



Неотложная кардиология

Первый московский регистр острого
коронарного синдрома: результаты
6-месячного наблюдения

3

Фондапаринукс в лечении острого коронарного
синдрома: клинические исследования,
рекомендации и практические соображения

10

Спонтанная диссекция коронарных артерий
на фоне комбинированной противоопухолевой
терапии цисплатином и капецитабином

28

Диагностика и лечение больных острым инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST
электрокардиограммы (часть 2)

36

Неотложная кардиология

№ 2/ декабрь 2014

Журнал Общества специалистов по неотложной кардиологии



Издатель
ООО «Издательство
ГРАНАТ»
Адрес: 121471, г. Москва,
ул. Рябиновая, д. 44,
помещение 1
тел.: +7-499-391-4804
e-mail:
granat.publ@gmail.com

Генеральный директор
Ананич С. В.

Литературные редакторы
Мелешенко Т. В.
Баженова Е. П.

Дизайн, вёрстка:
Башкова А. Б.

Реклама
Ананич С. В.
s.ananich@mail.ru

Тираж 3000 экземпляров

Отпечатано
в ОАО «Можайский
полиграфический
комбинат»
143200, г. Можайск,
ул. Мира, 93.
www.oaomprk.ru,
www.oaomprk.pf

Главный редактор

Руда М. Я.

Заместитель главного редактора

Явелов И. С.

Ответственный секретарь

Комаров А. А.

Редакционная коллегия

Аверков О. В. (Москва)

Абугуев С. А. (Москва)

Голицын С. П. (Москва)

Певзнер Д. В. (Москва)

Терещенко С. Н. (Москва)

Синицын В. Е. (Москва)

Жиров И. В. (Москва)

Шпектор А. В. (Москва)

Редакционный совет

Алесян Б. Г. (Москва)

Алехин М. Н. (Москва)

Архипов М. В. (Екатеринбург)

Багненко С. Ф.

(Санкт-Петербург)

Белялов Ф. И. (Иркутск)

Барбараш О. Л. (Кемерово)

Галявич А. С. (Казань)

Говорин А. В. (Чита)

Грацианский Н. А. (Москва)

Гринштейн Ю. И. (Красноярск)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Жбанов И. В. (Москва)

Затейщиков Д. А. (Москва)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Кириенко А. И. (Москва)

Космачева Е. Д. (Краснодар)

Кочетов А. Г. (Москва)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Марков В. А. (Томск)

Моисеев В. С. (Москва)

Олейников В. Э. (Пенза)

Панченко Е. П. (Москва)

Протопопов А. В. (Красноярск)

Сайфутдинов Р. И. (Оренбург)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Соколов В. В. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Сыркин А. Л. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шлык С. В. (Ростов-на-Дону)

Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург)

Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону)

Чазов Е. И. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург)

Якушин С. С. (Рязань)

Адрес редакции: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А.
Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ,
Общество специалистов по неотложной кардиологии E-mail: info@acutecardioj.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-56456 от 24 декабря 2013 г.

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе в электронных СМИ,
возможны только с письменного разрешения редакции.

Мнение редколлегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ

Первый московский регистр острого коронарного синдрома:
результаты 6-месячного наблюдения
А. Д. Эрлих

3

The First Moscow Acute Coronary Syndrome Registry: the
results of six-month follow-up
A. D. Erlikh

Фондапаринукс в лечении острого коронарного синдрома: клинические
исследования, рекомендации и практические соображения
И. С. Явелов

10

Fondaparinux in acute coronary syndrome management: clinical studies,
recommendations and practical considerations
I. S. Yavelov

Спонтанная диссекция коронарных артерий на фоне комбинированной
противоопухолевой терапии цисплатином и капецитабином
А. Н. Рожков, С. И. Селюцкий, М. Ю. Гиляров

28

Spontaneous dissection of coronary arteries in patients receiving
combined antitumor therapy with cisplatin and capecitabine
A. N. Rozhkov, S. I. Selyutskii, M. Yu. Gilyarov

Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 2)

36

Diagnostics and treatment of patients with ST-segment elevation
acute myocardial infarction (part 2)

Первый московский регистр острого коронарного синдрома: результаты 6-месячного наблюдения

А. Д. Эрлих, от имени всех участников Первого московского регистра ОКС

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины ФМБА» России, г. Москва

Резюме. Первый московский регистр острого коронарного синдрома (ОКС), проведенный в ноябре 2012 г. как краткосрочная программа (длительность включения — 7 дней) прошел в 32 стационарах (41% с возможностью выполнения коронарных процедур). Из всех включенных в регистр пациентов ($n = 584$) исходы через 6 мес путем проведения телефонных опросов были оценены у 152 пациентов из 12 стационаров. По основным анамнестическим и клиническим характеристикам пациенты, у которых удалось проследить исход через 6 мес, достоверно не отличались от общей группы регистра. Частота смертельных исходов в период после выписки из стационара до 6 мес от начала ОКС составила 8,8%. Смертность после выписки не зависела от наличия или от-

сутствия подъема сегмента ST на ЭКГ, а также от окончательного диагноза при выписке (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия). Объединенные неблагоприятные события (смерть, новый инфаркт миокарда и инсульт) за время от выписки до 6 мес от начала ОКС отмечены у 16,3% пациентов. У 6,7% пациентов за этот срок были проведены различные коронарные вмешательства. Независимыми предикторами смерти через 6 мес от начала ОКС у пациентов, выписанных из стационара, стали назначение петлевых диуретиков в стационаре и неназначение в стационаре клопидогрела.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, отдаленные исходы, московский регистр, смертность. (Неотложная кардиология 2014; №2: 3–9)

The First Moscow Acute Coronary Syndrome Registry: the results of six-month follow-up

A. D. Erlikh on behalf of all participants of the First Moscow ACS registry

Scientific Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medico-Biological Agency (FMBA) of Russia

Abstract. The First Moscow Acute Coronary Syndrome (ACS) Registry carried out in 32 hospitals (41% of invasive hospitals) as a short-term program with an inclusion period of 7 days in November 2012. Of all patients included in the Registry ($n = 584$), six-month outcomes were evaluated in 152 patients from 12 hospitals, who were interviewed by phone. The patients whose outcomes could be followed after 6 months were not significantly different from the total Registry group in their historical and clinical characteristics. After discharge during 6-month period from the onset of ACS, mortality rate was 8,8%. There was no correlation between death rate after dis-

charge and the presence or absence of ST segment elevation on ECG, or the final discharge diagnosis (myocardial infarction, unstable angina). Post-discharge total adverse events (death, new myocardial infarction, and stroke) within six months after ACS onset developed in 16.3% of patients. During this period, 6,7% of patients underwent different coronary interventions. Independent predictors of death 6 months after the onset of ACS in discharged patients were administration of loop diuretics in the hospital and not prescribing clopidogrel in the hospital.

Keywords: acute coronary syndrome, registry, remote outcomes, mortality. (Emergency Cardiology 2014; 2: 3–9)

Предпосылки

Оценка качества лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с помощью проспективных регистров должна являться обязательной частью рутинной клинической практики [1]. Важным аспектом при этом является оценка отдаленных и среднесрочных исходов после ОКС. Именно влияние госпитального лечения на отдаленные исходы часто оценивается в рандомизированных клинических исследованиях и регистрах.

Первый московский регистр ОКС, проведенный в ноябре 2012 г., помог охарактеризовать связь лечения во время госпитализации с исходами в течение 6 мес наблюдения за пациентами с ОКС [2].

Материалы и методы

Первый московский регистр ОКС был организован как краткосрочная наблюдательная программа, в которую, согласно протоколу, должны были быть включены все пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары Москвы в период с 19 по 25 ноября 2012 г. Дизайн исследования был описан в предыдущих публикациях [2, 3].

Оценку исходов через 6 мес проводили путем телефонных опросов самих пациентов или их родственников. Во время опроса оценивался жизненный статус (жив пациент или умер); в случае смертельного исхода узнавали его причину (связанная с заболеванием сердечно-сосудистой системы — сердечная, не связанная — несердечная). Учитывали также неблагоприятные события, случившиеся после выписки (новый инфаркт миокарда или мозговой инсульт), и коронарные вмешательства (плановые, экстренные).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 и 7.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t -теста. Для сравнения непрерывных величин при неправильном распределении показателя использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (U -критерий). Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было < 5 , использовали двусторонний критерий Фишера (F -критерий). Различия считали статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятными событиями, выполняли однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. Изучаемые факторы включали в анализ в дискретном виде. В многофакторный анализ изучаемый показатель попадал в том случае, если в однофакторном анализе значение P для него было меньше 0,1. Выбор регрессионного анализа вместо более традиционного метода Кокса обуслов-

лен тем, что в ходе сбора данных часто не удавалось с достоверной точностью установить дату неблагоприятного события после выписки.

Результаты

Данные для регистра были получены из 32 стационаров Москвы, в 13 (41%) из которых («инвазивные» стационары) выполняют чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В регистр было включено 597 пациентов, но доступные для дальнейшего анализа данные были получены только в 584 (97,8%) случаях.

Контактные данные пациентов для оценки их исходов через 6 мес предоставили 12 стационаров, участвовавших в регистре (38%), из которых 4 были «инвазивными» (33%).

Дальнейший анализ, касающийся отдаленных исходов, будет проведен с учетом данных только тех пациентов, которые были включены в исследование в этих стационарах.

Всего удалось проследить исходы у 135 пациентов, выписанных из стационара живыми (25%). С учетом пациентов, умерших в стационаре, были оценены отдаленные исходы у 152 выбывших пациентов (26%).

В табл. 1 приведены сравнительные характеристики пациентов, судьба которых была отслежена через 6 мес от начала ОКС, и всех пациентов, включенных в регистр.

Исходы. Среди пациентов с известными событиями через 6 мес от начала ОКС за время госпитализации умерли 16 человек (10,5%) — при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) 23,8%, а без подъема этого сегмента (ОКСбпST) 5,4% ($P < 0,0001$). За время, прошедшее от выписки из стационара до 6 мес, от ОКС умерли 12 человек (8,8% от всех выписанных из стационара живыми) — при ОКСпST — 6,3%, при ОКСбпST — 9,7% ($P = 0,73$).

За время от поступления в стационар до 6 мес от начала ОКС умерли 28 человек (18,4%) — при ОКСпST — 28,6%, при ОКСбпST — 14,5% ($P = 0,078$).

Смертность после выписки среди пациентов с окончательным диагнозом «острый инфаркт миокарда» составила 9,7%, а среди пациентов с «нестабильной стенокардией» или «другим сердечным заболеванием» (то есть у пациентов без инфаркта) — 8,1% ($P = 0,77$).

Среди пациентов, выписавшихся живыми, в срок до 6 мес от начала симптомов у 12 (8,9%) развился новый инфаркт миокарда (ИМ), у 1 (0,7%) — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Сумма неблагоприятных событий (смерть + ИМ + ОНМК) за время от выписки из стационара до 6 мес от начала ОКС определена у 22 пациентов (16,3%).

У 9 пациентов (6,7%) за этот срок были проведены различные вмешательства на коронарных артериях.

Факторы, связанные с неблагоприятными событиями. Сравнение групп пациентов, умерших и выживших в период после выписки из стационара за

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов с ОКС при включении в регистр и через 6 мес от начала заболевания		
Характеристика	Группы пациентов	
	Включенные в регистр (n = 584)	Выбывшие из стационара (n = 152)
Средний возраст (M ± m), годы	66,4 ± 13,1	66,8 ± 12,8
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	314 (54,6)	84 (55,3)
Принадлежность к женскому полу, абс. (%)	254 (44,2)	67 (44,1)
Заболевания/состояния, абс. (%)		
Инфаркт миокарда	247 (42,4)	71 (46,7)
Стенокардия	387 (66,5)	107 (70,4)
Хроническая сердечная недостаточность	199 (34,2)	58 (38,2)
Нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака	59 (10,1)	14 (9,2)
ЧКВ/коронарное шунтирование	60 (10,3)	14 (9,2)
Мерцательная аритмия, любая форма	88 (15,1)	24 (15,7)
Факторы риска, абс. (%)		
Артериальная гипертензия	520 (89,3)	137 (90,1)
Документированная гиперлипидемия	144 (24,7)	45 (29,6)
Курение	146 (25,1)	34 (22,4)
Сахарный диабет	119 (20,4)	29 (19,1)
Данные, полученные при поступлении в стационар		
В «инвазивный» стационар	245 (42,0)	44 (28,9)
Пациенты с ОКС с подъемом ST, абс. (%)	163 (27,9)	42 (27,6)
ЭКГ без ишемических изменений, абс. (%)	143 (24,4)	33 (21,7)
Депрессии сегмента ST при ОКС без подъемов ST, абс. (%)	189 (45,0)	54 (9,1)
Передняя локализация изменений на исходной ЭКГ при ОКС с подъемами ST, абс. (%)	84 (51,5)	18 (42,9)
Госпитализация в первые 12 часов от начала симптомов, абс. (%)	328 (65,2)	85 (63,0)
Систолическое АД (M ± m), мм рт. ст.	141 ± 26	140 ± 25
Диастолическое АД (M ± m), мм рт. ст.	83 ± 14	83 ± 15
Частота сердечных сокращений (M ± m), уд/мин	80 ± 18	80 ± 17
Класс Killip ≥ II, абс. (%)	93 (25,0)	23 (22,5)
Определение уровня тропонина, абс. (%)	228 (42,4)	78 (53,8)
Высокий риск смерти по прогностическим шкалам, баллы		
По шкале GRACE > 140, абс. (%)	198 (33,9)	55 (36,2)
По шкале РЕКОРД ≥ 2, абс. (%)	206 (35,3)	50 (32,9)

Таблица 2. Сравнительные характеристики пациентов с ОКС, выживших и умерших после выписки из стационара*

Характеристика, абс. (%)	Группы пациентов		P
	Умершие (n = 12)	Выжившие (n = 123)	
Возраст ≥ 65 лет	10 (91)	64 (52)	0,03
Возраст ≥ 75 лет	10 (91)	29 (24)	< 0,0001
ИМ в прошлом	10 (91)	53 (43)	0,018
Хроническая сердечная недостаточность в прошлом	8 (67)	41 (33)	0,048
Клиренс креатинина < 60 мл/мин	6 (50)	29 (24)	0,0065
Клопидогрел в стационаре	5 (42)	87 (71)	0,046
Диуретики в стационаре	5 (42)	15 (12)	0,02
Клопидогрел при выписке	3 (25)	75 (61)	0,02

* В таблице представлены только те показатели, различия которых были достоверными (P < 0,05). По другим важным показателям (анамнестические, клинические, частота выполнения коронарных вмешательств, использования различных медикаментов в стационаре и назначение их при выписке) статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 3. Сравнительные характеристики пациентов с ОКС в зависимости от неблагоприятных событий (смерть + ИМ + ОНМК), развившихся после выписки из стационара*

Характеристика, абс (%)	Неблагоприятные события		P
	Есть (n = 22)	Нет (n = 113)	
Возраст ≥ 75 лет	12 (55)	27 (24)	0,005
ИМ в прошлом	16 (73)	47 (42)	0,015
Клиренс креатинина < 60 мл/мин	10 (46)	25 (22)	0,02
Диуретики в стационаре	7 (32)	13 (12)	0,037

* В таблице представлены только те показатели, различия которых были достоверными (P < 0,05). По другим важным показателям (анамнестические, клинические, частота выполнения коронарных вмешательств, использования различных медикаментов в стационаре и назначение их при выписке) статистически значимых различий не выявлено.

6 мес от начала ОКС, представлено в табл. 2. Сравнение групп пациентов, у которых после выписки произошли или не произошли неблагоприятные события (смерть + ИМ + ОНМК), представлено в табл. 3.

Путем выполнения однофакторного регрессионного анализа были выявлены предикторы развития смертельного исхода после выписки из стационара (табл. 4).

Многофакторный регрессионный анализ позволил выявить независимые предикторы развития смерти через 6 мес от начала ОКС у пациентов, выписанных из стационара. Ими стали назначение петлевых диуретиков в стационаре (отношение шансов — ОШ 9,05; при 95% доверительном интервале — ДИ 1,30—62,94; P = 0,026) и неназначение клопидогрела в стационаре (ОШ 12,81; ДИ 1,80—91,21; P = 0,011).

Таблица 4. Предикторы развития смертельного исхода через 6 мес от начала ОКС у пациентов, выписанных из стационара			
Предиктор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	P
Возраст ≥ 65 лет	2,77	1,09–7,02	0,032
Возраст ≥ 75 лет	6,41	2,60–15,81	< 0,0001
ИМ в прошлом	2,41	1,03–5,65	0,043
ХСН в прошлом	2,60	1,13–6,00	0,025
Класс Killip \geq II	7,91	2,55–24,55	< 0,0001
Высокий риск госпитальной смерти по шкале GRACE	5,16	2,13–12,48	< 0,0001
Высокий риск смерти за 6 мес по шкале GRACE	6,89	2,77–17,15	< 0,0001
Высокий риск смерти по шкале РЕКОРД	5,80	2,17–12,37	< 0,0001
Фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$	3,42	1,10–10,70	0,034
ОКС с подъемами ST	2,35	1,00–5,52	0,05
Клиренс креатинина < 60 мл/мин	7,02	2,07–23,82	0,002
Назначение петлевых диуретиков в стационаре	5,71	2,25–14,49	< 0,0001
Неназначение клопидогрела в стационаре	3,62	1,53–8,56	0,003
Неназначение статина в стационаре	2,14	0,92–4,97	0,077
Неназначение клопидогрела при выписке	4,12	1,19–14,19	0,025
Неназначение ингибитора АПФ при выписке	3,66	1,12–11,98	0,032

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ЛЖ — левый желудочек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Обсуждение

В первую очередь обращаем внимание на некоторые особенности московского регистра: вследствие его кратких сроков (длительность включения 7 дней) число включенных в него пациентов относительно невелико. Сама организация и протокол регистра предполагали наблюдение за пациентами через 6 мес от начала симптомов заболевания путем телефонного опроса; полноценно собрать контактные данные смогли чуть больше $\frac{1}{3}$ стационаров-участников. Это привело к тому, что 6-месячное наблюдение удалось провести лишь у $\frac{1}{4}$ пациентов.

Результаты анализа показали, что хотя число пациентов с известными 6-месячными исходами было достаточно мало, группа оказалась вполне репрезентативной. Это показало сравнение группы отслеженных пациентов с общей группой пациентов, включенных в регистр: в результате не было получено статистически достоверных различий по основным анамнестическим и клиническим показателям.

Шестимесячный срок для наблюдения оказался наиболее оптимальным, потому что за более короткий срок не удалось бы «накопить» достаточного количества неблагоприятных событий. При более длительном периоде наблюдения на развитие неблагоприятных событий в большей степени стали бы оказывать влияние факторы, не связанные с начальным эпизодом ОКС. Кроме того, на момент планирования регистра существовала возможность использовать прогностическую шкалу GRACE только для 6-месячных исходов.

Важным показателем, выявленным в ходе анализа, является частота неблагоприятных событий за период наблюдения. Полученные результаты показывают, что частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара, составила 8,8%. При сравнении этого показателя с другими похожими данными нужно признать, что он довольно высок. Так, например, в регистре GRACE смертность в течение 6 мес после выписки из стационара соста-

вила 4,8% у пациентов с ИМ, сопровождавшимся подъемом сегмента ST на ЭКГ, 6,2% у пациентов с ИМ без подъема этого сегмента и 3,6% у пациентов с нестабильной стенокардией [4]. То есть этот показатель был в 1,5—2 раза меньше, чем в московском регистре. Результаты 6-месячного наблюдения в российском регистре РЕКОРД показали значительно меньшие показатели смертности после выписки из стационара — 4,8% [5]. У пациентов в московском регистре также отмечалась бóльшая по сравнению с регистром РЕКОРД частота ИМ, развившегося после выписки, — 8,9% против 4,8%. По сравнению с регистром GRACE у московских пациентов после выписки было выполнено почти в 2 раза меньше процедур реваскуляризации — 6,7% против 15%.

Вместе с тем в московском регистре показатель 6-месячной смертности (от госпитализации до 6 мес наблюдения) у пациентов с ОКСбпST — 14,5% был относительно сходным с этим же показателем в британском регистре PRAIS-UK, где он составлял 12,2% [6]. Разница состояла лишь в том, что британский регистр проходил более 10 лет назад.

Полученные результаты показали, что за 6-месячный период наблюдения смертность после выписки из стационара достоверно не различалась у пациентов с ОКСпST и ОКСбпST. Эти данные подтверждают множество имеющихся ранее сведений о том, что в отдаленном периоде риск у пациентов с ОКСбпST такой же серьезный, как и у пациентов с ОКСпST, хотя в ранние сроки смертность при ОКСпST выше [7, 8].

Интересной находкой настоящего исследования является выявленное отсутствие значимого различия смертности в течение 6 мес между пациентами с окончательными диагнозами «ИМ» и «нестабильная стенокардия» — 9,7% и 8,1% соответственно. То есть показано, что отсутствие ИМ у пациента не делает его прогноз легче. Во многом это соотносится с данными о сходном прогнозе у пациентов с разными типами ОКС.

Вместе с тем полученные результаты оказываются важны в контексте того, что лечение пациентов с ОКС, но без инфаркта, то есть с нестабильной стенокардией, в современных условиях финансирования здравоохранения не окупается средствами регионального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС). Так, согласно приказу № 11 московского городского ФОМС от 05.02.2014 г. стоимость одного случая нестабильной стенокардии составляет около 19 тысяч рублей (для сравнения, лечение одного случая острого ИМ стоит около 45 тысяч рублей) [9]. В этих условиях фактически невозможно проводить инвазивное лечение пациентам с нестабильной стенокардией и высоким риском развития осложнений. Подобный подход, несомненно, способствует ухудшению прогноза у этих пациентов.

Говоря о тех факторах, которые оказались связанными с неблагоприятными событиями, развившимися после выписки, надо отметить, что

независимыми предикторами смерти за 6 мес оказались использование в стационаре петлевых диуретиков и неиспользование клопидогрела. В московском регистре частота назначения клопидогрела была достаточно высокой по сравнению с ранее проходившим регистром РЕКОРД: 66 против 28%. При этом клопидогрел был представителем группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов в этом регистре, так как частота использования тикагрелора была менее 5%. Связь использования клопидогрела с лучшим отдаленным исходом продемонстрирована еще в исследовании CURE [10]. Хотя в этом исследовании оценивали в первую очередь события, произошедшие через 1 год, но видно, что преимущество клопидогрела над плацебо (расхождение кривых Каплана—Майера) уже к 6 мес достаточно велико и за последующий период наблюдения значительно не увеличивается. Преимущество использования клопидогрела при ОКС показано также и в других исследованиях [11, 12].

Больше вопросов может вызвать использование диуретиков в стационаре как независимого предиктора смерти после выписки. Казалось бы, использование диуретиков вторично по отношению к наличию острой и/или хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также к снижению почечной функции. И все эти факторы (ХСН в прошлом, высокий класс Killip и низкий клиренс креатинина) действительно были связаны с неблагоприятным исходом. Но, по-видимому, именно такое «объединяющее» место использования диуретиков среди этих факторов сделало его независимым предиктором.

Заканчивая обсуждение, необходимо еще раз отметить ограничения настоящего исследования. В первую очередь, это малое число наблюдавшихся пациентов. В сочетании с редкой частотой выполнения инвазивных коронарных процедур в московском регистре, особенно при ОКСбпST, это не позволило в полной мере оценить связь инвазивного лечения с исходами после выписки.

Другим важным ограничением стала выбранная методика наблюдения (телефонный опрос), которая сама по себе может быть связана с определенной неточностью получаемых данных. Это стало следствием ограниченных возможностей организаторов и участников регистра. К сожалению, в ходе опроса не были учтены используемые больными после выписки препараты, что при большем числе пациентов могло бы дать важную и интересную информацию.

Заключение

1. В ходе наблюдения (телефонный опрос) за пациентами, включенными в первый московский регистр ОКС, было выявлено, что частота смертельных исходов за 6 мес составила 18,4% (28,6% при ОКСпST, 14,5% при ОКСбпST).
2. Частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 6 мес от начала

ОКС, составила 8,8% (6,3% при ОКСпСТ, 9,7% при ОКСбпСТ).

3. Частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 6 мес от начала ОКС, у пациентов с диагностированным острым ИМ не была достоверно выше, чем у пациентов без ИМ: 9,7% против 8,1% ($P = 0,77$).

4. Независимыми предикторами смерти, развившейся от выписки до 6 мес от начала ОКС, оказались использование петлевых диуретиков и неиспользование клопидогрела за время госпитализации.

Сведения об авторе

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России,
г. Москва

Эрлих Алексей Дмитриевич, д. м. н., старший научный сотрудник

alexeyerlikh@yahoo.com

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; DOI:10.1093/eurheartj/ehr236.

2. Эрлих А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Грацианский Н. А., Бузиашвили Ю. И. и все участники московского регистра острого коронарного синдрома. Первый Московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология* 2013; 12:4–13.

3. Эрлих А. Д., Мацкеплишвили С. Т., Грацианский Н. А., Бузиашвили Ю. И. и все участники московского регистра острого коронарного синдрома. Лечение больных с острым коронарным синдромом в Москве на догоспитальном этапе (данные Первого московского регистра). *Кардиология* 2013; 11:9–16.

4. Goldberg RJ, Currie K, Brieger D et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004 Feb 1; 93 (3):288–293.

5. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД. *Кардиология* 2011, 12:11–16.

6. Collinson J, Flather MD, Fox KAA et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21 (17):1450–1457.

7. Cox DA, Stone GW, Grines CL et al. Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol* 2006; 98 (3): 331–337.

8. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA Registry). *Eur Heart J* 2007; 28 (12): 1409–1417.

9. Официальный сайт московского городского фонда обязательного медицинского страхования http://www.mgfoms.ru/?page_id=5198.

10. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345 (7): 494–502.

11. Patel P, Cheng L. The role of clopidogrel in the emergency department. *CJEM* 2005; 7 (1): 22–27.

12. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM et al. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J* 2005; 26:1063–1069.

Фондапаринукс в лечении острого коронарного синдрома: клинические исследования, рекомендации и практические соображения

И. С. Явелов

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Резюме. В обзоре проведен анализ клинических исследований фондапаринукса натрия при остром коронарном синдроме, рассмотрено его место в современных рекомендациях, и даны советы по практическому использованию при различных подходах к ведению больных.

Ключевые слова: фондапаринукс натрия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, чрескожные коронарные вмешательства. (Неотложная кардиология 2014; №2: 10–26)

Fondaparinux in acute coronary syndrome management: clinical studies, recommendations and practical considerations

I. S. Yavelov

Scientific Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medico-Biological Agency (FMBA) of Russia

Abstract. In this review results of clinical studies of fondaparinux sodium in patients with acute coronary syndrome as well as current recommendations for its use, – are presented, and provided practical advises for using fondaparinux sodium during different approaches to patient management.

Key words: fondaparinux sodium, acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, percutaneous coronary interventions. (Emergency Cardiology 2014; 2: 10–26)

Парентеральное введение антикоагулянтов — обязательный компонент раннего лечения острого коронарного синдрома (ОКС) у больных, не имеющих противопоказаний (табл. 1) [1—4]. Ниже будут рассмотрены факты, определившие современные представления о месте и наилучшем способе применения одного из них — фондапаринукса натрия (далее — фондапаринукс) — при различных подходах к лечению ОКС.

Фондапаринукс при ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

Клинические исследования. Современные представления об особенностях применения фондапаринукса при ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) и о результатах, которых можно при этом ожидать, сформировались после окончания крупных клинических исследований OASIS-5 и FUTURA/OASIS-8 [5, 6].

Исследование OASIS-5. В крупное проспективное многоцентровое (576 лечебных учреждений) международное (41 страна) двойное «слепое» рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование OASIS-5 было включено 20 078 больных с ОКСбпST [5].

Необходимые условия (критерии) включения в исследование: симптомы обострения коронарной болезни сердца в ближайшие сутки в сочетании как минимум с двумя дополнительными факторами риска неблагоприятного течения заболевания — возраст не менее 60 лет, повышенный уровень сердечного тропонина или МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), ишемические изменения на ЭКГ. Критерии исключения из исследования: большие с общими противопоказаниями к применению антикоагулянтов и с таковыми для пациентов с ОКС; недавно произошедший геморрагический инсульт; уровень креатинина в крови более 265 мкмоль/л (3 мг/дл).

Больные, рандомизированные в группу фондапаринукса, должны были получать подкожные инъекции препарата в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки (в течение 8 сут или до выписки, если она произошла ранее). Введение эноксапарина в стандартной лечебной дозе (1 мг/кг 2 раза в сутки) рекомендовалось осуществлять от 2 до 8 сут, до клинической стабилизации состояния больного. При выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мг/мин) дозу эноксапарина следовало уменьшить до 1 мг/кг 1 раз в сутки. В итоге средняя длительность введения фондапаринукса составляла 5,4 суток, эноксапарина — 5,2 суток.

Гепарин до рандомизации вводили в 47% случаев (нефракционированный у 17% больных, низкомолекулярный — у 31%). За время пребывания в стационаре коронарная ангиография была выполнена в 63% случаев, чрескожные коронарные вмешательства

(ЧКВ) — в 34%, операция коронарного шунтирования — в 9%.

Сумма случаев смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или рефрактерной ишемии миокарда в группах больных, получавших фондапаринукс и эноксапарин, через 9 сут, 30 сут и 6 мес достоверно не различалась (табл. 2). При этом результаты, полученные в первые 9 сут от начала лечения (основная цель исследования), соответствовали критерию равной эффективности обоих препаратов. Наряду с этим частота крупных кровотечений в первые 9 сут у пациентов, получавших фондапаринукс, была существенно ниже (2,2 против 4,1% в группе эноксапарина, что соответствует снижению относительного риска [ОР] на 48%; $P < 0,0001$), и это различие сохранялось весь период дальнейшего наблюдения. Аналогичная закономерность отмечена при учете смертельных кровотечений, крупных кровотечений по критериям TIMI, а также менее серьезных кровотечений. Риск крупных кровотечений при применении фондапаринукса был достоверно ниже уже с первых суток после начала введения препаратов, и при продолжении лечения различие по числу больных с подобными осложнениями увеличивалось день ото дня [5, 7, 8].

Результат сопоставления эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина заметно не различался у мужчин и женщин, больных моложе 65 лет и более старшего возраста, с различным клиренсом креатинина, при различной величине индекса риска GRACE, при реваскуляризации миокарда и консервативном ведении больных в период использования препаратов [5, 9, 10]. Кроме того, фондапаринукс был сопоставим с эноксапарином по эффективности и имел преимущество в безопасности при введении гепарина до рандомизации и отсутствия смены антикоагулянта в начале лечения.

Наряду с меньшей частотой кровотечений, начиная с 30-х суток наблюдения, в группе пациентов, получавших фондапаринукс, достоверно меньшим оказалось число умерших больных (см. табл. 2). При этом практически все различие в смертности в ближайшие 6 мес (61 случай из 64) было обусловлено меньшим числом больных, умерших после кровотечений, как крупных, так и менее существенных. Последняя находка представляется не столь неожиданной, если учитывать критерии диагностики незначительных (малых) кровотечений в этом исследовании. К ним относили клинически значимые кровотечения, послужившие причиной перерыва в использовании антикоагулянтов как минимум на 24 ч, оперативного вмешательства или переливания одной единицы крови.

По совокупному клиническому эффекту (при учете наиболее неблагоприятных исходов заболевания и осложнений — суммы случаев смерти, ИМ, рефрактерной ишемии и крупных кровотечений) фондапаринукс превосходил эноксапарин как в ближайшие 9 сут, так и через 30 сут и 6 мес (см. табл. 2).

Таблица 1. Современные рекомендации по применению антикоагулянтов для парентерального введения при остром коронарном синдроме: место фондапаринукса		
Показание	Класс	Степень доказанности
<i>Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКСбнST [1]</i>		
Антикоагулянты рекомендуются всем больным в добавление к антиагрегантам	I	A
Выбор антикоагулянта следует осуществлять в соответствии с риском ишемических событий и кровотечения и профиля эффективности и безопасности каждого конкретного препарата	I	C
Рекомендуется фондапаринукс подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки как имеющий наиболее благоприятное соотношение эффективности и безопасности	I	A
Если в качестве антикоагулянта выбран фондапаринукс, во время ЧКВ следует ввести болюс НФГ 85 ЕД/кг (или 60 ЕД/кг при одновременном использовании БГП IIb/IIIa тромбоцитов) и далее подбирать дозу по значениям АВС крови	I	B
Фондапаринукс противопоказан при клиренсе креатинина < 20 мл/мин и препарат выбора у больных с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин	Не указано	
Эноксапарин подкожно в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки рекомендуется, когда фондапаринукс недоступен	I	B
Если и фондапаринукс, и эноксапарин недоступны, показаны внутривенная инфузия НФГ с целевым АЧТВ 50–70 с или другие препараты низкомолекулярного гепарина	I	C
Внутривенная инфузия НФГ под контролем АЧТВ рекомендуется вместо других антикоагулянтов при клиренсе креатинина < 30 мл/мин (< 20 мл/мин для фондапаринукса)	I	C
Бивалирудин (с применением БГП IIb/IIIa тромбоцитов только при осложнениях во время процедуры) рекомендуется в качестве альтернативы сочетанию НФГ с БГП IIb/IIIa тромбоцитов при планируемой неотложной или ранней инвазивной стратегии ведения больных, особенно при высоком риске кровотечений	I	B
При консервативном ведении больных введение антикоагулянта должно продолжаться до выписки из стационара (или восьмь суток)	I	A
После инвазивного вмешательства на коронарных артериях следует рассмотреть прекращение использования антикоагулянтов, если к ним нет других показаний	IIa	C
Смена препаратов гепарина (НФГ на низкомолекулярный и наоборот) не рекомендуется	III	B
<i>Рекомендации Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению ОКСбнST [2]</i>		
Антикоагулянты следует добавить к лечению антиагрегантами у всех больных вне зависимости от первоначальной стратегии лечения.		
Варианты лечения следующие:		
- эноксапарин: 1 мг/кг подкожно каждые 12 ч (у больных с клиренсом креатинина < 30 мл/мин уменьшить дозу до 1 мг/кг 1 раз в сутки) на протяжении госпитализации или пока не будет выполнено ЧКВ; первоначальная нагрузочная доза внутривенно 30 мг	I	A
- бивалирудин: нагрузочная доза 0,1 мг/кг с последующей инфузией 0,25 мг/кг в час (только при ранней инвазивной стратегии лечения), продолжающейся до диагностической коронарной ангиографии или пока не будет выполнено ЧКВ, только с избирательным (provisional) использованием БГП IIb/IIIa тромбоцитов при условии, что больные получают двойную антитромбоцитарную терапию	I	B
- фондапаринукс: подкожно по 2,5 мг в сутки, на протяжении периода госпитализации, или пока не будет выполнено ЧКВ	I	B

Если ЧКВ проводят на фоне использования фондапаринукса, из-за риска тромбоза катетера следует дополнительно вводить антикоагулянт с анти-IIa-активностью (НФГ или бивалирудин). НФГ следует ввести внутривенно в дозе 85 МЕ/кг непосредственно перед ЧКВ (если одновременно используют БГП IIb/IIIa тромбоцитов; размер первоначального болюса должен составлять 60 МЕ/кг) и затем, дозу подбирают, ориентируясь на АВС крови	I	B
Внутривенно НФГ: нагрузочная доза 60 МЕ/кг (максимально 4000 МЕ) с последующей инфузией в начальной дозе 12 МЕ/кг в час (максимально – 1000 МЕ/ч), подобранной по АЧТВ для поддержания терапевтического уровня антикоагуляции согласно с протоколом конкретного лечебного учреждения, в течение 48 ч или пока не будет выполнено ЧКВ	I	B
Фондапаринукс не должен быть использован как единственный антикоагулянт для поддержки ЧКВ из-за повышенного риска тромбоза катетера	III	B
Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению ОКСnST [3]		
При первичном ЧКВ должен быть использован парентеральный антикоагулянт	I	C
При первичном ЧКВ не рекомендуется фондапаринукс	III	B
При тромболитической терапии рекомендуется использовать антикоагулянты вплоть до реваскуляризации (если выполнялась) или в период пребывания в стационаре, вплоть до восьмидесяти суток	I	A
При тромболитической терапии эноксапарин (первое введение внутривенно, затем – подкожно) предпочтительнее нефракционированного гепарина	I	A
При тромболитической терапии начальную дозу НФГ (с учетом массы тела) вводят внутривенно болюсно, затем в виде инфузии в течение 24–48 ч	I	C
При тромболитической терапии стрептокиназой может быть применен фондапаринукс (первая доза внутривенно, через 24 ч – подкожные инъекции)	Ila	B
У больных без реперфузионного лечения можно применять фондапаринукс (может быть предпочтительнее), эноксапарин или НФГ так же, как это делается при тромболитической терапии	Не указано	
Рекомендации Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца по лечению ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ [4]		
При первичном ЧКВ фондапаринукс не должен быть использован в качестве единственного антикоагулянта из-за риска тромбоза катетера	III	B
При тромболитической терапии необходимо использовать антикоагулянт как минимум 48 ч и предпочтительнее во время госпитализации, вплоть до восьмидесяти суток или выполненной реваскуляризации.	I	A
Рекомендуемые режимы включают*:		
- внутривенный болюс и инфузию, подобранные по массе тела, с целью поддержания АЧТВ, в 1,5–2 раза превышающего контрольную величину, в течение 48 часов или до реваскуляризации	I	C
- эноксапарин в дозе с учетом массы тела, возраста и клиренса креатинина, в виде внутривенного болюса с первой подкожной инъекцией через 15 минут после болюса, в период госпитализации, вплоть до восьмидесяти суток или реваскуляризации	I	A
- фондапаринукс с введением первой дозы внутривенно и первой подкожной инъекцией через 24 часа после внутривенного введения, если клиренс креатинина > 30 мл/мин, в период госпитализации, вплоть до восьмидесяти суток или реваскуляризации	I	B
При выполнении ЧКВ после тромболитической терапии фондапаринукс не должен быть использован в качестве единственного антикоагулянта; из-за риска тромбоза катетера к нему необходимо добавить антикоагулянт с антитромбиновой активностью	III	C
* Указано также, что эноксапарин предпочтительнее нефракционированного гепарина, если длительность использования антикоагулянтов превышает 48 ч; у больных с иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, может быть применен бивалирудин, если показано продолжение антикоагулянтной терапии.		

Таблица 2. Результаты исследования OASIS-5: сопоставление больных, получавших фондапаринукс и эноксапарин [5]

Исход, %	Группы больных		Относительный риск (95% доверительный интервал)	P
	Эноксапарин (n = 10 021)	Фондапаринукс (n = 6036)		
<i>Исходы в течение 9 сут</i>				
Смерть, ИМ или рефрактерная ишемия миокарда	5,7	5,8	1,01 (0,90–1,13)	0,007 для эквивалентности
Смерть или ИМ, в том числе:	4,1	4,1	0,99 (0,86–1,13)	0,005 для эквивалентности
Смерть	1,9	1,8	0,95 (0,77–1,17)	-
ИМ	2,7	2,6	0,99 (0,84–1,18)	-
Рефрактерная ишемия	1,9	1,9	1,03 (0,84–1,26)	-
Инсульт	0,5	0,4	1,82 (0,53–1,27)	-
Крупные кровотечения*	4,1	2,2	0,52 (0,44–0,61)	< 0,001
Сумма случаев смерти, ИМ, рефрактерной ишемии миокарда или крупных кровотечений	9,0	7,3	0,81 (0,73–0,89)	< 0,001
<i>Исходы в течение 30 сут</i>				
Смерть, ИМ или рефрактерная ишемия миокарда	8,6	8,0	0,93 (0,84–1,02)	0,13
Смерть или ИМ, в том числе:	6,8	6,2	0,90 (0,81–1,01)	0,07
Смерть	3,5	2,9	0,83 (0,71–0,97)	0,02
ИМ	4,1	3,9	0,94 (0,82–1,08)	-
Рефрактерная ишемия	2,2	2,2	0,99 (0,82–1,19)	-
Инсульт	1,0	0,7	0,77 (0,57–1,05)	-
Крупные кровотечения*	5,0	3,1	0,62 (0,54–0,72)	< 0,001
Сумма случаев смерти, ИМ, рефрактерной ишемии миокарда или крупных кровотечений	12,4	10,2	0,82 (0,75–0,89)	< 0,001
<i>Исходы в течение 6 мес</i>				
Смерть, ИМ или рефрактерная ишемия миокарда	13,2	12,3	0,93 (0,86–1,00)	0,06
Смерть или ИМ, в том числе:	11,4	10,5	0,92 (0,84–1,00)	0,05
Смерть	6,5	5,8	0,89 (0,80–1,00)	0,05
ИМ	6,6	6,3	0,95 (0,85–1,06)	-
Рефрактерная ишемия	2,4	2,3	0,97 (0,81–1,16)	-
Инсульт	1,7	1,3	0,78 (0,62–0,99)	0,04
Крупные кровотечения*	5,8	4,3	0,72 (0,64–0,82)	< 0,001
Сумма случаев смерти, ИМ, рефрактерной ишемии миокарда или крупных кровотечений	17,1	15,0	0,86 (0,81–0,93)	< 0,001

* Признаки крупного кровотечения: переливание как минимум двух единиц крови; снижение уровня гемоглобина > 3 г/дл; внутричерепные, смертельные, забрюшинные, внутриглазные кровотечения или кровотечения, при которых необходимо оперативное вмешательство.

Таблица 3. Применение фондапаринукса и препаратов гепарина при ЧКВ в исследовании OASIS-5 [5]

	Фондапаринукс	Эноксапарин
≤ 6 ч после подкожной инъекции препарата		
БГП IIb/IIIa тромбоцитов не используют	Внутривенный болюс 2,5 мг	Без дополнительного антикоагулянта
Введение БГП IIb/IIIa тромбоцитов	Без дополнительного антикоагулянта	Без дополнительного антикоагулянта
> 6 ч после подкожной инъекции препарата		
БГП IIb/IIIa тромбоцитов не используют	Внутривенный болюс 5 мг	Внутривенный болюс НФГ 65 ЕД/кг
Введение БГП IIb/IIIa тромбоцитов	Внутривенный болюс 2,5 мг	Внутривенный болюс НФГ 100 ЕД/кг

Фондапаринукс был аналогичен эноксапарину по эффективности и имел преимущество в безопасности вне зависимости от функции почек (скорость клубочковой фильтрации) [9]. По совокупному клиническому эффекту тенденция к преимуществу фондапаринукса также отмечалась вне зависимости от функции почек, однако различие с больными из группы эноксапарина было наиболее выраженным и оказалось статистически значимым только при скорости клубочковой фильтрации ниже 58 мл/мин на 1,73 м². Причина подобного результата кажется очевидной. Так, с одной стороны, в исследовании OASIS-5 было показано, что фондапаринукс в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки обеспечивает меньшую степень анти-Ха-активности, чем эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки [11].

С учетом общего результата этого клинического испытания можно полагать, что при таком снижении степени антикоагуляции эффективность лечения не пострадала, но появилось преимущество в безопасности. С другой стороны, в исследовании OASIS-5 оказалось, что по мере снижения скорости клубочковой фильтрации частота крупных кровотечений растет при использовании любого антикоагулянта, однако при введении фондапаринукса в суточной дозе 2,5 мг это происходит в меньшей степени, чем при применении эноксапарина в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки [9]. Следует отметить, что заметное расхождение кривых, характеризующих частоту крупных кровотечений, начиналось со скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин на 1,73 м². Все изложенное свидетельствует в пользу преимущества фондапаринукса в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки перед стандартной дозой эноксапарина у больных со сниженной функцией почек, когда можно было предположить накопление препаратов в крови.

При выполнении ЧКВ (в 85% случаев — стентирование) в период введения фондапаринукса или эноксапарина предусматривалось соблюдение принципов двойного «слепого» изучения. Так, в зависи-

мости от срока последнего подкожного введения препарата и одновременного использования блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (БГП IIb/IIIa тромбоцитов) у всех пациентов следовало воздерживаться от дополнительного применения антикоагулянтов. В группе больных, получавших фондапаринукс, его вводили внутривенно, а у получавших эноксапарин — также внутривенно — болюс нефракционированного гепарина [НФГ] (табл. 3) [5, 7, 8]. Удалять интродьюсер разрешалось сразу при применении устройства закрытия сосуда или доступе через лучевую артерию, в остальных случаях — как минимум через 6 ч после подкожного введения препаратов. В этих условиях итоги сопоставления эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина полностью воспроизводили результаты исследования в целом, включая больных, которым ЧКВ было выполнено в первые 24 ч после рандомизации. При этом частота крупных кровотечений в группе фондапаринукса была ниже и в случаях, когда в дополнение к эноксапарину не вводили НФГ, и в случаях, когда был использован лучевой доступ. Аналогичная закономерность отмечена вне зависимости от одновременного применения БГП IIb/IIIa тромбоцитов, при предварительном использовании клопидогрела и начале его применения во время или после процедуры.

По частоте коронарных осложнений процедуры, включая внезапный тромбоз или угрожающий тромбоз сосуда, на котором проводилось вмешательство, группы фондапаринукса и эноксапарина достоверно не различались. ЧКВ на фоне использования фондапаринукса было сопряжено с меньшей частотой осложнений в месте пункции артерии (включая крупные гематомы и формирование псевдоаневризмы); тем не менее при этом достоверно чаще возникал тромбоз катетера (29 случаев против 8 в группе эноксапарина; $P = 0,001$). При дальнейшем анализе оказалось, что вне зависимости от применяемого антикоагулянта возникновение тромбоза катетера

было сопряжено с существенным увеличением риска развития ИМ и инсульта в ближайшие 30 сут (в 6,5 и 9,5 раза соответственно). Таким образом, очевидно, что тромбоз катетера способен не только затруднить выполнение процедуры, но и сопряжен с опасностью неблагоприятных клинических последствий. Несмотря на то что это осложнение встречалось редко (менее чем в 1% случаев выполнения ЧКВ) и не оказало существенного влияния на итоговый результат исследования, предпочтительно его избегать.

Когда эта проблема стала очевидной, в ходе исследования OASIS-5 перед ЧКВ в дополнение к лечению, предусмотренному протоколом, было разрешено вводить дополнительный болюс НФГ, величину которого оставляли на усмотрение врачей, выполняющих вмешательство. В итоге средняя доза НФГ у получавших фондапаринукс составила 47 ЕД/кг. После этого дополнения частота тромбоза катетера в группе пациентов, получавших фондапаринукс, уменьшилась, хотя видимое различие между группами не исчезло. При более детальном рассмотрении ситуации оказалось, что в 9 из 10 подобных случаев врачи предпочитали не использовать НФГ перед процедурой, а у одного больного препарат ввели в крайне низкой дозе (всего 570 ед, или 5 ед/кг). Было также отмечено, что добавление НФГ к фондапаринуксу не сказало на частоте крупных кровотечений. В целом, эти результаты свидетельствуют, что применение фондапаринукса не обеспечивает надлежащей защиты от тромбоза катетера даже в случае внутривенного введения препарата непосредственно перед процедурой. Очевидно, проблема может быть решена дополнительным введением НФГ. Вместе с тем, поскольку свидетельства пользы добавления НФГ к фондапаринуксу перед ЧКВ были получены на небольшом числе больных и изменения в использовании антикоагулянтов при ЧКВ не были запланированы, полученные факты нуждались в подтверждении.

Таким образом, основные практические итоги исследования OASIS-5 представляются следующими:

- при прямом сравнении фондапаринукса и эноксапарина в дозах, рекомендуемых производителем, регулирующими органами и профессиональными медицинскими сообществами, установлено, что при сопоставимой эффективности (аналогичная совокупная частота смерти, развития ИМ и рефрактерной ишемии миокарда в ближайшие 9 сут) фондапаринукс имеет преимущество в безопасности. Это преимущество в дальнейшем способствует уменьшению смертности (снижение ОР на 17%, что соответствовало предотвращению 6 летальных исходов на каждые 1000 леченных в ближайшие 30 сут пациентов). Это клиническое испытание легло в основу современных представлений о клинической важности кровотечений, возникающих на фоне антитромботической терапии и способных оказать существенное влияние на итоговый результат лечения конкретного больного [1, 2];

- поскольку в исследование были включены больные с умеренным и высоким риском неблагоприятного течения заболевания, для которых ранее было продемонстрировано преимущество эноксапарина перед НФГ по эффективности, очевидно, что полученный результат косвенно свидетельствует о наличии аналогичного преимущества и у фондапаринукса [12—15].

Исследование FUTURA/OASIS-8. Исследование FUTURA/OASIS-8 предназначалось для уточнения наилучшего способа к применению НФГ при выполнении ЧКВ у больных с ОКСбпСТ, получающих фондапаринукс [6]. Было проведено прямое сравнение подходов с использованием сравнительно невысокой дозы НФГ, оказавшейся успешной в исследовании OASIS-5, и более высоких, «стандартных» доз НФГ, подобранных с учетом активированного времени свертывания (АВС) крови, которые широко используют при выполнении ЧКВ у больных, не получающих других антикоагулянтов.

В проспективное многоцентровое (179 лечебных учреждений) международное (18 стран) рандомизированное двойное «слепое» плацебо-контролируемое клиническое исследование было включено 3235 больных с ОКСбпСТ и высоким риском неблагоприятного течения заболевания, получавших фондапаринукс. Критерии включения в исследование: симптомы ишемии миокарда в покое или при минимальной физической нагрузке в ближайшие 48 ч у пациентов, которым планировалось выполнить коронарную ангиографию и ЧКВ при наличии показаний в ближайшие 72 ч, в сочетании как минимум с двумя дополнительными факторами риска неблагоприятного течения заболевания — возраст не менее 60 лет, повышенный уровень сердечного тропонина или МВ-КФК, а также ишемические изменения на ЭКГ. Критерии исключения из исследования: противопоказания к применению антикоагулянтов и проведению коронарной ангиографии; показания к неотложному инвазивному лечению (в ближайшие 2 ч); геморрагический инсульт, произошедший в течение ближайшего года; показания к применению антикоагулянтов, отличные от таковых при ОКС; клиренс креатинина ниже 20 мл/мин.

Во всех случаях в дополнение к антиагрегантам начинали лечение фондапаринуксом подкожно в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. После коронарной ангиографии осуществляли рандомизацию, при которой учитывали намерение использовать БГП IIb/IIIa тромбоцитов. Больным одной из групп предписывалось ввести НФГ однократно болюс, равный 50 ед/кг, независимо от применения БГП IIb/IIIa тромбоцитов. Если процедура продолжалась более часа, разрешалось ввести дополнительный болюс (40 ед/кг). Коррекции дозы НФГ с учетом значений АВС крови не предусматривалась. Больным другой группы (отсутствие БГП IIb/IIIa тромбоцитов) следовало ввести болюс НФГ 85 ед/кг; через 5 мин необходимо было определить

Таблица 4. Основные результаты исследования FUTURA/OASIS-8: сопоставление больных, во время ЧКВ получавших различные дозы НФГ [6]				
Исход	НФГ болюсом 50 ед/кг (n = 1024)	НФГ болюсом 60 или 85 ед/кг под контролем АВС крови (n = 1002)	Относительный риск (95% доверительный интервал)	P
<i>Исходы во время процедуры и в течение 48 ч после нее, %</i>				
Кровотечение или осложнения в месте сосудистого доступа	4,7	5,8	0,80 (0,54–1,19)	0,27
Крупные кровотечения	1,4	1,2	1,14 (0,53–2,49)	0,73
Мелкие кровотечения	0,7	1,7	0,95 (0,77–1,17)	0,04
Крупные осложнения в месте сосудистого доступа	3,2	4,3	0,74 (0,47–1,18)	0,21
Крупные кровотечения, смерть, ИМ или реваскуляризация того же сосуда	5,8	3,9	1,51 (1,00–2,28)	0,05
Крупные осложнения, связанные с вмешательством, в том числе:	4,3	4,4	0,98 (0,64–1,50)	0,92
Внезапный тромбоз стентированного сосуда	1,0	1,7	0,57 (0,26–1,25)	0,16
Феномен «no-reflow»	2,0	2,2	0,89 (0,48–1,64)	0,70
Новый тромбоз на ангиографии	1,1	0,8	1,35 (0,54–3,37)	0,52
Крупная диссекция со сниженным кровотоком	1,0	1,0	0,98 (0,41–2,36)	0,96
Тромбоз катетера	0,5	0,1	4,91 (0,57–42,1)	0,15
<i>Исходы в течение 30 сут, %</i>				
Кровотечения, в том числе:	3,0	3,9	0,77 (0,48–1,25)	0,29
Крупные	2,1	1,8	1,20 (0,64–2,25)	0,57
Мелкие	0,9	2,1	0,41 (0,19–0,91)	0,03
Тромбоз стента	1,2	0,5	2,36 (0,83–6,73)	0,11

АВС крови и при необходимости ввести один или два дополнительных болюса — для поддержания значений показателя на уровне, равном 300—350 или 250—300 с (при использовании приборов Nemochron или Nemotec соответственно). При планируемом использовании БГП IIb/IIIa тромбоцитов начальный болюс НФГ дол-

жен был составлять 60 ед/кг при целевых значениях АВС крови как минимум равных 200 с. Если процедура продолжалась более часа, разрешалось ввести дополнительный болюс НФГ с учетом уровня АВС крови. Во всех случаях первый болюс НФГ должен был быть сделан в последнюю минуту перед введением проводни-

ка, а для промывания венозных линий и артериальных катетеров следовало использовать 0,9% раствор хлорида натрия.

Коронарное стентирование было выполнено у 94% больных.

Основные результаты исследования FUTURA/OASIS-8 представлены в табл. 4. Введение более низкой, чем обычно, дозы НФГ во время ЧКВ не приводило к снижению частоты крупных кровотечений и серьезных осложнений со стороны сосудистого доступа. При этом в ближайшие 48 ч после вмешательства и введения более низкой дозы НФГ отмечалась тенденция к увеличению риска неблагоприятных исходов (совокупная частота крупных кровотечений, смерти, ИМ и необходимость в реваскуляризации стентированного сосуда). Все изложенное свидетельствует, что снижение дозы НФГ при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, не имеет клинических преимуществ.

Тромбоз катетера в исследовании FUTURA/OASIS-8 развивался редко (всего в 6 случаях — 0,18%), а частота крупных кровотечений во время и в ближайшие 48 ч после ЧКВ существенно не отличалась от отмеченной в исследовании OASIS-5. Последнее дает основание полагать, что сочетание фондапаринукса как с низкой, так и со «стандартной» дозой НФГ при ЧКВ по безопасности не отличается от монотерапии фондапаринуксом.

Таким образом, исследование FUTURA/OASIS-8 указывает, что при выполнении ЧКВ у больных с ОКС на фоне лечения фондапаринуксом приемлемы обычные, сложившиеся и закрепленные в современных рекомендациях подходы к использованию НФГ без каких-либо модификаций.

Исследование SWITCH III. В небольшое открытое многоцентровое рандомизированное исследование SWITCH III было включено 100 больных с ОКСбпСТ, которым предполагалось проведение ЧКВ и которые получали сочетание ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и первую дозу фондапаринукса (подкожно 2,5 мг). В этом исследовании сравнивали эффективность внутривенного введения НФГ и бивалирудина [16]. Критерии включения в исследование: ишемические изменения на ЭКГ и/или повышенный уровень МВ-КФК или сердечного тропонина. После коронарной ангиографии и принятия решения о выполнении ЧКВ больных рандомизировали по использованию НФГ (начальный внутривенный болюс 60 ЕД/кг, целевое АВС крови во время процедуры — более 200 с) или бивалирудина (внутривенный болюс 0,75 мг/кг с последующей инфузией из расчета 1,75 мг/кг во время вмешательства). По решению оператора могли вводиться также БГП IIb/IIIa тромбоцитов; они были применены у 8% больных. Лучевой доступ использовали в 68% случаев, устройство закрытия сосуда — в 25%.

Основной целью исследования являлось сопоставление частоты крупных кровотечений во время

госпитализации. Подобное осложнение отмечено только у 1 больного из группы получавших бивалирудин ($P = 0,49$). Случаев смерти, ИМ, тромбоза катетеров не наблюдалось, потребности в дополнительной реваскуляризации миокарда не было.

Таким образом, исследование свидетельствует о безопасности применения бивалирудина при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс. Тем не менее следует учитывать, что крупные кровотечения и тромботические осложнения ЧКВ — достаточно редкие события, в связи с чем полученные данные являются предварительными и нуждаются в подтверждении на существенно большем по объему клиническом материале.

Клинические рекомендации (см. табл. 1). В рекомендациях Европейского кардиологического общества фондапаринукс рекомендуется предпочесть другим антикоагулянтам из-за наиболее благоприятного соотношения эффективности и безопасности [1]. Отдельно подчеркнуто, что это касается и больных с клиренсом креатинина 30—0 мл/мин. Запрет смены антикоагулянта во время лечения касается только перехода с НФГ на низкомолекулярный гепарин и наоборот, без упоминания фондапаринукса. При ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом рекомендовано использовать болюсное введение НФГ и придерживаться подхода, изученного в исследовании FUTURA/OASIS-8. После успешного инвазивного вмешательства на коронарных артериях предложено отменить антикоагулянты, если к ним нет других показаний, а при неинвазивном подходе к лечению больного рекомендовано продолжить введение антикоагулянта до выписки из стационара. Последняя рекомендация напрямую не применима в практике лечебных учреждений Российской Федерации, поскольку пребывание пациентов в них может оказаться длительным. В этих условиях следует учитывать, что максимальный срок применения фондапаринукса в клинических исследованиях у больных, продолжающих находиться в стационаре, — 8 суток.

В рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца фондапаринукс перечислен в ряду необходимых парентеральных антикоагулянтов [2]. Указаний на предпочтительность какого-либо из поименованных подходов нет, тем не менее краткая информация о доказательной базе каждого из них содержится в тексте рекомендаций. Как и в рекомендациях Европейского кардиологического общества, фондапаринукс рекомендуется использовать до выписки из стационара или пока в сроки его планируемого применения не будет выполнено ЧКВ. Соответственно, здесь тоже справедливы приведенные выше комментарии.

При операции коронарного шунтирования в версии рекомендаций 2011 г. предлагалось отменить

Таблица 5. Применение фондапаринукса и НФГ в исследовании OASIS-6 [16]		
	Фондапаринукс	Контроль
<i>Первичное ЧКВ не выполняли</i>		
Нет показаний к НФГ	Подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	Плацебо
Есть показания к НФГ*	Внутривенный болюс 2,5 мг, со вторых суток подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	НФГ внутривенно болюсом 60 ед/кг (максимально 4000 ед), затем инфузия с начальной скоростью 12 ед/кг×ч (максимально 1000 ед/ч) с коррекцией дозы (скорости введения), чтобы обеспечить увеличение АЧТВ в 1,5–2 раза выше нормального (контрольного) для данной лаборатории
<i>Первичное ЧКВ</i>		
Применение НФГ и БГП IIb/IIIa тромбоцитов до рандомизации	Внутривенный болюс 2,5 мг непосредственно перед процедурой, со вторых суток подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	НФГ внутривенно под контролем АВС; максимальный болюс 65 ед/кг непосредственно перед процедурой
Применение НФГ** без БГП IIb/IIIa тромбоцитов до рандомизации	Внутривенный болюс 5 мг непосредственно перед процедурой, со вторых суток подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	НФГ внутривенно под контролем АСВ крови; максимальный болюс 100 ед/кг непосредственно перед процедурой
Применение БГП IIb/IIIa тромбоцитов без НФГ до рандомизации	Внутривенный болюс 2,5 мг непосредственно перед процедурой, со вторых суток подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	НФГ внутривенно болюсом 65 ед/кг непосредственно перед процедурой
НФГ и БГП IIb/IIIa тромбоцитов до рандомизации не вводили	Внутривенный болюс 5 мг непосредственно перед процедурой, со вторых суток подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки	НФГ внутривенно болюсом 100 ед/кг непосредственно перед процедурой
* Если НФГ применяли до рандомизации, первая доза исследуемых препаратов должна была быть введена не ранее чем через 2–3 часа после болюса НФГ или прекращения его внутривенной инфузии.		
** Если до рандомизации был введен НФГ в дозе 4000–5000 ед, болюс фондапаринукса уменьшают до 2,5 мг, болюс НФГ — до 65 ед/кг.		

фондапаринукс за 24 часа (или не начинать его использование, если в ближайшие сутки такая операция планируется) и в дальнейшем использовать НФГ. В обновленном документе использование антикоагулянтов при коронарном шунтировании не обсуждается.

Фондапаринукс при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ

Клинические исследования. Данные о результатах применения фондапаринукса у больных при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) были получены в крупном клиническом исследовании OASIS-6 [17].

Исследование OASIS-6. Подходы к раннему лечению этой формы обострения коронарной болезни сердца многообразны. Они включают в себя реперфузионную терапию с помощью первичного (прямого) ЧКВ или введения различных фибринолитических препаратов. Кроме того, у части больных реперфузионное лечение не проводят. В соответ-

ствии с этим существуют и различные схемы применения антикоагулянтов. Так, при первичном ЧКВ стандартным подходом является внутривенное введение болюсов НФГ под контролем АВС крови. К началу исследования OASIS-6 (2003) при применении алтеплазы, ретеплазы или тенектеплазы рекомендовалось осуществлять внутривенную инфузию НФГ на протяжении 24–48 ч под контролем активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), в то время как применение антикоагулянтов при использовании стрептокиназы считали необязательным и рассматривали в основном у больных, нуждавшихся в профилактике тромбоэмболических осложнений. Целесообразность широкого использования антикоагулянтов при отсутствии реперфузионного лечения не была установлена, за исключением случаев, когда имела место необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений.

Проспективное клиническое исследование OASIS-6 было организовано достаточно сложно, чтобы охватить весь контингент больных с

ОКСпST и определить место фондапаринукса при различных подходах к лечению заболевания (первичное ЧКВ, тромболитическая терапия с использованием различных фибринолитиков, отсутствие реперфузионного лечения). В это рандомизированное многоцентровое (447 лечебных учреждений) международное (41 страна) двойное «слепое» плацебо-контролируемое клиническое испытание было включено 12 092 больных. В зависимости от обстоятельств (тип используемого фибринолитика, наличие других показаний к применению антикоагулянтов) фондапаринукс сопоставляли либо с 24—48-часовой инфузией НФГ под контролем АЧТВ, либо с плацебо.

Первоначально рандомизацию осуществляли в пределах 24 часов после начала симптомов, однако после включения 4300 человек этот срок был уменьшен до 12 часов. Из исследования исключали больных, имевших противопоказания к применению

антикоагулянтов (включая высокий риск кровотечений), а также тех, у кого уровень креатинина в крови превышал 265 мкмоль/л (3 мг/дл).

По решению врача в самом начале исследования больных разделяли на две категории: не имевших показаний к использованию НФГ (5658 человек) и с наличием таких показаний (6434 человека). Показаниями к НФГ считали: использование фибрин-специфического фибринолитика, планируемое первичное ЧКВ, а также необходимость профилактики тромбоэмболических осложнений. Это разделение учитывалось при рандомизации, чтобы обеспечить максимальную сопоставимость больных с различным лечением внутри каждой из подгрупп.

Больные, не имевшие показаний к НФГ, получали либо фондапаринукс, либо плацебо. У больных с показаниями к НФГ, фондапаринукс сопоставлялся с внутривенной инфузией НФГ, рекомендуемая длительность которой составляла 24—48 часов. Фонда-

Таблица 6. Результаты исследования OASIS-6: сопоставление больных, получавших фондапаринукс, и больных из групп контроля [16]

Исход, %	Группы больных		Относительный риск (95% доверительный интервал)	P
	Плацебо или НФГ (n = 6056)	Фондапаринукс (n = 6036)		
<i>Исходы за 9 сут</i>				
Смерть + рецидив ИМ	8,9	7,4	0,83 (0,73–0,94)	0,003
Смерть	7,0	6,1	0,87 (0,75–1,00)	0,04
Рецидив ИМ	2,3	1,6	0,67 (0,52–0,88)	0,004
Крупные кровотечения по критериям TIMI*	1,3	1,0	0,77 (0,55–1,08)	–
Внутричерепные кровотечения	0,2	0,2	1,10 (0,47–2,60)	–
Тампонада сердца	0,8	0,5	0,59 (0,37–0,93)	0,02
Крупные кровотечения по критериям исследования OASIS-5**	2,1	1,8	0,83 (0,64–1,06)	–
<i>Исходы в течение 30 сут</i>				
Смерть + рецидив ИМ	11,2	9,7	0,86(0,77–0,96)	0,008
Смерть	8,9	7,8	0,87(0,77–0,98)	0,03
Рецидив ИМ	3,0	2,5	0,81(0,65–1,01)	–
<i>Исходы в течение 3—6 мес</i>				
Смерть + рецидив ИМ	14,8	13,4	0,88(0,79–0,97)	0,008
Смерть	11,6	10,5	0,88(0,79–0,99)	0,03
Рецидив ИМ	4,6	3,8	0,81(0,67–0,97)	0,03
* Смертельные, внутричерепные; тампонада сердца, клинически значимые (со снижением гемоглобина > 5 г/дл и переливанием одной дозы крови на каждый 1 г/дл падения гемоглобина).				
** Переливание как минимум двух единиц крови; снижение уровня гемоглобина > 3 г/дл, внутричерепные, смертельные, забрюшинные, внутриглазные кровотечения или кровотечения, требующие операции.				

паринукс должен был вводиться вплоть до восьмых суток или более ранней выписки. Схема дозирования препаратов представлена в табл. 5.

Тромболитическая терапия (в основном с использованием не фибрин-специфичных тромболитиков) была выполнена у 45% больных, первичное ЧКВ у 31%, не получили реперфузионного лечения 24%. В оставшееся время госпитализации и после выписки ЧКВ проводили редко — у 5 и 3% больных соответственно.

НФГ до рандомизации вводился в 14% случаев. При этом в исследование не включались больные, получившие НФГ в дозе, превышающей 5000 ЕД.

Результаты сопоставления групп фондапаринукса и контроля представлены в табл. 6. В целом при использовании фондапаринукса риск суммы случаев смерти и рецидива ИМ в первые 9 сут был достоверно ниже на 17%, что соответствовало предотвращению 15 событий на каждую 1000 пролеченных. Это различие сохранялось на протяжении ближайших месяцев, причем достоверно уменьшалась как смертность, так и частота рецидивов ИМ. При этом выраженность положительного влияния фондапаринукса на сумму случаев смерти и рецидивов ИМ в ближайшие 30 сут не различалась в случаях введения НФГ до рандомизации и начала использования антикоагулянтов только после включения в исследование, что свидетельствует о безопасности перехода с НФГ на фондапаринукс при соблюдении соответствующих предосторожностей (см. табл. 3).

Частота крупных и внутричерепных кровотечений при длительном использовании фондапаринукса не увеличилась. Напротив, у больных, получавших фондапаринукс, реже отмечали тампонаду сердца (0,5% против 0,8% в группе контроля соответственно; $P = 0,02$).

Сопоставление эффективности длительного введения фондапаринукса с плацебо и 24—48-часовой внутривенной инфузией НФГ показало, что положительное влияние фондапаринукса на сумму случаев смерти и рецидивов ИМ в ближайшие 30 сут было заметным преимущественно при сравнении с плацебо. При этом риск смерти или рецидива ИМ достоверно уменьшался как в первые 3 сут после начала лечения (снижение ожидаемого риска — ОР — на 20% с предотвращением 13 случаев смерти или ИМ на каждую 1000 пролеченных больных), так и с 4-х по 9-е сутки (снижение ОР на 32% с предотвращением еще 14 случаев смерти или ИМ на каждую 1000 пролеченных больных). При этом частота крупных кровотечений в группе фондапаринукса существенно не отличалась от плацебо. При сопоставлении фондапаринукса с краткосрочной инфузией НФГ в период введения препаратов их эффективность заметно не различалась, и дополнительную пользу приносило только продление использования фондапаринукса.

Вместе с тем с практической точки зрения важно знать, каких эффектов можно ожидать при исполь-

зовании фондапаринукса при различных подходах к реперфузионному лечению ОКСпСТ. Эту информацию можно получить при анализе подгрупп в исследовании OASIS-6.

Тромболитическая терапия. У больных, получавших тромболитическую терапию, фондапаринукс по эффективности достоверно превосходил группу контроля, причем это преимущество проявлялось рано и сохранялось весь период 6-месячного наблюдения: снижение ОР суммы случаев смерти и ИМ к 9-м суткам составляло 23% ($P = 0,003$), через 30 сут — 21% ($P = 0,003$), через 6 мес — 16% ($P = 0,01$) [18]. Результат не зависел от времени начала лечения после появления симптомов заболевания. При этом частота крупных кровотечений при применении фондапаринукса оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля (ОР 0,62 при 95% границах доверительного интервала 0,40—0,94).

При более детальном анализе оказалось, что эти закономерности относятся только к случаям применения не фибрин-специфичных фибринолитиков (в основном стрептокиназы, значительно реже урокиназы), которые получали большинство больных и при использовании которых фондапаринукс преимущественно (в 96,4% случаев) сопоставлялся с плацебо.

Фибрин-специфичные фибринолитики использовали редко (алтеплаза у 214 больных, ретеплаза — у 259, тенектеплаза — у 380 больных) и при сопоставлении преимущественно с 24—48-часовой инфузией НФГ (применялась в 97,7% случаев) применение фондапаринукса не уменьшало сумму случаев смерти и ИМ, хотя тенденция к его преимуществу по безопасности сохранялась.

Тем не менее, поскольку данный результат получен при анализе подгрупп и статистически значимых различий по эффективности и безопасности между фондапаринуксом и контролем при применении разных типов фибринолитиков не было, не исключено, что фондапаринукс способен принести определенную пользу и при использовании фибрин-специфичных фибринолитиков.

Отсутствие реперфузионного лечения. При анализе подгруппы больных, не получавших реперфузионного лечения в крупном контролируемом исследовании OASIS-6, подкожные инъекции фондапаринукса до восьмых суток или более ранней выписки обеспечивали снижение суммы смерти и рецидивов ИМ. Снижение ОР этих событий было заметным уже к 3-м суткам и составляло 23%, сохранялось через 30 сут — 20% ($P = 0,003$), через 6 мес — 19% ($P < 0,05$) без существенного роста частоты крупных кровотечений [19]. В итоге показатель, характеризующий совокупный клинический эффект лечения с учетом основных показателей эффективности и безопасности — ОР суммы случаев смерти, ИМ и крупных кровотечений в ближайшие 30 сут — достоверно уменьшился на 19%.

Положительный эффект применения фондапаринукса отмечен при сравнении как с плацебо, так и с краткосрочной (24—48-часовой) инфузией НФГ, вне зависимости от использования клопидогрела и сроков начала лечения после появления симптомов заболевания.

Первичное ЧКВ. В отличие от двух представленных выше подгрупп при выполнении первичного ЧКВ в группе фондапаринукса по сравнению с группой НФГ имелась тенденция к увеличению суммы случаев смерти и ИМ. При этом было достоверно больше случаев тромбоза катетера, а также всех серьезных осложнений ЧКВ в совокупности (тромбоз сосуда или катетера, феномен «по-reflow», диссекция или перфорация коронарной артерии). Дальнейший анализ показал, что эти различия отсутствовали в случаях, когда в дополнение к фондапаринуксу врачи вводили НФГ.

ЧКВ в более поздние сроки заболевания. В случаях, когда на фоне продолжающегося использования фондапаринукса выполняли ЧКВ (231 человек), протокол исследования OASIS-6 предусматривал внутривенное болюсное введение стандартных доз НФГ, как это принято в ангиографической лаборатории. В итоге частота осложнений процедуры в группе фондапаринукса и контроля существенно не различалась, случаев тромбоза катетера отмечено не было.

Таким образом, очевидно, что длительное введение фондапаринукса при ОКСпСТ положительно влияет на исходы заболевания и при надлежащем отборе больных достаточно безопасно. Вместе с тем убедительные свидетельства пользы подобного подхода получены только при тромболитической терапии с использованием стрептокиназы, а также отказе от использования реперфузионного лечения. Полученные данные также свидетельствуют о возможности безопасно выполнять ЧКВ на фоне начатого лечения фондапаринуксом при условии, что во время процедуры будут введены стандартные дозы НФГ.

Клинические рекомендации (см. табл. 1). В рекомендациях Европейского кардиологического общества применение фондапаринукса предусмотрено при тромболитической терапии стрептокиназой и он указан в качестве предпочтительного антикоагулянта при отсутствии реперфузионного лечения [3]. При этом первую дозу препарата рекомендуется вводить внутривенно, и лечение должно продолжаться во время пребывания пациента в стационаре (вплоть до восьмидесяти суток) или до реваскуляризации миокарда. При первичном ЧКВ использовать фондапаринукс не рекомендуется.

В рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца фондапаринукс с введением первой дозы внутривенно перечислен как один из возможных антикоагулянтов при проведении тромболитической терапии (вне зависимости от выбранного фибринолитика) [4]. Подчеркнуто, что

фондапаринукс не должен быть применен в качестве единственного антикоагулянта при первичном ЧКВ, а при выполнении ЧКВ после тромболитической терапии на фоне начатого лечения фондапаринуксом необходимо дополнительно вводить антикоагулянт с антитромбиновой активностью. Длительность введения фондапаринукса — во время госпитализации, вплоть до восьмидесяти суток или вплоть до реваскуляризации в эти сроки заболевания. Характерно, что в обновленной версии рекомендаций Американских Коллегии Кардиологов и Ассоциации сердца подходит к лечению больных с ОКСпСТ, не получавших реперфузионного лечения, не рассматриваются.

Практические аспекты применения фондапаринукса при ОКС

Удобство применения. При ОКС фондапаринукс используют в дозе, не зависящей от массы тела и других особенностей конкретного больного. Препарат вводят один раз в сутки подкожно (при ОКСпСТ первую дозу рекомендуют ввести внутривенно, хотя результаты исследования OASIS-6 указывают на возможность начала лечения с подкожной инъекции для случаев использования стрептокиназы или отказа от реперфузионного лечения у больных, не имеющих других показаний к применению антикоагулянтов). При этом нет необходимости контроля над состоянием свертывающей системы крови.

Возможность тромбоцитопении. Суждения о возможности возникновения иммунной тромбоцитопении в ответ на введение фондапаринукса противоречивы. В настоящее время описаны единичные подобные осложнения на фоне использования этого лекарственного средства, при которых его роль как причинного фактора представляется сомнительной [20, 21]. Тем не менее, по крайней мере, согласно инструкции, одобренной Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарствам (FDA), при использовании фондапаринукса рекомендовано мониторировать содержание тромбоцитов и предписано отменить препарат в случае, когда их концентрация в крови станет менее $100\ 000$ в 1 мм^3 [22]. В инструкциях к фондапаринуксу, одобренных Европейским медицинским агентством и регулирующими инстанциями в Российской Федерации, такого требования не содержится [23].

С другой стороны, вероятность перекрестного реагирования фондапаринукса с антителами к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4 представляется крайне низкой. При этом возможность применения фондапаринукса не исключают у больных с острым тромбозом, нормальной функцией почек и иммунной тромбоцитопенией, вызванной гепарином, в анамнезе (но не в настоящее время) [20]. Есть также сообщения об успешном применении фондапаринукса для лечения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином [24].

Кровотечения. Согласно накопленным фактам изученная доза фондапаринукса безопаснее изученных и рекомендуемых к применению при ОКСбпСТ доз эноксапарина. Результат анализа подгрупп в исследовании OASIS-6 указывает, что частота крупных кровотечений на фондапаринуксе, по-видимому, существенно не отличается от плацебо. Последнее заставляет задуматься о роли фондапаринукса (и целесообразности поиска возможностей срочного устранения его эффекта) в случаях, когда во время применения препарата в дозе, изученной при ОКС, возникают серьезные кровотечения и нет оснований опасаться чрезмерного накопления препарата в крови (в частности, у больных с нормальной функцией почек). Очевидно, что помимо антикоагулянта существуют и другие причины геморрагических осложнений у больных с ОКС (использование антиагрегантов, инвазивные вмешательства и др.).

Вместе с тем следует учитывать, что больных с очень высоким риском кровотечений в клинические исследования фондапаринукса не включали и, соответственно, его безопасность у этого контингента больных не изучена. В связи с этим из осторожности и исходя из здравого смысла в таких ситуациях разумно предпочесть антикоагулянт с более коротким действием, которое при необходимости можно быстро устранить, — НФГ в виде внутривенной инфузии.

Как и при использовании любого антикоагулянта, необходимо иметь информацию об исходном уровне гемоглобина и гематокрита, регулярно оценивать эти показатели в ходе лечения и активно искать признаки кровотечения. Кроме того, гемоглобин и гематокрит следует срочно определить при любом необъяснимом ухудшении состояния больного, которое в том числе может быть обусловлено еще не распознанным кровотечением. Тем не менее, если результаты анализов доступны не сразу и нет оснований подозревать продолжающееся клинически значимое кровотечение, откладывать начало использования фондапаринукса при ОКС не стоит.

Функция почек. Решение об использовании фондапаринукса предполагает знание функции почек, поскольку препарат противопоказан при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин. При этом первую дозу можно ввести, не дожидаясь определения клиренса креатинина, поскольку даже при тяжелой почечной недостаточности существенного накопления препарата в крови после его однократного введения не ожидается. Если в дальнейшем окажется, что фондапаринукс противопоказан, следует перейти на внутривенную инфузию НФГ. Очевидно, функцию почек разумно контролировать и во время лечения фондапаринуксом, особенно в случаях, когда из-за изменения состояния больного возможно ее существенное снижение.

Смена антикоагулянта в процессе лечения. Согласно накопленным фактам, предварительное

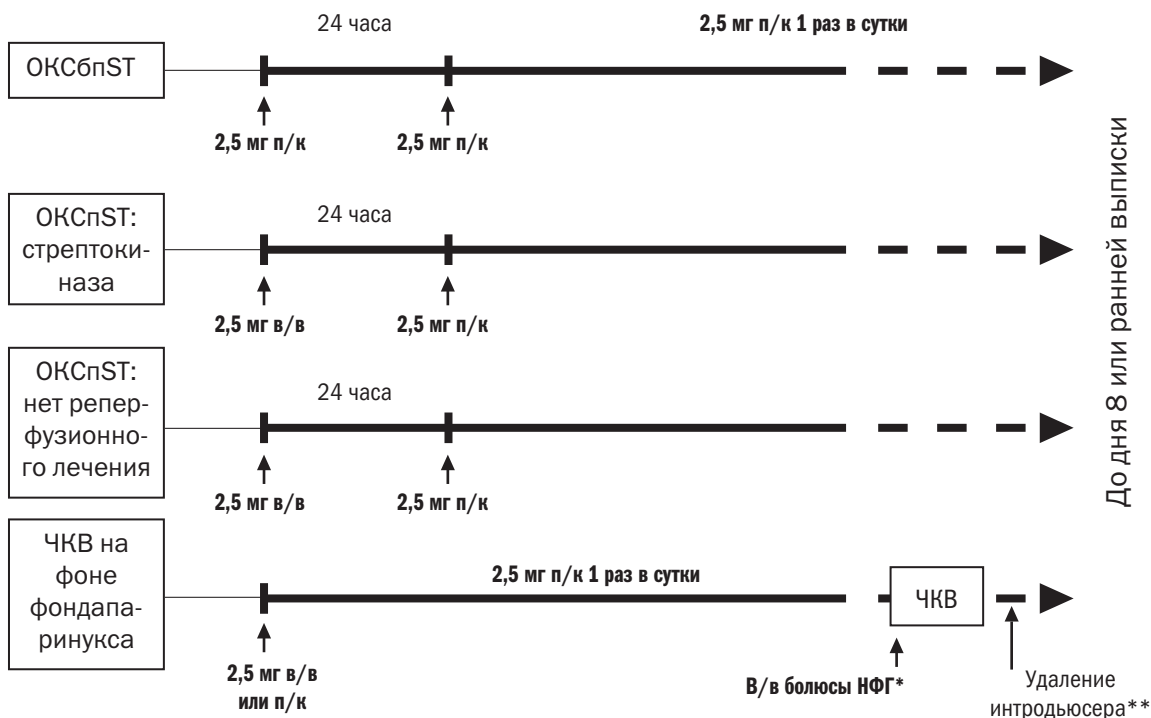
введение НФГ не сказывается на эффективности и безопасности фондапаринукса в дозе, используемой при ОКС, а добавление высоких доз НФГ во время ЧКВ не приводит к увеличению частоты крупных кровотечений. Все это указывает на безопасность перехода с НФГ на фондапаринукс и наоборот в раннем лечении ОКС. Очевидно, что данная особенность является существенным преимуществом в случае, когда на догоспитальном этапе больным часто вводят НФГ (наиболее распространены внутривенные болюсы по 4000—5000 ЕД). Наилучшее время начала использования фондапаринукса после внутривенного введения не ясно. С учетом периода «полужизни» НФГ рекомендуется интервал 2—3 ч; с другой стороны, в связи с безопасностью сочетания фондапаринукса даже с более высокими дозами НФГ нет препятствий к началу применения этого антикоагулянта при первой возможности (например, сразу при поступлении в стационар).

Алгоритмы использования фондапаринукса при ОКС представлены на рис. 1.

Применение фондапаринукса при ОКСбпСТ. При ОКСбпСТ лечение парентеральным антикоагулянтом рекомендуют начинать достаточно быстро, в идеале — при первом контакте с медицинским работником или сразу после госпитализации. Вместе с тем в это время подходы к лечению конкретного больного часто еще не определены. Так, решение о необходимости и срочности проведения коронарной ангиографии принимается позже в зависимости от выявленной степени риска неблагоприятного течения заболевания, на уточнение которого дается от 6 до 12 ч. В свою очередь, оценить необходимость и приемлемый способ реваascularизации миокарда можно только по результатам коронарной ангиографии. Соответственно, выбранный антикоагулянт должен быть приемлем при любом из возможных сценариев дальнейшего ведения больного. Фондапаринукс этим требованиям соответствует. В качестве единственного исключения можно рассматривать случаи, когда в первые сутки планируется проведение коронарного шунтирования и разумно с самого начала лечения выбрать более управляемую внутривенную инфузию НФГ под контролем АЧТВ.

В клинических исследованиях фондапаринукс предписывалось вводить вплоть до восьмых суток или более ранней выписки из стационара. Последнее возможно при неосложненном течении заболевания, достаточно низком риске неблагоприятных исходов, а также после успешного ЧКВ. Вместе с тем в Российской Федерации больные могут достаточно долго находиться в стационаре вне зависимости от степени риска. В этих условиях у стабильных больных с невысоким риском неблагоприятного течения заболевания можно, по-видимому, обсуждать сокращение сроков использования фондапаринукса, поскольку в других системах медицинской помощи они были бы рано выписаны. Тем не менее в любом случае необ-

Рисунок 1. Алгоритмы применения фондапаринукса при ОКС



* Первый болюс 60 ЕД/кг при применении блокаторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов или 85 ЕД/кг без блокаторов ГП IIb/IIIa. Далее контроль активированного времени свертывания крови и при необходимости дополнительные болюсы.

** При бедренном доступе с использованием устройства закрытия или лучевом доступе — немедленно, при бедренном доступе без устройства закрытия — как минимум через 6 ч после последней п/к инъекции фондапаринукса.

ходимо учитывать, что минимальная длительность применения антикоагулянтов при неинвазивном лечении ОКСбпST, изученная в клинических исследованиях, составляет 48 часов.

Применение фондапаринукса при OKCпST. При тромболитической терапии достаточная доказательная база у фондапаринукса существует только для случаев использования стрептокиназы. При этом существенное достоинство фондапаринукса — ожидаемая низкая частота крупных кровотечений, по-видимому, у больных не слишком высокого риска плацебо.

Фондапаринукс — единственный доступный в Российской Федерации антикоагулянт со свидетельствами пользы при отсутствии реперфузионного лечения у больных с OKCпST, в том числе при его добавлении к сочетанию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. И хотя эти данные были получены при анализе подгрупп в исследовании OASIS-6, эффективность фондапаринукса соответствовала результатам исследования в целом, а частота крупных кровотечений была достаточно низкой и существенно не отличалась от плацебо.

Поскольку в целом при сопоставлении с плацебо положительный эффект фондапаринукса со временем увеличивался, разумно не сокращать сроки применения фондапаринукса и стремиться к его использованию на протяжении ближайших 8 сут.

Применение фондапаринукса при ЧКВ. Очевидно, что фондапаринукс не обеспечивает надлежащую защиту как минимум от возникновения тромбоза катетера при ЧКВ даже в случаях, когда его вводят внутривенно непосредственно перед процедурой. Соответственно, в данной ситуации фондапаринукс не может заменить другие антикоагулянты. С другой стороны, накопленные факты свидетельствуют, что надлежащую защиту от тромботических осложнений во время ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, обеспечивает болюсное введение НФГ. При этом частота клинически значимых кровотечений не увеличивается. Иначе говоря, при выполнении ЧКВ можно пренебречь сохраняющимся антикоагулянтным эффектом фондапаринукса и использовать НФГ так, как это принято (и рекомендуется) у больных, до процедуры каких-либо антикоагулянтов не получав-

ших (внутривенные болюсы с целью поддерживать определенные значения АВС крови с промыванием венозных линий и артериальных катетеров 0,9% раствором хлорида натрия). Таким образом, с практической точки зрения при выполнении ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, затруднений не ожидается, поскольку процедура будет выполняться на фоне внутривенного введения НФГ, методика которого ничем не отличается от обычной (привычной для оператора).

Судя по всему, данная закономерность распространяется и на первичное ЧКВ у больных с ОКСПТ. Характерно, что в клинических рекомендациях Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца фондапаринукс не рекомендуется использовать при первичном ЧКВ в качестве единственного антикоагулянта [4]. Иначе говоря, при планируемом первичном ЧКВ специально вводить фондапаринукс не следует. Тем не менее, если препарат по каким-либо причинам уже применяют, это не является поводом отказываться от вмешательства, которое следует выполнять под защитой внутривенного введения болюсов НФГ.

Целесообразность продления использования фондапаринукса после ЧКВ не ясна, однако с учетом достаточной безопасности изученной дозы препарата представляется, что особых препятствий для этого нет. В настоящее время после успешного ЧКВ антикоагулянты рекомендуют отменить [1—4]. До какой степени может быть полезен фондапаринукс при тромботических осложнениях ЧКВ, неизвестно, однако с учетом приведенных выше данных в этой ситуации разумно предпочесть другой антикоагулянт (НФГ, эноксапарин или бивалирудин).

Фондапаринукс и операция коронарного шунтирования. Применение фондапаринукса не является препятствием для операции коронарного шунтирования, срочность которой зависит от тяжести состояния больного. Оправданность возобновления фондапаринукса после операции коронарного шунтирования не ясна, однако, по предварительным данным, после удаления дренажей из грудной полости фондапаринукс может быть как минимум безопасной альтернативой длительному подкожному введению низких доз НФГ (5000 ЕД 2 раза в сутки) [25]. В случаях, когда в ближайшее время от начала лечения планируется операция коронарного шунтирования, при выборе антикоагулянта разумно предпочесть внутривенную инфузию НФГ.

Заключение

Целесообразность парентерального введения фондапаринукса установлена при начале лечения ОКСПТ вне зависимости от подхода к ведению больного, а также при тромболитической терапии с использованием стрептокиназы и отсутствии реперфузионного лечения при ОКСПТ.

Среди достоинств фондапаринукса — низкая частота кровотечений; фиксированная доза, не зависящая от массы тела; подкожное введение один раз в сутки; отсутствие свидетельств о нежелательности предварительного или одновременного введения НФГ, а также крайне низкая и сомнительная вероятность спровоцировать иммунную тромбоцитопению. Все изложенное делает это лекарственное средство наиболее удобным парентеральным антикоагулянтом с практической точки зрения.

Вместе с тем при планируемой в ближайшее время операции коронарного шунтирования, при решении использовать антикоагулянты у больного с очень высоким риском крупного кровотечения или особо неблагоприятными возможными последствиями такого кровотечения, а также при наличии тяжелой почечной недостаточности разумно предпочесть внутривенную инфузию НФГ. Последний имеет меньшую продолжительность действия, которое можно контролировать и при необходимости — легко устранить.

Сведения об авторе

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

Явелов Игорь Семенович, д. м. н., ведущий научный сотрудник

yavelov@yahoo.com

Литература

1. *The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32:2999–3054.*
2. *2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2014; doi:10.1161/CIR.000000000000134.*
3. *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012; 33:2569–2619.*
4. *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. JACC 2013; 61:485–510.*
5. *The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and*

- enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
6. FUTURA/OASIS-8 Trial Group. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010; 304:1339–1349.
7. Mehta S, Granger CB, Eikelboom JW et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Results from the OASIS-5 trial. *JACC* 2007; 50:1742–1751.
8. Mehta S.R. Clinical benefit and practical use of fondaparinux in the invasive management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2008; 10(Spl X):X14–X21.
9. Fox KAA, Bassand J-P, Mehta SR et al. On behalf of the OASIS-5 investigators. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 147:304–310.
10. Joyner CD, Peters RJG, Afzal R et al. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: Outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J* 2009; 157:502–588.
11. Anderson JAM, Hirsh J, Yusuf S et al. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the organization to assess strategies in acute ischemic syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010; 8:243–249.
12. Antman EM, Cohen M, Radley D et al. For the TIMI-11B (Thrombolysis In Myocardial Infarction) and ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100:1602–1608.
13. Antman EM, Cohen M, McCabe S et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin for preventing clinical events at 1-year follow-up TIMI 11B and ESSENCE. *Eur Heart J* 2002; 23:308–314.
14. Antman EM, Cohen M, Bernink P et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835–842.
15. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28:2077–2086.
16. Waksman R, Bertrand O, Driesman M et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome initially treated with fondaparinux: Results from an international, multicenter, randomized pilot study (SWITCH III). *J Interven Cardiol* 2012; 26:107–113.
17. The OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295:1519–1530.
18. Peters RJG, Joyner C, Bassand J-P et al. For the OASIS-6 investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008; 29:324–331.
19. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R et al. For the OASIS-6 Investigators. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehm578.
20. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK et al. Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (spl):e495S–e530S.
21. Burch M, Cooper B. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012; 25:13–15.
22. Arixtra (fondaparinux sodium). Prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021345s0321bl.pdf
23. Arixtra. Product information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000403/WC500027746.pdf
24. Papadopoulos S, Flynn JD, Lewis DA. Fondaparinux as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2007; 27:921–926.
25. Sun J CJ, Teoh KHT, Sheth T et al. Randomized trial of fondaparinux versus heparin to prevent graft failure after coronary artery bypass grafting: the Fonda CABG study. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32:378–385.

Спонтанная диссекция коронарных артерий на фоне комбинированной противоопухолевой терапии цисплатином и капецитабином

А. Н. Рожков, С. И. Селюцкий, М. Ю. Гиляров

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Резюме. Спонтанную диссекцию коронарных артерий следует расценивать как частный случай острого коронарного синдрома, который может проявляться клинической картиной внезапной сердечной смерти или кардиогенного шока. Чаще всего это заболевание наблюдают у молодых пациентов, у которых отсутствуют какие-либо факторы риска возникновения патологических изменений в коронарных артериях, в основном — у женщин во время

беременности или в раннем послеродовом периоде. Выявлено несколько патофизиологических механизмов развития спонтанной диссекции коронарных артерий, среди них — кардиотоксическое воздействие препаратов, применяемых при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: спонтанная диссекция коронарной артерии, капецитабин, карбоплатин. (Неотложная кардиология 2014; №2: 28–34)

Spontaneous dissection of coronary arteries in patients receiving combined antitumor therapy with cisplatin and capecitabine

A. N. Rozhkov, S. I. Selyutskii, M. Yu. Gilyarov

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Abstract. Spontaneous dissection of coronary arteries should be considered as a case of acute coronary syndrome that can manifest as an acute cardiac death or cardiogenic shock. This condition is most often observed in young patients without risk factors for pathologic changes in coronary arteries, mostly in pregnant or early postpartum women. Several pathophysiological mechanisms

of spontaneous dissection of coronary arteries have been identified, including cardiotoxicity of drugs used in the treatment of oncological diseases..

Keywords: spontaneous dissection of coronary arteries, capecitabine, carboplatin. (Emergency Cardiology 2014; 2: 28–34)

Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) — редкое заболевание, приводящее к развитию острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти. В США частота возникновения СДКА 0,26 на 100 000 населения в год (0,33 — среди женщин и 0,17 — среди мужчин). Впервые это заболевание в 1931 г. было описано Н. Pretty у 42-летней женщины [1, 2].

Спонтанную диссекцию коронарных артерий определяют как диссекцию коронарной артерии (КА) при отсутствии диссекции аорты или таких факторов риска, как коронарная ангиография или ангиопластика. Поскольку это заболевание является крайне редким, в его патофизиологии, профилактике, лечении и прогнозе остается много нерешенных вопросов.

СДКА следует заподозрить у молодых пациентов при клинической картине острого коронарного синдрома, в первую очередь — у практически здоровых женщин 30—40 лет, характерная загрудинная боль у которых не исчезала после приема нитроглицерина [3]. Высокий риск развития СДКА у беременных в период с 9 нед беременности до 4 мес после родоразрешения [1, 4—6]. Вместе с тем выявлены случаи, не «вписывающиеся» в классическую картину эпидемиологии СДКА; приводим клиническое наблюдение.

Мужчина 68 лет поступил в клинику в первые 6 ч после появления жалоб на давящую жгучую боль за грудиной с иррадиацией в оба плеча. Диагноз при поступлении — нестабильная стенокардия.

Из анамнеза известно, что в январе 2011 г. у пациента была диагностирована низко-, умереннодифференцированная аденокарцинома толстой кишки. После оперативного вмешательства получил четыре курса полихимиотерапии (оксалиплатин, капецитабин; точные дозы неизвестны). В июне 2012 г. был госпитализирован по поводу рецидива колоректального рака. Было проведено удаление опухолевого конгломерата с селезенкой, петлей тощей кишки и участком диафрагмы, после чего больной получил 4 курса химиотерапии (карбоплатин по 300 мг, капецитабин 4,5 г/сутки в течение 14 дней после введения карбоплатина). Последний курс был начат 05 и закончен 20 ноября 2013 г.

Через три дня после окончания курса возникла давящая, жгучая боль за грудиной, которая длилась около получаса и прошла самостоятельно. Спустя 9 ч вновь возникла давящая боль за грудиной с иррадиацией в оба плеча. После назначения 80 мг эноксапарина, 500 мг ацетилсалициловой кислоты (аспирин) и многократного приема нитратов было отмечено лишь некоторое уменьшение болевого синдрома. Больной госпитализирован с подозрением на развитие ОКС.

Пациент алкоголем не злоупотребляет, в течение последних двух лет не курит; ранее курил примерно по пачке в день в течение 44 лет. Аллергологический

анамнез не отягощен. Наследственный анамнез без особенностей.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Температура тела — 36,6°C. В легких хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в 1 мин; SpO₂ на воздухе — 95%. Пульс ритмичный, его частота — 60 уд. в 1 мин. АД — 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный.

В анализах крови: аспарагиновая трансаминаза 78 ед/л; креатинин — 1,36 мг/дл; билирубин общий — 29,5, прямой — 10,8 мкмоль/л; МВ-изоформа креатинфосфокиназы — 36 ед/л. Уровень тропонина Т — 1,3 нг/мл (норма — менее 0,05 нг/мл).

Эхокардиография: незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка, умеренно выраженная дилатация левого предсердия. Клапанный аппарат без патологических изменений. Признаков систолической и диастолической дисфункции не выявлено, зон асинергии нет.

На электрокардиограмме (рис. 1) патологических изменений нет.

Коронароангиография: спиралевидная диссекция и 70% стеноз среднего сегмента передней межжелудочковой артерии без признаков атеросклеротического поражения. Атеросклеротические изменения в других участках коронарного русла отсутствуют. Оценка коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) — 2 (рис. 2).

Была проведена баллонная ангиопластика с имплантацией стента «Multi-link 8» 3,5 x 23 мм. При контрольной ангиографии кровотоков по передней межжелудочковой артерии по шкале TIMI — 3. Признаков резидуального стеноза и диссекции интимы нет (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко, выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут) и бисопролола 5 мг/сут.

Этиология СДКА остается неизвестной. Как правило, при ангиографии каких-либо изменений за пределами участка артерии, на котором произошла диссекция, не выявляют [6]. В отличие от диссекции аорты, СДКА чаще всего происходит в дистальной трети меди или в адвентиции [3, 7, 8]. Обычно диссекция имеет спиральную форму, поверхность просвета — гладкая. Зачастую СДКА при ангиографии обнаружить сложно, так как выраженный ток крови через ложный просвет отсутствует.

А. Maehara и соавт. (2002) выделяют два типа СДКА:

- с разрывом интимы и меди сосуда; этот тип можно выявить при ангиографии;
- кровоизлияние в среднюю оболочку сосуда без разрыва интимы.

Разрывы интимы встречаются крайне редко, в отличие от второго типа СДКА, который сходен с кро-

Рисунок 1. Электрокардиограмма больного, 68 лет, при поступлении

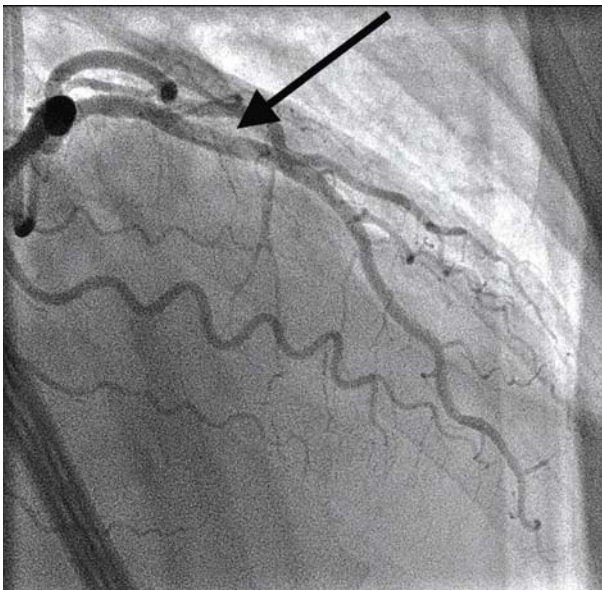
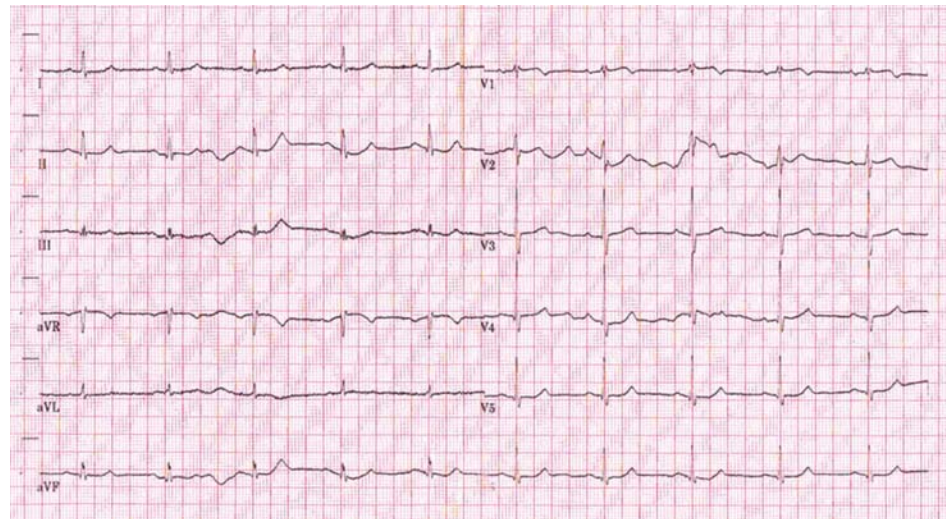
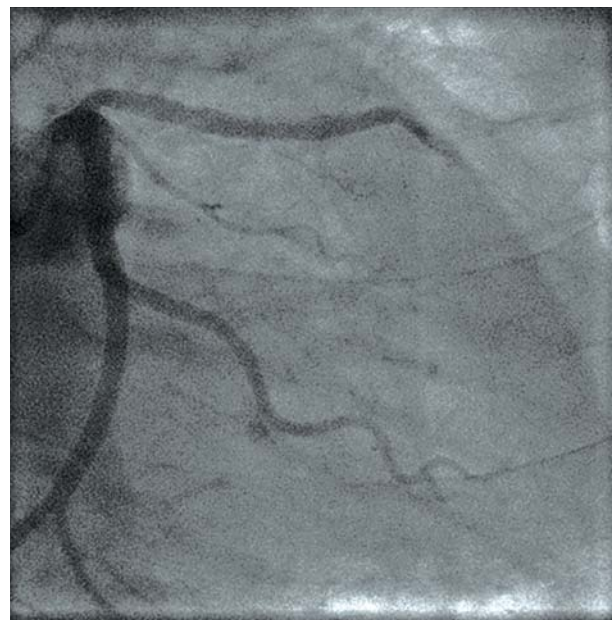


Рисунок 2. Коронароангиограмма больного, 68 лет, до установки стента; стрелка указывает на диссекцию передней межжелудочковой артерии

Рисунок 3. Коронароангиограмма больного, 68 лет, после имплантации стента в переднюю межжелудочковую артерию



воизлиянием в стенку аорты [9, 10]. Увеличение этой гематомы приводит к расслоению адвентиции и дистальных слоев меди и в результате — к сдавлению истинного просвета, что может быть причиной развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [1].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) выявило, что у большинства пациентов диссекция происходит в меди, а в ложном просвете расположена гематома. СДКА может быть и следствием разрыва *vasa vasorum* [11, 12]. Разрывы интимы, которые соединяют истинный и ложный просветы, встречаются крайне редко [9].

СДКА, вызванная применением препаратов платины

Противоопухолевое действие цисплатина основано на алкилировании ДНК опухолевых клеток. Препараты платины накапливаются в митохондриях и могут увеличивать продукцию активных форм кислорода путем снижения активности антиоксидантов [13—15]. Недавние исследования выявили, что химиотерапия, основанная на применении цисплатина, вызывает окислительный стресс, снижая активность антиоксидантов и их концентрацию в плазме, что приводит к развитию кардиотоксических эффектов на ранних стадиях лечения [16, 17]. Одним из побочных действий цисплатина является образование свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс [16, 18]. Считается, что эти процессы связаны со снижением уровня глутамата в тканях, который является важнейшим тканевым окислительно-восстановительным буфером. Соответственно, снижение содержания глутамата приводит к изменению окислительно-восстановительного равновесия [17, 18]. Глутатион является также наиболее распространенным тиолом в клетках млекопитающих, а тиолы, как известно, способны нейтрализовать свободные радикалы. Тем не менее эти побочные эффекты цисплатина чаще всего выявляют после длительной терапии или при применении больших доз.

К побочным эффектам применения цисплатина относится и значительное повышение уровня нитритов в плазме непосредственно после введения препарата [16]. Нитриты влияют на концентрацию оксида азота (NO), который принимает участие во многих физиологических и патологических процессах [16, 19]. В настоящее время роль NO в кардиотоксическом эффекте цисплатина неизвестна. В присутствии супероксида оксид азота образует пероксинитрит, который намного активнее супероксида и NO. Пероксинитрит участвует в инициации апоптоза, в том числе кардиомиоцитов и клеток стенки КА [19, 20]. Широко известно, что пероксинитрит может нарушать физиологические процессы в клетке путем инициации перекисного окисления липидов, а также инактивации ферментов и ионных каналов путем

окисления метиониновых, цистеиновых, триптофановых и тирозиновых остатков и нитрирования двух последних из них [16, 21]. Одним из механизмов возникновения СДКА на фоне применения препаратов платины может быть вызываемый ими вазоспазм. В доступной литературе мы обнаружили лишь одно упоминание о возможной связи применения цисплатина и развития СДКА [22].

СДКА, вызванная применением капецитабина

Капецитабин — пероральный цитостатик, производное фторпиримидинкарбамата, активирующийся в ткани опухоли и оказывающий на нее селективное цитотоксическое действие. *In vitro* капецитабин не обладает цитотоксическим эффектом, *in vivo* — превращается в 5-флюороурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ происходит преимущественно в ткани опухоли под действием опухолевого ангиогенного фактора — тимидинфосфорилазы, что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма.

Одним из важнейших побочных эффектов капецитабина является кардиотоксичность (7,6% случаев) [23]. 5-ФУ вызывает обширный спектр реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, например аритмии, в том числе и с развитием сердечно-легочной недостаточности. Особенно велик риск у пациентов с уже имеющимися заболеваниями и патологическими состояниями сердечно-сосудистой системы [24].

Описаны случаи инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и остановки сердца, связанные с применением капецитабина [25, 26]. Токсичность 5-ФУ коррелирует с дозой препарата: так, при болюсном его введении риск возникновения осложнений ниже [24, 27].

Механизмы развития кардиотоксических эффектов недостаточно изучены; наиболее убедительная теория предполагает развитие ишемии как причины вышеописанных осложнений. Ишемия может возникнуть из-за прямого токсического воздействия NO-синтазы или протеинкиназы С на эндотелий КА, что приводит к вазоспазму [28]. А выраженный вазоспазм, в свою очередь, может спровоцировать расслоение стенки КА как напрямую, так и опосредованно из-за разрыва *vasa vasorum* и возникновения кровоизлияния.

В исследовании на кроликах после введения 50 мг/кг 5-ФУ развивался обширный геморрагический инфаркт миокарда из-за спазма проксимальных участков КА, а при введении 15 мг/кг возникла гипертрофия левого желудочка с фокусами некрозов, а также истончение КА и апоптоз эндотелиальных клеток дистальных их участков [29]. Очевидно, что последние, как и спазм проксимальных участков КА, могут являться непосредственными причинами воз-

никновения СДКА. В литературе описаны единичные случаи СДКА, которые можно связать с терапией 5-ФУ [30, 31].

Диагностика СДКА

СДКА может проявляться стабильной или нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, кардиогенным шоком, внезапной сердечной смертью, аритмиями, тампонадой сердца [4, 32—34]. Диагноз в 69—75% случаев устанавливают посмертно [35—37].

Расслоение интимы или накопление контраста вне просвета сосуда подтверждают диагноз, тем не менее необходимо исключить и возможность возникновения диссекции при введении катетера в КА [7]. Как уже было упомянуто ранее, разрыв интимы при СДКА наблюдают редко, а кровоизлияние в медию сосуда без разрыва его интимы сложно распознать на коронарографии, так как в большинстве случаев изображение будет напоминать извитость просвета сосуда, характерную для атеросклеротического его поражения [6, 9].

Хорошим подспорьем для дифференцирования СДКА от атеросклероза может служить ВСУЗИ, при котором спиралевидная СДКА выглядит как светящаяся область, содержащая кровь и опоясывающая внутренние слои сосудистой стенки [9].

В ряде случаев при чреспищеводной эхокардиографии можно обнаружить диссекцию левой КА и проксимального участка левой передней нисходящей ее ветви. Эта методика может быть использована для визуализации гематомы в стенке левой КА; кроме того, она позволяет оценить как анатомические, так и гемодинамические признаки диссекции [38, 39].

Прогноз

По различным данным, смертность при СДКА варьирует в широких пределах — от 48 до 82% случаев [4, 6, 33, 40]. Внезапную сердечную смерть как осложнение СДКА отмечают в 28—63% случаев; существует мнение, что это осложнение связано с диссекцией левой КА [4, 6, 7]. Повторные диссекции могут возникнуть в течение нескольких месяцев после первичной (у 50% пациентов — в течение первых 2 мес) и привести к усугублению ишемических явлений [1, 5].

Прогноз для пациентов, которые пересекли двухмесячный «порог», благоприятный. Выживаемость в течение 25—30 мес составляет 80%; этот показатель у мужчин выше, чем у женщин (93% против 74%) [1, 29, 37].

Прогноз более благоприятен при разрыве интимы сосуда, так как через него возможен выход крови из возникшей гематомы в системный кровоток [6].

Лечение

Существуют различные методы и схемы лечения. В первую очередь необходимо выявить и исключить провоцирующий фактор СДКА. При применении препаратов, метаболитом которых является 5-ФУ, целесообразно применять блокаторы кальциевых каналов для профилактики коронарного спазма, так как они снижают риск возникновения СДКА.

Консервативная терапия включает применение препаратов аспирина, клопидогрела, бета-блокаторов у пациентов со стабильной бессимптомной формой ограниченной диссекции. При этом возможно полное исчезновение ангиографической картины поражения [41].

Применение нитроглицерина может снять спазм КА [6]. Также считается, что применение антиагрегантов уменьшает риск возникновения тромбов в ложном просвете и тем самым предохраняет истинный просвет от компрессии [41, 42]. Такой же эффект наблюдают при применении гепарина и его низкомолекулярных аналогов [41, 43]. Спонтанное излечение возможно в том случае, когда просвет сосуда сохранен [33, 44, 45]. Тромболитики могут увеличивать истинный просвет путем лизиса тромба, расположенного в ложном просвете [36, 46]. Тем не менее целесообразность применения тромболитиков сомнительна, так как чаще всего причиной СДКА является кровоизлияние, а не тромбообразование [47—49].

Р. Т. Koller и соавт. (1998) применили кортикостероиды и циклофосфамид при мультифокальном неоперабельном случае СДКА. Спустя 2 мес ангиографические признаки исчезли. Пациента наблюдали 30 мес, какой-либо симптоматики СДКА выявлено не было [6].

Тем не менее большинство специалистов не рекомендуют применять консервативное лечение, и, как правило, методом выбора является стентирование или аортокоронарное шунтирование.

Стентирование является «золотым стандартом» в лечении СДКА. В литературе описаны случаи стентирования как при моно-, так и при мультифокальной диссекции, с хорошими долгосрочными результатами [7, 50, 51]. Стент необходимо установить по всей длине диссекции — от здорового участка до здорового участка. В некоторых случаях имплантация стента провоцировала дальнейшее развитие диссекции и кровоизлияния [26].

Аортокоронарное шунтирование рекомендуется при поражении ствола левой КА (альтернатива стентированию), при множественной диссекции или при сохранении острой симптоматики у пациентов, получающих консервативное лечение [43]. Создание анастомоза сопряжено с определенными трудностями, связанными со сложностью обнаружения истинного просвета; кроме того, реальные размеры диссекции могут превышать выявленные при ангиографии.

Выбор инвазивного вмешательства у каждого пациента зависит от клинической картины, размера диссекции, количества и сечения пораженных сосудов [7].

В заключение следует отметить, что СДКА — крайне сложное, полиэтиологичное заболевание. Вместе с тем можно с уверенностью утверждать, что некоторые компоненты противоопухолевой терапии являются, по меньшей мере, существенными факторами риска развития СДКА. В большей мере это относится к препаратам, в процессе метаболизма которых образуется 5-ФУ (капецитабин). Было проведено множество исследований влияния этих фармакологических средств на сердечно-сосудистую систему, и все они отмечают важную роль 5-ФУ в развитии вазоспазма — существенного фактора риска развития СДКА.

Сведения об авторах

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

Гиляров Михаил Юрьевич, д. м. н., доцент кафедры профилактики и неотложной кардиологии Института профессионального образования

gilarov@gmail.com

Рожков А. Н., студент VI курса

Селюцкий С. А., студент VI курса

Литература

1. Kaminen R, Sadhu A, Alpert JS. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature. *Cardiology in Review*. 2002; 10: 279–284.
2. Pretty H. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42. *Brit Med J* 1931; 1: 667.
3. Bonnachi M, Pifti E, Giunti G et al. Emergency management of spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43:189–193.
4. Kearney P, Singh H, Hutter J. Spontaneous coronary artery dissection: a report of three cases and review of the literature. *Postgrad Med J* 1993; 69: 940–945.
5. Madu EC, Kosinski DJ, Wilson WR et al. Two-vessel coronary artery dissection in the peripartum period. Case report and literature review. *Angiology* 1994; 45: 809–816.
6. Koller PT, Cliffe CM, Ridley DJ. Immunosuppressive therapy for peripartum-type spontaneous coronary artery dissection: Case report and review. *Clin Cardiol* 1998; 21: 40–46.
7. Almeda FQ, Barkatullah S, Kavinsky CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Clin Cardiol* 2004; 27: 377–380.
8. Robinowitz M, Virmani R, McAllister HA. Spontaneous coronary artery dissection and eosinophilic inflammation: A cause and effect relationship? *Amer J Med* 1982; 72: 923–928.
9. Maehara A, Mintz GS, Castagna MT et al. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Amer J Cardiol* 2002; 89: 466–468.
10. Yamada T, Tada S, Harada J. Aortic dissection without intimal rupture: diagnosis with MR imaging and CT. *Radiology* 1988; 168: 347–352.
11. Velusamy M, Fisherkeller M, Keenan ME et al. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman precipitated by retching. *J Invas Cardiol* 2002; 14: 198–201.
12. Nalbandian RM, Chason JL. Intramural dissecting hematomas in normal or otherwise unremarkable coronary arteries. *Amer J Clin Pathol* 1965; 43: 348–356.
13. Chirino Y. et al. Peroxynitrite decomposition catalyst ameliorates renal damage and protein nitration in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *BMC: Pharmacology* 2004; 4: 20.
14. Santos NA et al. Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats. *Chemo-Biological Interactions*; 2007; 170: 177–186.
15. Chirino YJ, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp and Toxicol Pathol* 2009; 61: 223–242.
16. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 187: 64–67.
17. Nakhaee A, Bokaeian M, Noori S, Mahboob T. Antioxidant effect of carnosine pretreatment on cisplatin-induced renal oxidative stress in rats. *Indian J of Clin Biochem* 2010; 25: 86–91.
18. Hu ML. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods in Enzymology* 1994; 233: 380–385.
19. Crohns M, Liippo K, Erhola M et al. Concurrent decline of several antioxidants and markers of oxidative stress during combination chemotherapy for small cell lung cancer. *Clin Biochem* 2009; 42: 1236–1245.
20. Wang XL, Liu HR, Tao L et al. Role of iNOS-derived reactive nitrogen species and resultant nitrative stress in leukocytes-induced cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia/reperfusion. *Apoptosis* 2007; 12: 1209–1217.
21. Chirino Y et al. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp and Toxicol Pathol* 2009; 61: 223–242.
22. Ghosh N, Chou C-M, Korley V et al. An unusual case of chronic coronary artery dissection: Did cisplatin play a role? *Canad J Cardiol* 2008; 24: 795–797.

23. Schober C, Papaageorgiou E, Harstrick A et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer* 1993; 72: 2242.
24. Meydan N, Kundak I, Yavuzsen T et al: Cardiotoxicity of de Gramont's Regimen: Incidence, clinical characteristics and long-term follow-up. *Jap J Clin Oncol* 2005; 35: 265–270.
25. Ensley JF, Patel B, Kloner R et al. The clinical syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Invest New Drugs* 1989; 7: 101–109.
26. Millward MJ, Ganju V, Buck M. Cardiac arrest – a manifestation of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Aust NZ J Med* 1988; 18: 693–695.
27. Gamelin E, Gamelin L, Larra F et al. Acute cardiotoxicity of 5-fluorouracil: pharmacokinetic correlation. *Bull Cancer* 1991; 78: 1147–1153.
28. Alter P, Herzum M, Soufi M et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2006; 4: 1–5.
29. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B et al. Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 305–309.
30. Abbott JD, Curtis JP, Murad K et al. Spontaneous coronary artery dissection in a woman receiving 5-fluorouracil – a case report. *Angiology* 2003; 54: 721–724.
31. Giacoppo D, Capodanno D, Dangas G et al. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014; 175: 8–20.
32. Basso C, Morgagni GL, Thiene G. Spontaneous coronary artery dissection: a neglected cause of acute myocardial ischaemia and sudden death. *Heart* 1996; 75: 451–454.
33. Badmanaban B, McCarty D, Mole DJ et al. Spontaneous coronary artery dissection presenting as cardiac tamponade. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1324–1326.
34. Kay IP, Wilkins GT, Williams MJ. Spontaneous coronary artery dissection presenting as unstable angina. *J Invas Cardiol* 1998; 10: 274–276.
35. Da Gama MN, Lemos-Neto PA, Ramirez JAF et al. Spontaneous healing of primary dissection of the coronary artery. *J Invas Cardiol* 1999; 11: 21–24.
36. Jorgensen MB, Aharonian V, Mansukhani P, Maher PR. Spontaneous coronary artery dissection: A cluster of cases with this rare finding. *Amer Heart J* 1994; 127: 1382–1387.
37. DeMaio SJ, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Amer J Cardiol* 1989; 64: 471–474.
38. Sherrid MV, Mieres J, Mogtader A et al. Onset during exercise of spontaneous coronary artery dissection and sudden death. Occurrence in a trained athlete: Case report and review of prior cases. *Chest* 1995; 108: 284–287.
39. Jakob M, Ritter M, Rickli H, Jenni R. Transesophageal color Doppler detection of coronary artery dissection. *Lancet* 1994; 343: 1574–1575.
40. Longheval G, Badot V, Cosyns B, Najjoullah S. Spontaneous coronary artery dissection: favourable outcome illustrated by angiographic data. *Clin Cardiol* 1999; 22: 374–375.
41. Choi JW, Davidson CJ. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a long-distance runner successfully treated with oral antiplatelet therapy: A case report and review of the literature. *J Invas Cardiol* 2002; 14: 675–678.
42. Cheung S, Mithani V, Watson RM. Healing of spontaneous coronary dissection in the context of glycoprotein IIB/IIIA inhibitor therapy: a case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 51: 95–100.
43. Sarmiento-Leite R, Machado PRM, Garcia SL. Spontaneous coronary artery dissection. Stent it or wait for healing. *Heart* 2003; 89: 164.
44. Ciraulo DA, Chesen RB. Coronary arterial dissection. *Chest* 1978; 73: 677–679.
45. Van der Bel-Khan J. Recurrent primary coronary artery dissecting aneurysm (hematoma). *Amer J Clin Pathol* 1982; 78: 394–398.
46. Behnam R, Tillinghast S. Thrombolytic therapy in spontaneous coronary artery dissection. *Clin Cardiol* 1991; 14: 611–614.
47. Wells AL. Dissecting aneurysm of coronary artery in the puerperium. *J Pathol* 1960; 79: 404–405.
48. Palamino SJ. Dissecting intramural hematoma of left coronary artery in the puerperium. *Amer J Clin Pathol* 1969; 51: 119–125.
49. Sage MD, Koelmeyer TD, Smeeton WM. Fatal postpartum coronary artery dissection. A light and electron microscope study. *Amer J Forensic Med Pathol* 1986; 7: 107–111.
50. Hong MK, Satler LF, Mintz GS et al. Treatment of spontaneous coronary artery dissection with intracoronary stenting. *Amer Heart J* 1996; 132: 200–202.
51. Togni M, Amann FW, Follath F. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a pregnant woman treated successfully with stent implantation. *Amer J Med* 1999; 107: 407–408.

Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 2)

Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии

Список сокращений и условных обозначений

АБ – атеросклеротическая бляшка	ИВЛ – искусственная вентиляция легких
АВ – атриовентрикулярная	ИВР – искусственный водитель ритма
АВС – активированное время свертывания крови	ИМ – инфаркт миокарда
АГ – артериальная гипертония	ИМпST – инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST ЭКГ
АД – артериальное давление	ИМТ – индекс массы тела
АлАТ – аланинаминотрансфераза	КА – коронарные артерии
АсАТ – аспаратаминотрансфераза	КАГ – коронарная ангиография
АСК – ацетилсалициловая кислота	КТ – компьютерная томография
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	КФК – креатинфосфокиназа
БРИТ – блок реанимации и интенсивной терапии	КШ – коронарное шунтирование
БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты	ЛА – легочная артерия
в/в – внутривенно	ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ВГН – верхняя граница нормы	ЛЖ – левый желудочек
в/м – внутримышечно	ЛКА – левая коронарная артерия
ВСС – внезапная сердечная смерть	ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ГП IIb/IIIa-рецепторы – гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa	ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы
ЖТ – желудочковая тахикардия	МЖП – межжелудочковая перегородка
ЖЭ – желудочковые экстрасистолы	МНО – международное нормализованное отношение
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	МРТ – магнитно-резонансная томография
ИБС – ишемическая (коронарная) болезнь сердца	МС – метаболический синдром
	МТ – масса тела
	неQ-ИМ – ИМ без зубца Q на ЭКГ

НЖТ – наджелудочковая тахикардия	ХСН – хроническая СН
НМГ – низкомолекулярный гепарин	ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства: лечебные вмешательства на коронарных артериях, осуществляемые с помощью вводимого чрескожно катетера (обычно выполняется транслюминальная баллонная ангиопластика, чаще с имплантацией стентов – стентирование). Синоним: транслюминальная баллонная ангиопластика
НФГ – нефракционированный гепарин	
ОИМ – острый ИМ	
ОКС – острый коронарный синдром	
ОКСбпST – ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ	ЭИТ – электроимпульсная терапия
ОКСпST – ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ	ЭКГ – электрокардиография (-грамма, -ческий, -ая, -ое)
ПЖ – правый желудочек	ЭКС – электрокардиостимулятор
п/к – подкожно	ЭС – электрическая стимуляция (сердца)
ПНПГ – правая ножка пучка Гиса	ЭФИ – внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ПЭТ – позитронная эмиссионная томография	ЭхоКГ – эхокардиография
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	BiPAP – bi-level positive pressure support (двухуровневая поддержка с положительным давлением)
РФ – Российская Федерация	CPAP – continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
САД – систолическое АД	Hb – гемоглобин
СД – сахарный диабет	HbA _{1c} – гликозилированный гемоглобин
СМП – скорая медицинская помощь	Ht – гематокрит
СН – сердечная недостаточность	MDRD – модификация диеты при заболеваниях почек
СОЭ – скорость оседания эритроцитов	MET – metabolic equivalent (метаболический эквивалент, величина потребления кислорода)
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
ст. – степень	Q-ИМ – ИМ с зубцом Q на ЭКГ
ТГ – триглицериды	
ТЛТ – тромболитическая (фибринолитическая) терапия	
ТП – трепетание предсердий	
ТФН – толерантность к физической нагрузке	
ТЭ – тромбоз эмболия	
ТЭЛА – ТЭ легочной артерии	
УЗИ – ультразвуковое исследование	
ФВ – фракция выброса ЛЖ	
ФЖ – фибрилляция желудочков	
ФК – функциональный класс	
ФН – физическая нагрузка	
ФП – фибрилляция предсердий	
ФР – факторы риска	
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца	
ХС – холестерин	
ХС ЛНП – холестерин ЛНП	

8.7. Ингибиторы РААС

ИАПФ широко применяются как в остром периоде ИМпST, так и после выписки из стационара. Кроме профилактики ремоделирования ЛЖ, они множеством других эффектов уменьшают летальность. ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, со сниженной сократительной способностью ЛЖ (ФВ ≤ 40%), с симптомами СН, СД. Положительное влияние на смертность отмечается с ранних сроков ИМ и увеличивается при их использовании в дальнейшем.

ИАПФ следует применять с первых суток заболевания. Учитывая, что у многих больных ИМпST в первые часы гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с минимальных доз. Для наиболее часто используемого в ранние сроки ИМ каптоприла начальная доза составляет 6,25 мг. Если в этой дозе отсутствует нежелательное снижение АД (САД менее 100 мм рт. ст. для нормотоников), через 2 ч доза может быть удвоена и затем доведена до оптимальной, не вызывающей вы-

раженного снижения САД. ИАПФ оказывают положительный эффект на фоне любой сопутствующей терапии, в том числе АСК. Общий принцип лечения — постепенно увеличивать дозу до рекомендуемой (целевой), которая, по данным клинических исследований, обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно, до максимально переносимой (Приложение 12). Самое частое осложнение при использовании иАПФ — артериальная гипотония. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить гиповолемию, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если это не помогает или нежелательно — снизить дозу ИАПФ. При САД менее 100 мм рт. ст. ИАПФ следует временно отменить, а после восстановления АД возобновить прием, уменьшив дозу. В процессе лечения ИАПФ необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у больных со сниженной функцией почек.

Противопоказания к использованию ИАПФ: САД менее 100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан). Опыт использования блокаторов рецепторов ангиотензина II при ИМпСТ значительно меньше, чем ИАПФ. По имеющимся данным, при ИМпСТ, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ ≤ 40%) и/или СН, эффект валсартана сравним с эффектом иАПФ. Начальная доза валсартана составляет 20 мг/сут; при хорошей переносимости ее постепенно увеличивают вплоть до 160 мг 2 раза в сутки. Ни монотерапия блокаторами рецепторов ангиотензина II, ни их комбинация с ИАПФ не имеет видимых преимуществ перед монотерапией ИАПФ, поэтому применение блокаторов рецепторов ангиотензина II ограничивается случаями, когда у больных ИМпСТ со сниженной сократительной функцией ЛЖ или АГ наблюдается непереносимость ИАПФ.

Антагонисты альдостерона. Применение эплеренона в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, включавшей β-адреноблокаторы и ИАПФ, показано больным с ФВ ≤ 40% в сочетании с признаками СН или СД. В большинстве случаев титрование дозы можно начать на 3—14-е сутки заболевания при условии, что уровень креатинина в крови у мужчин составлял менее 2,5 мг/дл (220 мкмоль/л) или менее 2 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин, а уровень калия в крови — менее 5 ммоль/л. Альтернативой эплеренону может быть спиронолактон.

8.8. Профилактика ФЖ

Надежных предвестников, позволяющих прогнозировать ФЖ, нет. Вместе с тем, учитывая высокую вероятность ее развития в первые часы заболевания, желательно применять универсальный метод

профилактики хотя бы в начальном периоде ИМ. Широко распространенная ранее тактика профилактического введения лидокаина практически всем больным с диагнозом ИМ не оправдала себя: несмотря на уменьшение количества случаев первичной ФЖ, общая летальность не снизилась, а возросла за счет побочных эффектов препарата.

Снижению частоты первичной ФЖ способствует раннее применение β-адреноблокаторов. Целесообразно также поддерживать концентрацию калия в крови в диапазоне 4 ± 0,5 ммоль/л, магния — более 1 ммоль/л. Нарушение содержания электролитов в крови, в частности снижение концентрации калия, при ИМпСТ наблюдается настолько часто, что в/в инфузия препаратов калия необходима практически всем больным в начальном периоде заболевания. Тем не менее начинать введение препаратов калия рекомендуется после уточнения содержания электролитов в крови.

8.9. «Метаболическая» терапия и контроль за уровнем глюкозы в крови

Введение «поляризующих смесей», содержащих глюкозу, калий и инсулин, не оправдало себя, как и применение антиоксидантов.

Предпочтительный подход к контролю за уровнем глюкозы в крови у больных с СД и/или гипергликемией при ИМпСТ не установлен. В настоящее время в ранние сроки ИМпСТ рекомендуется поддерживать концентрацию глюкозы в крови на уровне не более 11 ммоль/л (200 мг/дл), для чего в некоторых случаях может потребоваться в/в инфузия инсулина. При этом важно избежать гипогликемии (уровень глюкозы в крови менее 5 ммоль/л, или менее 90 мг/дл). В последующем нужно индивидуализировать лечение, подбирая сочетание инсулина, его аналогов и гипогликемизирующих препаратов для приема внутрь, обеспечивающее наилучший контроль за уровнем глюкозы в крови. У больных с тяжелой СН (III—IV ФК по классификации NYHA) не следует использовать производные тиазолидиндиона, способные вызвать задержку жидкости, устойчивую к диуретикам.

При наличии гипергликемии в ранние сроки ИМпСТ у больных без диагностированного ранее СД следует определить уровень глюкозы в крови натощак, уровень гликозилированного HbA_{1c}, а при их сомнительном результате выполнить тест на толерантность к глюкозе не позднее чем через 4 сут после госпитализации.

8.10. Соли магния

Применение солей магния у больных без снижения его содержания в крови и пароксизмов пируэтной ЖТ не оправдано.

8.11. Блокаторы кальциевых каналов

Широкое применение блокаторов кальциевых каналов при ИМпСТ скорее ухудшает исходы заболевания и поэтому не рекомендуется. Тем не менее при ИМпСТ верапамил или дилтиазем можно использовать для устранения ишемии миокарда (приступов стенокардии), а также для контроля за частотой желудочковых сокращений при ФП или ТП в случаях, когда β -адреноблокаторы недостаточно эффективны или противопоказаны (например, при очевидном бронхоспазме). Верапамил или дилтиазем могут использоваться только в отсутствие симптомов СН, существенного нарушения сократительной функции ЛЖ, нарушений синоатриальной и АВ проводимости и брадиаритмий. Если контролировать стенокардию или АГ другими средствами не удастся, в дополнение к β -адреноблокаторам можно применять длительно действующие производные дигидропиридина.

8.12. Статины

Убедительных свидетельств в пользу широкого применения статинов в первые 24—48 ч от начала лечения нет. Однако для повышения приверженности к лечению статины в высоких дозах (в частности, аторвастатин в дозе 80 мг 1 раз в сутки) рекомендуются назначать в ранние сроки госпитализации всем больным, не имеющим противопоказаний.

Кровь для определения липидного профиля натощак надо взять как можно быстрее после поступления в стационар, поскольку в более поздние сроки заболевания содержание ХС в крови снижается и не отражает его истинного значения в период стабильного течения ИБС.

8.13. Физическая активность

В первые сутки ИМ больные должны соблюдать постельный режим для уменьшения потребности миокарда в кислороде. Вместе с тем постельный режим после стабилизации состояния (ликвидации ангинозного приступа, острой СН и опасных для жизни нарушений ритма сердца) не исключает свободных поворотов в кровати и использования для дефекации прикроватного стульчака. Продление постельного режима при стабильном состоянии на срок более 24 ч не рекомендуется.

8.14. Диета

В первые сутки заболевания аппетит, как правило, снижен. В это время нет никаких оснований его стимулировать, так как высока вероятность вмешательства, которые лучше переносить натощак.

В раннем периоде ИМпСТ — фактически, в период пребывания в БРИТ — вряд ли имеют смысл строгое ограничение животных жиров и прочие рекомендации, которые дают больным ИБС на более поздних этапах. Количество и характер пищи не должны провоцировать такие нежелательные последствия, как вздутие живота, отрыжка и т. д. Опасность кофе и чая, по-видимому, преувеличена. Во всяком случае, нет основания отказывать в 2—3 чашках напитка в день тому, кто к этому привык и чувствует себя без кофе или чая дискомфортно. При признаках застойной СН количество потребляемой жидкости и поваренной соли следует ограничить (с учетом жидкости, получаемой парентерально). При составлении рекомендаций по диете следует принимать во внимание сопутствующие заболевания (например, СД).

8.15. Регуляция физиологических отправлений

Мочеиспускание и особенно дефекация в начальном периоде ИМпСТ — один из самых неприятных и даже мучительных моментов для больного как физически, так и эмоционально. Кроме того, напряжение, вызванное дефекацией, особенно в положении лежа, опасно из-за активизации блуждающего нерва (фактически это проба Вальсальвы). Поэтому, как только состояние больного стабилизируется, уже в первые сутки заболевания следует разрешить пользоваться прикроватным стульчаком (с помощью персонала). Как правило, в первые сутки после ангинозного приступа не следует стимулировать дефекацию. В дальнейшем для ее облегчения широко используются мягкие слабительные; при необходимости прибегают к небольшим по объему (до 50—100 мл) клизмам.

9. Восстановление коронарного кровотока

9.1. Общая концепция

Непосредственной причиной развития ИМпСТ является окклюзия КА, как правило, тромботического происхождения, снабжающей соответствующую область поражения миокарда¹. Поэтому в основе лечения этих больных лежит восстановление коронарного кровотока — коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводят к ограничению размеров очага повреждения и, в конце концов, к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все больные ИМпСТ должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

¹ Значительно реже в основе развития ИМпСТ лежат другие механизмы, например тромбоз стента.

9.2. Значение фактора времени

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро, и уже через 4—6 ч от появления первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Поэтому реперфузионную терапию следует проводить как можно раньше. Восстановление коронарного кровотока достоверно улучшает прогноз только в том случае, если оно проводится в первые 12 ч от появления первых симптомов болезни (за исключением особых случаев, описанных ниже). Для достижения оптимальных результатов реперфузионную терапию следует проводить в первые 2 ч. Восстановление коронарного кровотока в течение первого часа после начала приступа в ряде случаев предотвращает развитие ИМ или сводит к минимуму размеры очага некроза (ИМ без образования патологических зубцов Q на ЭКГ).

Эффективность любого метода реперфузионной терапии (ТЛТ или ЧКВ) напрямую зависит от времени, прошедшего с начала ангинозного приступа до начала лечения. Опыт применения реперфузионной терапии позволил выработать следующие нормы вы по времени: нужно стремиться к тому, чтобы ТЛТ начиналась не позднее чем через 30 мин после первого контакта больного ИМпСТ с медицинским персоналом, а ЧКВ осуществлялось в пределах ближайших 90 мин. В среднем первичное ЧКВ предпочтительнее ТЛТ, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ проходит не более 120 мин, а в ранние сроки ИМпСТ (в первые 2 ч от начала симптомов) — не более 90 мин при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда (Приложение 7).

9.3. Показания к реперфузионному лечению

При определении показаний к реперфузионному лечению ОКспСТ учитывается время, прошедшее после появления первых симптомов, и наличие характерных изменений на ЭКГ.

Реперфузионное лечение показано в первые 12 ч после появления симптомов. Однако при клинических признаках сохраняющейся ишемии или опасных для жизни осложнений эти границы могут быть расширены до 24 ч. В эти сроки при ОКспСТ предпочтительно первичное ЧКВ. Не исключена также польза первичного ЧКВ у больных в стабильном состоянии через 12—24 ч от начала симптомов. Проведение ЧКВ в сроки позднее 24 ч от начала симптомов при стабильном состоянии и в отсутствие признаков сохраняющейся ишемии миокарда не рекомендуется.

ЭКГ-критерии начала реперфузионной терапии — стойкий подъем сегмента ST не менее 0,1 мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ (не менее 0,25 мВ у мужчин моложе 40 лет, не менее 0,2 мВ у мужчин старше 40 лет и не менее 0,15 мВ у женщин

в отведениях $V_2—V_3$) в отсутствие гипертрофии левого желудочка или (предположительно) остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса (особенно при конкордантных подъемах сегмента ST в отведениях с положительным комплексом QRS). При наличии депрессии сегмента ST не менее 0,05 мВ в отведениях $V_1—V_3$, особенно с положительными зубцами T, рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в отведениях $V_7—V_9$. Выявление подъема сегмента ST не менее 0,05 мВ (не менее 0,01 мВ у мужчин моложе 40 лет) служит основанием для реперфузионного лечения.

Сочетание депрессии сегмента ST $\geq 0,1$ мВ во многих отведениях с подъемами сегмента ST в отведениях aVR и/или V_1 , свидетельствует о многососудистом поражении или поражении ствола левой коронарной артерии. В этих случаях предпочтительна срочная КАГ для уточнения тактики лечения — ЧКВ или КШ (в зависимости, например, от анатомии коронарного русла, предшествующей антитромботической терапии и т. д.).

9.4. Показания и противопоказания к ТЛТ

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба. Оно обеспечивается введением препаратов, активирующих эндогенный фибринолиз. Сроки проведения ТЛТ и показания к ней обсуждаются выше в разделе 9.3. ТЛТ снижает госпитальную летальность при ИМпСТ. Лечение следует начинать на догоспитальном этапе в машине СМП — это позволяет сэкономить время и значительно повышает эффективность лечения.

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения известной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждения, новообразования или артериовенозные мальформации ЦНС;
- недавняя серьезная травма головы либо хирургическое вмешательство в области головы (в течение последних 3 нед);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);
- геморрагический диатез (кроме менструального кровотечения);
- расслоение аорты;
- пункция некомпонируемых сосудов (биопсия печени, спинномозговая пункция) в течение предыдущих 24 ч.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 мес;
- наличие плохо поддающейся лечению АГ (в момент госпитализации САД более 180 мм рт. ст. и/или ДАД более 110 мм рт. ст.);
- тяжелое заболевание печени;

- инфекционный эндокардит;
- травматичная или длительная (10 мин) сердечно-легочная реанимация;
 - для стрептокиназы — введение стрептокиназы, в том числе модифицированной, более 5 сут назад или аллергические реакции на нее;
 - беременность и первая неделя после родов;
 - обострение язвенной болезни;
 - прием антагонистов витамина К (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола, возраста больного, сопутствующего СД, АД (если САД < 180 мм рт. ст.), ЧСС и перенесенных ранее ИМ.

9.5. Тромболитические препараты и схемы лечения

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплазу) и его модификацию, тенектеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (пууролазу).

Стрептокиназа вводится в дозе 1 500 000 МЕ в/в в течение 30—60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев.

При использовании стрептокиназы, особенно недостаточно очищенных препаратов, может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция вплоть до шока. Стрептокиназа — чужеродный белок, ее введение вызывает выработку антител. Поэтому повторное ее использование в течение многих лет, начиная с 5-го дня после первого введения, может быть неэффективным и даже опасным. Стрептокиназа относится к так называемым фибрин-неспецифичным тромболитикам. Она приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в крови, чем фибрин-специфичные (обладающие сродством к фибрину тромба) тромболитики.

Преимущество рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и его производных, а также пууролазы заключается в отсутствии антигенных свойств, что позволяет повторно вводить препараты в любое время, как только в этом появляется необходимость, и в тропности к фибрину тромба, что повышает частоту восстановления коронарного кровотока при их использовании до 70%.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза) вводится в дозе 1 мг/кг (но не более 100 мг) в/в струйно с последующей инфузией. Предварительно препарат растворяют в 100—200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия. В/в струйно вводят 15 мг, затем — 0,75 мг/кг

(но не более 50 мг) в виде инфузии течение 30 мин и 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) в течение 60 мин (общая продолжительность инфузии — 1,5 ч).

Тенектеплаза выводится из организма медленнее, чем алтеплаза, что позволяет использовать однократное струйное введение, особенно удобное при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка зависит от МТ: 30 мг при МТ менее 60 кг, 35 мг при МТ 60—70 кг, 40 мг при МТ 70—80 кг; 45 мг при МТ 80—90 кг и 50 мг при МТ более 90 кг.

Пууролаза² вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100—200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия): 2 000 000 МЕ в/в струйно с последующей инфузией 6 000 000 МЕ в течение 30—60 мин.

9.6. Сопутствующая терапия

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМпСТ, дополнительное назначение АСК (нагрузочная доза 250 мг внутрь с последующим приемом в дозе 75—100 мг 1 раз в сутки) и клопидогрела (первая доза у больных не старше 75 лет — 300 мг внутрь, в остальных случаях — 75 мг внутрь; поддерживающая доза — 75 мг внутрь 1 раз в сутки) улучшает прогноз.

Тромболитические препараты должны сочетаться с парентеральным введением антикоагулянтов. При использовании стрептокиназы возможно применение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ, при введении алтеплазы или тенектеплазы — только эноксапарина или НФГ, а при лечении пууролазой — НФГ. Внутривенная инфузия НФГ осуществляется в течение 24—48 ч; у больных с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА инфузия может быть более длительной (Приложение 12).

9.7. Осложнения ТЛТ

Наиболее частое осложнение ТЛТ — кровотечения (большие и малые), а самое тяжелое — геморрагический инсульт, который наблюдается на фоне ТЛТ у 1,2% больных (в контрольной группе — у 0,8%). К ФР геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую МТ (менее 70 кг), САД более 180 мм рт. ст. Риск кровотечения возрастает, если одновременно присутствуют несколько вышеперечисленных факторов (от 1 до 4). Риск больших кровотечений (требующих переливания препаратов крови) составляет 4—13%. Он выше у лиц старше 75 лет, у женщин, при МТ менее 70 кг, а также на фоне передозировки антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений — места пункции сосудов, однако нередко развиваются и внутрен-

² Используется в Российской Федерации.

ние кровотечения (из желудочно-кишечного тракта, почек). Иногда кровь изливается забрюшинно, в паранефральную клетчатку и по ходу подвздошно-поясничной мышцы. Все эти факторы должны учитываться при решении вопроса о проведении ТЛТ у больных с относительными противопоказаниями. При прочих равных условиях чем больше относительных противопоказаний к проведению ТЛТ, тем выше вероятность кровотечений и тем больше оснований для восстановления коронарного кровотока с помощью ЧКВ. Следует помнить, что появление неврологической симптоматики в первые 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, бывает следствием внутричерепного кровоизлияния, и поэтому применение антикоагулянтов, тромболитиков и антиагрегантов должно быть немедленно прекращено. Тактика обследования и лечения больного согласуется с неврологом. Необходимо стабилизировать состояние больного, в частности с помощью введения свежзамороженной плазмы, протаминсульфата, тромбоцитарной массы, криопреципитата. Такой же подход используют и при развитии кровотечений другой локализации.

Критерии тяжести кровотечений, предложенные группами TIMI и GUSTO, представлены в Приложении 10.

9.7.1. Тактика после проведения ТЛТ

Если в стационаре, где лежит больной с ИМпСТ, эндоваскулярные вмешательства не проводятся, его рекомендуется по возможности переводить в стационар, где есть условия для проведения таких вмешательств.

Если по косвенным признакам (снижение сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ через 60—90 мин после начала ТЛТ на 50% и более от исходного) после ТЛТ достигнута реперфузия и состояние больного стабильно, проводить КАГ для решения вопроса о необходимости ЧКВ рекомендуется через 3—24 ч (Приложение 7).

При симптомах повторной ишемии, тяжелой недостаточности кровообращения, шоке КАГ с целью уточнения дальнейшей тактики лечения, проводится безотлагательно.

В отсутствие признаков реперфузии в течение 60—90 мин после ТЛТ следует немедленно провести «спасительное» ЧКВ.

9.8. Диагностика и оценка восстановления перфузии миокарда

Кровоток по КА оценивают напрямую (с помощью КАГ) и косвенно. КАГ — наиболее точный метод оценки коронарного кровотока и степени его восстановления (оценка по критериям TIMI представлена в Приложении 11). Важное преимущество КАГ — возможность подробного исследования анатомии КА

и выработка оптимальной тактики последующего лечения. Очевидный недостаток — методическая сложность, опасность развития осложнений.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов — контроль за динамикой комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T. Более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 60, 90 и 180 мин от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST более чем на 50% от исходного уровня в отведении, где подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ с вероятностью 90% свидетельствует о восстановлении кровотока. При раннем наступлении полноценной реперфузии вольтаж зубцов R может остаться сохранным, нарушение локальной и общей сократимости ЛЖ минимальным, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда незначительным (так называемый абортный ИМ). Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии свидетельствует о спонтанном разрушении тромба и восстановлении коронарного кровотока. В этой ситуации ТЛТ нецелесообразна, показаны экстренные КАГ и ЧКВ. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМпСТ (реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда и др.) менее информативны. Динамика ЭКГ дает более точную, чем КАГ, информацию о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны и, в частности, позволяет судить о развитии феномена «no-reflow», при котором, несмотря на восстановление проходимости КА, микроциркуляция остается нарушенной.

9.9. Реперфузионный синдром и феномен «no-reflow»

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардальным артериям у некоторых больных перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается не полностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым реперфузионным повреждением миокарда. При реперфузионной терапии (ТЛТ и ЧКВ) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов, перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушения функции и морфологии эндотелия активируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспа-

ление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено с помощью сцинтиграфии с радиоактивными изотопами и некоторыми другими методами) и, соответственно, восстановлению функции миокарда. В англоязычной литературе этот феномен получил название «no-reflow» (феномен невосстановления кровотока). Вероятность развития осложнений, в первую очередь СН, а также прогноз для жизни у этих больных примерно такие же, как и у больных, у которых не происходит восстановления кровотока по магистральным коронарным сосудам. На ЭКГ феномен «no-reflow» проявляется отсутствием снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям Т1М1 2—3 степени) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда. Эффективные методы борьбы с реперфузионным повреждением миокарда и феноменом «no-reflow» не разработаны, но известно, что эти осложнения менее выражены при раннем восстановлении коронарного кровотока.

9.10. ЧКВ

ЧКВ — эффективный метод восстановления кровотока по окклюзированной КА при ИМпСТ. Если реперфузионная терапия начинается с него, ЧКВ называется первичным. Первичное ЧКВ при ИМпСТ имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Оно обеспечивает более частое (до 90—95%) и более полное, чем при ТЛТ, восстановление кровотока по окклюзированной КА. При ЧКВ существенно реже наблюдаются геморрагические осложнения. Наконец, ЧКВ может быть использовано во многих случаях, когда имеются противопоказания к ТЛТ. Как следствие, первичное ЧКВ в опытных руках (не менее 200 случаев ЧКВ в учреждении в год, из которых не менее 36 приходится на первичное ЧКВ, личный опыт — не менее 50 плановых и 11 первичных процедур ЧКВ в год) дает достоверно лучший результат, чем ТЛТ. Особенно очевидны преимущества первичного ЧКВ в случаях осложненного течения ИМпСТ (например, на фоне острой СН), а также в тех случаях, когда реперфузионная терапия начинается с существенной задержкой (позже чем через 3 ч от начала заболевания). Первичное ЧКВ — метод выбора в диагностически сомнительных случаях. Если больной, которому показано ЧКВ, доставлен в стационар, в котором это вмешательство не проводится, его следует срочно перевести в учреждение, где ЧКВ может быть осуществлено, при условии, что транспортировка не приведет к неприемлемой потере времени. Отсутствие хирургической поддержки не является абсолютным противопоказанием к первичному ЧКВ или настоящим показанием к переводу в стационар, где

такая поддержка есть. Существенный минус ЧКВ — методическая сложность, требующая дорогостоящего оборудования и бригады опытных операторов. Такое лечение невозможно на догоспитальном этапе.

Оптимальный результат достигается, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ (первого раздувания баллона или введения проводника в просвет окклюзированной КА) проходит не более 90 мин.

Понятно, что ТЛТ может быть начата существенно раньше, чем ЧКВ. Какова допустимая разница во времени, чтобы потенциальные преимущества ЧКВ были оправданы? Длительность этого «окна» точно не определена и зависит от многих факторов, начиная от сроков заболевания, возраста больного и заканчивая квалификацией дежурного персонала рентгенэндоваскулярной лаборатории. В среднем первичное ЧКВ рекомендуется предпочесть ТЛТ, если от первого контакта с медперсоналом до начала ЧКВ пройдет не более 120 мин, а в ранние сроки ИМпСТ (в первые 2 ч от начала симптомов) — не более 90 мин при условии, что под угрозой гибели находится большой объем жизнеспособного миокарда (Приложение 7).

Как и ТЛТ, первичное ЧКВ показано в первые 12 ч от начала заболевания. В ряде случаев при сохраняющейся ишемии миокарда, остром застое в малом круге кровообращения, шоке, электрической нестабильности оправдана и более поздняя попытка ЧКВ. Первичное ЧКВ у больных с тяжелыми осложнениями ИМпСТ (кардиогенный шок, отек легких, электрическая нестабильность) может быть более успешным, если проводится на фоне вспомогательного кровообращения (например, внутриаортальной баллонной контрпульсации). При первичном ЧКВ в большинстве случаев выполняют стентирование сосудов.

Некоторые технические аспекты. Предпочтение отдается стентам с антипролиферативным покрытием, особенно у больных с СД. При использовании современных стентов такого типа риск их тромбоза такой же, как и у «непокрытых» при условии двойной поддерживающей антитромбоцитарной терапии в последующие 12 мес.

В неосложненных случаях рекомендуется ограничиться вмешательством только на том сосуде, поражение которого обусловило развитие ИМ, даже если при КАГ обнаруживается многососудистое поражение, в том числе с подходящими для ЧКВ гемодинамически значимыми стенозами. Однако, если течение заболевания осложнилось шоком и обнаруживаются критические ($\geq 90\%$ диаметра) или иные, представляющие по мнению оператора непосредственную опасность, стенозы в других ветвях КА, многососудистое вмешательство оправдано. Оно необходимо и в тех случаях, когда после пластики КА, вызвавшей инфаркт, сохраняются очевидные признаки ишемии.

Первичное ЧКВ, как правило, происходит на фоне многокомпонентной антитромботической терапии. Поэтому вероятность геморрагических осложнений существенно больше, чем при плановом ЧКВ у больных с хронической ИБС. Поэтому доступ через лучевую артерию имеет преимущества перед стандартным доступом через бедренную артерию.

Мнения о целесообразности аспирации тромба при первичном ЧКВ неоднозначны и во многом остаются на усмотрение оператора. При прочих равных условиях преимущество на стороне ручных методов.

Применение вспомогательного кровообращения (в частности, контрпульсации) в неосложненных случаях малооправданно, но оно может оказаться полезным, если ЧКВ проводится на фоне осложнений (острая сердечная недостаточность, тяжелая ишемия миокарда) или в сложных случаях поражения общего ствола ЛКА.

Антитромботическая терапия при первичном ЧКВ. Первичное ЧКВ проводится на фоне двойной антиагрегантной терапии (АСК в сочетании с одним из блокаторов аденозиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов). Начальная доза АСК — 250 мг (препарат следует разжевать), поддерживающая — 75—100 мг 1 раз в сутки. Если больной не может принимать препарат внутрь, АСК можно ввести в/в.

Наилучшие результаты при первичном ЧКВ получены при использовании в качестве второго антиагреганта тикагрелора или прасугрела. Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая — 90 мг 2 раза в сутки) оказался более эффективным, чем клопидогрел, и практически столь же безопасным в отношении кровотечений. Важное преимущество тикагрелора — быстрое наступление антиагрегантного эффекта и отсутствие толерантности к препарату. Тикагрелор может вызывать преходящее ощущение одышки и малосимптомную брадикардию, которая обычно исчезает в течение недели. Эффективность тикагрелора (в частности, его влияние на смертность) в группе больных, обращавших внимание на одышку, связанную с его приемом, не отличалась от таковой у всех больных в целом. Тикагрелор не следует применять после перенесенного геморрагического инсульта и при значительном поражении печени.

Опыт использования прасугрела в России пока невелик. Его нагрузочная доза составляет 60 мг, поддерживающая — 10 мг 1 раз в сутки. В сравнительном исследовании прасугрела и клопидогрела при первичном ЧКВ у больных с ИМпСТ прасугрел оказался более эффективным и не приводил к увеличению риска серьезных кровотечений. Прасугрел противопоказан лицам с нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Его не рекомендуют применять у

лиц в возрасте 75 лет и старше, при малой МТ (менее 60 кг). Прасугрел применяют после предварительной КАГ (чтобы не помешать проведению КШ, если оно окажется необходимым!) и только при коронарном стентировании.

Если по каким-то причинам эти два препарата не используются, к АСК добавляют клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей дозе 75 мг 1 раз в сутки. В отсутствие высокого риска кровотечений в первые 7 сут после коронарного стентирования оправдано применение клопидогрела в дозе 150 мг/сут. При решении вопроса о назначении двойной антитромбоцитарной терапии, ее продолжительности и дозировке препаратов следует учитывать риск кровотечений (см. Приложение 11).

Роль блокаторов П₂Y₁₂/Ша-рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, монафрам³, эптифибатид) на фоне двойной антитромбоцитарной терапии снизилась. Однако эти препараты остаются востребованными при первичном ЧКВ в случае возникновения тромботических осложнений или высокого, по мнению оператора, риска их развития или когда нет уверенности, что к началу проведения ЧКВ удастся добиться нужного антиагрегантного действия с помощью препаратов для приема внутрь.

При ИМпСТ наиболее велик опыт применения абциксимаба в комбинации с АСК и НФГ. Если по каким-то причинам больному заранее не были назначены блокаторы аденозиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и к началу ЧКВ их действие не успевает проявиться, возникают дополнительные основания к применению абциксимаба, который вводится в дозе 0,25 мг/кг в/в струйно с немедленным началом инфузии со скоростью 0,125 мкг/кг/мин (максимум 10 мкг/мин). Введение следует начать за 10—60 мин до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 12 ч.

Сравнение результатов первичного ЧКВ при ИМпСТ под защитой трех групп антиагрегантов в сочетании с НФГ с результатами такого же лечения, но без абциксимаба не проводилось. Монафрам имеет тот же механизм действия, что и абциксимаб, но выводится медленнее и поэтому может вводиться однократно в дозе 0,25 мг/кг в/в струйно.

Сопутствующая антикоагулянтная терапия представлена НФГ, НМГ (эноксапарин) и бивалирудином. Если первичное ЧКВ проводится на фоне фондапаринукса, необходимо добавление НФГ в стандартной дозировке из-за повышенного риска тромбоза стента и подводящих коммуникаций.

НФГ используется в стандартной для ЧКВ дозировке (первое струйное введение в дозе 70—100 МЕ/кг или 50—60 МЕ/кг, если предполагается использование блокаторов ГП П₂Y₁₂/Ша тромбоцитов). Эноксапарин вводится в дозе 0,5 мг/кг в/в.

³ Используется в Российской Федерации.

Препарат выбора для антикоагулянтной поддержки ЧКВ — бивалирудин, в первую очередь за счет уменьшения риска кровотечений (по сравнению с комбинацией НФГ с блокатором ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Догоспитальное введение НФГ не является препятствием к использованию бивалирудина. Бивалирудин вводится в дозе 0,75 мг/кг в/в струйно с последующей инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч. Продолжительность инфузии в неосложненных случаях — до окончания ЧКВ. При снижении функции почек дозу следует уменьшить.

В отсутствие осложнений терапию антикоагулянтами рекомендуют прекращать сразу после окончания ЧКВ.

Попытки улучшить результаты ЧКВ у больных ИМпСТ с помощью предварительного введения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов или ТЛТ не оправдали себя.

9.11. Хирургическая реваскуляризация миокарда

Хирургическая реваскуляризация миокарда показана при невозможности провести первичное ЧКВ и ТЛТ и при наличии опытной хирургической бригады. Операция КШ обычно проводится и в случаях хирургического лечения «механических» осложнений ИМ. С расширением показаний к ЧКВ частота хирургической реваскуляризации при ИМпСТ снизилась до 3—5%.

Если состояние больного позволяет (например, СН не прогрессирует, а ишемию миокарда удаётся стабилизировать), предпочтительно отсрочить операцию КШ. Через 2—3 нед после ИМпСТ риск, связанный с КШ, примерно такой же, как и в более отдаленном периоде (через 3—6 мес). У больных ИМпСТ с удовлетворительной функцией ЛЖ при повторяющихся ишемических приступах операция КШ может быть выполнена в ближайшую неделю после ИМ с риском, не превышающим риска плановой операции.

К числу факторов, увеличивающих риск неблагоприятного исхода КШ, относится антитромботическая, особенно антиагрегантная терапия. Вместе с тем, если состояние больного остается нестабильным (рецидивирующая тяжелая ишемия, острая СН, угрожающие жизни желудочковые аритмии), не следует преувеличивать опасность кровотечений при терапии антиагрегантами и считать сам факт их использования абсолютным противопоказанием к операции КШ. Более того, АСК не целесообразно отменять не только перед неотложной, но и перед плановой операцией КШ. Если же такое решение было принято, прием АСК следует возобновить в ближайшие 24 ч после операции. Это существенно

снижает вероятность таких послеоперационных осложнений, как повторный ИМ, инсульт, почечная недостаточность, практически не увеличивая риск кровотечений.

Для снижения риска кровотечений клопидогрел и тикагрелор рекомендуют отменить за 5 сут до предполагаемой операции АКШ, а прасугрел — за 7 сут. В случаях, не терпящих отлагательства, эти сроки могут быть сокращены. В экстренных ситуациях для снижения вероятности геморрагических осложнений при проведении операции КШ на фоне сохраняющегося действия блокатора ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

Фибринолитические препараты существенно увеличивают опасность операционных и послеоперационных кровотечений; после их применения к оперативному лечению не следует прибегать раньше, чем восстановится содержание фибриногена крови (обычно через 24—48 ч).

Для снижения риска кровотечений введение НМГ желательно прекратить за 12—24 ч до операции КШ, фондапаринукса — за 24 ч. При необходимости в этот период следует использовать в/в инфузию НФГ.

10. Осложнения ИМ

10.1. Острая СН

СН — одно из наиболее частых осложнений ОИМ. Как правило, она возникает в результате снижения функциональной способности ЛЖ, обусловленного тяжелой ишемией и некрозом миокарда. Практически любой крупноочаговый ИМ приводит к нарушению функции ЛЖ. Однако клинические признаки снижения функции ЛЖ находят у 40—50% больных. Сердечная недостаточность может возникать или усугубляться при нарушениях ритма сердца или «механических» осложнениях ИМ (например, при разрыве межжелудочковой перегородки), сопутствующих заболеваниях. СН — важнейший независимый неблагоприятный прогностический фактор при ИМ как на госпитальном этапе, так и в отдаленном периоде.

Чаще всего имеет место острая СН. Если ИМ развивается на фоне ранее существовавшего заболевания сердца, можно наблюдать усугубление ХСН. У такого больного находят клинические признаки как острой СН, так и ХСН.

Различают 2 основные формы острой СН: застой крови в малом круге кровообращения (крайний его вариант — альвеолярный отек легких) и шок⁴. В наиболее тяжелых случаях присутствуют клинические признаки и отека легких, и шока.

⁴ Некоторые врачи в качестве самостоятельной формы острой СН при ИМ предлагают рассматривать обморок.

Простейшая и самая распространенная классификация сердечной недостаточности при ИМ (по Киллипу):

- класс I: клинические признаки сердечной недостаточности (в том числе хрипы в легких и III тон сердца) отсутствуют;
- класс II: влажные хрипы выслушиваются менее чем над 50% области легких, возможны тахикардия, III тон сердца;
- класс III: отек легких, влажные хрипы выслушиваются более чем над 50% области легких;
- класс IV: кардиогенный шок.

10.1.1. Шок

Шок — это острая форма СН, в основе которой лежит критическое уменьшение сердечного выброса, а важнейшими симптомами являются снижение АД (САД не более 90 мм рт. ст.) и резкое ухудшение перфузии органов и тканей, проявляющееся, в частности, снижением температуры кожи, особенно кистей рук и стоп, акроцианозом, а также олигурией или анурией вследствие уменьшения перфузии почек. Диурез при шоке менее 30 мл/ч. Шок — клинический синдром. Обнаружение у больного ИМ лишь одного из симптомов шока, например снижения САД до уровня менее 90 мм рт. ст., недостаточно для постановки диагноза. Термины «кардиогенный шок» и «шок при ИМ» не являются синонимами, но во всех случаях шока у больного ИМ речь идет о кардиогенном шоке⁵.

В основе развития шока при ИМ могут лежать различные механизмы. Их уточнение определяет тактику лечения. Уменьшение минутного объема сердца может быть обусловлено нарушениями ритма (как тахикардиями, так и брадикардиями, включая АВ-блокаду высокой степени). В этих случаях восстановление гемодинамически приемлемой частоты сокращений желудочков сердца — обязательное условие улучшения кровообращения. Отсутствие улучшения гемодинамики после оптимизации частоты сокращений желудочков свидетельствует об обширном ишемическом поражении миокарда и наличии других причин снижения сердечного выброса.

В качестве непосредственной причины развития артериальной гипотонии и других симптомов шока может выступать относительная гиповолемия, обусловливающая недостаточный приток венозной крови к сердцу. В основе этого состояния чаще всего лежат рефлекторные влияния, сопутствующее поражение ПЖ (ИМ ПЖ), реже — обильная рвота, передозировка некоторых лекарств (диуретики, периферические вазодилататоры, наркотические анальгетики) и т. д. Возможная причина гиповолемии — внутреннее кро-

вотечение, вероятность которого существенно увеличивается на фоне мощной антитромботической терапии.

Наиболее частый механизм шока при ИМ — снижение сердечного выброса вследствие обширного ишемического поражения и резкого снижения сократительной способности ЛЖ. Летальность в этой группе без использования реперфузионной терапии достигает 80% и более.

Особые варианты развития острой СН при ИМ наблюдаются при внутренних и внешних разрывах сердца, сопутствующих поражениях перикарда и папиллярных мышц, ИМ ПЖ.

10.1.2. Застой крови в малом круге кровообращения. Отек легких

Другой вариант острой СН при ИМ — застой крови в малом круге кровообращения. Его наиболее выраженная форма — отек легких. Повышение давления в капиллярах малого круга приводит к поступлению жидкой части крови из сосудистого русла в ткань легких, обуславливая их повышенную гидратацию — отек легких. Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких. При альвеолярном отеке жидкость, богатая белком, проникает в альвеолы и, перемешиваясь с вдыхаемым воздухом, образует стойкую пену, заполняющую дыхательные пути, резко затрудняющую дыхание, ухудшающую газообмен и нередко приводящую к асфиксии. Проникновением жидкости в бронхи объясняется и такой характерный признак отека легких, как влажные хрипы и клокочущее, слышное на расстоянии дыхание. Отек легких обычно начинается, когда гидростатическое давление в легочных капиллярах превышает 26—28 мм рт. ст. (величину онкотического давления крови). Поэтому неотложные лечебные мероприятия в первую очередь направлены на снижение гидростатического давления в легких и улучшение оксигенации крови.

Начальная фаза отека легких может протекать малосимптомно и не сопровождаться жалобами. Важнейшую диагностическую информацию о развивающемся застое в легких дает рентгенологическое исследование, которым рекомендуется широко пользоваться в первые часы ИМПСТ.

10.1.3. Контроль за центральной гемодинамикой и некоторыми другими физиологическими показателями

Наряду с физикальными методами важный компонент диагностики, контроля за состоянием больных,

⁵ Следует иметь в виду и другие варианты шока у больных ИМ (или комбинации причин шока). Например, нередкое осложнение ИМ — кровотечение (в том числе ятрогенные). В подобных случаях следует учитывать вклад каждой из причин в развитие синдрома шока, так как это существенно влияет на тактику лечения.

выбора плана лечения и оценки его адекватности при острой СН — мониторинг исследование параметров центральной гемодинамики. Инвазивная оценка с помощью катетера Свана—Ганца сегодня используется гораздо реже, чем ранее. Тем не менее она оправдана в случаях, когда лечение недостаточно эффективно. Физикальные и инструментальные (например, рентгенографические) признаки отека легких значительно менее динамичны, чем уровень заклинивающего давления в капиллярах легких. После активной терапии диуретиками и периферическими вазодилататорами давление в малом круге может быстро нормализоваться, но при этом еще нередко выслушиваются влажные хрипы, а на рентгенограммах сохраняются признаки отека легких. Если ориентироваться только на физикальные данные и продолжать «разгрузочную» терапию, можно ввести больного в состояние гиповолемии и спровоцировать таким образом артериальную гипотонию. Анализ кривых давления в ЛА позволяет диагностировать некоторые «механические» осложнения ИМ, например сопровождающиеся выраженной митральной регургитацией, а исследование оксигенации крови в пробах, полученных из различных камер сердца, помогает уточнить наличие внутренних разрывов сердца и оценить величину сброса.

Кроме того, больным ИМ, осложнившимся острой СН, необходимы повторные ЭхоКГ для контроля за локальной и общей сократимостью ЛЖ (в том числе за динамикой в ходе лечения), геометрией ЛЖ, наличием «механических» осложнений ИМ (внутренних и наружных разрывов сердца), наличием и количеством жидкости в полости перикарда, для дифференциальной диагностика с расслоением аорты, ТЭЛА и некоторыми другими состояниями. Необходимо также следить за рН и газовым составом крови, диурезом (с помощью катетеризации мочевого пузыря), уровнем креатинина и электролитов крови. Практическая значимость определения в остром периоде ИМ таких маркеров сердечной недостаточности, как мозговой натрийуретический пептид, остается спорной.

10.2. Лечение острой СН

10.2.1. Лечение шока

10.2.1.1. Лечение артериальной гипотензии и кардиогенного шока, в основе которых лежит относительная или абсолютная гиповолемия

Ножной конец кровати должен быть приподнят. Лечение начинают с в/в введения плазмозапандеров. Объем и скорость введения растворов, предварительно подогретых до температуры тела, определяется клинической картиной и показателями центральной гемодинамики (центральное венозное давление или давление в правом предсердии,

диастолическое давление в ЛА или заклинивающее давление в капиллярах легких), а также АД. Целесообразно ввести 200—250 мл 0,9% раствора хлорида натрия за 5—10 мин. При сохранении артериальной гипотонии возможны повторные введения до общего объема 0,5—1 л. При появлении одышки или влажных хрипов в легких инфузию жидкости следует прекратить.

Если на фоне введения плазмозапандеров стабилизировать АД не удастся, это может свидетельствовать о какой-то дополнительной причине его снижения (например, кровотечении). В качестве такой причины может выступать значительное уменьшение сократительной функции ЛЖ. В этой ситуации прибегают к в/в инфузии вазоконстрикторов (вазопрессоров) — дофамина и норадреналина, которые, кроме собственно вазоконстрикторного, обладают и положительным инотропным действием. Введение дофамина начинают со скорости 5 мкг/кг/мин, в зависимости от гемодинамического ответа постепенно увеличивая ее до 10—15 мкг/кг/мин. Начальная скорость введения норадреналина — 2 мкг/мин; при необходимости ее увеличивают, ориентируясь на уровень САД, который должен достичь 80—90 мм рт. ст.

Если эффективность такого лечения неудовлетворительна, следует еще раз проанализировать, нет ли дополнительных причин гиповолемии и артериальной гипотензии, таких, как внутреннее кровотечение (необходим контроль за соответствующими показателями крови!), тампонада сердца вследствие перикардита или разрыва сердца (ЭхоКГ!), другие осложнения (например, ТЭЛА). При изолированном или сопутствующем ИМ ПЖ развитие и течение артериальной гипотонии и шока имеют свои особенности.

10.2.1.2. Лечение шока, обусловленного снижением функциональной способности ЛЖ

В основе развития этого варианта шока лежит резкое уменьшение сократительной способности ЛЖ, обусловленное обширным поражением миокарда (как правило, не менее 40—50% массы миокарда ЛЖ) либо меньшим очагом на фоне ранее имевшегося поражения сердца. Более редкая причина развития кардиогенного шока — внутренние и внешние разрывы сердца.

Медикаментозное лечение шока при ИМПСТ начинается с введения добутамина и дофамина. В малых дозах (2—10 мкг/кг/мин) добутамин обладает умеренно выраженным периферическим артериодилатирующим эффектом, который при больших скоростях введения (до 20 мкг/кг/мин) может смениться вазоконстрикторным и умеренным положительным инотропным действием. Дофамин обладает сходными характеристиками, но его вазоконстрикторное действие более выражено при средних и высоких скоростях введения — более

10 мкг/кг/мин. Важный эффект дофамина — снижение сосудистого сопротивления в почках и других внутренних органах при малых скоростях инфузии (2—5 мкг/кг/мин). Дофамин в малых дозах усиливает действие диуретиков; эта комбинация применяется, если эффективность монотерапии диуретиками недостаточна.

У некоторых больных с шоком на фоне ИМпСТ при неэффективности каждого из этих препаратов в отдельности рекомендуется их совместное введение. Оптимальная дозировка дофамина и добутамина подбирается индивидуально под контролем параметров центральной гемодинамики; желательнее также контролировать и величину сердечного индекса. При развитии тахикардии, аритмии или усугублении ишемии миокарда дозу симпатомиметиков нужно снизить.

При выраженной стабильной артериальной гипотонии рекомендуется инфузия норадреналина (начальная скорость — 2 мкг/кг/мин, затем она может быть увеличена до 10 мкг/кг/мин), обладающего более сильным положительным инотропным и вазоконстрикторным действием, чем дофамин и добутамин. Действие симпатомиметических аминов значительно ослабляется на фоне лечения β-адреноблокаторами. Сердечные гликозиды неэффективны. Описанное выше медикаментозное лечение шока в большинстве случаев мало влияет на исход (госпитальная летальность достигает 80% и более).

Из немедикаментозных методов чаще используется внутриаортальная баллонная контрпульсация. Как самостоятельный метод лечения контрпульсация имеет ограниченное значение. Но она может быть полезной для временной стабилизации гемодинамики, пока предпринимаются другие, более радикальные меры. На фоне контрпульсации можно проводить диагностические и лечебные процедуры, такие как КАГ и ЧКВ.

Наибольшие успехи в лечении шока достигнуты при восстановлении коронарного кровотока в ишемизированном миокарде. ЧКВ все более широко применяется при лечении ИМпСТ, осложненного острой сердечной недостаточностью, даже при многососудистом поражении и поражении ствола ЛКА (наряду с операцией КШ). В опытных руках эти вмешательства — наиболее реальный метод лечения больных с кардиогенным шоком. У таких больных ревазуляризация оправдана и в более поздние, чем обычно, сроки. В отличие от неосложненных случаев, когда в остром периоде, как правило, проводят вмешательство только на сосуде, ответственном за развитие ИМ, при шоке рекомендуется максимально полная ревазуляризация.

На фоне поддерживающей терапии больного следует экстренно перевести в учреждение, где возможно проведение ЧКВ и/или операции КШ, если в стационаре, куда он был первично госпитализирован, эти методы недоступны.

При шоке, обусловленном внутренними или внешними разрывами сердца, единственный метод лечения — хирургический. Оперативное лечение должно проводиться безотлагательно (чем раньше, тем лучше).

10.2.1.3. Лечение артериальной гипотензии и шока при тахи- и брадиаритмиях

К тяжелым нарушениям гемодинамики чаще всего приводят ЖТ, ФП/ТП с высокой кратностью желудочкового ответа, высокой степенью АВ-блокады, особенно при передних ИМ. Клиническая картина шока может развиваться также при ФП на фоне тяжелого поражения ЛЖ. Обязательное условие стабилизации гемодинамики в этих случаях — обеспечение приемлемой частоты желудочковых сокращений. Это значит, что иногда желаемый эффект может быть достигнут и без восстановления собственно синусового ритма, хотя последнее обычно дает наилучший результат за счет гемодинамического вклада предсердий. Метод выбора восстановления синусового ритма при всех формах острой СН — ЭИТ.

При АВ-блокаде, сопровождающейся острой СН, лучший результат дает трансвенозная эндокардиальная ЭС сердца. Преимущество имеет бифокальная последовательная ЭС предсердий и желудочков или ЭС желудочков, управляемая импульсами предсердий, так как именно такие варианты ЭС сердца позволяют использовать гемодинамический вклад предсердий и максимально приближаются по эффективности к синусовому ритму с нормальным АВ-проведением. Если результат должен быть достигнут как можно быстрее, чаще начинают с однокамерной стимуляции ПЖ в режиме «по требованию» и лишь при ее гемодинамической неэффективности переходят к двухкамерной. В экстренной ситуации можно вначале использовать наружную ЭС.

10.2.2. Лечение отека легких

Основные задачи лечения при отеке легких — улучшение оксигенации крови и снижение давления в капиллярах легких. Первая из них решается с помощью ингаляции кислорода (обычно через носовые катетеры) с объемной скоростью 4—8 л/мин с тем, чтобы насыщение артериальной крови кислородом было не менее 90%.

Если дыхание кислородом не обеспечивает достаточного насыщения артериальной крови (необходимо контролировать газовый состав крови!), можно использовать дыхание через маску в режимах CPAP или BiPAP.

В наиболее тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи и ИВЛ. При ИВЛ с положительным давлением на выдохе ограничивается приток крови к сердцу, что служит дополнительным фактором коррекции давления в капиллярах легких. Наконец,

ИВЛ позволяет значительно уменьшить энергозатраты, связанные с работой дыхательных мышц.

Показания к ИВЛ с интубацией трахеи:

- признаки слабости дыхательных мышц (уменьшение частоты дыхания в сочетании с нарастанием гиперкапнии и угнетением сознания);
- тяжелое нарушение дыхания;
- необходимость защиты дыхательных путей от реургитации желудочного содержимого;
- устранение гиперкапнии и гипоксемии у больных, находящихся без сознания после длительных реанимационных мероприятий или введения лекарственных средств;
- необходимость санации трахеи и бронхов для предупреждения обтурации бронхов и ателектазов.

Наиболее эффективны при отеке легких методы, обеспечивающие разгрузку малого круга кровообращения и снижение давления в капиллярах легких за счет уменьшения венозного возврата к сердцу, облегчения пропульсивной работы ЛЖ (за счет снижения АД, если это возможно) и уменьшения периферического сосудистого сопротивления.

Больной, как правило, принимает сидячее положение (при этом уменьшается приток крови к сердцу). Задача медицинского персонала — сделать пребывание больного в положении ортопноэ комфортным, требующим минимальных физических усилий. Особое внимание следует уделить исключению любых физических и по возможности эмоциональных нагрузок.

Медикаментозная терапия первой линии — препараты, уменьшающие приток крови к сердцу: органические нитраты, морфин, диуретики. Органические нитраты (в частности, нитроглицерин) — эффективные венодилататоры. В более высоких дозах они приводят и к расширению артериол и с успехом могут использоваться при нормальном и повышенном АД. Важное свойство нитратов, особенно в условиях острой коронарной недостаточности, — их антиишемическое действие, которое при использовании нитроглицерина в таблетках проявляется уже в ближайшие 1—3 мин. Такое лечение может быть начато немедленно, пока налаживается в/в инфузия препаратов или если отек легких развивается в условиях, в которых парентеральное введение невозможно. Начальная скорость в/в инфузии нитроглицерина — 10 мкг/мин; она может увеличиваться на 5—10 мкг/мин каждые 5—10 мин. Критерием подбора оптимальной скорости введения нитроглицерина служит уровень САД. Оно не должно быть ниже 90—95 мм рт. ст., причем у нормотоников снижение не должно превышать 10—15%, а у лиц с АГ — 20—25%. Важное свойство нитроглицерина, которое значительно облегчает индивидуальный подбор скорости инфузии, — короткий период полувыведения. Основное противопоказание к нитратам — исходно низкий уровень АД (САД менее 90 мм рт. ст.).

Нитропруссид натрия можно отнести к препаратам выбора, если отек легких развивается на фоне повышения АД. Принципы подбора дозы препарата те же, что и для нитратов.

Морфин не только уменьшает приток крови к сердцу вследствие вазодилатации, но обладает мощным обезболивающим и седативным действием. Его следует вводить в/в струйно, причем первоначальная доза препарата не должна превышать 4—5 мг. Это правило особенно важно соблюдать у пожилых, у которых побочное действие морфина (угнетение дыхательного центра, трудно поддающаяся лечению артериальная гипотония вследствие избыточной венодилатации и т. д.) может проявляться уже на фоне небольших доз. В отсутствие побочного действия при недостаточной эффективности препарат можно вводить повторно дробными дозами по 2—4 мг до достижения лечебного эффекта или до возникновения побочных явлений, не позволяющих увеличить дозу.

Важный компонент терапии отека легких — диуретики. Используют в/в струйное введение фуросемида. Рекомендуемая первоначальная доза — 40 мг. При развернутой картине альвеолярного отека легких, признаках задержки жидкости в организме, почечной недостаточности начальная доза может быть увеличена до 60—80 мг. При недостаточной эффективности начальной дозы фуросемида, повторная доза может быть увеличена в 2 раза и более. Опасность, связанная с применением больших доз диуретиков, если реакция больного на препарат неизвестна, — гиповолемия вследствие избыточного диуреза с последующей артериальной гипотонией и нарушения ритма, спровоцированные изменением содержания электролитов, в первую очередь калия. При неэффективности диуретиков, особенно у больных с гипонатриемией, может быть использована ультрафильтрация.

При лечении застоя в малом круге кровообращения у больных ИМ с нормальным или повышенным АД следует как можно раньше подключать ИАПФ, особенно с относительно коротким периодом полувыведения. Начинают с минимальной дозы (например, каптоприл в разовой дозе 6,25 мг), увеличивая ее в зависимости от уровня САД (оно не должно быть ниже 100 мм рт. ст.).

Определенную роль в лечении этой группы больных играют и средства с положительным инотропным действием — дофамин, добутамин (дозировки и способы введения см. в разделе 10.2.1). Обычно препараты этой группы добавляют к медикаментозной терапии отека легких, если вазодилататоры, морфин, диуретики, ингаляция кислорода не дают стабильного результата и клинические и гемодинамические признаки отека легких сохраняются через 60 мин и более от начала лечения. Эффективность симпатомиметических аминов снижается, если больной получал блокаторы β-адренергических

рецепторов. В этих случаях, если нет артериальной гипотонии, возможно применение левосимендана.

Сердечные гликозиды при острой СН у больных ИМпST малоэффективны.

Обязательный компонент лечения больных ИМ, осложнившимся отеком легких, — восстановление коронарного кровотока, причем ЧКВ имеет преимущества перед ТЛТ. Показания к операции КШ при отеке легких такие же, как и при кардиогенном шоке.

Методы вспомогательного кровообращения при отеке легких используются в тех же целях, что и при шоке. Особенно велика их роль при отеке легких, развивающемся на фоне внутреннего разрыва сердца или инфаркта сосочковой мышцы. Больные ИМ, у которых отек легких развивается на фоне или вследствие внутренних разрывов сердца, нуждаются в безотлагательном оперативном вмешательстве, так как стабилизировать гемодинамику в этих случаях обычно не удается и госпитальная летальность приближается к 100%.

10.3. Разрывы сердца

Разрывы сердца наблюдаются в 2—6% всех случаев ИМпST и являются второй по частоте непосредственной причиной смерти больных в стационаре. Разрывы сердца обычно происходят в течение первой недели заболевания, но в некоторых случаях наблюдаются и позже (до 14-х суток).

Чаще всего наблюдается разрыв свободной стенки ЛЖ. Второе место по частоте занимает разрыв МЖП. Разрыв сосочковой мышцы происходит не более чем в 1% случаев, а разрывы ПЖ и предсердий крайне редки.

Реперфузионная терапия, проведенная в рекомендуемые сроки, уменьшает угрозу разрыва сердца.

Важнейший клинический признак разрывов сердца — внезапное ухудшение состояния больного вплоть до внезапной смерти. Для внутренних разрывов сердца характерно значительное изменение аускультативной картины: появление систолического шума, обычно грубого и занимающего всю или почти всю систолу. Максимум шума, а также области его распространения зависят от локализации и геометрии разрыва. Если есть возможность использования инструментальных методов, характер звуковой картины имеет меньшее значение для дифференциальной диагностики.

Из инструментальных методов при разрывах сердца наибольшее значение имеет ЭхоКГ (как трансторакальная, так и чреспищеводная). Важную дополнительную информацию может дать катетеризация правых отделов сердца и ЛА. КАГ рекомендуют проводить непосредственно перед хирургическим вмешательством — единственным эффективным методом лечения разрывов сердца, к которому следует прибегать как можно раньше, даже если гемодинамика больного относительно стабильна.

10.3.1. Разрыв МЖП

При разрыве МЖП больной может пожаловаться на внезапно появившуюся боль в груди, одышку, слабость. Обращает на себя внимание ранее не выслушивавшийся грубый систолический шум, наиболее выраженный в V точке (в редких случаях при разрыве МЖП аускультативная картина меняется мало). Важнейшие диагностические данные предоставляет ЭхоКГ: выявление собственно дефекта МЖП, сброса крови слева направо, признаков перегрузки ПЖ. Содержание кислорода в пробах крови из ПЖ заметно выше, чем из правого предсердия. В большинстве случаев разрыв МЖП приводит к быстро нарастающей лево- и правожелудочковой недостаточности, сопровождающейся отеком легких и, нередко, шоком. При небольших размерах отверстия и, соответственно, сброса крови слева направо в течение некоторого времени гемодинамика может оставаться относительно стабильной. Это не должно успокаивать врачей и служить основанием для отказа от экстренного хирургического вмешательства, так как размеры разрыва, как правило, со временем увеличиваются, а гемодинамика существенно ухудшается. Тем не менее единой точки зрения на оптимальные сроки хирургического вмешательства нет. Летальность даже при хирургическом лечении высока (до 50%), но она существенно ниже, чем у больных, которые лечатся консервативно (до 90%). Для стабилизации гемодинамики рекомендуется в/в инфузия препаратов, обладающих положительным инотропным действием, и вазодилаторов (препарат выбора — нитропруссид натрия), дозировки которых подбираются индивидуально, в зависимости от клинической картины и параметров центральной гемодинамики (для оценки последней оправдан инвазивный контроль). Важное средство стабилизации гемодинамики у таких больных — внутриаортальная баллонная контрпульсация и другие методы вспомогательного кровообращения, на фоне которых желательно проводить и КАГ.

10.3.2. Инфаркт и разрывы сосочковой мышцы

В силу анатомических особенностей инфаркт и разрыв задней сосочковой мышцы чаще наблюдается у больных с диафрагмальным поражением. Клинические проявления включают резкое нарастание признаков недостаточности ЛЖ у больного с ранее относительно стабильной гемодинамикой. Для инфаркта и, особенно, разрыва сосочковой мышцы характерно бурное нарастание отека легких, который часто сопровождается шоком. Обычно появляется выраженный систолический шум как проявление митральной регургитации. Важную диагностическую информацию дает ЭхоКГ: картина дисфункции или разрыва сосочковой мышцы, разрыва хорд,

большая амплитуда движения стенок ЛЖ, митральная регургитация 3—4 степени при цветном доплеровском исследовании. В отличие от разрывов МЖП, нет существенной разницы в содержании кислорода в пробах крови из ПЖ и правого предсердия. Характерно появление гигантской волны V и высокое давление заклинивания в капиллярах легких.

Как правило, больные нуждаются в хирургическом лечении (при разрыве папиллярной мышцы — всегда). Предоперационная стабилизация гемодинамики проводится по схеме, описанной в разделе 6.3.1.

Иногда выраженная митральная регургитация развивается у больных ИМ без разрыва или инфаркта сосочковой мышцы как следствие обширного поражения ЛЖ с его последующей дилатацией и расширением митрального кольца или ишемией сосочковой мышцы без некроза, приводящей к тяжелой дисфункции. В таких случаях на фоне интенсивной медикаментозной терапии, особенно при успешном тромболитическом или ЧКВ, постепенно (через несколько дней) удается стабилизировать гемодинамику. Однако, если в дальнейшем сохраняется выраженная митральная регургитация (3—4 степени), следует вернуться к вопросу об оперативном лечении.

10.3.3. Разрыв наружной стенки ЛЖ (внешний разрыв сердца)

Это самый частый вариант разрыва сердца при ИМ (встречается у 5—6% госпитализированных больных с ИМпСТ). Ведет к развитию тампонады сердца и быстрой смерти. В редких случаях внешний разрыв сердца приводит к излиянию крови в ограниченное спайками пространство полости перикарда с образованием так называемой *ложной аневризмы сердца*, основой которой представляет стенка ЛЖ, а боковые стенки и верхушка образованы перикардальными спайками и париетальным листком перикарда.

Внешний разрыв сердца чаще наблюдают при первом обширном переднем ИМ. Он более характерен для лиц пожилого возраста и больных СД; у женщин встречается чаще, чем у мужчин. Своевременная реперфузионная терапия уменьшает частоту внешних разрывов сердца.

Внешний разрыв сердца может проявляться повторным ангинозным приступом, изменениями на ЭКГ (резкий подъем сегментов ST, повторное развитие монофазности). Дальнейшее во многом зависит от темпов развития разрыва. Если он останавливается на стадии надрыва (нетрансмурального) или узкого щелевидного разрыва, через который в полость перикарда поступает минимальное количество крови, процесс может приостановиться или растянуться на несколько часов — этого времени достаточно для уточнения диагноза (в первую очередь с помощью ЭхоКГ) и подготовки к оперативному вмешательству. Однако в большинстве случаев внешние разрывы сердца быстро приводят к

тампонаде сердца, электромеханической диссоциации и скоропостижной смерти. Описаны отдельные случаи успешного оперативного вмешательства (экстренный перикардиоцентез с возвратом крови больному и последующая пластика разрыва) даже при катастрофически быстром развитии наружного разрыва сердца.

10.4. Острая аневризма ЛЖ

Острая аневризма ЛЖ развивается обычно при обширных ИМ передней стенки ЛЖ; при адекватной реперфузионной терапии наблюдается значительно реже.

При острой аневризме ЛЖ увеличивается вероятность разрыва сердца и других осложнений (СН, нарушения ритма сердца, перикардит, тромбоз полости ЛЖ, периферические ТЭ).

Возможности физикальной диагностики аневризмы ЛЖ значительно уступают инструментальным методам, в первую очередь ЭхоКГ, которая позволяет не только уточнить особенности геометрии и локальной сократимости ЛЖ, но и оценить такие сопутствующие осложнения, как перикардит и *тромбоз полости ЛЖ*. Последний почти всегда сопутствует аневризме сердца и встречается не менее чем в половине случаев обширных передних ИМ. ЭхоКГ позволяет уточнить такие характеристики тромбоза полости ЛЖ, как его гомогенность и подвижность свободного края, которые во многом определяют вероятность фрагментации тромба и развитие периферических ТЭ.

Для профилактики ТЭ при обширных передних ИМ, тромбе в полости ЛЖ рекомендуется продленный курс лечения антикоагулянтами (парентеральное введение с переходом на прием антагонистов витамина К в дозе, обеспечивающей поддержание МНО в диапазоне 2—3), который может продолжаться до исчезновения тромба (как правило, не более 6 мес). Применение пероральных антикоагулянтов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии существенно увеличивает опасность кровотечений, и комбинация перорального антикоагулянта с двумя антиагрегантами оправдана преимущественно при коронарном стентировании. Оптимальная продолжительность тройной антитромботической терапии не известна. В таких случаях следует особенно тщательно контролировать факторы риска кровотечений. Чаще проводят ЭхоКГ, чтобы прекратить тройную терапию, как только это станет возможным.

10.5. Артериальные ТЭ

ТЭ периферических артерий и артерий головного мозга диагностируют у 3—4% больных ИМпСТ. Предрасполагающими факторами служат обширный передний ИМ, часто сопровождающийся тромбозом полости ЛЖ, локальное атеросклеротическое поражение, СН, ФП.

Самые частые (1—1,5%) и наиболее неблагоприятные с точки зрения прогноза — ТЭ *сосудов головного мозга*. Развитие этого осложнения на фоне ТЛТ требует ее прекращения. Терапию антикоагулянтами и антиагрегантами (АСК, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов или их комбинация, но не блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) продолжают в полном объеме. При ФП также требуется назначение антикоагулянтов, если это не было сделано до развития ТЭ. Если источником ТЭ служит распадающаяся бляшка в сонной артерии (по данным ЭхоКГ или МРТ), следует рассмотреть вопрос о стентировании соответствующего сосуда.

Ишемическое нарушение мозгового кровообращения может быть обусловлено не только ТЭ, но и *тромбозом мелких артерий головного мозга*, а также системными нарушениями гемодинамики, ведущими к артериальной гипотонии и развитию ишемического инсульта на фоне предсуществующего стеноза артерий (в первую очередь сонных и позвоночных). Поэтому контроль за гемодинамикой, особенно у пожилых и у больных с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, — важный метод профилактики ишемического инсульта.

При ИмпСТ описаны ТЭ практически всех периферических артерий. Чаще других отмечают ТЭ артерий ног и почек. ТЭ бедренной и даже подколенной артерии может сопровождаться тяжелыми болями и существенно влиять на общую гемодинамику. В этих случаях наряду с медикаментозной терапией (гепарин, антиагреганты и т. д.) решается вопрос и об оперативном лечении — эмболэктомии. Эффективность ТЛТ оценивается неоднозначно.

ТЭ *почечных артерий* может сопровождаться болями в поясничной области (иногда выраженными) и в животе, гематурией. При поражении крупной ветви почечной артерии может наблюдаться подъем АД, обычно преходящий, и временная олигурия. Специального лечения, кроме обезболивания, как правило, не требуется. При массивной гематурии следует прекратить введение антикоагулянтов. ТЭ с окклюзией ствола почечной артерии встречается крайне редко.

ТЭ *мезентериальных артерий* проявляется болями в животе, парезом кишечника, при неблагоприятном течении — некрозом кишечника. Возможно развитие перитонита. У пожилых и ослабленных больных клиническая картина часто стерта и диагноз затруднителен. Оперативное вмешательство в этой ситуации переносится тяжело, но является единственным эффективным методом лечения.

10.6. ТЭЛА

ТЭЛА и ее ветвей ранее была одним из наиболее частых осложнений ИмпСТ. Сегодня на фоне современной терапии и более быстрой активизации больных ТЭЛА диагностируется не более чем в 3—5% случаев.

Источником эмболов, как правило, служат тромбы в глубоких венах ног и таза.

При наличии факторов риска тромбоза глубоких вен таза и ног (СН, хроническое заболевание вен ног и малого таза, длительный постельный режим, анамнестические указания на ТЭЛА) рекомендуется активная профилактика, заключающаяся в использовании антикоагулянтов. Дополнительный метод профилактики тромбоза вен ног — компрессионная терапия. Продолжительность профилактики венозного тромбоза при ИмпСТ не установлена; ее разумно осуществлять в период госпитализации как минимум до отмены постельного режима.

Диагностика и лечение ТЭЛА и тромбоза глубоких вен ног проводится по общим правилам.

10.7. Перикардит

Перикардит — частое осложнение ИМ, особенно трансмурального. В последние десятилетия в связи с широким использованием реперфузионной терапии перикардит диагностируется реже. Иногда перикардит возникает как следствие медленно прогрессирующего разрыва сердца.

Перикардит развивается в сроки от первых суток до нескольких недель после начала ИМ. В последнем случае речь обычно идет об особой (аутоиммунной) форме, известной как составная часть *синдрома Дресслера*.

Клинически перикардит проявляется характерной болью в груди, которая иногда напоминает ишемическую. Нередко эта боль связана с дыханием и может меняться по интенсивности при перемене положения тела. Характерный аускультативный симптом перикардита — шум трения перикарда — выявляется менее чем у половины больных. Возможно, в ряде случаев это обусловлено кратковременностью шума. Нередко перикардит при ИМ сопровождается появлением жидкости в полости перикарда, но значительный выпот, оказывающий влияние на гемодинамику, встречается лишь в исключительных случаях. Перикардиту, как правило, сопутствуют изменения ЭКГ — подъем сегмента ST с характерной вогнутостью и депрессией интервала PR. В менее выраженных случаях изменения ЭКГ могут ограничиваться зубцом T. Выпотной перикардит может сопровождаться снижением амплитуды зубцов QRS во всех отведениях ЭКГ. Для выявления жидкости в полости перикарда и оценки ее количества в динамике проводят ЭхоКГ. Это особенно важно, в частности, для решения вопроса о продолжении терапии антикоагулянтами (при быстром накоплении жидкости рекомендуется их отмена). Изменения уровней маркеров некроза миокарда при перикардите малоинформативны.

В большинстве случаев сам перикардит не влияет на прогноз заболевания. Вместе с тем перикардит обычно сопутствует обширным трансмуральным поражениям, при которых чаще наблюдаются СН и

другие осложнения. Поэтому прогноз у этой группы больных в целом менее благоприятен, чем при ИМпST без перикардита.

Лечение перикардита при ИМ начинают с назначения АСК, доза которой при упорных болях доходит до 2—3 г/сут (0,5 г каждые 4—6 ч), парацетамола или колхицина. Хорошим обезболивающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты, но применение их следует свести к минимуму. Мощным анальгетическим действием обладают глюкокортикоиды, однако их относят к препаратам резерва из-за неблагоприятного влияния на процессы рубцевания и возможного увеличения риска разрыва сердца.

10.8. ИМ правого желудочка

Изолированный инфаркт ПЖ встречается редко, но его содружественное поражение при ИМпST нижней стенки ЛЖ наблюдается не менее чем у 25% больных. Клинически для ИМ ПЖ характерны артериальная гипотония, набухание шейных вен в отсутствие признаков застоя в малом круге. Важный метод диагностики — регистрация ЭКГ в отведении V_1 и, особенно, V_3R и V_4R (подъем сегмента ST на 1 мм и более). Дополнительную информацию можно получить при ЭхоКГ (расширение полости ПЖ, невысокое давление в легочной артерии, трикуспидальная регургитация, менее выраженное изменение диаметра нижней полой вены в разные фазы дыхания). Относительная гиповолемия в отдельных случаях может сопровождаться клинической картиной шока. Основным методом лечения — увеличение притока крови к правым отделам сердца (плазмозекспандеры). В более тяжелой ситуации показаны симпатомиметические амины. Устраняют факторы, способствующие артериальной гипотонии (мерцание предсердий, АВ-блокада и др.). При ИМ ПЖ следует избегать диуретиков и, особенно, периферических вазодилататоров.

10.9. Повторная ишемия миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия и повторный ИМ

Повторная ишемия миокарда (ранняя постинфарктная стенокардия) нередко наблюдается у перенесших ИМ еще в период госпитализации. Она проявляется ангинозными приступами в покое или при малом напряжении и не обязательно сопровождается изменениями ЭКГ. Следует отличать раннюю постинфарктную стенокардию от болей, обусловленных перикардитом (характер боли, схожесть приступа с имевшими место до развития ИМ, реакция на нитроглицерин и др.). В большинстве случаев ранняя постинфарктная стенокардия обусловлена ухудшением коронарного кровотока в той же области, в которой развился ИМ, послуживший основанием для

госпитализации, особенно, если больному не проводилось ЧКВ. В ее основе могут лежать как ретромбоз (частичный или полный), так и сопутствующие расстройства — повышение АД, нарушения ритма сердца вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде, анемия, снижающая кислородную емкость крови. В некоторых случаях ретромбоз и даже реокклюзия коронарного сосуда протекают без выраженных клинических признаков и остаются нераспознанными. Ишемия в раннем постинфарктном периоде может иметь в своей основе другую нестабильную бляшку, иногда расположенную в другой КА. *Ранняя постинфарктная стенокардия* рассматривается как вариант нестабильной стенокардии.

В ряде случаев повторная ишемия миокарда приводит к распространению первичного очага поражения. Выявление рецидива ИМ тем труднее, чем короче промежуток времени между этими двумя событиями. Это объясняется тем, что ЭКГ и биохимические изменения крови, обусловленные первичным поражением, могут препятствовать распознаванию новых участков некроза. Диагноз повторного ИМ выставляют при ангинозном приступе, длящемся не менее 20 мин, и новом подъеме уровня биомаркеров некроза миокарда в крови (Приложение 1). Ангинозный приступ нередко сопровождается изменениями ЭКГ.

Повторный ИМ часто сопровождается развитием или прогрессированием СН и нарушениями ритма сердца. Прогноз у больных с ранней постинфарктной стенокардией и тем более с повторным ИМ значительно ухудшается.

Метод выбора при ранней постинфарктной стенокардии и при повторном ИМ — безотлагательная КАГ и срочная реваскуляризация миокарда.

10.10. Нарушения ритма и проводимости сердца

10.10.1. Наджелудочковые аритмии

Лечить наджелудочковые экстрасистолы не надо. ФП у больных ИМпST возникает чаще (до 25% случаев), чем ТП и НЖТ. Причины ФП при ИМпST многообразны. Она чаще встречается при обширных ИМ, СН, ИМ предсердий, перикардите. При нижнем ИМ ФП может возникнуть в результате окклюзии артерии, снабжающей синоатриальный узел. Предрасполагает к развитию ФП гипокалиемия, нередко наблюдающаяся в остром периоде заболевания. Появление ФП — плохой прогностический признак.

В значительной части случаев ФП хорошо переносится и не требует специального лечения. Если ФП или ТП устойчивы и протекают на фоне артериальной гипотонии, выраженной СН, тяжелой ишемии миокарда, оптимальный метод лечения — синхронизированная с зубцом R электрическая кардиоверсия.

Энергия монофазного разряда составляет как минимум 200 Дж для ФП или 50 Дж для ТП; при необходимости энергию разряда увеличивают на 100 Дж вплоть до 400 Дж. В случае использования импульса двухфазной формы величину разряда уменьшают примерно наполовину. Чтобы уменьшить повреждение миокарда, интервалы между электрическими разрядами не должны быть меньше 1 мин. Некоторые врачи предпочитают сразу наносить разряд большей мощности, чтобы уменьшить суммарную энергию разрядов. Процедуру проводят на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. В отведении ЭКГ, выбранном для мониторинга, должны быть хорошо выражены как зубцы R, так и зубцы R, чтобы можно было быстро оценить результат процедуры. В случае неэффективности электрической кардиоверсии или при быстром возобновлении аритмии показаны антиаритмические препараты. Предпочтительно в/в введение амиодарона в дозе 300 мг (или 5 мг/кг) в течение 10—60 мин, в последующем при необходимости введение повторяют в дозе 150 мг каждые 10—15 мин или начинают суточную инфузию в дозе 900 мг (при необходимости на фоне инфузии возможны дополнительные введения препарата по 150 мг). Общая суточная доза не должна превышать 2,2 г. На любом этапе введение амиодарона должно быть прекращено, если продолжительность интервала QT превышает 500 мс.

Если ФП или ТП не сопровождаются значительным ухудшением состояния и не требуют немедленного восстановления синусового ритма, в отсутствие СН и тяжелой обструктивной болезни легких для контроля ЧСС предпочтительно применять β-адреноблокаторы. Например, в/в введение метопролола (2,5—5 мг каждые 2—5 мин до общей дозы 15 мг за 10—15 мин) или пропранолола (по 2—3 мг каждые 2—3 мин до общей дозы 10 мг). Нарастивание дозы прекращают при достижении эффекта, снижении САД до уровня менее 100 мм рт. ст., возникновении выраженной брадикардии (ЧСС менее 50 мин⁻¹), появлении или усугублении СН, бронхоспазма. Если β-адреноблокаторы противопоказаны, нет тяжелой СН, выраженного нарушения сократимости ЛЖ, возможно в/в введение дилтиазема (20 мг, или 0,25 мг/кг, за 2 мин с последующей инфузией со скоростью 10 мг/ч) или верапамила (2,5—10 мг в течение 2 мин, при необходимости — еще 5—10 мг через 15—30 мин). До принятия решения о назначении лекарственных средств с отрицательным инотропным действием желательно оценить функцию ЛЖ с помощью ЭхоКГ. При выраженном нарушении сократительной функции ЛЖ и СН для контроля ЧСС можно применять дигоксин в дозе 8—15 мкг/кг в/в (0,6—1 мг у больного с МТ 70 кг; половина дозы вводится сразу, оставшаяся половина — дробно в последующие 4 ч). Дигоксин не способствует восстановлению синусового ритма и начинает действовать медленно

(эффект проявляется через 30—60 мин). При неэффективности контроля ЧСС с помощью лекарственных средств возможно проведение электрической кардиоверсии.

При пароксизмах ФП, особенно если они повторяются часто и сопровождаются усугублением ишемии миокарда или СН, наилучшие результаты дает амиодарон, который предпочтительно использовать и для поддержания синусового ритма.

ФП и ТП повышают риск инсульта и других артериальных ТЭ и являются показанием к антикоагулянтной терапии, например в/в инфузии НФГ в дозе, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5—2 раза выше лабораторной нормы, или п/к введение НМГ. Недлительные эпизоды аритмии после восстановления синусового ритма не требуют использования антикоагулянтов.

Эпизоды *НЖТ* чаще купируются спонтанно. Для устранения устойчивого пароксизма могут использоваться следующие методы:

- в/в введение аденозина (6 мг за 1—2 с, при сохранении аритмии через 1—2 мин вводят 12 мг, при необходимости — через 1—2 мин еще 12 мг);
- в/в введение β-адреноблокаторов (метопролола до 15 мг, пропранолола до 10 мг дробно за несколько введений);
- в/в введение дилтиазема в дозе 20 мг (0,25 мг/кг) за 2 мин с последующей инфузией со скоростью 10 мг/ч;
- в/в введение дигоксина в дозе 8—15 мкг/кг (0,6—1 мг у больного весом 70 кг), половина дозы вводится сразу, оставшаяся половина — дробно в последующие 4 ч.

10.10.2. Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии, особенно ЖЭ, при ИМпСТ встречаются в 80—90% случаев.

10.10.2.1. ЖЭ

Гипотеза о том, что некоторые формы ЖЭ являются предвестниками ФЖ, не подтвердилась. Поэтому медикаментозное лечение ЖЭ (одиночных, парных, коротких пробежек неустойчивой ЖТ), не вызывающих нарушения гемодинамики, не рекомендуется. Необходимо оценить и при необходимости нормализовать содержание калия и магния в крови (уровень калия должен находиться в диапазоне $4 \pm 0,5$ ммоль/л, уровень магния — выше 1 ммоль/л).

10.10.2.2. ЖТ

Выделяют неустойчивую (длительностью менее 30 с) и устойчивую ЖТ (длительностью более 30 с и/или с нарушением гемодинамики, требующую немедленного вмешательства). Кроме того, по характеру ЭКГ выделяют мономорфную и полиморфную ЖТ.

Короткие пробежки мономорфной или полиморфной ЖТ (менее 5 комплексов) при ИМпST наблюдаются достаточно часто. Они не увеличивают риск устойчивой ЖТ и ФЖ и не нуждаются в лечении. Большинство эпизодов ЖТ и ФЖ возникает в первые 48 ч после начала заболевания. Устойчивая ЖТ и ФЖ в более поздние сроки ИМпST может указывать на наличие субстрата для возникновения угрожающих жизни аритмий и значительно ухудшает прогноз. При этом целесообразно уточнить ситуацию с помощью ЭФИ и определить дальнейшую тактику лечения. Многим из этих больных, особенно при выраженном нарушении сократительной функции ЛЖ, показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Методика нанесения электрических разрядов для устранения устойчивой полиморфной ЖТ, сопровождающейся остановкой кровообращения или нарушением гемодинамики, такая же, как при ФЖ (см. ниже). Используются не синхронизированные с зубцом R электрические разряды большой энергии, как при ФЖ. При устойчивой полиморфной ЖТ необходимо устранить ишемию миокарда (это одно из показаний к реваскуляризации миокарда и внутриаортальной баллонной контрпульсации) и чрезмерную адренергическую активность (β -блокаторы), нормализовать уровень калия и магния в крови. У больных с ЧСС менее 60 мин^{-1} при синусовом ритме или удлинённом корригированном интервале QT может быть начата временная ЭКС для учащения ритма желудочков.

Эпизоды устойчивой мономорфной ЖТ, сопровождающейся стенокардией, усугублением СН или снижением АД до уровня менее 90 мм рт. ст. , устраняются синхронизированным с зубцом R электрическим разрядом на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. Начальная энергия монофазного разряда составляет 100 Дж. При неэффективности первой попытки энергию разряда увеличивают до 200 Дж, а затем при необходимости до 300 и 360 Дж. При ЖТ с частотой менее 150 мин^{-1} , не вызывающей нарушений гемодинамики, неотложная кардиоверсия обычно не нужна.

Устойчивая мономорфная ЖТ, не провоцирующая ангинозных приступов, отека легких или снижения АД до уровня менее 90 мм рт. ст. , может быть купирована синхронизированным с зубцом R электрическим разрядом на фоне кратковременного наркоза или в/в введения седативных препаратов. В ряде случаев эта форма ЖТ может быть устранена медикаментозно. Препарат выбора — амиодарон: 300 мг (или 5 мг/кг) за 10—60 мин, в последующем при необходимости введение повторяют по 150 мг каждые 10—15 мин или начинают суточную инфузию препарата в дозе 900 мг (при необходимости на фоне инфузии возможны дополнительные введения по 150 мг). Общая суточная доза не должна превышать 2,2 г. На любом этапе введение амиодарона должно

быть прекращено, если продолжительность интервала QT превышает 500 мс. Возможно использование прокаинамида в дозе 12—17 мг/кг в/в струйно в виде 3—4 введений с интервалом 5 мин; скорость поддерживающей инфузии — 2—6 мг/мин до общей дозы 1000—2000 мг.

Неустойчивая ЖТ редко вызывает нарушения гемодинамики и, как правило, не требует неотложного лечения. Вместе с тем ее возникновение после 4-х суток ИМпST у больных со сниженной ФВ может свидетельствовать о наличии аритмогенного субстрата и повышенном риске ВСС. Очень редко неустойчивая ЖТ с высокой частотой сокращения желудочков сопровождается снижением перфузии головного мозга. В этих случаях, как и при устойчивой ЖТ, может использоваться медикаментозное лечение.

Пароксизмы пируэтной ЖТ в сочетании с удлинением интервала QT — показание к в/в введению сульфата магния (1—2 г в течение 5—10 мин под контролем уровня АД, при сохранении аритмии препарат вводят повторно, при необходимости — до суммарной суточной дозы 16 г).

10.10.2.3. Ускоренный идиовентрикулярный ритм

Ускоренный идиовентрикулярный ритм характеризуется широкими комплексами QRS с регулярным ритмом, более частым, чем синусовый, с частотой обычно менее 110 мин^{-1} . В ряде случаев его появление свидетельствует о реперфузии. Ускоренный идиовентрикулярный ритм не ухудшает прогноз; специального лечения не требует.

Ускоренный узловой ритм характеризуется регулярными узкими комплексами QRS с частотой более 60 мин^{-1} , которым не предшествует электрическая активность предсердий. Его появление может свидетельствовать о гликозидной интоксикации и чаще отмечается при нижнем ИМпST. Как правило, лечения не требуется.

10.10.2.4. ФЖ

ФЖ — основной механизм остановки сердца в остром периоде ИМ. Чем больше времени прошло от начала ИМпST, тем меньше вероятность ее развития. Особенно часто ФЖ наблюдается в первые 4 ч заболевания. Поскольку без экстренной медицинской помощи это осложнение практически всегда приводит к смерти, необходимо, чтобы бригада СМП прибыла как можно раньше. Бригада СМП, в том числе неврачебная, должна быть оснащена электрическим дефибриллятором и монитором.

Различают первичную и вторичную ФЖ. Первичная ФЖ развивается вследствие нарушения электрофизиологических свойств миокарда. При этом фоном для ее развития не обязательно служит резкое снижение сократительной функции ЛЖ. Вторичная ФЖ,

как правило, наблюдается при тяжелой, прогрессирующей СН (отек легких, шок) и во многих случаях фактически является агональным ритмом. К вторичным относят случаи ФЖ, возникшие как следствие врачебных манипуляций и медикаментозных воздействий. Прогноз при первичной и вторичной ФЖ различен: при немедленной дефибрилляции у больных с первичной ФЖ успех достигается более чем в 50% случаев, при вторичной — менее чем в 5%.

Кроме того, различают раннюю и позднюю ФЖ. К поздней относят случаи ФЖ, развившиеся позднее, чем через 48 ч от начала заболевания. При поздней ФЖ в последующем значительно увеличивается вероятность ВСС.

Профилактика ФЖ, в том числе повторных ее эпизодов, заключается в раннем использовании β-адреноблокаторов, нормализации электролитного состава крови (в первую очередь уровней калия и магния), кислотно-щелочного равновесия. По-видимому, ранняя реперфузионная терапия, адекватное обезболивание и седативные средства также снижают вероятность развития ФЖ.

Действие β-адреноблокаторов начинается быстрее, если первоначальная доза вводится в/в. Для пропранолола она составляет 0,1 мг/кг и вводится за 2—3 введения с интервалами не менее 2—3 мин; обычная поддерживающая доза — до 160 мг/сут в 4 приема. Метопролол водится в/в по 5 мг 2—3 раза с интервалом как минимум 2 мин; обычная поддерживающая доза — до 200 мг/сут в 2—4 приема (при использовании пролонгированных лекарственных форм та же доза принимается за 1 прием).

Профилактическое применение лидокаина при остром ИМ не оправдало себя: несмотря на снижение частоты первичной ФЖ, летальность увеличилась за счет более частого развития асистолии. Вместе с тем, лидокаин можно применять для предотвращения повторных случаев первичной ФЖ, во всяком случае, в течение ближайших 24 ч (см. ниже).

Внимание! Время, в течение которого можно рассчитывать на эффективную дефибрилляцию (если не проводится массаж сердца и ИВЛ), исчисляется 3—4 мин, причем с каждой минутой вероятность успеха уменьшается в геометрической прогрессии. Поэтому чрезвычайно важно, чтобы была обеспечена максимальная организационная, методическая и психологическая готовность к ее немедленному проведению. Счет идет на секунды!

В случаях, когда ФЖ или ЖТ с остановкой кровообращения возникли при свидетелях, а дефибриллятор сразу не доступен, возможно нанесение прекордиального удара. При наличии дефибриллятора необходимо как можно быстрее нанести один несинхронизированный электрический разряд монофазной формы 360 Дж или двухфазной формы 150—360 Дж (необходимая энергия зависит от модели аппарата; в отсутствие информации следует

использовать разряд максимальной энергии). Если после развития ФЖ прошло несколько минут или давность ее возникновения не известна, необходимо начать сердечно-легочную реанимацию и продолжать ее до попыток дефибрилляции как минимум 2 мин. После каждой попытки дефибрилляции прежде, чем оценивать ее эффективность и необходимость в нанесении повторного электрического разряда, следует провести как минимум 5 циклов закрытого массажа сердца. Если аритмия сохраняется, перед третьим разрядом рекомендуется ввести адреналин в/в струйно в дозе 1 мг (при необходимости вводят повторяют каждые 3—5 мин), перед четвертым разрядом — амиодарон в дозе 300 мг (при необходимости введение повторяют в дозе 150 мг), а при недоступности амиодарона — лидокаин в дозе 1—1,5 мг/кг (при необходимости введение повторяют в дозе 0,5—0,75 мг/кг каждые 5—10 мин до максимальной дозы 3 мг/кг). При низкоамплитудной ФЖ вероятность успешной дефибрилляции очень мала; в этих случаях целесообразно продолжать сердечно-легочную реанимацию в сочетании с введением адреналина.

При высоком риске возобновления ФЖ или устойчивой ЖТ возможно профилактическое в/в введение амиодарона (после струйного введения — инфузия в дозе 900 мг/сут) или лидокаина (после первых двух струйных введений инфузия со скоростью 2—3 мг/мин). При выраженной СН и нарушенной функции печени дозу лидокаина уменьшают. Если было начато введение антиаритмических препаратов, его следует продолжать не дольше 6—24 ч и в эти сроки повторно оценить целесообразность продолжения такого лечения.

Лечение больных, перенесших остановку сердца (ФЖ, асистолия) на догоспитальном этапе, у которых удалось восстановить сердечбиение и, в какой-то степени, гемодинамику, представляет отдельную проблему. Обычно сердечно-легочная реанимация на догоспитальном этапе начинается с опозданием и успешность ее не превышает 10%. Из-за этой задержки даже у выживших часто наблюдаются признаки постреанимационной болезни. Эффективность лечения этих больных значительно повышается, если им безотлагательно проводят ЧКВ. КАГ для уточнения дальнейшей тактики лечения следует провести даже в том случае, если на ЭКГ нет типичных для ИМпST изменений, так как после реанимации динамика ЭКГ может отклоняться от стандартной.

Другое важное мероприятие в этих условиях — терапевтическая гипотермия, которая оказывается весьма эффективной, особенно у больных с нарушенным сознанием. Начав как можно раньше, ее продолжают до 24 ч (некоторые протоколы рекомендуют продлевать этот срок). Температура тела поддерживается на уровне 32—34°C.

Широкое распространение автоматических дефибрилляторов (особенно в местах массового

скопления людей) и обучение некоторых профессиональных групп и населения в целом методам сердечно-легочной реанимации — одно из важных направлений борьбы с остановкой сердца на догоспитальном этапе.

10.10.3. Брадиаритмии

10.10.3.1. Синусовая брадикардия

Синусовая брадикардия часто отмечается в остром периоде ИМпST, особенно в первые часы нижнего ИМпST и при реперфузии правой КА за счет повышения тонуса блуждающего нерва.

Нарушение функции синусового узла при ИМпST может быть вызвано ухудшением его кровоснабжения, рефлекторными влияниями, лекарственными препаратами (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов). Синусовая брадикардия, приводящая к существенным нарушениям гемодинамики, паузы длительностью более 3 с или синусовая брадикардия с ЧСС менее 40 мин⁻¹ в сочетании с артериальной гипотонией или недостаточностью кровообращения — показание к в/в введению атропина (по 0,5—1 мг каждые 5 мин; общая доза не должна превышать 0,04 мг/кг). При сохранении гемодинамически значимой брадикардии следует начать временную чрескожную или эндокардиальную ЭС (предпочтительно предсердную). При сохранении выраженной дисфункции синусового узла на протяжении нескольких суток следует оценить целесообразность постоянной ЭС.

10.10.3.2. Нарушения предсердно-желудочковой и внутрисердечной проводимости

АВ-блокада значительно чаще развивается при нижнем ИМ. Уровень нарушения АВ проводимости при нижних и передних ИМ различен, поэтому различаются прогноз, клиническая значимость и тактика лечения. При нижнем ИМ нарушение проводимости обычно происходит в области АВ-соединения. Это обусловлено тем, что данная область в значительном большинстве случаев снабжается правой КА. Источник замещающего ритма находится в нижней части АВ-соединения (блокада «проксимального типа»). Он обычно достаточно стабилен, частота ритма желудочков составляет 50—60 мин⁻¹, что при относительно менее обширном поражении миокарда обеспечивает у многих больных стабильную гемодинамику. Характерный ЭКГ-признак — при полной АВ-блокаде комплекс QRS не расширен или слегка расширен ($\leq 0,11$ с) и сохраняет характерный «наджелудочковый» вид. С клинической точки зрения важно, что полная АВ-блокада при этом варианте развивается постепенно. Как промежуточный вариант развивается АВ-блокада II степени типа Мо-

битц I. Постепенное развитие блокады дает время на подготовку соответствующих лечебных мероприятий. Как правило, АВ-блокада проксимального типа преходяща (от нескольких минут до нескольких дней) и при современном уровне оказания лечебной помощи имеет относительно благоприятный прогноз.

Существенно отличается картина АВ-блокады «дистального типа», характерной для передних ИМ. Нарушение проводимости происходит в ветвях пучка Гиса. Для поражения всех трех ветвей — а это условие развития полной АВ-блокады — поражение миокарда должно быть достаточно обширным, что само по себе предопределяет высокую вероятность СН. Сокращение желудочков происходит под влиянием водителей ритма третьего порядка, частота импульсации которых, как правило, невелика (не более 35 мин⁻¹) и нестабильна. Комплекс QRS широкий. АВ-блокада дистального типа развивается очень быстро, скачкообразно, нередко сразу переходит от I к III степени (полная АВ-блокада), а в некоторых случаях, при особенно низкой активности водителя ритма, сразу принимает форму асистолии. Для блокады этого типа характерна стабильность. Поэтому данный вариант осложнения неблагоприятен с точки зрения прогноза даже при своевременном использовании ЭС. Предвестник развития полной АВ-блокады — признаки нарушения проводимости по двум ветвям пучка Гиса. При нарушении проводимости по трем ветвям (например, сочетание блокады ЛНПГ, т. е. передней и задней ветвей, с АВ-блокадой I степени) полная АВ-блокада становится настолько вероятной, что оправдано профилактическое введение электрода для ЭС, в то время как сам стимулятор может быть установлен в режим «по требованию».

Блокада ветвей пучка Гиса (внутрижелудочковая блокада) — частое осложнение ИМпST (10% больных). В некоторых случаях она значительно затрудняет диагностику ИМ. Этот вариант нарушения проводимости обычно свидетельствует об обширном поражении миокарда. У таких больных прогноз хуже, даже если впоследствии не развивается полная АВ-блокада. Особое внимание привлекают случаи, когда известно, что блокада ветвей пучка Гиса — результат недавнего приступа, а не следствие хронического заболевания сердца. Методы лечения блокады ветвей пучка Гиса не разработаны.

Лечение поперечных блокад, в первую очередь, речь идет о полной поперечной блокаде, требуется, когда имеется выраженная СН (и есть основания предполагать, что одна из причин ее развития — брадикардия), когда на фоне низкой активности водителя ритма второго порядка появляются пароксизмы ЖТ или ФЖ, когда частота сокращения желудочков менее 45 мин⁻¹, а также при полной АВ-блокаде у больных с передним ИМ. Во всех этих случаях безоговорочное преимущество имеет метод трансвенозной эндокардиальной ЭС. Чрескожная ЭС — метод

экстренной помощи, а не стабильного поддержания ЧСС. Лучшие результаты с точки зрения сократительной функции сердца дает последовательная стимуляция предсердий и желудочков. При отсутствии правильного ритма предсердий обычно останавливаются на стимуляции желудочков. Выбирается та частота ЭС, при которой оптимален гемодинамический эффект. При ОИМ учащение сердцебиения — один из механизмов компенсации гемодинамики. Поэтому, как правило, частота ЭС не должна быть меньше 70 мин⁻¹.

В других случаях полной АВ-блокады ЭС сердца — не обязательный компонент лечения. Некоторым больным следует профилактически ввести (или наложить при использовании чрескожного метода) электроды и присоединить их к ЭС, работающему в режиме «по требованию». Это всегда необходимо при неполной трехпучковой блокаде при переднем ИМ, а также рекомендуется в случаях, когда нет уверенности, что ЭС может быть начата достаточно быстро.

Медикаментозное лечение поперечных блокад сердца менее эффективно. Лучший результат дает в/в введение атропина (по 0,5—1 мг каждые 5 мин до общей дозы, не превышающей 0,04 мг/кг). Улучшение проведения при этом наблюдается далеко не во всех случаях и только при блокаде «проксимального типа». Гемодинамика у таких больных обычно достаточно стабильна, и, если клиническая картина диктует необходимость учащения сердцебиения, медикаментозное лечение следует использовать скорее как временную меру в процессе налаживания ЭС. У некоторых больных атропин вызывает парадоксальный эффект: значительно учащается синусовая импульсация, а снижение функции АВ-соединения не позволяет проводить эти импульсы к желудочкам. В результате степень АВ-блокады может даже возрасти.

Другие препараты, например изопроterenол, не рекомендуются, т. к. их эффект сомнителен и трудноуправляем; они обладают аритмогенным действием и могут усугубить ишемию миокарда, увеличивая его потребность в кислороде.

При полной АВ-блокаде, сохраняющейся в течение 10—14 сут, необходимо принять решение об имплантации постоянного ИВР. У всех больных, имеющих показания к постоянной ЭС сердца после ИМ, следует рассмотреть возможность имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а также бивентрикулярного стимулятора для сердечной ресинхронизирующей терапии.

10.11. Психические расстройства

Развитие ОИМ, связанная с этим экстренная госпитализация, осознание опасности болезни, строгий постельный режим, мониторинг в первые часы и сутки заболевания сопровождаются вы-

раженным стрессом. У 5—12% больных возникают психические нарушения, в том числе тревожные расстройства, соматогенные психозы (обычно в остром периоде ИМ), депрессивные расстройства (чаще в подостром периоде).

Тревожные расстройства проявляются в первые часы и сутки заболевания. Болевой синдром нередко сопровождается страхом смерти, беспокойством, вегетативными реакциями (озноб, потливость, тошнота). В этой ситуации важное психотерапевтическое значение имеет характер действий врача. Необходимо успокоить больного. Спокойное, уверенное поведение врача и всего медицинского персонала, купирование боли наркотическими анальгетиками позволяют остановить развитие тревожного расстройства. При сохраняющемся возбуждении и чувстве тревоги рекомендуется парентеральное введение транквилизаторов (диазепам в дозе 1—2 мл 0,5% раствора). В дальнейшем при нарушениях сна показано плановое назначение транквилизаторов (альпразолам, нозепам, диазепам, феназепам) в минимальных дозах курсами, длительность которых обычно не превышает 2 нед.

Соматогенный психоз (делирий) обычно развивается в остром периоде, часто связан с нарушениями кровообращения и гипоксией, особенно при наличии органического поражения центральной нервной системы. Факторы риска развития психоза — старческий возраст, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами. Психоз манифестирует острым помрачением сознания, утратой ориентирования во времени, пространстве и собственной личности. Спутанность сознания часто сопровождается психомоторным возбуждением, агрессивностью. Как правило, симптомы нарастают в вечернее и ночное время, часто сопровождаются бредом и галлюцинациями. Для купирования делирия рекомендуется парентеральное введение диазепама (2—6 мл 0,5% раствора дробными дозами). В случае его недостаточной эффективности или преобладания галлюцинозной-бредовой симптоматики показан галоперидол (1—2 мл 0,5% раствора). Таких больных необходимо вести совместно с психиатром. При лечении делирия кроме психотропных средств необходимы дезинтоксикация (в/в введение изотонических растворов глюкозы, хлорида натрия), оксигенотерапия, коррекция осложнений ИМ (в первую очередь недостаточности кровообращения) как патогенетических факторов соматогенного психоза. Нежелательно использовать нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин и его производные) в связи с возможным неблагоприятным влиянием на гемодинамику (гипотония, тахикардия) и аритмогенным действием.

Депрессивные расстройства. Депрессия — частое осложнение ИМ (до 25% всех случаев). Она существенно ухудшает отдаленный прогноз. Депрессию можно предполагать при сохранении

нарушений сна, сниженного настроения, заторможенности в течение более чем 2 нед. Депрессия может проявляться суицидальными мыслями. При высоком риске самоубийства больного следует безотлагательно госпитализировать в психосоматическое отделение. В отличие от острых психозов, депрессивные расстройства характеризуются длительным течением и тенденцией к хронизации, мешают выполнению врачебных рекомендаций. Для фармакотерапии депрессии у больных, перенесших ИМ, следует использовать антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина с низкой вероятностью побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (сертралин в дозе 50 мг/сут, эсциталопрам в дозе 5—10 мг/сут, флувоксамин в дозе 50—100 мг/сут). Эти препараты эффективны как при депрессивных, так и при тревожных расстройствах. Применение трициклических антидепрессантов (например, amitриптилина) нежелательно из-за возможного проаритмического эффекта, влияния на ЧСС, риска артериальной гипотонии. Обычно требуется длительная медикаментозная коррекция депрессии. Лечение должно проводиться под наблюдением психиатра. Работа с этими больными продолжается на санаторном и амбулаторном этапах реабилитации и должна сочетаться с элементами психотерапии.

11. Лечение в обычных палатах кардиологического отделения

11.1. Антиагреганты

АСК. Прием АСК в дозе 75—100 мг/сут (в отсутствие противопоказаний) должен быть продолжен в течение всего периода пребывания в стационаре и затем в течение неопределенно долгого времени. Отмена АСК в связи с хирургическими вмешательствами, включая КШ, считается нецелесообразной. При невозможности применять АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств рекомендуется использовать клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки.

Блокаторы аденозиновых P2Y₁₂-рецепторов. Практически всем больным в отсутствие противопоказаний рекомендуется совместное использование АСК и одного из блокаторов аденозиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелора, клопидогрела или прасугрела) как минимум до выписки. У абсолютного большинства больных сочетанный прием этих препаратов должен быть продолжен и после выписки. Клопидогрел показан больным, получившим ТЛТ или не получившим реперфузионного лечения, а прасугрел или тикагрелор — больным, у которых выполнено ЧКВ. Поддерживающие дозы блокаторов аденозиновых P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: тикагрелор — 90 мг 2 раза в сутки, клопидогрел — 75 мг

1 раз в сутки, прасугрел — 10 мг 1 раз в сутки. В случае ЧКВ в первую неделю после процедуры суточная доза клопидогрела может составлять 150 мг 1 раз в сутки.

Если больному планируется операция КШ, с целью снижения частоты геморрагических осложнений блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов следует отменить за 5—7 сут до предполагаемого вмешательства. Исключение составляют больные с крайне высоким риском ишемических осложнений, которым проводят КШ на фоне сохраняющихся ангинозных приступов. У таких больных отмена блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов нежелательна.

11.2. Антикоагулянты

Парентеральное введение антикоагулянтов. Если в остром периоде было начато лечение эноксапарином или фондапаринуксом, п/к инъекции этих препаратов следует продолжать до 8-х суток болезни или, если больной выписан раньше, — до выписки из стационара. Исключение составляет успешно выполненное ЧКВ, после которого антикоагулянты разрешается отменить.

В/в инфузия НФГ как альтернатива применению эноксапарина и фондапаринукса с поддержанием АЧТВ в интервале 50—70 с или в 1,5—2 раза выше ВГН для конкретной лаборатории целесообразна в случаях, когда применение эноксапарина и фондапаринукса невозможно. В/в инфузию НФГ обычно продолжают во время пребывания в БРИТ и прекращают после перевода в обычную палату кардиологического отделения. Менять парентеральный антикоагулянт в период одной госпитализации крайне нежелательно.

У больных с высоким риском артериальных ТЭ (тромбоз полости левого желудочка, ФП/ТП, механические и, в ряде случаев, биологические протезы клапанов сердца), тромбозом вен ног или ТЭЛА парентеральное введение лечебных доз антикоагулянтов должно быть продолжено до достижения терапевтических значений МНО на фоне одновременного приема антагониста витамина К (Приложение 13).

Эноксапарин и фондапаринукс имеют преимущество перед НФГ в связи с возможностью п/к введения и отсутствием необходимости в коагулологическом контроле. Эноксапарин предпочтителен у больных, получивших фибрин-специфичный тромболитик, а фондапаринукс — у больных, получивших стрептокиназу или не получивших реперфузионного лечения. В случае выполнения отсроченного ЧКВ на фоне лечения фондапаринуксом обязательно использование НФГ в/в струйно непосредственно перед процедурой (Приложение 12).

В редких случаях (например, при необходимости длительно соблюдать постельный режим) оправдана

профилактика тромбоза вен ног и ТЭЛА с помощью п/к введения антикоагулянтов (Приложение 12).

Антикоагулянты для приема внутрь. Показаниями к длительному использованию антагонистов витамина К (преимущественно варфарина) после ИМпСТ являются ФП/ТП, предшествующие эпизоды артериальных ТЭ, наличие тромба в ЛЖ, механические и, в ряде случаев, — биологические протезы клапанов сердца, венозный тромбоз и ТЭЛА. Допускается одновременное применение АСК, клопидогрела и варфарина. При этом необходимо по возможности сократить продолжительность совместного применения трех препаратов. Соответственно, при наличии показаний к приему антагониста витамина К предпочтительна установка голометаллических, а не выделяющих лекарственные средства стентов, так как в последнем случае требуется более длительное использование нескольких антитромбоцитарных средств. При применении антагонистов витамина К обязателен контроль МНО (в том числе после выписки из стационара).

После окончания парентерального введения антикоагулянта у больных с низким риском кровотечения, не имеющих показаний к дальнейшему использованию более высоких доз антикоагулянтов с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений, для снижения риска ишемических осложнений (включая тромбоз стента и смерть) в дополнение к АСК и клопидогрелу на длительное время (до 2 лет) может быть назначен ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

11.3. Блокаторы β-адренергических рецепторов

Больные, получавшие β-адреноблокаторы в БРИТ, в отсутствие побочных эффектов должны продолжить их прием в обычном отделении. Если больные не получали β-адреноблокаторы в период пребывания в БРИТ и не имеют противопоказаний к ним, эти препараты следует назначить.

Считается, что через 24—48 ч после исчезновения противопоказаний, имевших место в остром периоде ИМпСТ (выраженная брадикардия, АВ-блокада, выраженные признаки СН), β-адреноблокаторы могут быть назначены внутрь в малых дозах с последующим увеличением дозы. Позитивное влияние в остром периоде ИМ и в последующем свойственно всем препаратам этого класса, за исключением средств с внутренней симпатомиметической активностью.

11.4. Органические нитраты

Рутинное использование нитратов в этот период не рекомендуется. Однако применение их в/в или внутрь оправданно в случае сохранения у больно-

го ангинозных приступов или выраженных проявлений СН, но при условии, что их применение не препятствует использованию надлежащих доз β-адреноблокаторов и ИАПФ.

Нитраты не следует использовать при САД < 90 мм рт. ст., выраженной брадикардии (ЧСС < мин⁻¹) или тахикардии (ЧСС > 100 мин⁻¹, у больных без выраженного застоя в легких), ИМ ПЖ, приеме ингибиторов фосфодиэстеразы V в предыдущие 48 ч.

При склонности больного к гипотонии и невозможности одновременно назначить β-адреноблокаторы и нитраты, предпочтение следует отдать β-адреноблокаторам.

11.5. Блокаторы РААС

ИАПФ. Прием ИАПФ, начатый в остром периоде ИМпСТ, следует продолжить после перевода больного в обычную палату отделения. Если по каким-то причинам больной не получал ИАПФ в остром периоде заболевания, в отсутствие противопоказаний их следует назначить. В рандомизированных контролируемых исследованиях в ранние сроки ИМ более детально изучены каптоприл, лизиноприл и зофеноприл, из препаратов, применявшихся достаточно длительное время, — каптоприл, рамиприл и трандолаприл. Однако не исключено, что благотворное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса.

Эффективность ИАПФ существенно выше при осложненном течении заболевания, особенно при снижении сократительной функции ЛЖ (ФВ ≥ 40%) или клинически выраженных признаках СН. Медлить с назначением ИАПФ не следует, так как их применение в первые дни заболевания существенно снижает число летальных исходов.

Результаты клинических испытаний показывают, что в отсутствие противопоказаний лечение ИАПФ желательно продолжать неопределенно долго, в том числе у больных без значительного снижения сократительной функции ЛЖ.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. При ИМпСТ, сопровождающемся снижением функции ЛЖ (ФВ ≤ 40%) и/или признаками СН, блокатор рецепторов ангиотензина II (валсартан) практически так же эффективен, как ИАПФ. Комбинированная терапия ИАПФ и блокатором рецепторов ангиотензина II крайне нежелательна: ее использование допускается у больных с явной СН и непереносимостью антагонистов альдостерона.

Блокаторы рецепторов альдостерона. Больным с невысоким уровнем креатинина в крови (менее 2,5 мг/дл, или 220 мкмоль/л, у мужчин и менее 2 мг/дл, или 177 мкмоль/л, у женщин), сывороточным уровнем калия не более 5 ммоль/л, ФВ ≤ 40% и симптомами СН или СД рекомендуется длительный (многолетний) прием антагониста альдостерона, например эплеренона в дозе 25—50 мг 1 раз

в сутки. В качестве альтернативы эплеренону возможно использование аналогичных доз спиронолактона. При приеме этих средств важно контролировать уровень калия крови.

11.6. Гиполипидемическая терапия

Воздействие на липиды, прежде всего на уровень ХС, существенно снижает риск ишемических осложнений и смерти у больных ИБС. Основу такого воздействия составляет использование статинов. Если статины были назначены в БРИТ, то следует продолжить их прием. Наиболее изученным в данной клинической ситуации считается аторвастатин в дозе 80 мг/сут. В случае отсроченного ЧКВ желательно начать прием аторвастатина в высокой дозе до процедуры. При плохой переносимости высоких доз можно использовать максимально переносимую дозу, а при непереносимости статинов — эзетимиб. В отсутствие противопоказаний к моменту выписки из стационара статин должен быть назначен всем больным не только в связи с тем, что раннее применение этих препаратов оправдано само по себе, но и потому, что рекомендация врача стационара обеспечивает более высокую приверженность больных лечению.

11.7. Другие лекарственные средства

У большинства больных в период госпитализации в связи с активной антитромботической терапией повышен риск желудочно-кишечных кровотечений, поэтому следует назначить один из ингибиторов протонного насоса. По клинической эффективности препараты этой группы не различаются, и можно использовать любой из доступных.

Рутинное использование препаратов магния, глюкозо-инсулино-калиевых смесей и лидокаина нецелесообразно. Польза от применения на любом этапе ведения больного с ИМпСТ метаболических средств и витаминов не доказана. У больных с сопутствующей хронической бронхообструкцией из-за угрозы проаритмического действия следует свести к минимуму применение бронходилататоров с симпатомиметическим и холинолитическим эффектом.

В период госпитализации следует избегать применения антиаритмических средств класса I (за

исключением непродолжительного в/в введения лидокаина при желудочковых аритмиях в условиях непрерывного мониторинга), нестероидных противовоспалительных средств и избирательных ингибиторов циклооксигеназы 2 (коксибов) из-за увеличения риска ишемических осложнений.

11.8. Сроки пребывания в стационаре

В последние годы наблюдается тенденция к существенному укорочению сроков пребывания в стационаре больных с ИМпСТ. Это обусловлено широким использованием новых методов лечения, в первую очередь реперфузионной терапии. У больных, получивших подобное лечение, более благоприятное течение заболевания и лучший прогноз. Сроки пребывания в БРИТ приведены выше. Для больных с неосложненным ИМпСТ, особенно после успешной реперфузионной терапии, разработаны варианты укороченного (до 5—6 сут) пребывания в стационаре. Критериями для ранней выписки могут быть сочетание возраста моложе 70 лет, фракции выброса ЛЖ более 45%, одно- или двухсосудистого поражения с успешным ЧКВ, отсутствия устойчивых аритмий, других осложнений и сопутствующих заболеваний. В этих случаях выписка может проводиться без предвыписного неинвазивного обследования (теста с нагрузкой). Следует помнить, что ранняя выписка из стационара существенно ограничивает возможности по обучению больного и подбору мер вторичной профилактики. Следовательно, в таких случаях крайне важна преемственность ведения больного после выписки в виде регулярных консультаций кардиолога с обязательной организацией амбулаторной программы реабилитации. При наличии осложнений или сопутствующих заболеваний сроки выписки определяются временем стабилизации состояния больного и колеблются от 7 до 14 сут. На сроки пребывания в стационаре влияют не только медицинские, но и социальные факторы. Если больной переводится из стационара в санаторий или реабилитационное отделение, эти сроки могут быть сокращены. Если больного выписывают домой и организация адекватного ухода и лечения затруднительна, сроки госпитализации увеличиваются.

определить показания к КАГ, если она не проводилась в остром периоде заболевания.

Окончание в следующем номере

Требования к рукописям, представленным для публикации в журнале «Неотложная кардиология»

Журнал «Неотложная кардиология» является печатным органом Общества специалистов по неотложной кардиологии и публикует статьи по всем аспектам диагностики, лечения и профилактики острых проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а также организации помощи подобным больным. В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, обзоры литературы, лекции, практические рекомендации, описание клинических случаев, комментарии, изложение мнений по проблеме, письма в редакцию, а также материалы круглых столов и дискуссий.

Представленные ниже Требования соответствуют Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы, разработанным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE) пересмотра 2010 г. и размещенным на сайте <http://www.icmje.org>.

Требования к рукописям

1. Рукопись должна быть напечатана стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210 × 295 мм). Если статья отправляется почтой, необходимо вложить экземпляр в распечатанном виде, электронную версию на диске или USB-флеш-накопителе, а также направление учреждения (для оригинальных статей). Рукописи могут быть представлены в электронном виде или на электронном носителе; в этом случае сопроводительные документы должны быть высланы в отсканированном виде по факсу или на адрес электронной почты журнала.

2. Титульный лист должен содержать название статьи, отражающее суть представленного материала, которое должно быть кратким и в достаточной степени информативным; список авторов с указанием фамилии, имени и отчества, места работы и должности каждого; полное название учреждения (учреждений) и отдела (отделов), где выполнялась работа; фамилию, имя, отчество, полный почтовый и электронный адрес, а также номер телефона (факса) автора, ответственного за контакты с редакцией. Желательно также представить указанную информацию на английском языке.

3. Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности».

4. При наличии существенного конфликта интересов, источника финансирования или спонсора проделанной работы данная информация должна быть раскрыта. Отсутствие указанных обстоятельств также должно быть констатировано.

5. На отдельной странице необходимо приложить резюме размером до 0,5 страницы машинописного текста на русском и, желательно, на английском языках. В конце резюме следует

представить 3–10 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторов.

7. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в списке литературы или сноске необходимо указать источник цитирования (автор, название работы, год, издание, том, страницы).

8. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических терминов. В статье должна быть использована Международная система единиц (СИ). Все сокращения при первом упоминании должны быть раскрыты.

9. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

10. При указании лекарственных средств должны использоваться международные непатентованные названия, кроме случаев, когда упоминания конкретного препарата того или иного производителя невозможно избежать из-за характера проведенного изучения или особенностей представляемых данных (при этом желательно ограничиться единственным упоминанием препаратов такого рода и при последующем изложении использовать международные непатентованные названия).

11. Таблицы должны быть наглядными, пронумерованными и озаглавленными. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и соответствовать тексту статьи. Каждый столбец в таблице должен иметь свой заголовок. В примечании необходимо указать единицы измерения ко всем показателям на русском языке и привести полную расшифровку всех сокращений и условных обозначений. В тексте статьи необходимо дать ссылку на номер соответствующей таблицы и при необходимости указать место ее расположения.

12. Количество иллюстраций (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть строго обусловлено необходимостью надлежащего представления имеющегося материала. Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. Каждая иллюстрация должна при необходимости иметь пометку «верх» и «низ». Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям должны располагаться внизу с указанием порядкового номера иллюстрации; в тексте необходимо дать ссылку на соответствующую иллюстрацию и при необходимости указать место ее расположения. В подписях необходимо привести объяснение значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

13. Ссылки на литературные источники должны приводиться в статье в квадратных скобках строго по мере цитирования. В списке литературы каждый источник следует указывать с новой строки под соответствующим порядковым номером.

Должны быть обязательно приведены: 1) для книг — фамилии и инициалы авторов, если их не более четырех (в противном случае первых трех авторов с указанием «и др.»), название книги, фамилии и инициалы редактора (редакторов) издания, город издания, название издательства, год издания, количество страниц в издании, при необходимости — название главы (раздела) книги и номера соответствующих страниц; 2) для сборников и журналов — фамилии и инициалы авторов, если их не более четырех (в противном случае первых трех авторов с указанием «и др.»), название журнала или сборника, полное название статьи, год, том, номер и страницы (первая-последняя). В ссылках на интернет-источники необходимо включать такую же информацию, как и для печатных ссылок (фамилии авторов, название, адрес ссылки и т. д.). В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка. Фамилии иностранных авторов, названия их статей и зарубежных печатных изданий даются в оригинальной транскрипции.

14. Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

15. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Дополнительные требования к статьям с изложением результатов научного исследования

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная печатью учреждения. Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи. Рукопись статьи должна включать титульный лист, резюме, ключевые слова, введение, детальную характеристику материала и методов с обязательным описанием способов статистической обработки, результаты, обсуждение, выводы, список литературы, а также при необходимости таблицы и иллюстрации. При представлении результатов исследований с участием лабораторных животных или людей в разделе с описанием материала и методов должно быть указание на соответствие проведенного изучения современным регламентирующим документам, факт подписания участниками письменного информированного согласия и одобрение этического комитета. При наличии рандомизации ее методика должна быть детально изложена. Изображения, имена и инициалы пациентов, а также номера медицинской документации в тексте рукописи представлять не следует.

Резюме должно быть структурированным и включать следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты, заключение.

При описании использованной аппаратуры и лабораторных методик в скобках следует указать производителя и страну,

где он находится; аналогичный подход может применяться для представления изучаемых лекарственных средств, но в остальном по ходу изложения следует использовать международные непатентованные названия.

В случаях, если научное исследование зарегистрировано в соответствующих регистрах, необходимо представить название регистра, регистрационный номер и дату регистрации.

Порядок рассмотрения рукописей

После получения рукописи рецензируются как минимум двумя специалистами в данной области. Рукопись направляется рецензентам без указания авторов и названия учреждения; сведения о рецензентах авторам не сообщаются. При положительном заключении рецензентов и отсутствии у них существенных замечаний редакционная коллегия принимает решение о публикации. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации и необходимости внесения исправлений, рецензия направляется автору, которому предоставляется возможность доработать текст или при несогласии с замечаниями аргументированно ответить рецензенту; переработанная статья направляется на повторное рецензирование. В случае отрицательного отзыва двух рецензентов редакционная коллегия принимает решение об отказе в публикации статьи и об этом извещаются авторы, рукописи, направленные в редакционную коллегию, не возвращаются. При несопадении мнений рецензентов и в иных спорных случаях редакционная коллегия привлекает к рецензированию дополнительных специалистов и после обсуждения принимает решение о публикации.

При рассмотрении оригинальных статей редакция журнала оставляет за собой право оценивать адекватность методов статистического анализа, полноту изложения результатов проведенного изучения, обоснованность выводов и при необходимости запрашивать у авторов недостающую информацию.

Редакционная коллегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.

Направление статей, ранее опубликованных или представленных для публикации в другом журнале, не допускается.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными Требованиями, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

Адрес для отправки рукописей

Предпочтительнее присылать статьи по электронной почте по адресу: info@acutecardioj.ru. Предварительно отсканированные сопроводительные документы в этом случае можно также переслать по электронной почте или отправить по факсу 8 499 2614644. Адрес для направления рукописей по почте: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Общество специалистов по неотложной кардиологии, редакция журнала «Неотложная кардиология».