Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2)

Н.Б.Перепеч✉
ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

В лекции обсуждаются современные методы купирования болевого синдрома, торможения процесса тромбообразования в коронарной артерии, восстановления кровотока по коронарной артерии и профилактики ее ретромбоза у больных с острым коронарным синдромом. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных клинических исследований эффективности антиагрегантов, антикоагулянтов, фибринолитиков, показания к их применению и схемы дозирования. Приводятся результаты клинического применения немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. Обосновываются рекомендации по выбору оптимальной стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом в зависимости от особенностей поражения миокарда и степени сердечно-сосудистого риска.
Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагреганты, антикоагулянты, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство.
✉nikita_perepech@mail.ru

Для цитирования: Перепеч Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2). КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 70–81.

Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (lecture 2)

N.B.Perepech✉
Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

The lecture discusses the current methods of pain relief, inhibition of thrombus formation process in the coronary artery, restoring blood flow in the coronary artery and prevent it retrombosis in patients with acute coronary syndrome. The results of large randomized clinical trials of the effectiveness of antiplatelet agents, anticoagulants, fibrinolytic agents, indications for their use and dosing regimens. The results of clinical application of non-drug methods of restoration of coronary blood flow. Settle guidelines for choosing the optimal strategy for patients with acute coronary syndrome, depending on the characteristics of myocardial injury and the degree of cardiovascular risk.
Key words: acute coronary syndrome, antiplatelet, anticoagulant, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.
✉nikita_perepech@mail.ru

For citation: Perepech N.B. Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (lecture 2). Cardiosomatics. 2016; 7 (2): 70–81.

Результаты лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в немалой степени зависят от особенностей организации медицинской помощи. Диагноз ОКС является основанием для экстренной госпитализации больного. С учетом высокого риска смерти в первые часы после появления клинической симптоматики ОКС максимальное сокращение времени транспортировки больного в стационар считается приоритетной задачей догоспитального этапа медицинской помощи. Всех больных с ОКС следует госпитализировать в специализированный блок реанимации и интенсивной терапии, где осуществляются необходимые диагностические и лечебные мероприятия, мониторный контроль основных физиологических параметров. Длительность пребывания в блоке определяется нозологическим диагнозом, состоянием больного и индивидуальными особенностями течения заболевания, составляя в среднем 2–5 сут. Продолжение лечения осуществляется в кардиологическом отделении.

Программа лечения конкретного больного определяется клиническим вариантом ОКС, характером осложнений и индивидуальными особенностями пациента. К числу основных лечебных задач при неосложненном течении заболевания относятся:

- купирование болевого синдрома;
- торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии;
- восстановление кровотока по коронарной артерии и профилактика ее ретромбоза;
- гемодинамическая разгрузка сердца;
- ослабление нейрогуморальной стимуляции миокарда;
- профилактика обострений ишемической болезни сердца (ИБС).

Купирование болевого синдрома

В ряде случаев у больных с ОКС обезболивающий эффект достигается применением нитратов и β-адреноблокаторов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Во введении наркотических анальгетиков нуждаются главным образом пациенты, у которых при ЭКГ-исследовании обнаруживается стойкий подъем сегмента *ST* над изоэлектрической линией, т.е. имеются признаки развивающегося инфаркта миокарда (ИМ). Обезболивание при ИМ рекомендуется выполнять с помощью наркотических анальгетиков (предпочтительно морфина). В дополнение к прямому эффекту наркотические анальгетики вызывают ослабление нейрогуморальной стиму-

ляции, снижение постнагрузки и преднагрузки за счет расширения периферических артерий и вен. Вследствие этого снижается потребность миокарда в кислороде. Кроме того, наркотические анальгетики обладают седативным действием, уменьшают чувство тревоги, страх. Предпочтительным путем их введения является внутривенный, что обеспечивает быстрое достижение желаемого эффекта.

Перед введением необходимую дозу наркотического анальгетика разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Начальная доза морфина составляет 2–4 мг. При отсутствии достаточного обезболивающего эффекта инъекции препарата повторяют каждые 5–15 мин до купирования боли или возникновения побочных эффектов.

У некоторых больных с упорным болевым синдромом, требующим повторного введения морфина, развиваются осложнения терапии: чаще всего выраженная гипотензия, брадикардия, диспептические явления, угнетение дыхания. Кроме того, возможны ослабление перистальтики кишечника с развитием запора и снижение тонуса мочевого пузыря, приводящее к затруднению мочеиспускания. Гипотензия устраняется путем придания нижним конечностям приподнятого положения и внутривенным введением плазмоэкспандеров. При выраженной брадикардии рекомендуется внутривенное введение атропина (0,5–1,0 мг). Для купирования тошноты и рвоты применяется метоклопрамид (внутривенно 5–10 мг). Выраженное угнетение дыхания устраняется внутривенной инъекцией антагониста наркотических анальгетиков без собственной анальгетической активности – налоксона (0,1–0,2 мг с возможным повторным введением каждые 15 мин). Лекарственные средства, применяемые для купирования побочных эффектов морфина и других опиатов, не рекомендуется использовать с целью профилактики.

Для купирования болевого синдрома возможно применение нейролептаналгезии: сочетания наркотического анальгетика фентанила (0,05–0,1 мг) с нейролептиком дроперидолом (2,5–10,0 мг). При выраженном возбуждении применяются транквилизаторы: диазепам 2,5–10 мг внутривенно.

Торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии

Лекарственные препараты, применяемые с целью предотвращения тромботической окклюзии коронарной артерии у больных с ОКС, подразделяются на антитромбоцитарные и антитромбиновые средства, которые соответственно препятствуют агрегации тромбоцитов и образованию тромбина.

Антиагреганты

Активация тромбоцитов происходит под воздействием биологически активных веществ, входящих в состав содержимого атеромы и секретируемых уже активированными клетками (коллаген, тромбин, тромбоксан A_2, аденозиндифисфат – АДФ и др.). Существует три направления блокады агрегации тромбоцитов: воздействие на индукторы агрегации тромбоцитов и их рецепторы; воздействие на системы вторичных мессенджеров (посредников) – соединений, передающих активирующий сигнал с поверхности тромбоцита внутрь клетки; и воздействие на гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, с которыми связываются молекулы фибриногена. В клинической практике применяются соединения, механизм действия которых соответствует первому и третьему направлениям. Ингибиторы активации тромбоцитов, действующие на системы вторичных мессенджеров, – в частности, активаторы аденилатциклазы (простациклин и простагландин E_1), не применяются в качестве антиагрегантов, так как системы вторичных мессенджеров неспецифичны для тромбоцитов и их блокада может вызвать ряд нежелательных реакций, например, резкую вазодилатацию.

Антиагрегантами, наиболее широко применяемыми в лечении больных с ОКС, являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел.

Антиагрегационное действие АСК обусловлено ее ингибирующим воздействием на циклооксигеназу-1, вследствие чего блокируется образование тромбоксана A_2. Влияние АСК на функциональную активность тромбоцитов проявляется очень быстро – в течение 1-го часа после приема внутрь. Антиагрегационный эффект АСК является необратимым и сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита (9–11 сут). Разовая доза АСК, которую рекомендуется принять при появлении клинической симптоматики ОКС, составляет 160–325 (обычно – 250) мг. Применяются таблетки без кишечнорастворимой оболочки. Для ускорения всасывания таблетку следует разжевать. В последующем, до стабилизации состояния больного, рекомендуется принимать АСК в дозе 75–100 мг, не разжевывая, 1 раз в сутки после еды.

Лечебный эффект клопидогрела и других производных тиенопиридина обусловлен их блокирующим влиянием на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов за счет блокады P2Y12-рецепторов. Препараты данной фармакологической группы обладают сильным антиагрегационным действием, однако этот эффект развивается медленно, в связи с чем лечение клопидогрелом начинают с нагрузочной дозы 300–600 мг. Поддерживающая доза клопидогрела составляет 75 мг/сут.

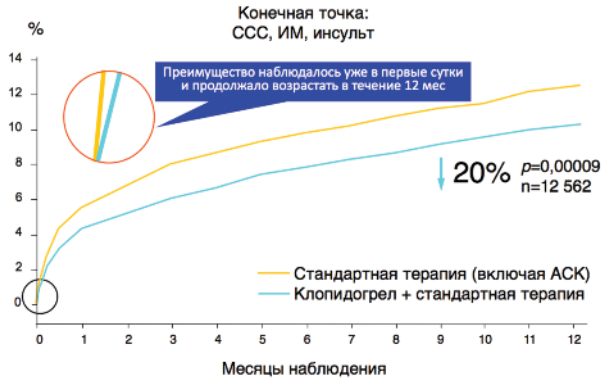
Блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов применяются в лечении пациентов, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В других случаях пациентам с ОКС препараты данной группы не показаны.

Средства, блокирующие рецепторы к тромбоксану A_2 и тромбину, активно исследуются в клинических условиях, но пока к применению в повседневной практике не рекомендуются.

Влияние антитромбоцитарных средств на различные индукторы агрегации тромбоцитов является теоретической основой их комбинированного применения, которое может обеспечить более выраженный и стабильный эффект по сравнению с монотерапией.

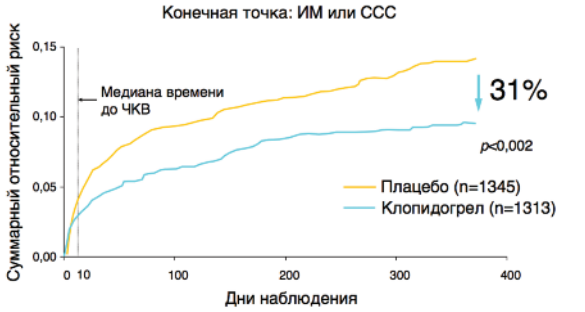
В исследовании CURE сравнивались результаты лечения 2 групп больных с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*): пациенты 1-й группы получали стандартную терапию, включающую АСК, пациентам 2-й группы в дополнение к стандартной терапии назначался клопидогрел. Однократно применялась нагрузочная доза клопидогрела – 300 мг, затем, со 2-х суток заболевания, больные получали 75 мг/сут. Доза АСК составляла 75–325 мг/сут. Лечение клопидогрелом продолжалось в течение 3–12 мес. По сравнению с антиагрегантной монотерапией АСК комбинированное лечение сопровождалось более выраженным снижением риска сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) – разница между группами к 9-му месяцу наблюдения составила 20%. Причем преимущества комбинации АСК с клопидогрелом проявлялись уже в 1-е сутки лечения (рис. 1).

Рис. 1. CURE: эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии больных с ОКСбп*ST*.



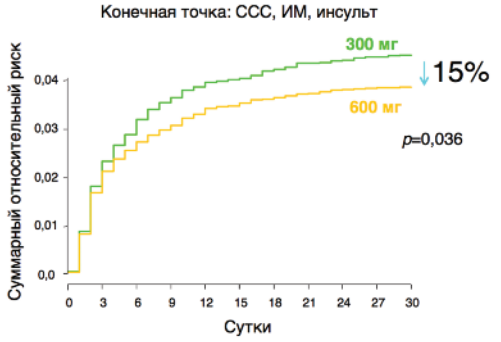
The CURE Investigators. N Eng J Med, August 2001.

Рис. 2. PCI-CURE: эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии больных с ОКСбп*ST* после ЧКВ.



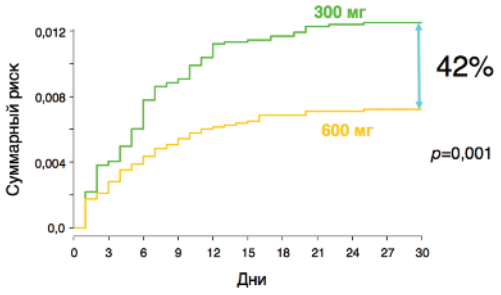
Mehta SR et al. Lancet 2001; 358: 527–33.

Рис. 3. CURRENT: сравнение эффективности нагрузочных доз клопидогрела при ЧКВ у больных с ОКС.



Metha et al. NEJM 2009.

Рис. 4. CURRENT: влияние двойной нагрузочной дозы клопидогрела на частоту тромбоза стента.



Metha et al. NEJM 2009.

Наилучшие результаты применения комбинированной антиагрегантной терапии (ААТ) были получены у больных, которым в остром периоде заболевания выполнялось ЧКВ. У данной категории пациентов разница по частоте развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти (ССС) за год наблюдения составила 31% (рис. 2).

Геморрагические осложнения чаще регистрировались у больных, получавших комбинированную терапию, но различие между группами по количеству угрожающих жизни кровотечений было недостоверным.

Позднее положительное влияние комбинированной ААТ на прогноз было доказано и для больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*). Так, по данным исследования CLARITY-TIMI-28, на фоне терапии клопидогрелом в сочетании с АСК комбинированная конечная точка (внезапная сердечная смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация миокарда) в течение 1-го месяца после развития ИМ отмечалась на 20% реже, чем у пациентов, получавших только АСК. Наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений также отмечалось в подгруппе больных, которые подвергались ЧКВ, – у них кумулятивная частота ССС, ИМ, инсульта в течение 30 дней была меньше на 46%. При этом частота больших и малых кровотечений у пациентов, получавших только АСК и комбинированную ААТ, достоверно не различалась.

В исследовании CURRENT, включавшем 25 087 пациентов, было показано, что ЧКВ у больных с ОКС дает лучшие результаты, если нагрузочная доза клопидогрела в 1-е сутки заболевания составляет не 300, а 600 мг с последующим приемом 150 мг/сут в течение 1-й недели и затем – 75 мг/сут. Агрессивная ААТ обеспечивала снижение комбинированной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) на 15% (рис. 3). При увеличении нагрузочной дозы клопидогрела с 300 до 600 мг частота тромбоза стента за первые 30 сут после ЧКВ снижалась на 42% (рис. 4).

В исследовании TRITON-TIMI 38 оценивалась эффективность еще одного препарата из группы тиенопиридинов – прасугрела в сравнении с клопидогрелом. У пациентов с ОКС, получивших ЧКВ, комбинированный критерий оценки, включавший ССС, ИМ и инсульт, достоверно реже отмечался на фоне терапии прасугрелом. Однако и большие кровотечения чаще возникали у больных этой группы.

Все более широко в клинической практике применяется относительно новый ингибитор P2Y12-рецепторов – тикагрелор. Этот препарат относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов. В отличие от тиенопиридинов тикагрелор обратимо связывается с P2Y12-рецепторами и воздействует на них непосредственно, так как не требует метаболической активации. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор обладает более быстро развивающимся и более продолжительным антиагрегационным эффектом. Клинические преимущества тикагрелора перед клопидогрелом в лечении больных с ОКС были показаны в исследовании PLATO. Это исследование включало 18 624 пациентов с ОКСбп*ST* и ОКС с подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*). Пациенты с ОКСбп*ST* включались в исследование вне зависимости от фактически выбранной – инвазивной или консервативной – стратегии лечения. В случаях ИМп*ST* включались лишь те пациенты, у ко-

торых планировалось проведение первичной ЧКВ. Сравнивались больные, получавшие тикагрелор (90 мг 2 раза в сутки, нагрузочная доза – 180 мг) и клопидогрел (75–100 мг/сут, нагрузочная доза – 300–600 мг). Всем пациентам назначалась АСК в дозе 75–100 мг/сут. Наблюдение продолжалось 12 мес.

Комбинированная конечная точка (ССС, ИМ, инсульт) через 12 мес наблюдения составила 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% – клопидогрела (p<0,0001); рис. 5. В группе больных, получавших тикагрелор, частота ИМ и ССС были достоверно меньше – на 16 и 21% соответственно. Смерть от любых причин зарегистрирована у 4,5% больных в группе тикагрелора и 5,9% – в группе клопидогрела (p<0,001). Частота инсультов у больных сравниваемых групп была одинаковой (рис. 6). По частоте больших кровотечений сравниваемые группы больных, получавших тикагрелор и клопидогрел, не различались.

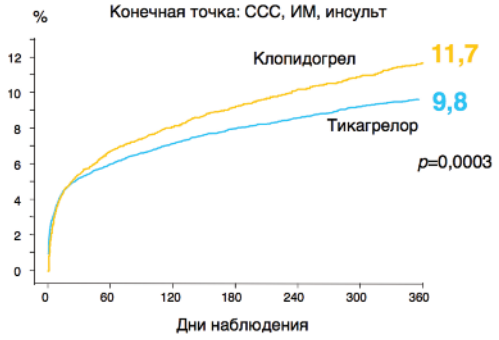
Основными побочными эффектами тикагрелора, выявленными в исследовании PLATO, были ощущение одышки и малосимптомная брадикардия, не связанные с бронхоспазмом, нарастающей систолической дисфункцией и нарушением проводимости. В большинстве случаев эти нежелательные явления имели преходящий характер.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению больных с ОКСбп*ST* 2015 г. отмечается необходимость проведения комбинированной ААТ АСК и ингибитором P2Y12-рецепторов при отсутствии высокого риска кровотечений в течение 1 года после обострения ИБС. У больных с высоким риском кровотечения продолжительность терапии ингибитором P2Y12-рецепторов может быть сокращена до 3–6 мес. Перерыв комбинированной ААТ считается оправданным только в случаях выполнения хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском кровотечения. Предпочтительным ингибитором P2Y12-рецепторов является тикагрелор. Этот препарат рекомендуется пациентам со средним и высоким риском ишемических событий независимо от стратегии лечения, в том числе и больным, получавшим ранее клопидогрел, после его отмены. Прасугрел рекомендуется пациентам, направляемым на ЧКВ. Клопидогрел рекомендуется применять в тех случаях, когда тикагрелор и прасугрел недоступны, и у больных, которые нуждаются в лечении оральными антикоагулянтами (рис. 7). Ингибиторы протонной помпы (предпочтительно не омепразол) рекомендуется комбинировать с двойной ААТ (ДААТ) у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения (язва желудка или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, терапия антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами или кортикостероидами, возраст более 65 лет, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, инфицированность *Helicobacter pilory*, злоупотребление алкоголем).

Согласно рекомендациям ESC по лечению больных с ИМп*ST* (2012 г.), ДААТ АСК в сочетании с ингибитором P2Y12-рецепторов показана всем больным, вне зависимости от начальной стратегии лечения. У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором. Клопидогрел рекомендуется в случаях, если эти препараты недоступны или имеются противопоказания к их применению. Рекомендуемая продолжительность ДААТ – до 12 мес, минимальная продолжительность: 1 мес – у пациентов, которым установлен голометаллический стент, и 6 мес – у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием (рис. 8).

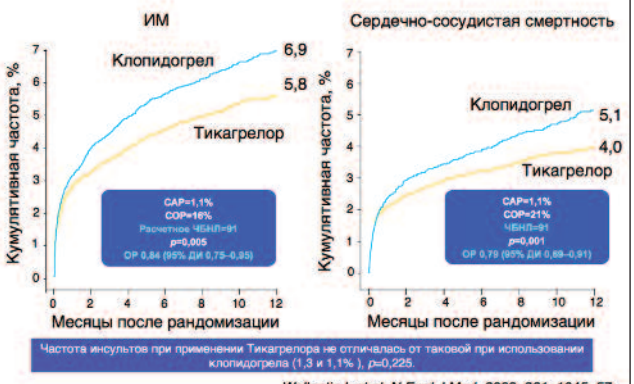
В рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по ведению больных с ИМп*ST* (2013 г.) отмечается, что продолжительная, в течение 12 мес, комбинированная терапия АСК и ингибитором P2Y12-рецепторов показана всем больным, у которых выполнялось первичное

Рис. 5. PLATO: сравнение эффективности клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС.



Wallentin et al. NEJM, 30.08.2009.

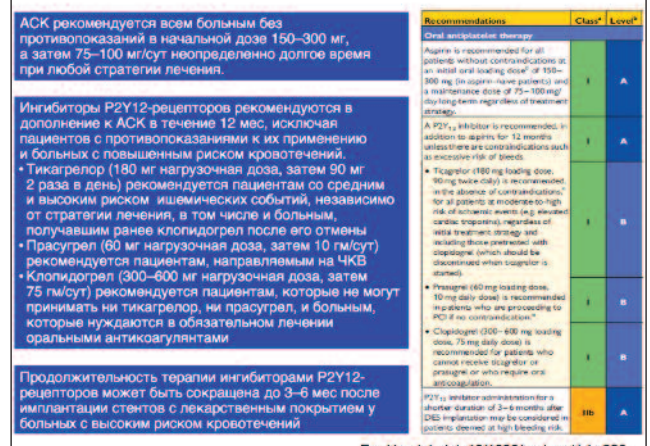
Рис. 6. PLATO: вторичные конечные точки.



Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.
Wallentin L et al. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57. Suppl.

Примечание. CAP – снижение абсолютного риска, COP – снижение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение заданного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у 1 больного, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 7. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСп*ST* (2012 г.).



Eur Heart J. doi: 10/1093/eurheart/ehv320

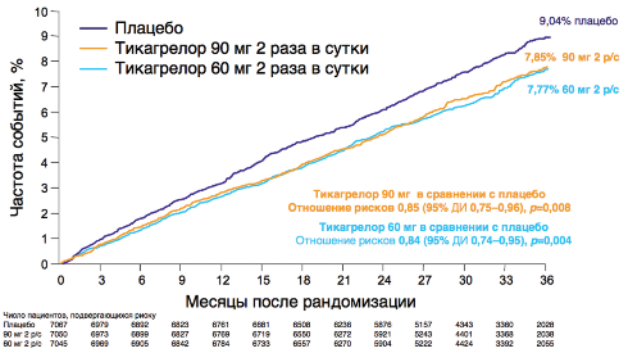
Рис. 8. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбп*ST* (2015 г.)

Antiplatelet therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.	I	A
In patients who are intolerant to aspirin, clopidogrel is indicated as an alternative to aspirin.	I	B
DAPT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCI.	I	A
DAPT with aspirin and an oral ADP receptor antagonist must be continued for up to 12 months after STEMI, with a strict minimum of:	I	C
• 1 month for patients receiving BMS	I	C
• 6 months for patients receiving DES	IIb	B

АСК в низкой дозе (75–100 мг/сут) рекомендована всем больным, перенесшим ИМп*ST*.
При непереносимости АСК показан клопидогрел как альтернатива АСК.
У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна ДААТ комбинацией АСК с прасугрелом или тикагрелором.
ДААТ АСК и блокаторами рецепторов аденозинтрифосфата должна продолжаться до 12 мес после ИМп*ST*.
Минимальная продолжительность ДААТ составляет:
• 1 мес у пациентов, которым установлен голометаллический стент
• 6 мес у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием

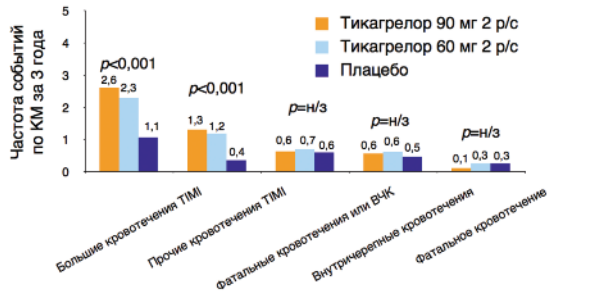
Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215

Рис. 9. PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка (ССС, ИМ, инсульт).



Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa15

Рис. 10. PEGASUS-TIMI 54: частота кровотечений.



Частоты представлены в виде оценок по Kaplan–Meier (KM) за 3 года

Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa15

ЧКВ. Класс рекомендаций и уровень доказательности для клопидогрела, прасугрела и тикагрелора одинаковый – IB. Если ЧКВ выполнялось после фибринолитической терапии, рекомендуется комбинировать АСК с клопидогрелом или прасугрелом (так как положительное влияние тикагрелора на прогноз данной категории больных не доказано).

В Российских рекомендациях по лечению больных с ИМп*ST* (2013 г.) назначение комбинированной ААТ рекомендуется всем больным без противопоказаний вне зависимости от применения других медикаментозных и немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечения возможно сокращение длительности сочетанного применения АСК и ингибитора P2Y12-рецепторов до 3–6 мес. При использовании голометаллических стентов минимальная длительность применения ДААТ может составлять 1 мес. Подчеркивается необходимость как можно более раннего начала терапии с нагрузочных доз препаратов.

Насколько оправдано продолжение ДААТ спустя 1 год после развития ИМ? У пациентов, относящихся к категории высокого риска, вероятность атеротромботических событий остается повышенной долгое время. Гипотеза о том, что продолжение ДААТ спустя 1 год после развития ИМ может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупное исследование PEGASUS TIMI 54 были включены 21 162 больных, за 1–3 года до этого перенесших ИМ и имеющих один и более дополнительных факторов риска (возраст более 65 лет, сахарный диабет, повторный ИМ, многососудистое поражение, хроническая болезнь почек). В исследовании было показано, что добавление тикагрелора в дозах 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки к АСК достоверно снижает риск событий первичной комбинированной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) по сравнению с группой больных, лечившихся только АСК (рис. 9). Положительный эффект ДААТ сочетался с дозозависимым увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI (рис. 10). Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений в группах вмешательства позволило прийти к заключению о целесообразности ДААТ комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя 1 год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений (рис. 11). В рекомендациях ESC по лечению больных с ОКСбп*ST* (2015 г.) подчеркивается, что при отборе пациентов для продолжительной (спустя 1 год и более после развития ИМ) ДААТ необходимо тщательно взвесить риск ишемических и геморрагических событий (рис. 12).

Во всех рекомендациях и инструкциях по применению ингибиторов P2Y12-рецепторов во избежание повышенного риска кровотечений при коронарном шунтировании (КШ), которое может потребоваться на фоне проведения ДААТ, клопидогрел рекомендуется отменять за 5 сут, прасугрел – за 7 сут, тикагрелор – не менее чем за 96 ч до операции.

Антикоагулянты

Гепаринотерапия является важнейшим компонентом лечения больных с ОКС. Начинать введение гепарина следует в максимально ранние сроки после появления клинической симптоматики.

Пациентам с ОКСбп*ST* гепарин вводится внутривенно болюсом 60–80 МЕ/кг (но не более 5000 МЕ), а затем – с помощью инфузомата со скоростью 12–18 МЕ/кг в час (но не более 1250 МЕ/ч) в течение 2–7 сут. Оптимальная скорость введения гепарина определяется по величине активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Использование с этой целью времени свертывания крови не рекомендуется. Условием результативности гепаринотерапии считается увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. АЧТВ рекомендуется определять через 6 ч после начала инфузии и затем – через 6 ч после каждого изменения скорости введения гепарина. Если при двух последовательных определениях АЧТВ сохра-

няется в желаемых пределах, следующий анализ может быть выполнен через 24 ч. Определение АЧТВ перед началом гепаринотерапии необязательно.

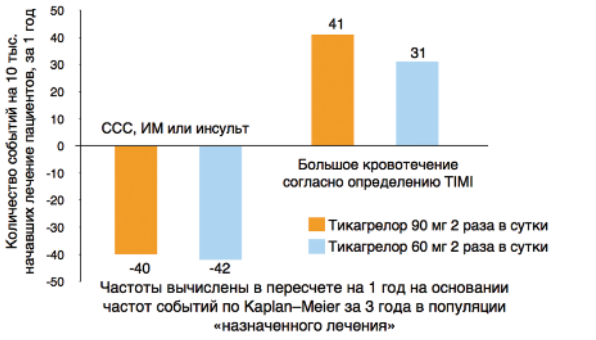
В случаях ОКС со стойким подъемом сегмента *ST* при отсутствии противопоказаний гепарин рекомендуется всем больным, не получившим тромболитическую терапию (ТЛТ), и как сопровождение ТЛТ, а также всем больным, у которых планируется проведение ЧКВ или хирургической реваскуляризации миокарда. При лечении пациентов без применения механической реваскуляризации гепарин рекомендуется вводить внутривенно сначала болюсом 60 МЕ/кг (но не более 4000 МЕ), а затем путем инфузии 12 МЕ/кг в час (но не более 1000 МЕ/ч) в течение 24–48 ч под контролем АЧТВ, которое должно превышать верхнюю границу нормы для данной лаборатории в 1,5–2 раза. Затем возможно продолжение гепаринотерапии путем подкожного введения по 7500–12 500 ЕД 2 раза в день на протяжении 3–5 сут. При первичной ЧКВ доза гепарина, вводимого болюсом, составляет 70–100 МЕ/кг, если больной не получает блокаторы IIb–IIIa гликопротеиновых рецепторов, и 50–70 МЕ/кг, если лечение включает препараты этой группы. Введение гепарина прекращается после успешного окончания ЧКВ.

Применение нефракционированного гепарина (НФГ) в клинической практике затруднено в связи с рядом особенностей его фармакокинетики. Гепарин плохо абсорбируется из подкожно-жирового слоя, активно связывается с белками плазмы и эндотелиальными клетками, вследствие чего его биодоступность при подкожном введении составляет всего 15–20%, а период полужизни в плазме – 50–60 мин. Уменьшая тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов, гепарин способствует усилению действия других индукторов агрегации. У 1–5% больных гепарин вызывает тромбоцитопению. После завершения гепаринотерапии существует опасность развития «рикошетного» синдрома, проявляющегося гиперкоагуляцией и рецидивами ишемии миокарда. Продолжительная гепаринотерапия способствует развитию остеопороза. Наконец, само проведение гепаринотерапии, сопряженное с использованием инфузионного насоса и необходимостью мониторинга АЧТВ, довольно трудоемко. По этим причинам в настоящее время в лечении ОКС чаще применяются низкомолекулярные гепарины, в значительной мере лишенные недостатков НФГ.

Из низкомолекулярных гепаринов в лечении больных с ОКС наиболее широко применяется эноксапарин. В отличие от надропарина и дальтепарина этот препарат имеет доказанные преимущества перед НФГ при обострении ИБС. Согласно совокупным данным сравнительных исследований НФГ и эноксапарина у больных с ОКСбп*ST*, главным преимуществом эноксапарина является более выраженное снижение риска повторных ишемических событий и неотложной реваскуляризации миокарда.

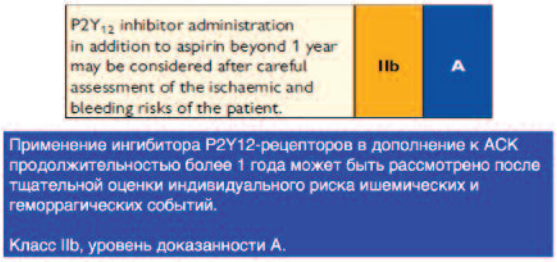
Лечение эноксапарином начинают с болюсного внутривенного введения 30 мг, затем переходят на подкожное введение препарата в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8-го дня болезни. Пациентам старше 75 лет эноксапарин внутривенно не вводится, поддерживающая доза уменьшается до 0,75 мг/кг, первые две дозы не должны превышать 75 мг. При сниженной функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) препарат вводится подкожно в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки вне зависимости от возраста. В случае выполнения ЧКВ, если после подкожной инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительного введения не требуется. Если этот срок составляет 8–12 ч, то непосредственно перед ЧКВ эноксапарин вводится внутривенно в дозе 0,3 мг/кг. В ходе терапии эноксапарином и другими низкомолекулярными гепаринами нет необходимости в регулярном определении АЧТВ.

Рис. 11. PEGASUS-TIMI 54: оценка вызванных и предотвращенных первых событий, соответствующих конечным точкам эффективности, и кровотечений.



Bonaca MP et al. N Engl J Med 2015, Supplementary Appendix DOI: 10.1056/NEJMoa15

Рис. 12. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСп*ST* (2012 г.).



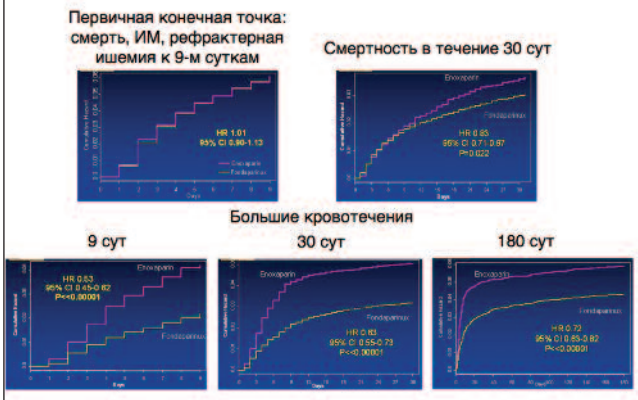
Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehv320

Относительно новой группой антитромботических лекарственных средств являются пентасахариды. Антитромботическая активность первого препарата этой группы – фондапаринукса – обусловлена селективным угнетением фактора Xa, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Xa, что прерывает цепочку коагуляции и ингибирует образование тромбина и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин и не влияет на тромбоциты.

В исследовании OASIS-5 проводилось сравнение эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина у 20 078 пациентов с ОКСбп*ST* (рис. 13). Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 8 дней или до выписки из стационара. Эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в течение 2–8 дней или до достижения клинической стабилизации. Результаты исследования показали, что фондапаринукс не менее эффективен, чем эноксапарин, в предотвращении смерти, повторного ИМ и рефрактерной ишемии к 9-м суткам от момента рандомизации и более эффективен в уменьшении смертности на 30-й день. Количество больших кровотечений было значительно ниже в группе фондапаринукса на протяжении всего исследования.

Исследование OASIS-6, которое включало 12 092 пациентов, было посвящено сравнительной оценке эф-

Рис. 13. OASIS-5: эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина в лечении больных с ОКСбп*ST*.



Mehta SR et al. J Am Coll Cardiol 2007; 50 (18): 1742–51.

Рис. 14. OASIS-6: эффективность фондапаринукса и НФГ в лечении больных с ОКСп*ST*.

Yusuf S et al. JAMA 2006; 295: 1519–30.

Рис. 15. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСп*ST* (2012 г.).

фективности и безопасности фондапаринукса и НФГ у больных с ОКСп*ST* (рис. 14). В целом, введение фондапаринукса по сравнению с применением НФГ достоверно снизило количество смертельных исходов и ИМ через 9 сут, 1 мес и 3–6 мес после рандомизации без увеличения количества случаев кровотечений. Наилучший эффект фондапаринукса отмечался у больных высокого риска.

Снижение риска смерти и развития повторного ИМ в этом исследовании было статистически значимым у пациентов без абсолютных показаний к гепаринотерапии, т.е. у больных, которым вводились неспецифичные тромболитики и не выполнялась ЧКВ. В группе больных с показаниями к гепаринотерапии, т.е. при применении специфичных тромболитиков и ЧКВ, различие между пациентами, которым вводились фондапаринукс и НФГ, было недостоверным.

Анализ результатов исследования у больных, в лечении которых применялась механическая реваскуляризация, показал, что применение фондапаринукса при первичном ЧКВ не дает дополнительных преимуществ перед обычной терапией и связано с повышенным риском возникновения катетерассоциированного тромбоза. Этого можно избежать с помощью дополнительного введения НФГ без увеличения риска кровотечений.

Результаты OASIS-5 и OASIS-6 демонстрируют, что соотношение польза/риск при применении фондапаринукса лучше, чем при использовании эноксапарина, у больных с ОКСбп*ST*. Однако применение фондапаринукса для лечения больных с ОКСп*ST*, отобранных для проведения первичного ЧКВ, нецелесообразно.

Лечение фондапаринуксом начинают с внутривенной инъекции 2,5 мг. Со 2-х по 8-е сутки заболевания фондапаринукс вводят под кожу живота в дозе 2,5 мг 1 раз в день. При такой схеме применения препарат не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, международное нормализованное отношение), ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность, поэтому его применение не требует регулярного коагулологического контроля. Фондапаринукс противопоказан при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин.

Эксперты ESC считают фондапаринукс предпочтительным антикоагулянтом для лечения больных с ОКСбп*ST*. При отсутствии фондапаринукса рекомендуется применение эноксапарина, при отсутствии эноксапарина – НФГ. Фондапаринукс не показан в случаях первичного ЧКВ. Если ЧКВ выполняется на фоне терапии фондапаринуксом, то во время процедуры рекомендуется дополнительное введение НФГ (рис. 15).

В исследовании HORIZONS-AMI проводилась оценка клинической эффективности и безопасности прямого ингибитора тромбина бивалирудина в сравнении с комбинацией гепарина и блокатора IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов у больных с ОКС, перенесших ЧКВ. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение последующего года реже отмечались в группе больных, которым вводился бивалирудин. Смертность от всех причин среди пациентов этой группы была на 31% меньше, чем в группе больных, которых лечили сочетанием гепарина с блокатором IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов. Большие кровотечения у больных, получавших бивалирудин, возникали существенно реже. На основании этих данных экспертами ESC бивалирудин рекомендуется к применению в случаях выбора ранней инвазивной стратегии и у пациентов с высоким риском кровотечений.

При выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКСп*ST* рекомендуется отдавать предпочтение эноксапарину, а при его отсутствии – НФГ. В лечении больных, получивших ТЛТ стрептокиназой, возможно применение фондапаринукса. Пациентам, отобранным для проведения первичного ЧКВ, фондапаринукс не рекомендуется. В этих случаях целесообразно применять бивалирудин (рис. 16).

В процессе тромбообразования участвует не только активация тромбоцитов, но и усиление свертываемости крови. Являясь важнейшим компонентом коагуляционного каскада, с одной стороны, и индуктором активации тромбоцитов – с другой, тромбин способствует как трансформации фибриногена в фибрин, так и образованию тромбоцитарного агрегата. Повышение уровня тромбина в крови больных с ИБС отмечается в течение 6–12 мес после развития ОКС. Таким образом, имеется весомое теоретическое основание для применения антикоагулянтов в дополнение к ААТ с целью снижения риска коронарного тромбоза после ОКС.

Комбинация АСК и варфарина не получила широкого распространения, так как добавление варфарина к АСК наряду с уменьшением количества повторных ишемических событий сопровождается повышением риска кровотечений и, кроме того, не оказывает значимого влияния на смертность больных, перенесших ОКС. Клинические исследования эффектов дабигатрана и апиксабана в сочетании с антиагрегантами выявили не только некоторое снижение риска ишемических событий, но и существенное повышение риска кровотечений. В настоящее время считается, что потенциальный вред назначения этих препаратов в дополнение к антиагрегантам превосходит пользу их клинического применения.

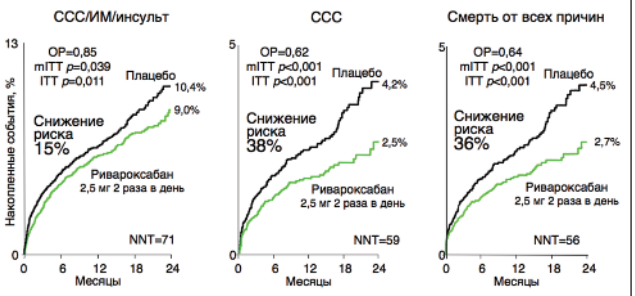
Изучение эффективности и безопасности ривароксабана у больных, перенесших ОКС, проводилось в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51. В него были включены 15 526 больных, недавно, в течение 1 нед до включения, перенесших ИМп*ST*, ИМ без подъема сегмента *ST* или эпизод нефротического синдрома. В исследование не включались больные с высоким риском кровотечения (в частности, пациенты, перенесшие инсульт). 93% больных получали ДААТ комбинацией АСК и клопидогрела, 7% – только АСК. Ривароксабан назначался в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов, получавших ривароксабан, события первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) за 24 мес наблюдения отмечались на 24% реже, а риск тромбоза стента на 31% реже, чем у больных, получавших плацебо. В группе больных, которым ривароксабан назначался в очень низкой дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к АСК и клопидогрелу, по сравнению с группой больных, получавших ДААТ без ривароксабана, отмечалось достоверное снижение частоты событий первичной конечной точки на 15%, ССС – на 38% и смерти от любой причины – на 36% (рис. 17). Большие кровотечения отмечались у 0,6% больных контрольной группы, 1,8 и 2,4% больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки соответственно (различие между группами вмешательства и контрольной группой достоверны, $p<0{,}001$). Частота фатальных и внутричерепных кровотечений у больных всех групп была довольно низкой. Тем не менее если по частоте фатальных кровотечений группы плацебо и равароксабана в обеих дозах не различались, то между группами больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки, различие достигало статистической значимости. Внутричерепные кровотечения у больных, получавших ривароксабан в обеих дозах, возникали достоверно чаще, чем в контрольной группе. По частоте фатальных внутричерепных кровотечений значимых различий между сравниваемыми группами не было (рис. 18). Таким образом, анализ результатов исследования ATLAS ACS 2 TIMI 51 позволил прийти к заключению о том, что польза от применения ривароксабана в очень низкой дозе в течение продолжительного времени после развития ОКС у пациентов без повышенного риска кровотечений превосходит вероятность негативных следствий терапии. По мнению экспертов ESC, у избранных пациентов с ОКС, имеющих высокий риск коронарного тромбоза и низкий риск кровотечения, после завершения терапии парентеральными антикоагулянтами в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом можно рассмотреть назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (рис. 19, 20). Какие пациенты могут быть отнесены к категории избранных? Прежде всего это пациенты с множественным поражением коронарных артерий и неполной реваскуляризацией миокарда, особенно больные с сохраняющимися приступами стенокардии после инвазивного вмешательства, а также пациенты, у которых ОКС развился в короткие сроки после предшествующего ЧКВ на фоне ДААТ.

Рис. 16. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбп*ST* (2015 г.).

- Предпочтительно: эноксапарин (класс I, уровень доказанности B)
- При отсутствии эноксапарина: нефракционированный гепарин (класс I, уровень доказанности C)
- Пациентам, получившим ТЛТ стрептокиназой: фондапаринукс (класс IIa, уровень доказанности B)
- При первичном ЧКВ: фондапаринукс – не рекомендуется (класс III, уровень доказанности A)
- При первичном ЧКВ (для ранней инвазивной стратегии и у больных с высоким риском кровотечения): бивалирудин (класс I, уровень доказанности B)

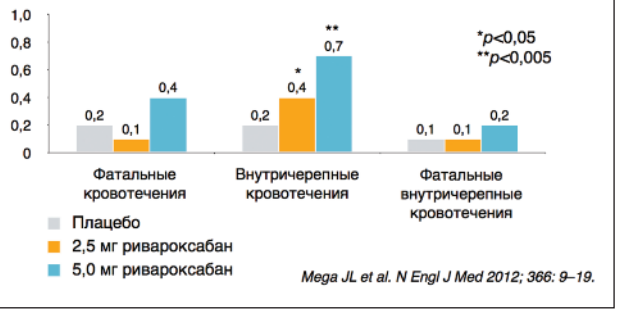
Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215

Рис. 17. ATLAS ACS 2 TIMI 51: эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов, получавших комбинацию АСК и клопидогрела.



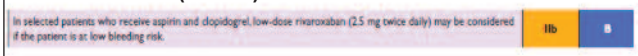
Mega JL et al. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

Рис. 18. ATLAS ACS 2 TIMI 51: частота фатальных и внутричерепных кровотечений.



Mega JL et al. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

Рис. 19. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбп*ST* (2015 г.).

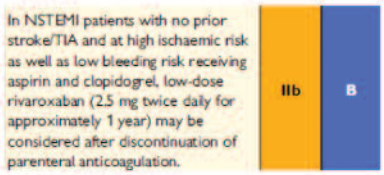


У избранных пациентов, принимающих АСК и клопидогрел и имеющих низкий риск кровотечения, может быть рассмотрено назначение ривароксибана в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Класс IIb, уровень доказанности B.

Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215

Рис. 20. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСn*ST* (2012 г.).



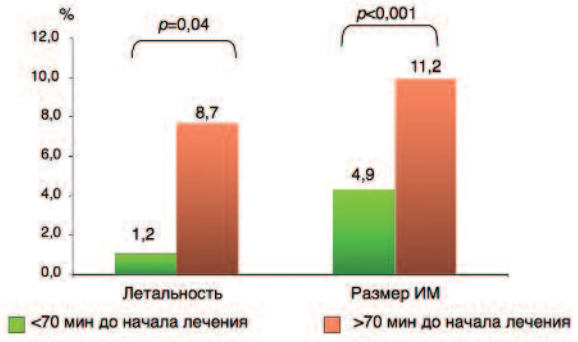
У пациентов с ИМбп*ST*, без инсульта и ТИА в анамнезе с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений, принимающих АСК и клопидогрел, после завершения парентерального введения антикоагулянтов может быть рассмотрено применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день сроком до 1 года.

Класс IIb, уровень доказанности B.

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehv320

Рис. 21. MITI: Смертность и объем ИМ в зависимости от начала ТЛТ.



Weaver WD et al. JAMA 1993; 270: 1211–6.

Восстановление кровотока по коронарной артерии и профилактика ее ретромбоза

Восстановление кровотока по коронарной артерии у больных с ОКС без стойкого подъема сегмента *ST* позволяет предотвратить развитие ИМ, а у больных с развивающимся ИМ – уменьшить объем некротизированного миокарда, снизить риск жизнеугрожающих аритмий и развития аневризмы сердца. При любых вариантах ОКС восстановление кровоснабжения ишемизированного миокарда уменьшает вероятность смерти больного. Существует два пути восстановления кровотока по тромбированной коронарной артерии: медикаментозный с применением тромболитических средств и немедикаментозный, включающий ЧКВ и КШ.

Результаты экспериментальных исследований, выполненных в 1960–70-х годах, показали, что после окклюзии коронарной артерии очаг некроза миокарда формируется в течение нескольких часов. Реперфузия позволяет восстановить жизнеспособность ишемизированного миокарда, однако этот эффект зависит от продолжительности ишемии: чем меньше времени прошло от окклюзии коронарной артерии до восстановления кровотока, тем большая часть миокарда, расположенного в бассейне пережатой артерии, может быть спасена. Данные, полученные в экспериментах на собаках, дают основание полагать, что уменьшение величины очага некроза достигается лишь в тех случаях, когда реперфузия ишемизированного миокарда происходит не позже 6 ч после коронарной окклюзии.

В исследовании MITI сопоставлялись результаты ТЛТ, выполненной на догоспитальном этапе и после доставки больного с развивающимся ИМ в стационар. У больных, которым фибринолитики вводились в первые 70 мин после появления клинической симптоматики ИМ, 30-суточная летальность и объем поражения сердечной мышцы были достоверно меньше, чем у больных, получивших ТЛТ более чем через 70 мин от начала заболевания (рис. 21).

В среднем ТЛТ снижает больничную летальность при ИМ на 21%. Максимальный эффект достигается в 1-й час от появления симптомов ИМ. Выполненная в первые 60 мин заболевания, ТЛТ позволяет спасти дополнительно 65 жизней на каждую 1 тыс. леченых больных. По мере увеличения интервала времени от появления клинических симптомов ИМ до проведения тромболизиса его влияние на прогноз уменьшается. Применение ТЛТ в сроки, превышающие 12 ч от момента развития ИМ, уже не оказывает положительного влияния на прогноз. В связи с этим системный тромболизис больным с ИМ рекомендуется выполнять как можно раньше, по возможности на догоспитальном этапе (рис. 22).

ТЛТ относится к средствам патогенетической терапии ИМ, так как данный метод лечения позволяет активировать эндогенный фибринолиз и полностью или частично восстановить проходимость окклюзированной коронарной артерии. Введение фибринолитического средства в системный кровоток в дозе, необходимой для лизиса внутрисосудистого тромба, может вызвать ряд серьезных осложнений, поэтому при принятии решения о проведении ТЛТ необходимо тщательно рассмотреть показания и противопоказания к данному методу лечения.

При отсутствии противопоказаний ТЛТ проводится больным, у которых:

- ангинозная боль длительностью более 30 мин сохраняется несмотря на прием нитроглицерина;
- имеется подъем сегмента *ST* на 1 мм и более не менее чем в двух смежных грудных отведениях ЭКГ, или появление блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), или ЭКГ-признаки истинного заднего ИМ (высокие зубцы *R* в правых прекордиальных отведениях и депрессия сегмента *ST* в отведениях V_1–V_4 с направленным вверх зубцом *T*);
- время от начала болевого приступа не превышает 12 ч.

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждения центральной нервной системы, или ее новообразования, или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3 нед);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);

- кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструаций);
- расслоение аорты;
- пункция некомпрессируемых сосудов, биопсия печени, спинномозговая пункция в течение предыдущих 24 ч.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 мес;
- наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации: систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст., диастолическое – более 110 мм рт. ст.);
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в перечне абсолютных противопоказаний;
- травматичная или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы, в том числе модифицированной, более 5 сут назад или известная аллергия на нее;
- беременность и 1 нед после родов;
- обострение язвенной болезни;
- прием антикоагулянтов непрямого действия.

Наличие у больного с ИМ абсолютных противопоказаний к ТЛТ исключает проведение данного метода лечения. Относительные противопоказания не исключают проведения ТЛТ, но при их наличии следует с особенной тщательностью взвесить пользу и риск данного метода лечения: например, учесть величину международного нормализованного отношения у пациента, принимающего варфарин, в случаях недавнего внутреннего кровотечения выяснить его источник и выраженность, оценить степень повреждений ребер и грудины, связанных с предшествующей сердечно-легочной реанимацией, принять во внимание наличие или отсутствие возможности экстренного неинвазивного вмешательства при возникновении желудочного кровотечения и т.д. Следует подчеркнуть, что такое противопоказание, как артериальная гипертензия, в момент госпитализации может быть устранено применением гипотензивных препаратов. Принимая решение о проведении ТЛТ у больного с наличием относительных противопоказаний, важно понимать, что своевременно выполненная ТЛТ создает реальную возможность уменьшить риск смерти больного с ИМ.

Тромболитические препараты подразделяются на неспецифичные (стрептокиназа, анистреплаза, урокиназа) и специфичные (альтеплаза, ланотеплаза, ранотеплаза) фибринолитики. Неспецифичные фибринолитики, в частности стрептокиназа, оказывают системное фибринолитическое действие. При взаимодействии стрептокиназы с плазминогеном образуется комплекс, обладающий способностью активировать плазминоген, т.е. преобразовывать его в плазмин, который и вызывает фибринолиз. Специфичные фибринолитики представляют собой синтетические или созданные с применением генной инженерии препараты человеческого тканевого активатора плазминогена. Это соединение активируется фибрином и вызывает активацию плазминогена непосредственно в тромбе. Влияние специфичных фибринолитиков на активность циркулирующего в крови плазминогена и, следовательно, уровень фибриногена в крови выражено значительно слабее, чем у неспецифичных фибринолитиков. В связи с этим специфичные фибринолитики теоретически являются более безопасными препаратами – их применение сопряжено с меньшим риском кровотечения, чем применение неспецифичных фибринолитиков. Однако по мере увеличения доз

Рис. 22. Эффективность ТЛТ при ИМ в зависимости от времени начала лечения.

Lancet 1996; 348: 771–5.

специфичных фибринолитиков и их приближения к необходимым для эффективного лизиса тромба в коронарной артерии влияние этих препаратов на активность циркулирующего плазминогена и уровень фибриногена в крови возрастает.

В повседневной практике для ТЛТ применяются стрептокиназа, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена – альтеплаза и модификация этого препарата – тенектеплаза, обладающая более длительным периодом полувыведения, рекомбинантная проурокиназа – пуролаза.

Стрептокиназа – чужеродный для организма белок. Введение этого препарата в организм может вызвать аллергическую реакцию и вызывает выработку антител, вследствие чего повторное введение стрептокиназы спустя 5 сут и более после первой инъекции неэффективно и опасно. Являясь неспецифичным тромболитиком, стрептокиназа вызывает выраженное снижение содержания фибрина в крови. После введения стрептокиназы коронарный кровоток восстанавливается в 55–60% случаев. Альтеплаза, тенектеплаза и пуролаза лишены антигенности, в связи с чем могут применяться в любое время по мере необходимости. Частота восстановления коронарного кровотока после проведения ТЛТ с применением этих препаратов составляет 70–75%.

Стрептокиназа вводится внутривенно в дозе 1 500 000 МЕ за 30–60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия.

Альтеплаза вводится внутривенно по схеме «болюс + инфузия». Предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия. Доза препарата – 1 мг/кг (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; при последующей инфузии вводят 0,75 мг/кг (но не более 50 мг) за 30 мин, затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин. Общая продолжительность инфузии составляет 1,5 ч.

Тенектеплаза отличается от альтеплазы более длительным периодом полувыведения из организма, что позволяет использовать препарат в виде однократного болюса. Эта особенность делает тенектеплазу предпочтительным препаратом для применения на догоспитальном этапе лечения больных с ИМ. Дозировка определяется массой тела больного: при массе тела менее 60 кг – 30 мг, 60–70 кг – 35 мг, 70–80 кг – 40 м, 80–90 кг – 45 мг и более 90 кг – 50 мг.

Пуролаза вводится внутривенно по схеме «болюс + инфузия». Предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия. Болюс составляет 2 000 000 МЕ, последующая инфузия – 6 000 000 МЕ в течение 30–60 мин.

Рис. 23. ЭКГ до проведения ТЛТ.

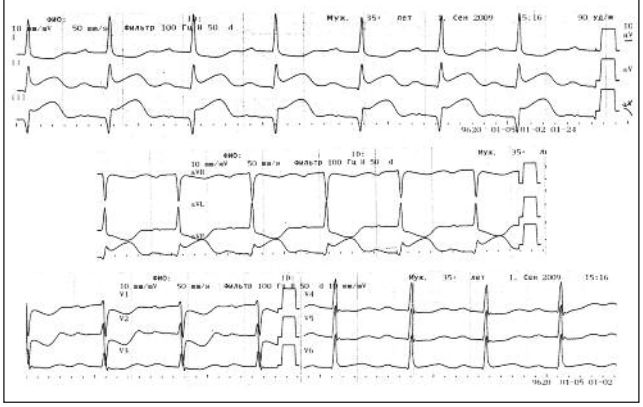
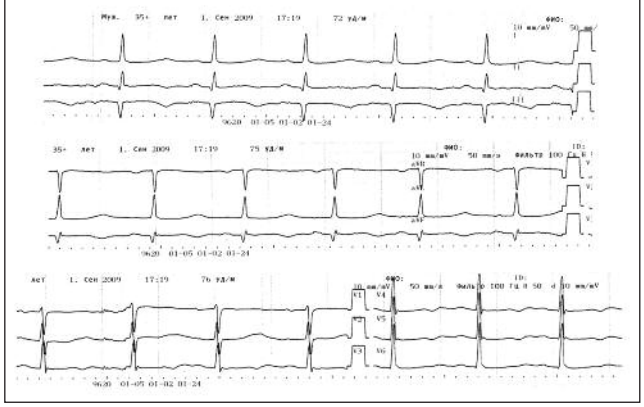


Рис. 24. ЭКГ после проведения ТЛТ.



Как отмечалось, ТЛТ должна сочетаться с парентеральным введением антикоагулянта. При применении стрептокиназы возможно введение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ, при применении алтеплазы или тенектеплазы – эноксапарина или НФГ, при применении пуролазы – НФГ.

Как определить, восстановился ли коронарный кровоток после ТЛТ? Точный ответ на этот вопрос может дать коронароангиография. В случаях, когда выполнение данного исследования невозможно, об успехе ТЛТ судят по косвенным признакам реперфузии, к которым относятся:

- исчезновение ангинозной боли;
- быстрая динамика ЭКГ (снижение сегмента *ST* в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50% и более в течение 3 ч после введения тромболитика);
- желудочковые аритмии (чаще идиовентрикулярный ритм) в течение 60–90 мин после введения тромболитического препарата;
- ранний пик концентрации маркеров поражения миокарда в крови.

На рис. 23 представлена ЭКГ больной 58 лет, зарегистрированная в стационаре, спустя 4,5 ч после появления загрудинной боли, иррадиирующей в эпигастральную область. Неоднократный прием нитроглицерина на догоспитальном этапе боль не купировал. На ЭКГ – типичные признаки острой фазы нижнего ИМ. У пациентки не было противопоказаний к проведению ТЛТ. На фоне введения 80 мг альтеплазы и инфузии нитроглицерина интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. После окончания введения альтеплазы была вновь зарегистрирована ЭКГ (рис. 24). В сравнении с первой ЭКГ отмечаются снижение сегмента *ST* до изоэлектрической линии в отведениях II, III, avF и соответствующие реципрокные изменения сегмента *ST* в отведениях от передней стенки сердца. Исчезновение ангинозной боли и динамика ЭКГ позволяют считать, что в результате ТЛТ произошла реканализация инфаркт-ответственной коронарной артерии.

Наиболее частое осложнение ТЛТ – кровотечения (большие и малые). Самое тяжелое осложнение – геморрагический инсульт на фоне ТЛТ – развивается в среднем у 1,2% больных. К факторам риска геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую массу тела (<70 кг), систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст. Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4–13%. К числу факторов, при наличии которых риск больших кровотечений считается повышенным, относятся пожилой возраст (>75 лет), небольшая масса тела (<70 кг) – особенно у женщин, передозировка антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений – места пункции сосудов. Возможно развитие и внутренних кровотечений – из желудочно-кишечного тракта, почек. В повседневной практике следует учитывать, что увеличение количества относительных противопоказаний к проведению ТЛТ сопряжено с повышением вероятности кровотечений. Чем более опасным является проведение ТЛТ, тем более обоснованным становится восстановление коронарного кровотока путем ЧКВ.

По сравнению с ТЛТ первичное (т.е. выполненное вместо или раньше ТЛТ) ЧКВ обеспечивает более частое восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии – в 90–95% случаев. Механическое восстановление кровотока позволяет устранить остаточный стеноз коронарной артерии и тем самым уменьшить риск ретромбоза и резидуальной ишемии миокарда. ЧКВ может применяться при наличии противопоказаний к ТЛТ и существенно реже осложняется геморрагическим инсультом. В целом, ЧКВ дает лучшие результаты лечения больных с ИМ, чем ТЛТ. Преимущества немедикаментозной реваскуляризации миокарда становятся особенно значимыми при осложненном течении ИМ и для пациентов, у которых восстановление коронарного кровотока осуществляется более чем через 3 ч после появления симптомов ОКС.

Какой метод реваскуляризации в зависимости от обстоятельств является оптимальным? При ранней госпитализации больного с ИМ и наличии организационно-технических сложностей, связанных с выполнением ЧКВ, предпочтительна ТЛТ. Если же больной госпитализируется в специализированный центр, оснащенный необходимым оборудованием и располагающий опытными специалистами, а также при развитии тяжелых осложнений ИМ, наличии противопоказаний к проведению ТЛТ и поздней госпитализации предпочтительным методом восстановления коронарного кровотока становится ЧКВ. При равных возможностях выполнения ТЛТ и механической реваскуляризации миокарда ЧКВ считается предпочтительным, если время от первого контакта с врачом до раздувания баллона в коронарной артерии не превышает 90 мин. Выполнение ЧКВ так же, как и ТЛТ, показано в первые 12 ч заболевания.

В процессе ЧКВ большинству больных проводится стентирование коронарной артерии. После этого назначается ДААТ: АСК в сочетании с тикагрелором или клопидогрелом. Риск тромбоза стента снижается, если при проведении ЧКВ применяются блокаторы IIb–IIIa гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Значение этих препара-

Рис. 25. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСп*ST* (2012 г.).

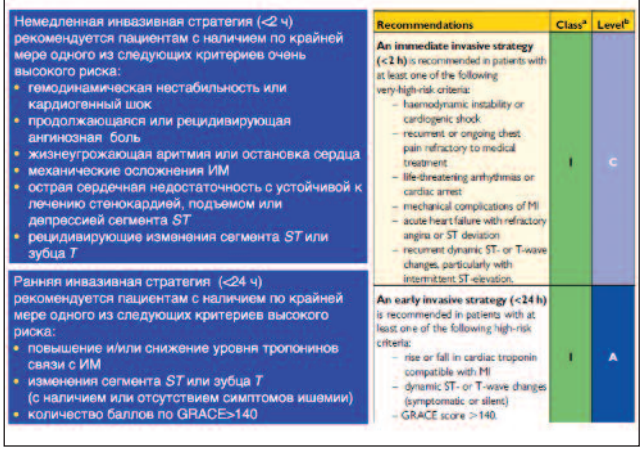
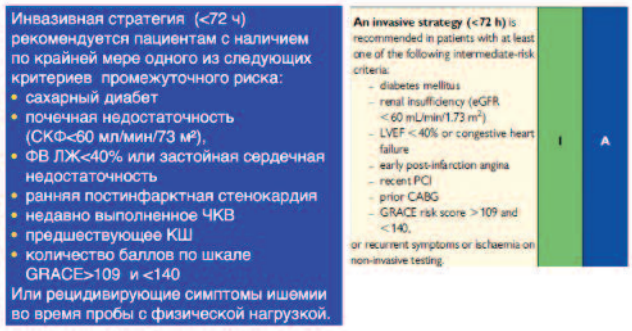


Рис. 26. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСп*ST* (2012 г.).



Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Рис. 27. Рекомендации по реваскуляризации миокарда при ИМп*ST* (ESC, EACT, 2010).

Показание	Время от ПМК	Класс	Уровень
Первичное ЧКВ			
Рекомендовано у пациентов с болью/дискомфортом в груди <12 ч + сохраняющийся подъем сегмента *ST* или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро, в любом случае <24 ч от ПМК	I	A
Должно рассматриваться у пациентов с продолжающейся болью/дискомфортом в груди >12 ч + сохраняющийся подъем сегмента *ST* или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро	IIa	C
Может рассматриваться у пациентов с приступом боли/дискомфортом в груди >12 ч и <24 ч + сохраняющийся подъем сегмента *ST* или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро	IIb	B
ЧКВ после фибринолизиса			
Рутинное бесстлагательное ЧКВ показано после успешного фибринолизиса (разрешившиеся боль/дискомфорт в груди и подъемы сегмента *ST*)	В пределах 24 ч	I	A
ЧКВ спасения следует рассмотреть у больных с неудачным (безуспешным) фибринолизисом	Как можно быстро	IIa	F
Избирательные (элективные) ЧКВ/КШ			
Показаны после документирования стенокардии/положительного провокационного теста	Оценка перед выпиской из больницы	I	B
Не рекомендованы у больных с полностью сформировавшимся ИМ с зубцами *Q* без продолжающихся симптомов/признаков ишемии или указаний на жизнеспособность территории инфаркта	Больной доставлен позже >24 ч	III	B

Примечание. ПМК – первый медицинский контакт.

Рис. 28. Первичное ЧКВ при ИМп*ST*: показания.

Рекомендации	Класс	Уровень
Реперфузионная терапия показана всем пациентам в период менее 12 ч от начала симптомов и с устойчивым подъемом *ST* или впервые возникшей БЛНПГ	I	A
Первичное ЧКВ – рекомендуемая реперфузионная терапия, если выполняется вовремя и опытным персоналом	I	A
У пациентов с временем от начала симптомов более 12 ч первичное ЧКВ показано при сохранении ишемии, жизнеопасных аритмий или есть боль и изменения ЭКГ	I	C
Первичное ЧКВ показано при тяжелой ОСН или кардиогенном шоке, осложнивших ИМп*ST*, независимо от времени с момента появления симптомов	I	B
Первичное ЧКВ должно быть рассмотрено при позднем (12–48 ч от появления симптомов) поступлении пациента	IIa	B

Примечание. ОСН – острая сердечная недостаточность.

Windeker S, Kolh Ph et al. ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization, 2014. www.escardio.org/guidelines

тов несколько уменьшилось после внедрения в практику ДААТ, но они продолжают использоваться в случаях высокого риска развития тромботических осложнений. При ИМп*ST* чаще других блокаторов IIb–IIIa гликопротеиновых рецепторов применяется абциксимаб. Препарат вводится внутривенно болюсом 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг в минуту (максимальная скорость – 10 мкг/мин). Введение абциксимаба начинают за 10–60 мин до процедуры, продолжают во время вмешательства и в течение 12 ч после ЧКВ.

Дозы НФГ и эноксапарина, применяемые как сопровождение ЧКВ, обсуждались выше.

В соответствии с рекомендациями ESC 2015 г., у пациентов с ОКСбп*ST* ЧКВ в течение первых 2 ч от начала заболевания должно быть выполнено при наличии любого из критериев очень высокого риска. Ранняя инвазивная стратегия с выполнением ЧКВ в течение первых 24 ч от появления симптомов ИМ рекомендуется для пациентов с наличием по крайней мере одного критерия высокого риска. Выполнение ЧКВ в пределах 72 ч от начала заболевания рекомендуется пациентам, имеющим хотя бы один критерий промежуточного риска (рис. 25, 26).

При ИМп*ST*, согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2010 г., первичное ЧКВ абсолютно показано пациентам с болью или дискомфортом в груди давностью менее 12 ч и сохраняющимся подъемом сегмента *ST* или наличием ранее не документированной БЛНПГ. ЧКВ после успешного тромболизиса показано всем пациентам в пределах ближайших 24 ч от момента обращения пациента за медицинской помощью в связи с появлением клинической симптоматики ИМ. Применение инвазивной стратегии считается нецелесообразным лишь у больных, которые доставляются в стационар более чем через 1 сут от появления симптомов ОКС, с *полностью сформировавшимся ИМ с зубцом Q*, отсутствием признаков продолжающейся ишемии сердечной мышцы и признаков жизнеспособного миокарда (рис. 27).

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 г. отмечается, что у пациентов с ОКСп*ST* первичное ЧКВ следует считать предпочтительным методом реперфузионной терапии. Возможность осуществления этого вмешательства должна быть рассмотрена и при поздней (12–48 ч от начала заболевания) госпитализации больного (рис. 28).

Таким образом, по современным представлениям, ЧКВ должно быть выполнено большинству больных с ОКСбп*ST* и ОКСп*ST*, вне зависимости от того, проводилась ли ТЛТ, в сроки до 2 до 72 ч от появления симптомов заболевания.

Сведения об авторе

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., рук. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nikita_perepech@mail.ru