

© С. Л. Гришаев, В. С. Никифоров, 2013
УДК 616.12-009.72-036.11-008.6-085.-089

С. Л. Гришаев¹ В. С. Никифоров²

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Статья посвящена современным подходам к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Уделено внимание клинической оценке риска и консервативной терапии. Рассмотрены показания к инвазивной тактике лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, консервативная терапия, реваскуляризация миокарда

В последнее время в научно-практической литературе по кардиологии для обозначения нестабильного, быстро прогрессирующего течения ишемической болезни сердца (ИБС), сопровождающегося характерными клиническими, лабораторными и электрокардиографическими признаками, до верификации диагноза применяют термин «острый коронарный синдром» (ОКС) [1, 2]. К ОКС относят: 1) нестабильную стенокардию (НС) и острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST; 2) острый ИМ с подъемом сегмента ST, рецидивирующий ИМ, остро возникшую полную блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка. НС и ИМ без подъема сегмента ST — состояния очень близкие; имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов [2].

НС сопровождается повышением риска острого ИМ. В исследованиях, посвященных изучению антитромботических средств, показано, что риск смерти или нефатальных ИМ, осложняющих НС, в течение 1 мес колеблется от 8 до 16 % [3]. Ранняя стратификация риска очень важна при выборе первичной консервативной медикаментозной стратегии или реваскуляризации миокарда и может определяться по шкале GRACE [4]. Принципиально важными представляются классификационные подходы к НС, предложенные С. W. Hamm и E. Braunwald [5].

E. Braunwald предложены следующие критерии степени риска трансформации НС в острый ИМ (1994).

Высокий риск: 1) ангинозный приступ в покое продолжительностью более 20 мин; 2) отек легких или влажные хрипы при дыхании, связанные с ишемией миокарда; 3) стенокардия покоя с преходящими изменениями сегмента ST более 1 мм; 4) стенокардия, сопровождающаяся появлением или усилением шума митральной регургитации; 5) стенокардия, сопровождающаяся артериальной гипотензией, — систолическое артериальное давление (АД) ниже 90–100 мм рт. ст.

Промежуточный риск (при отсутствии факторов высокого риска): 1) купированный ангинозный приступ в покое, продолжавшийся более 20 мин, у больного с ранее диагностированной ИБС или при наличии высокой вероятности развития данного заболевания; 2) стенокардия покоя; 3) ночная стенокардия; 4) стенокардия, сопровождающаяся преходящими изменениями зубца T; 5) впервые возникшая стенокардия, анамнез которой составляет не менее 2 нед; 6) патологический зубец Q или депрессия сегмента ST менее 1 мм в нескольких отведениях ЭКГ, снятой вне приступа; 7) возраст более 65 лет.

Низкий риск (при отсутствии факторов высокого и промежуточного риска): 1) увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов стенокардии; 2) стенокардия возникает при физической нагрузке, значительно меньшей, чем обычная; 3) впервые возникшая стенокардия, анамнез которой составляет 2–4 нед; 4) ЭКГ не изменена.

Для быстрого разграничения ИМ без подъема сегмента ST и НС требуется определение уровней кардиальных тропонинов [6].

Согласно Национальным рекомендациям [1], подозрение на развитие ОКС обосновано у пациентов после затяжного (более 15 мин) приступа ангинозной боли в покое, что соответствует

Сергей Леонидович Гришаев
grishaev_med@mail.ru

III классу НС по классификации С. W. Namt и E. Braunwald; у лиц с впервые возникшей в предшествовавшие 28–30 дней тяжелой стенокардией; у пациентов, у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик, присущих, по крайней мере, III ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и/или приступов боли в покое (прогрессирующая стенокардия).

Следует помнить о том, что ОКС может проявляться атипично, особенно у молодых (25–40 лет) и пожилых (старше 75 лет), больных сахарным диабетом и женщин [1].

Все больные с ОКС подлежат неотложной госпитализации в отделение (палату) реанимации и интенсивной терапии. Параллельно с лечением проводят запись ЭКГ в динамике, общий анализ крови, определение в крови кардиоспецифичных ферментов. По возможности выполняют эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда. Обеспечивают круглосуточное клиническое и мониторинговое наблюдение [1].

Тактические задачи терапии ОКС: 1) устранение боли; 2) предупреждение острого ИМ; 3) и внезапной коронарной смерти.

Стратегические задачи терапии ОКС: 1) стабилизация коронарного кровотока; 2) устранение морфологического субстрата заболевания (в частности, поврежденной атеросклеротической бляшки).

Показанием к назначению нитратов при ОКС является купирование стенокардии [7]. При наличии коронарных болей в момент поступления больного в ОРИТ назначают сублингвально нитроглицерин, в случае неэффективности препарата через 10–15 мин — повторно. Внутривенную инфузию нитропрепаратов обычно продолжают 1–2 сут, скорость введения начинают с 5–15 мкг/мин, увеличивая на 10 мкг/мин каждые 5–10 мин до наступления эффекта, при этом систолическое АД не должно быть ниже 100 мм рт. ст.

Далее назначают пероральные формы нитроvasодилаторов [8]. Наряду с производными нитроглицерина (Сустан, Нитрогранулонг), изосорбида динитрата (Нитросорбид, Кардикет), в последние годы активно применяют препараты изосорбида-5-моонитрата (Эфокс, Моночинкве, Оликард ретард). Они являются активными метаболитами изосорбида динитрата, но обладают большим периодом полувыведения (4–6 ч), почти 100 % биодоступностью, меньшей вероятностью развития побочных эффектов и толерантности к нитратам. Ретардные формы изосорбида-5-моонитрата при ОКС могут назначаться один раз в сутки.

Важнейшее значение при ОКС имеют бета-адреноблокаторы (БАБ). Они способствуют устранению ишемии миокарда, оказывают антиаритмическое действие [1, 8]. Особенно БАБ показаны при тахикардии, артериальной гипертензии, суправентрикулярных нарушениях ритма сердца [7]. Парентеральное введение БАБ требует тщательного наблюдения за АД, желательное непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего перорального приема БАБ должно быть достижение частоты сердечных сокращений 50–60 уд/мин. Пропранолол (Обзидан, Анаприлин) назначают внутривенно медленно по 2,5 мг трехкратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 40–80 мг/сут и дальнейшим подбором дозы. Метопролол (Беталок, Эгилок) назначают внутривенно медленно по 5 мг трехкратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 50–100 мг/сут. Атенолол вводят внутривенно медленно по 5 мг двукратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 50–100 мг/сут. Назначение БАБ при ОКС перорально рекомендуется всем пациентам с дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний [7].

При вариантной стенокардии или подозрении на наличие признаков вазоспазма используют антагонисты кальция [1, 7]. Верапамил, нифедипин, дилтиазем обладают приблизительно одинаковым антиспастическим эффектом. Предпочтительно профилактическое назначение пролонгированных форм препаратов (Ломир, Норваск, Алтиазем РР).

Обязательным компонентом терапии ОКС является ацетилсалициловая кислота (АСК) [1, 8]. Следует подчеркнуть, что аспирин следует назначать всем пациентам без противопоказаний независимо от стратегии лечения [7]. Больному дают разжевать 150–300 мг препарата (не кишечнорастворимой формы). Эффект наступает через 10–15 мин и продолжается несколько суток. Он основан на необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов, в результате нарушается их агрегационная способность, также нивелируется вазоконстрикция [2]. В последующие дни прием АСК продолжается в меньшей дозировке. При противопоказаниях (гастрит, язвенная болезнь) целесообразно назначение 100 мг/сут Аспирина кардио или Тромбо АСС (в кишечнорастворимой оболочке). Раннее назначение АСК уменьшает вероятность развития острого ИМ на 50 % по сравнению с плацебо.

В последнее время получены данные об эффективности применения новых антиагрегантов (ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоци-

тов) тикагрелора (нагрузочная доза — 180 мг, поддерживающая — 90 мг/сут) и празугрела (нагрузочная доза — 60 мг, поддерживающая — 10 мг/сут). Ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов следует добавлять к аспирину как можно скорее и продолжать прием в течение 12 мес, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения [7]. Альтернативой может служить широко известный препарат клопидогрел (нагрузочная доза — 300 мг, поддерживающая доза — 75 мг/сут) для пациентов, которые не могут получать тикагрелор или празугрел.

Внутривенная тромболитическая терапия больным с ОКС без подъема сегмента ST не показана [8].

В том случае, если ОКС, наряду с типичными болевыми ощущениями в грудной клетке, на ЭКГ сопровождается подъемом сегмента ST не менее чем на 1 мм в двух и более смежных отведениях или появлением полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка, лечебная тактика включает тромболитическую (в первые 6 ч с момента развития ангинозного приступа). В задачи данной статьи описание терапии ОКС с подъемом сегмента ST не входит.

Всем пациентам с НС в дополнение к антиагрегантной терапии рекомендуют антикоагулянты [7]. Антикоагулянтная терапия должна быть выбрана с учетом риска ишемических и геморрагических неблагоприятных событий и в соответствии с профилем эффективности–безопасности выбранного препарата.

Нефракционированный гепарин (НФГ) рекомендуют применять в начальной дозировке 5 000 ЕД внутривенно струйно, затем обеспечивают постоянную инфузию с исходной скоростью 32 000 ЕД/сут (концентрация 40 ЕД/мл). Осуществляют контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ): через 6 ч после начала инфузии оно должно в 1,5–2,5 раза превышать контрольный показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживаться на этом «терапевтическом» уровне. Таким образом, при помощи АЧТВ определяют необходимую скорость введения НФГ [1]. При НС комбинированное назначение АСК и НФГ в сравнении с терапией только АСК на 33 % эффективнее уменьшает риск развития острого ИМ.

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, Фраксипарин, дальтепарин натрия) имеют ряд положительных качеств по сравнению с обычным гепарином, в частности более высокую биодоступность, большую предсказуемость по антикоагулянтному действию, равную эффективность по предупреждению острого

ИМ, летальности при реваскуляризации, меньшее количество осложнений [2, 7]. Они тормозят каскад свертывания крови на уровне фактора Ха, незначительно ингибируют образование тромбина. Возможно, действуют и на сосудистую стенку, систему фибринолиза.

Перспективны прямые ингибиторы тромбина — рекомбинантный гирудин, синтетические низкомолекулярные соединения [2]. Эти препараты по эффективности сопоставимы с гепарином. Бивалирудин — один из представителей группы. Тромбин играет центральную роль в процессе тромбообразования: 1) расщепляет фибриноген с образованием мономеров фибрина; 2) активирует фактор XIII, способствуя формированию стойких связей между молекулами фибрина; 3) активирует факторы V и VIII; 4) стимулирует дегрануляцию и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин ингибирует все перечисленные эффекты тромбина.

Нашел применение и новый синтетический селективный ингибитор фактора Ха — фондипаринукс натрия (Арикстра), который нарушает образование тромбина и формирование тромбов посредством антитромбина III, но не активирует тромбин (фактор IIa) и не воздействует на тромбоциты. В дозировке 2,5 мг/сут не влияет на АЧТВ, активированное время свертывания крови, международное нормализованное отношение, время кровотечения, фибринолитическую активность плазмы.

В последние годы активно изучается новый класс препаратов, предназначенных для лечения НС. Это блокаторы тромбоцитарных гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa — для внутривенного введения (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) [2, 7].

Следует помнить, что выбор комбинации оральных антитромбоцитарных препаратов, ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa и антикоагулянтов должен быть сделан в соответствии с риском ишемических и геморрагических неблагоприятных событий [7]. Данные о пользе присоединения блокатора GP IIb/IIIa рецепторов к комбинированной терапии аспирином и блокатором P2Y12 рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST ограничены.

Тактика лечения ОКС следующая. В течение первых 2–3 сут с момента возникновения ОКС больному показано соблюдение постельного режима. Перевод его из отделения реанимации и интенсивной терапии обычно осуществляют на 3–4-е сутки по мере стабилизации состояния и расширения режима двигательной активности. На 10–15-е сутки стабильного течения болезни и при освоении общего двигательного режима всем больным для определения толерантности

к физической нагрузке и коронарного резерва выполняют велоэргометрию или тредмил-тест и стресс-эхокардиографию.

В тех случаях, когда при первичном консервативном лечении, несмотря на активную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, ангинозные боли в течение 48–72 ч продолжают рецидивировать, возникают показания для срочной коронароангиографии и обсуждения вопроса о хирургическом лечении ИБС. Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) показана при: 1) наличии стеноза ствола левой коронарной артерии на 50 % и более; 2) поражении двух основных коронарных артерий с вовлечением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; 3) поражении трех основных коронарных артерий в сочетании с дисфункцией левого желудочка — при фракции выброса 35–40 % и менее [1].

Альтернативой АКШ является чрескожное коронарное вмешательство — баллонная дилатация и интракоронарное стентирование [7].

Показаниями к ее выполнению служат проксимальные однососудистые стенозы не менее 75 % просвета сосуда.

Согласно метаанализу выполненных сравнительных испытаний разных стратегий лечения ОКС без подъема сегмента *ST*, необходимо ориентироваться на раннюю стратификацию риска [4, 9]. При лечении больных, имеющих лабораторный признак высокого риска (повышенный уровень кардиального тропонина), дополнительная оценка клинических признаков позволяет выбрать оптимальную инвазивную стратегию [6, 7]. Накопленные данные первичной стратегии неинвазивного лечения ОКС без подъема сегмента *ST* низкого риска (с референсным уровнем кардиального тропонина) не опровергли правильности положений рекомендаций Российского кардиологического общества. Рекомендуемая ими первичная консервативная стратегия практически эквивалентна «селективно инвазивной» для учреждений, не имеющих возможности для ее осуществления.

Литература

1. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента *ST* на ЭКГ // Кардиовас. тер. и проф. 2006. № 8 (5). Прилож. 1. С. 1–32.
2. Anderson J. L., Adams C. D., Antman E. M. et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 50. № 7. P. e1–e157.
3. Bertrand M. E., Simoons M. L., Fox K. A. A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1809–1840.
4. Fox K. A. A., Eagle K. A., Gore J. M. et al. For the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE // Heart. 2010. Vol. 96. № 14. P. 1095–1101.
5. Hamm C. W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited // Circulation. 2000. Vol. 102. № 1. P. 118–122.
6. Bonaca M. P., Morrow D. A. Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes // Clin. Chem. 2008. Vol. 54. № 9. P. 1424–1431.
7. Hamm C. W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. 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) // Europ. Heart J. 2011. Vol. 32. № 23. P. 2999–3054.
8. Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 1366–1374.
9. Yan A. T., Yan R. T., Tan M. et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better // Europ. Heart J. 2007. Vol. 28. № 9. P. 1072–1078.

S. L. Grishaev¹, V. S. Nikiforov²

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Modern approaches for the management of acute coronary syndrome without persistent *ST*-segment elevation

The present article is devoted to modern approaches for the management of acute coronary syndrome without persistent *ST*-segment elevation. Clinical risk assessment and conservative treatment is described. The article reviews indications for invasive management strategy.

Key words: acute coronary syndrome, unstable angina, conservative treatment, coronary revascularization