносится.

При создании обсуждаемых рекомендаций, в середине 2000 – начале 2001 года, эффективность и безопасность такого подхода при ОКС еще не была оценена в достаточно крупных клинических исследованиях. Результаты исследования CURE ($n=12\,562$) в то время только ожидалось и были впервые доложены на 50-й сессии Американской коллегии кардиологов 19 марта 2001 года. У больных, госпитализированных с подозрением на ОКС и не имевших стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, в первые 24 ч после начала симптомов начинали лечение аспирином (75-325 мг/сут) или сочетанием аспирина с клопидогрелем (первая доза 300 мг, далее 75 мг/сут). Исходно изменения на ЭКГ имелись у 94% больных, ИМ без зубца Q диагностирован у 25%, в ранние сроки заболевания НФГ получали 46%, НМГ – 56% пациентов. Через 3 мес – 1 год (в среднем 9 мес) в группе сочетанного лечения риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ре(ИМ) и инсульта уменьшился на 20% ($p=0,00005$), что произошло, преимущественно, за счет более редкого возникновения ре(ИМ) (снижение риска на 23%, $p<0,001$). Кривые накопления неблагоприятных исходов начали расходиться в пользу сочетания аспирина с клопидогрелем уже в первые 2 часа после приема нагрузочной дозы. У получавших клопидогрель реже возобновлялась ишемия миокарда. Риск крупных кровотечений увеличился на 34%, незначительных (мелких) кровотечений – на 78%. Существенного увеличения частоты угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений не произошло. Какие изменения в рекомендуемую тактику антитромботического лечения внесут результаты этого исследования, должно выясниться в ближайшем будущем.

Возможность внутривенного введения блокаторов ГПР IIb/IIIa в добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ

Таблица 4

Вероятность, что признаки и симптомы острого коронарного синдрома связаны с обострением ИБС: рекомендации АКК/ААС [1]

Показатель	Высокая вероятность (присутствие хотя бы 1 признака)	Промежуточная вероятность (отсутствие критериев высокой вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)	Низкая вероятность (отсутствие критериев высокой и промежуточной вероятности, но присутствие хотя бы 1 признака)
Анамнез	Боль в грудной клетке или левой руке или дискомфорт как основной симптом, повторно возникающий до документированной стенокардии	- Боль в грудной клетке или левой руке или дискомфорт как основной симптом - Возраст >70 лет - Мужской пол - Сахарный диабет	Возможные ишемические симптомы при отсутствии каких-либо характеристик промежуточной вероятности
Данные осмотра	Преходящий шум митральной регургитации, артериальная гипотензия, потливость, отек легких или хрипы в легких	Внесердечное поражение сосудов	Дискомфорт в грудной клетке воспроизводится при пальпации
ЭКГ	Вновь возникшие или предположительно вновь возникшие преходящие смещения сегмента ST ($\geq 0,05$ мВ) или инверсии зубца Т ($\geq 0,2$ мВ) наряду с симптомами обострения ИБС	- Фиксированные зубцы Q - Смещения сегмента ST или инверсии зубца Т могут быть вновь возникшими, но это не документировано	- Сглаженность зубцов Т или их инверсия в отведениях с преобладающими зубцами R - Нормальная ЭКГ
Маркеры некроза миокарда в крови	Повышенный уровень сердечных тропонинов I, Т или МВ фракции КФК	Нормальные	Нормальные

рекомендуют рассмотреть у больных с сохраняющейся (возобновляющейся) ишемией миокарда или другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания (особенно с повышенным уровнем сердечных тропонинов), а также в случаях, когда планируется выполнение ЧРМ (ангиопластика в сочетании со стентированием коронарных артерий или без него). При раннем лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST исследования с положительным результатом были выполнены на больных с затяжным приступом стенокардии покоя, развившимся в ближайшие 12-24 ч и сочетающимся с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем маркеров некроза миокарда в крови, а также при НС, рефрактерной к стандартному лечению, включавшему аспирин, в/в инфузию НФГ и нитроглицерина.

В ряде исследований, выполненных на больных с НС или включавших большое число таких больных, продемонстрировано, что применение блокаторов ГПР IIb/IIIa приводит к уменьшению числа осложнений, связанных с ЧРМ. Тирофибан и эптифибатид оказались эффективными также у больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST, только малая часть которых во время инфузии препарата подверглась процедуре реваскуляризации миокарда (исследования PRISM и PRISM-PLUS с тирофибаном, PURSUIT с эптифибатидом). Анализируя имеющиеся данные эксперты АКК/ААС и АКТ пришли к выводу, что блокаторы ГПР IIb/IIIa эффективно уменьшают частоту неблагоприятных исходов при раннем (остром) медикаментозном лечении больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST и их положительное влияние усиливается в случаях, когда на фоне продолжающегося введения препаратов выполнена ЧРМ. Во многих исследованиях (PRISM, PRISM-PLUS, CAPTURE, PARAGON B), выполненных на больных высокого риска, дополнительное снижение числа неблагоприятных исходов при добавлении к стандартно-

му антитромботическому лечению блокатора ГПР IIb/IIIa оказалось особенно выраженным при исходно повышенном уровне сердечных тропонинов в крови. Вместе с тем, у менее тяжелых больных, когда в период инфузии абциксимаба процедур ЧРМ не проводилось, дополнительного успеха от добавления этого блокатора ГПР IIb/IIIa к аспирину и гепарину не было и результат применения абциксимаба не зависел от исходного содержания в крови сердечного тропонина Т (исследование GUSTO IV).

Основываясь на имеющихся данных, при ОКС без стойких подъемов сегмента ST эксперты АКК/ААС рекомендуют использовать тирофибан и эптифибатид как при медикаментозном лечении заболевания, так и в сочетании с процедурами ЧРМ. Абциксимаб считают показанным только в сочетании с ЧРМ или когда ЧРМ будет проведена в ближайшие 24 ч на фоне продолжающейся инфузии препарата. При этом, поскольку прямого сравнения различных препаратов блокаторов ГПР IIb/IIIa не проводилось, сказать, какой из них более эффективен, нельзя.

В указанных выше исследованиях минимальная длительность введения тирофибана при медикаментозном лечении составляла 48 ч, эптифибатид – около 72 ч (примерно в четверти случаев – меньше). При сохранении ишемии миокарда инфузия тирофибана могла быть более длительной.

Если планируется ЧРМ, в/в инфузию блокатора ГПР IIb/IIIa следует продолжать до инвазивного вмешательства, во время него и в последующие 12 (абциксимаб) – 24 (тирофибан, эптифибатид) ч. Если введение препарата было прекращено до выполнения ЧРМ, его инфузию рекомендуют возобновить. Длительность инфузии блокаторов ГПР IIb/IIIa до ЧРМ в исследованиях с положительным результатом, выполненных на больных с НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST, была следующей:

• При использовании абциксимаба – 18-24 ч (исследова-

ние CARTURE; больные с НС, рефрактерной к стандартному лечению, включавшему аспирин, в/в инфузию НФГ и нитроглицерина).

- При использовании тирофибана – минимум 48 ч (исследование PRISM-PLUS; больные в первые 12 ч после затяжного приступа стенокардии покоя в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем общей КФК или ее МВ фракции).
- При использовании эптифибатида – около 72 ч (исследование PURSUIT; больные в первые 24 ч после затяжного приступа стенокардии покоя в сочетании с ишемическими изменениями на ЭКГ или повышенным уровнем МВ фракции КФК).

Аспирин в сочетании с блокаторами ГПР IIb/IIIa использовался во всех проведенных исследованиях, в/в инфузия НФГ – в большинстве из них. Некоторые данные свидетельствуют, что без НФГ положительное влияние препаратов этой группы на частоту неблагоприятных исходов существенно уменьшается или утрачивается. При проведении ЧРМ следует учитывать, что на фоне введения блокаторами ГПР IIb/IIIa для достижения желаемого активированного времени свертывания (АВС) требуются более низкие, чем обычно, дозы НФГ. Для уменьшения опасности геморрагических осложнений эксперты ЕКО рекомендуют ограничить размеры в/в болюсов НФГ до 70 ЕД/кг и стремиться поддерживать АВС на уровне 200 сек.

Лечение блокаторами ГПР IIb/IIIa сопряжено с увеличением риска кровотечений (обычно кожных, из слизистых оболочек, области инвазивного вмешательства, но не внутричерепных). Тромбоцитопения возникает редко (тяжелая – содержание тромбоцитов в крови $< 50\,000$ в мм^3 – в 0,5% случаев). Содержание тромбоцитов обычно нормализуется после прекращения введения препаратов, однако при использовании абиксимаба в отдельных случаях может потребоваться переливание тромбоцитарной массы. Во время введения блокатора ГПР IIb/IIIa необходимо ежедневно определять гемоглобин, содержание тромбоцитов в крови и активно искать признаки кровотечения.

Блокаторы ГПР IIb/IIIa для приема внутрь возлагавшихся на них ожиданий не оправдали: результаты 3-х крупных исследований, выполненных на больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST (SYMPHONY I и II, OPUS-TIMI 16) оказались разочаровывающими: длительный прием препаратов этой группы в добавление к аспирину сопровождался увеличением смертности.

Другие антитромбоцитарные агенты. Применение сульфинпиразона, дипиридамола, простаглицлина и его аналогов при НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST не было связано с положительным влиянием на исходы заболевания. Поэтому их использование не рекомендуется. Поскольку даже обычные дозы дипиридамола для приема внутрь могут вызвать утяжеление ишемии миокарда, его не рекомендуют использовать и при стенокардии в целом [5]. Было также показано, что блокаторы тромбоксансинтазы и антагонисты рецептора тромбоксана A_2 при ОКС какими-либо преимуществами перед аспирином не обладают.

III. Антитромбиновые агенты

Согласно рекомендациям АКК/ААС добавлять гепарин (п/к инъекции НМГ или в/в инфузию НФГ) к аспирину следует у больных с вероятным и несомненным ОКС без стойких подъемов сегмента ST (табл. 3 и 4).

В рекомендациях ЕКО в качестве показания для лечения гепарином рассматривается клиническое подозрение на ОКС без стойких подъемов сегмента ST. При этом в качестве симптомов, являющихся основанием для такого подозрения, рассматриваются недавнее возникновение затяжного (> 20 мин) ангинозного приступа в покое и появление или усугубление стенокардии, тяжесть которой не должна быть меньше, чем III функциональный класс по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества.

Основываясь на критериях включения в исследование FRISC I, доказавшего целесообразность совместного применения антитромбина (НМГ) и антитромбоцитарного агента при лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST, использовать гепарин в дополнение к аспирину представляется оправданным, если лечение начато в ранние сроки заболевания (в первые 72 ч после последнего болевого приступа), особенно когда имеются ишемические изменения на ЭКГ и другие признаки, свидетельствующие о повышенном риске неблагоприятных исходов заболевания (табл. 1 и 2). В остальных случаях (у менее тяжелых больных, при серьезных сомнениях в связи симптомов с обострением ИБС) можно ограничиться приемом аспирина. Эксперты ЕКО предлагают прекратить введение гепарина (НМГ) в случаях, когда ишемические изменения на ЭКГ отсутствовали до начала лечения, не появились в течение 8-12 ч наблюдения и концентрация в крови сердечного тропонина при повторном определении не была повышенной.

Есть свидетельства значительно большей эффективности гепарина (НМГ) у больных с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов в крови. В случаях, когда увеличения содержания в крови этого чувствительного и специфичного маркера некроза миокарда до начала лечения не отмечалось, существенного влияния НМГ на частоту неблагоприятных исходов отмечено не было (исследования FRISC I и FRISC II).

Нефракционированный гепарин следует использовать только в виде постоянной в/в инфузии.

Эксперты ЕКО подчеркивают, что из-за недостатка данных, которые были получены лишь в небольших клинических исследованиях, в настоящее время нельзя сделать определенного заключения о целесообразности добавления НФГ к аспирину при ОКС без стойких подъемов сегмента ST. Тем не менее, основываясь на практической экстраполяции имеющихся свидетельств эффективности такого подхода, клинические руководства рекомендуют использовать сочетание этих двух антитромботических агентов.

Показано, что первые дозы НФГ (в/в болюс и начальная скорость в/в инфузии), подобранные в соответствии с весом больного, дают более предсказуемый антикоагулянтный эффект в сравнении с началом лечения с фиксированных доз препарата. Методом контроля за антикоагулянтным действием НФГ в клинической практике в на-

Таблица 5

Особенности клинического использования некоторых
антитромботических агентов: рекомендации АКК/ААС (взято из [1], с изменениями)

Антитромбоцитарные препараты для приема внутрь	
Аспирин	- Первоначальная доза 162-325 ¹ мг (форма, не покрытая оболочкой) - Затем 75-160 ² мг 1 раз в сут в виде (лекарственная форма, как покрытая, так и не покрытая кишечнорастворимой оболочкой)
Клопидогрель	75 мг 1 раз в сут; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза в 300-600 мг
Тиклопидин	250 мг 2 раза в сут; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза в 500 мг. Во время лечения необходимо контролировать содержание тромбоцитов и лейкоцитов в крови
Гепарин	
Дальтепарин	120 анти-Ха ЕД/кг (максимально 10 000 анти-Ха ЕД/кг) п/к каждые 12 ч
Эноксапарин	1 мг (100 анти-Ха ЕД)/кг п/к каждые 12 ч. Непосредственно перед первой п/к инъекцией можно ввести в/в болюс в 30 мг (3000 анти-Ха ЕД)
Надропарин ³	В/в болюс 86 анти-Ха ЕД/кг, сразу вслед за этим п/к 86 анти-Ха ЕД/кг каждые 12 ч
Нефракционированный гепарин	В/в болюс 60-70 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД), далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/кг/ч). В последующем доза подбирается по АЧТВ, которое должно превышать контрольное для данного реактива в 1,5-2,5 раза)
Внутривенные антитромбоцитарные агенты (блокаторы ГПР IIb/IIIa)	
Абциксимаб	В/в болюс 0,25 мг/кг с последующей в/в инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12-24 ч
Тирофибан	В/в инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, далее в/в инфузия 0,1 мкг/кг/мин в течение 48-96 ч
Эптифибатид	В/в болюс 180 мкг/кг с последующей в/в инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 72-96 ч

Примечания: ¹ - 250-500 мг по рекомендации экспертов ЕКО; ² - 75-325 мг по рекомендации экспертов ЕКО; ³ - дозы, использовавшиеся в исследовании FRAX.I.S

стоящее время признано АЧТВ. Полагают, что на фоне введения НФГ необходимо добиваться его удлинения в 1,5-2,5 раза выше контрольного. Контрольное (нормальное) значение АЧТВ зависит от чувствительности реактива, используемого в данной лаборатории. Поэтому конкретные значения АЧТВ, которое необходимо поддерживать на фоне в/в инфузии НФГ, индивидуальны для каждого лечебного учреждения. Подбор дозы НФГ обычно осуществляется при помощи использования различных протоколов (номограмм), регламентирующих характер изменения дозы НФГ в зависимости от достигнутого уровня АЧТВ. При этом какой-либо определенной номограммы в рекомендациях АКК/ААС и ЕКО не приведено. Определение АЧТВ следует проводить через 6 ч после каждого изменения дозы НФГ, и 1 раз в 24 ч, когда желаемое АЧТВ сохраняется в 2-х последовательных анализах. Кроме того, во время инфузии НФГ по крайней мере

ежедневно необходимо контролировать содержание в крови гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов. Эти показатели следует срочно определить (и при необходимости скорректировать дозу НФГ в зависимости от АЧТВ) при существенном изменении клинического состояния больного (например, возобновлении ишемии миокарда, кровотечении, появлении артериальной гипотензии).

Тромбоцитопения (незначительная у 10-20% больных, тяжелая – содержание тромбоцитов в крови <100 000 в мм³ – в 1-2% случаев) обычно возникает после 4-14 сут использования НФГ.

В редких случаях (<0,2%) возможно появление аутоиммунной тромбоцитопении, сочетающейся с тромбозами. При возникновении серьезного подозрения на наличие этого опасного осложнения необходимо немедленно отказаться от любого использования гепарина (включая промывание артериальных и венозных катетеров).

Низкомолекулярные гепарины. В раннем (остром) лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST изучены три НМГ – дальтепарин, надропарин и эноксапарин. При этом эффективность дальтепарина и надропарина оказалась практически эквивалентна в/в инфузии НФГ, эноксапарин обладал клиническим преимуществом (риск неблагоприятных исходов при его использовании был ниже примерно на 20%). В сравнении с в/в инфузией НФГ применение НМГ может быть сопряжено с более частым возникновением кровоподтеков в местах инъекций при том, что увеличения частоты серьезных кровотечений не происходит. При лечении НМГ реже возникает тромбоцитопения. В целом отмечают, что изученные препараты НМГ, как минимум, не уступают по эффективности НФГ, существенно не отличаются от него по безопасности и обладают явными практическими преимуществами (простота введения, более предсказуемый и длительный антикоагулянтный эффект, отсутствие строгой необходимости в лабораторном контроле) [1,2,4].

К практическим недостаткам НМГ можно отнести отсутствие специфического антидота (используемый для нейтрализации НФГ протамин только частично устраняет анти-Ха активность НМГ), а также недостаток данных о сочетанном использовании НМГ и блокаторов ГПР IIb/IIIa, которые могут потребоваться при раннем выполнении ЧРМ. Оптимальная тактика применения НМГ при выполнении ЧРМ еще окончательно не определена: с одной стороны, накапливаются свидетельства безопасности ЧРМ на фоне продолжающегося введения НМГ, с другой – в проведенных ранее исследованиях (ESSENCE, TIMI 11B, FRISC II) НМГ отменяли за 12 ч до процедуры и во время чрескожных вмешательств использовали в/в введение НФГ, антикоагулянтный эффект которого можно контролировать по уровню АВС (до начала процедуры стремились достичь $ABC \approx 350$ сек). Перед операцией шунтирования коронарных артерий введение НМГ также прекращали.

Дозы дальтепарина и эноксапарина, рекомендуемые АКК/ААС, приведены в табл. 5. Способ введения надропарина в рекомендациях АКК/ААС не указан. Очевидно, у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST целесообразно придерживаться доз этого НМГ, использованных в сравнительно крупном исследовании FRAX.I.S, продемонстрировавшем его эквивалентность НФГ.

Оптимальная длительность введения гепарина при НС/ИМ без стойких подъемов сегмента ST окончательно не ясна. В проведенных исследованиях с положительным результатом она колебалась от 2 до 8 сут. Четких критериев прекращения введения гепарина нет ни в публикациях результатов клинических испытаний, ни в существующих рекомендациях (указывают только, что препарат следует вводить не менее 48 ч [4]). Этот вопрос отдан на усмотрение лечащих врачей. В материалах 6-й Согласительной конференции АКТ по анти тромботическому лечению введение гепарина предлагается продолжать до исчезновения особенностей болевого синдрома, свидетельствующих о наличии нестабильности. В подобной ситуации кажется оправданным придерживаться следующих правил: мини-

мальная длительность введения гепарина должна составлять не менее 48-72 ч; при сохраняющейся ишемии миокарда прекращать использование гепарина следует, если в течение 24-48 ч отсутствовали приступы стенокардии покоя или малых напряжений. Вместе с тем, при более строгом подходе целесообразно, по-видимому, придерживаться сроков введения гепаринов, аналогичных исследованиям, продемонстрировавшим их эффективность. Это особенно касается минимальной длительности введения препаратов у клинически стабильных больных. Для большинства исследований с использованием НФГ длительность лечения составляла 2-5 сут, для эноксапарина – 2-8 (медиана 2,6) сут в исследовании ESSENCE и 3-8 (медиана 4,6) сут в исследовании TIMI 11B (при этом отчетливое преимущество эноксапарина перед НФГ отмечено через 48 ч после начала лечения и далее не нарастало), для дальтепарина – в основном 5-6 сут (исследования FRIC, FRISC I, FRISC II), для надропарина – 6 ± 2 (1-9, медиана 5) сут (исследование FRAX.I.S).

Для НФГ, дальтепарина и гирудина продемонстрирован феномен отмены, проявляющийся в увеличении частоты неблагоприятных исходов и возобновлении приступов стенокардии в сочетании с повышением образования тромбина вскоре после прекращения введения препаратов или существенного уменьшения их дозы. Показано, что при использовании НФГ выраженность феномена отмены уменьшается при одновременном применении аспирина, однако полностью избежать реактивации процессов тромбообразования после отмены препарата не удается. Кажется оправданным постепенно снижать дозу НФГ (например, уменьшить скорость инфузии в 2 раза за 12 ч до отмены препарата [6] или перейти на п/к введения в течение нескольких дней), однако эффективность такого подхода еще не оценена в достаточно крупных клинических исследованиях.

Результаты исследований с более длительным использованием НМГ оказались неоднозначными: в 4-х из них (TIMI 11B с эноксапарином, FRAX.I.S с надропарином, FRIC и FRISC I с дальтепарином) дополнительной пользы от продления п/к инъекций препаратов не было, в третьем (FRISC II с дальтепарином) частота суммы случаев смерти и не смертельных (ре)ИМ у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, леченных консервативно и имевших до начала лечения повышенный уровень сердечного тропонина Т ($>0,1$ мкг/л), в ближайшие 1-1,5 мес была ниже при продолжающемся применении НМГ (в меньшей дозе в сравнении с ранними сроками заболевания).

Поэтому в целом применение гепарина более 1 нед в настоящее время не рекомендуется. Вместе с тем, остается надежда, что у больных высокого риска (особенно с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов, возобновляющейся стенокардией) продление лечения НМГ способно привести к дополнительному успеху. Эксперты АКК/ААС отмечают, что результаты исследования FRISC II могут стать прецедентом для длительного использования НМГ у отдельных больных, которые лечатся медикаментозно или когда инвазивное вмешательство на коронарных артериях откладывается. В рекомендациях ЕКО

указывается на возможность продления п/к инъекций НМГ еще на 1 нед у больных с возобновляющейся ишемией миокарда или другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания, когда по каким-то причинам нельзя выполнить реваскуляризацию миокарда. Дозы препаратов, которые следует использовать при длительном введении, не ясны: с одной стороны применение столь же высокой дозы НМГ, как и в ранние сроки заболевания, может достаточно быстро привести к существенному увеличению частоты крупных кровотечений (исследование FRAX.I.S), с другой не исключено, что уменьшение дозы препарата способно свести на нет ожидаемый положительный эффект вмешательства (исследования FRIC и FRISC I). Не вызывает сомнений пока только доза дальтепарина для длительного введения: у женщины <80 кг и мужчин <70 кг – 5000 анти-Ха ЕД 2 раза в сут, при большем весе – 7500 анти-Ха ЕД 2 раза в сут (исследование FRISC II).

После успешной реваскуляризации миокарда риск неблагоприятных исходов заболевания становится достаточно низким и длительное использование гепарина в этих случаях не рекомендуется.

Прямые ингибиторы тромбина. Хотя в раннем лечении ОКС без стойких подъемов сегмента ST гирудин имел преимущество перед НФГ, при учете стоимости вмешательства, риска геморрагических осложнений и доступности этих лекарственных средств, полагают, что в широкой клинической практике препаратом выбора следует считать гепарин [4]. В настоящее время рекомбинантный гирудин (лепирудин) рекомендуют использовать только у больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином: первоначально в/в болюс 0,4 мг/кг в течение 15-20 с, далее постоянная в/в инфузия с начальной скоростью 0,15 мг/кг/ч, добиваясь удлинения АЧТВ в 1,5-2,5 раза от контрольного (так называемая “средняя” доза препарата).

Данные об эффективности других прямых ингибиторов тромбина (бивалирудина, иногатрана) при данной форме обострения ИБС не столь определены, как для гирудина [4].

Непрямые антикоагулянты (варфарин). Предлагались для длительного применения в сочетании с аспирином после нескольких дней парентерального введения антитромбина (гепарин, гирудин) в ранние сроки заболевания. Все, что известно о клинической эффективности и безопасности препаратов этой группы при обострениях ИБС, получено с использованием варфарина. Несмотря на кажущуюся привлекательность, эксперты полагают, что убедительных доказательств, достаточных, чтобы рекомендовать это вмешательство к широкому применению, пока нет.

У больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST варфарин следует назначить при наличии показаний к непрямому антикоагулянтам: сохраняющейся мерцательной аритмии (желаемое МНО $2,5 \pm 0,5$), наличии механическо-

го искусственного клапана сердца (желаемое МНО $3,5 \pm 0,5$). Полагают также, что непрямые антикоагулянты можно использовать при невозможности назначить антиагреганты (аспирин, тиклопидин, клопидогрель); желаемое МНО при этом составляет 2,5 [4]. Применение фиксированных доз варфарина (без учета изменений МНО в ответ на лечение) не рекомендуется.

Тромболитическая терапия. Существуют свидетельства отсутствия клинического эффекта и даже опасности (увеличение риска ИМ) проведения в/в тромболитической терапии у больных с ОКС без остро возникших стойких elevаций сегмента ST или предположительно вновь возникшей блокады левой ножки пучка Гиса.

В случаях, когда смещение сегмента ST вверх от изоэлектрической линии имеется, но согласно существующим представлениям недостаточно для принятия решения о введении фибринолитического агента, следует, по-видимому, придерживаться принципов антитромботического лечения, разработанных для ОКС без стойких подъемов сегмента ST.

Заключение

Основным средством антитромбоцитарного лечения больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST (НС/ИМ без подъемов сегмента ST) во всех случаях при отсутствии противопоказаний остается аспирин. При невозможности использования аспирина могут быть назначены тиклопидин или более безопасный клопидогрель. Продemonстрировано увеличение эффективности лечения при одновременном использовании аспирина и клопидогреля, что пока не нашло отражения в существующих рекомендациях.

Основным средством с антитромбиновым механизмом действия является гепарин (п/к инъекции НМГ или в/в инфузия НФГ под контролем АЧТВ). Изученные НМГ (эноксапарин, дальтепарин и надропарин) как минимум не уступают по эффективности НФГ, практически не отличаются от него по безопасности и обладает явными практическими преимуществами. Добавлять гепарин к аспирину следует при раннем (остром) лечении заболевания. Минимальная рекомендуемая длительность лечения составляет 2-3 сут. Введение гепарина более 1 нед может быть оправданным у отдельных больных с сохраняющейся ишемией миокарда и другими признаками высокого риска неблагоприятных исходов заболевания (особенно с исходно повышенным уровнем сердечных тропонинов в крови), когда выполнение реваскуляризации миокарда невозможно или откладывается.

Добавление к аспирину и в/в инфузии НФГ в/в введения блокаторов ГПР IIb/IIIa оправдано у больных с сохраняющейся ишемией миокарда и другими признаками высокого риска, а также в случаях, когда в ближайшее время (на фоне продолжающейся инфузии препаратов) планируется выполнить чрескожную реваскуляризацию миокарда.

Литература

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). JACC 2000; 36: 970-1062.
2. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation.

- Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1406-1432.
3. Guijatt G., Schunemann H., Cook D., Jaeschke R., Pauker S., Bucher H. Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119 (suppl.): 3S-7S.
 4. Cairns J.A., Theroux P., Lewis H.D., Ezekowitz M., Meade T.W. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. In: Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest 2001; 119 (suppl.): 228S-252S.
 5. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). JACC 1999; 33: 2092-2197.
 6. Richard R.C., Spencer F.A., Li Y., Ball S.P., Ma Y., Hurley T., Hebert J. Thrombin Generation After the Abrupt Cessation of Intravenous Unfractionated Heparin Among Patients With Acute Coronary Syndromes. JACC 1999; 34: 1020-1027.

Abstract

In September 2000 and January 2001 3 documents concerning the treatment and diagnosis of acute coronary syndrome without sustained ST segment elevation were published: recommendations of expert groups of the American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), European Society of Cardiology and materials of the 6th Consensus Conference of the American College of Physicians on antithrombotic treatment. The data concerning antithrombotic treatment of coronary exacerbations are summarized in this report.

Поступила 19/10-2000

* * *