

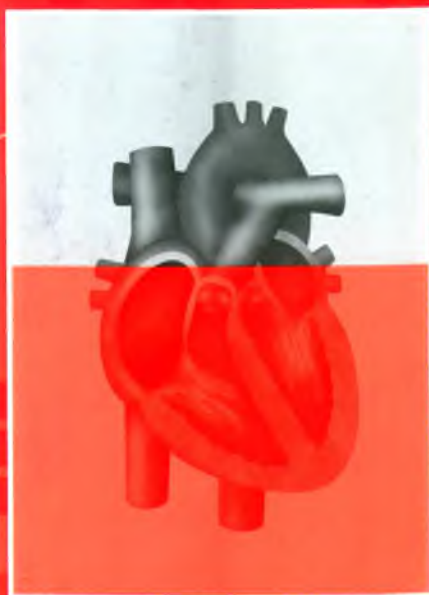
А.Э. БАГРИЙ, А.И. ДЯДЫК



# ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ, КАРДИОЛОГОВ,  
ВРАЧЕЙ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ,  
ВРАЧЕЙ-ИНТЕРНОВ И КУРСАНТОВ



ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ  
(GUIDELINES) – УКРАИНА, ACC/AHA/, ESC

**Учреждение-разработчик:** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра внутренних болезней, общей практики семейной медицины факультета интернатуры и последипломного образования.

83003, г. Донецк, пр.Ильича,16.

**Авторы:**

Багрий Андрей Эдуардович, профессор кафедры внутренних болезней, общей практики семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, действительный член Европейской Рабочей Группы по Сердечной Недостаточности, Европейской Кардиологической Ассоциации, д-р. м. н., профессор

Дядык Александр Иванович, заведующий кафедрой внутренних болезней, общей практики семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, лауреат Государственной Премии Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, действительный член Европейской Рабочей Группы по Сердечной Недостаточности, Европейской Кардиологической Ассоциации, д-р.м.н., профессор  
Тел./факс (0622) 574074

**Рецензенты:**

Лутай Михаил Илларионович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, руководитель Отдела Атеросклероза и Хронической Ишемической Болезни Сердца Национального Научного Центра «Институт Кардиологии им.Н.Д.Стражеско, действительный член Европейской Кардиологической Ассоциации

Митченко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Отдела Дислипидемий Национального Научного Центра «Институт Кардиологии им.Н.Д.Стражеско, действительный член Европейской Кардиологической Ассоциации.

К ЧИТАТЕЛЮ . . . . .	5
ВСТУПЛЕНИЕ . . . . .	6
<b>ГЛАВА I</b> . . . . .	7
Раздел 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ИБС . . . . .	8
<b>ГЛАВА II</b> . . . . .	10
Раздел 2. ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ (НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ) . . . . .	11
ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ . . . . .	11
ОГРАНИЧЕНИЕ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ . . . . .	14
ИНЫЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА . . . . .	15
ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ . . . . .	17
ПРИЕМЛЕМЫЙ УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ . . . . .	19
КОНТРОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА . . . . .	20
ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА . . . . .	21
ГОРМОНОЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ . . . . .	21
<b>ГЛАВА III. ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ШИРОКО ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ ИБС</b> . . . . .	23
Раздел 3. ПРОЦЕССЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ: ОБЩИЙ ВЗГЛЯД . . . . .	24
Раздел 4. АСПИРИН . . . . .	27
Раздел 5. ТИЕНОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ (ТИКЛОПИДИН, КЛОПИДОГРЕЛЬ) . . . . .	30
Раздел 6. ДРУГИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (GP IIb/IIIa), дипиридамол) . . . . .	43
Раздел 7. АНТИТРОМБИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и другие) . . . . .	45
НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН (НФГ) . . . . .	46
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ) . . . . .	48
Раздел 8. ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ (ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ) ПРЕПАРАТЫ . . . . .	51
Раздел 9. ВАРФАРИН . . . . .	57
Раздел 10. $\beta$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ БЛОКАТОРЫ . . . . .	59
Раздел 11. ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА . . . . .	66
Раздел 12. АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (САРТАНЫ) . . . . .	73
Раздел 13. ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ . . . . .	75
СТАТИНЫ . . . . .	75
ФИБРАТЫ . . . . .	81
$\omega$ 3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ ( $\omega$ 3-ПНЖК) . . . . .	82
Раздел 14. НИТРАТЫ . . . . .	83
Раздел 15. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ . . . . .	86
Раздел 16. ИВАБРАДИН . . . . .	93
Раздел 17. АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА . . . . .	95
<b>ГЛАВА IV ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ИБС</b> . . . . .	96
Раздел 18. СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ . . . . .	97
Раздел 19. РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС . . . . .	104
Раздел 20. НОМЕНКЛАТУРА И ДИАГНОСТИКА ОКС . . . . .	111
Раздел 21. НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ И ИМ БЕЗ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST . . . . .	116
Раздел 22. ИМ С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST . . . . .	122

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АКШ – аортокоронарное шунтирование  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
АРТ GP IIb/IIIa – антагонист рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa  
 $\beta$ -АБ –  $\beta$ -адреноблокатор  
БКК – блокатор кальциевых каналов  
ВС – вариантная стенокардия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМ ST «-» – инфаркт миокарда без элевации сегмента ST  
ИМ ST «↑» – инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST  
ИСДН – изосорбида динитрат  
ИСМН – изосорбида моонитрат

КА – коронарная артерия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
НГ – нитроглицерин  
НМГ – низкомолекулярный гепарин  
НС – нестабильная стенокардия  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОКС – острый коронарный синдром  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
СД – сахарный диабет  
с/с – сердечно-сосудистый  
ХС – холестерин  
ЧККВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиограмма  
 $\omega$ 3-ПНЖК –  $\omega$ 3-полиненасыщенные жирные кислоты



## К ЧИТАТЕЛЮ

Предыдущее издание этой работы было представлено в 2006 г. в 2 вариантах – расширенном и сокращенном – и оба, как кажется авторам, были достаточно благосклонно приняты читателями. Сейчас назрела необходимость обновления и дополнения многих разделов, что связано с появлением новых редакций ряда международных Рекомендаций по обсуждаемым здесь разделам, а также с выходом на отечественный фармацевтический рынок ряда новых препаратов и даже целых новых для нас классов медикаментозных средств. Кроме того, проведенные за прошедшее время рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) диктуют необходимость учета их результатов в практической врачебной деятельности. Стремясь сохранить формат изложения (преимущественная форма – дискуссия с ответами на вопросы) и в то же время обеспечить необходимую полноту и глубину представления материала, авторы сочли возможным несколько увеличить объем издания (введены несколько новых разделов), надеясь в то же время, что это не снизит его доступность.

## ВСТУПЛЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет свои позиции одной из ведущих причин сердечно-сосудистой и общей смертности во всем мире. В течение последних двух десятилетий были значительно дополнены представления о механизмах развития ИБС, претерпели существенные изменения подходы к ее лечению. Особенно стремительно идет процесс изменений и дополнений лечебной тактики у лиц с ИБС (включая как хронические формы, так и острый коронарный синдром – далее – ОКС).

Информация, публикуемая в крупных руководствах, при своей фундаментальности, зачастую не успевает за быстрым темпом обновления подходов к лечению ИБС, а более «быстрые» статьи в периодической печати, в силу разрозненности представляемой информации, не создают цельного представления о проблеме.

Нам представилось важным в рамках небольшого по объему издания представить **общую картину лечебной тактики при ИБС**, принятую в настоящее время в мире. Здесь рассматриваются некоторые общие вопросы патогенеза ИБС; изменения образа жизни; группы лекарственных средств, широко применяемых в лечении ИБС, подходы к диагностике и ведению отдельных форм ИБС. В работе с настоящим изданием широко использованы данные ряда крупных международных рекомендаций, опубликованных за последние годы. Нами представлена лишь краткая характеристика медикаментозных препаратов и других подходов, имеющих применение при ИБС.



# ГЛАВА I

---

**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ  
ПАТОГЕНЕЗА ИБС**

## Раздел 1

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ИБС

ИБС характеризуется наличием дисбаланса между потреблением миокардом кислорода и питательных веществ, с одной стороны, и их доставкой по коронарным артериям (КА), с другой стороны (рис. 1 на обложке). Наиболее частой причиной ИБС (до 90–95% случаев) является атеросклеротическое поражение крупных и средних коронарных артерий, которое может протекать как со спазмом, так и без спазма. За последние годы термин «атеросклероз» был дополнен – сейчас широко используется понятие «атеротромбоз», подчеркивающее теснейшую взаимосвязь процесса развития и прогрессирования сосудистых поражений и интракоронарного тромбообразования.

На рис. 2 отражена роль атеротромбоза в прогрессировании ИБС. Как видно из рисунка, в норме нет существенных изменений стенки коронарной артерии (КА). Со временем развивается стабильная неосложненная атеросклеротическая бляшка, ее рост возможен как в просвет КА (концентрический рост), так и снаружи (эксцентрический рост); окклюзии КА на этом этапе нет. Структура бляшки во многом определяется составом омывающей ее крови. При высоких уровнях атерогенных липидов в крови, бляшка также богата липидами, она нередко имеет достаточно тонкую поверхность («нестабильная» бляшка). Под действием различных провоцирующих факторов (повышение АД, учащение ритма – вследствие разных причин, локальное воспаление) поверхность такой бляшки может трескаться, разрываться, изъязвляться – в этом месте быстро формируется интракоронарный тромб

В части случаев (например, при достаточно небольших размерах тромба) острой окклюзии КА не наступает, клинически пациент остается стабильным. Далее тромб постепенно организуется, что ведет к увеличению размера бляшки; при повторении таких эпизодов формируется стабильная хронически-окклюдизирующая бляшка. При этом у пациента обычно имеет место стабильная стенокардия высоких функциональных классов.

В других случаях интракоронарный тромбоз приводит к развитию окклюзии КА, клинически развивается симптоматика острого коронарного синдрома (ОКС). Он может быть представлен – при неполной окклюзии КА – нестабильной стенокардией или острым ИМ без элевации сегмента ST (значительно реже – ИМ с элевацией ST); а при полной окклюзии КА – ИМ с элевацией ST (значительно реже – ИМ без элевации ST). В случае ИМ без элевации сегмента ST материал тромба обычно представлен тромбоцитами; при ИМ с элевацией ST в составе тромба наряду с тромбоцитами представлен фибрин.





В части случаев при ИМ имеет место фрагментация интракоронарного тромба, при этом его части могут эмболизировать дистальные коронарные микрососуды. Дистальная эмболизация микрососудистого русла при ОКС схематично представлена на рис. 3.



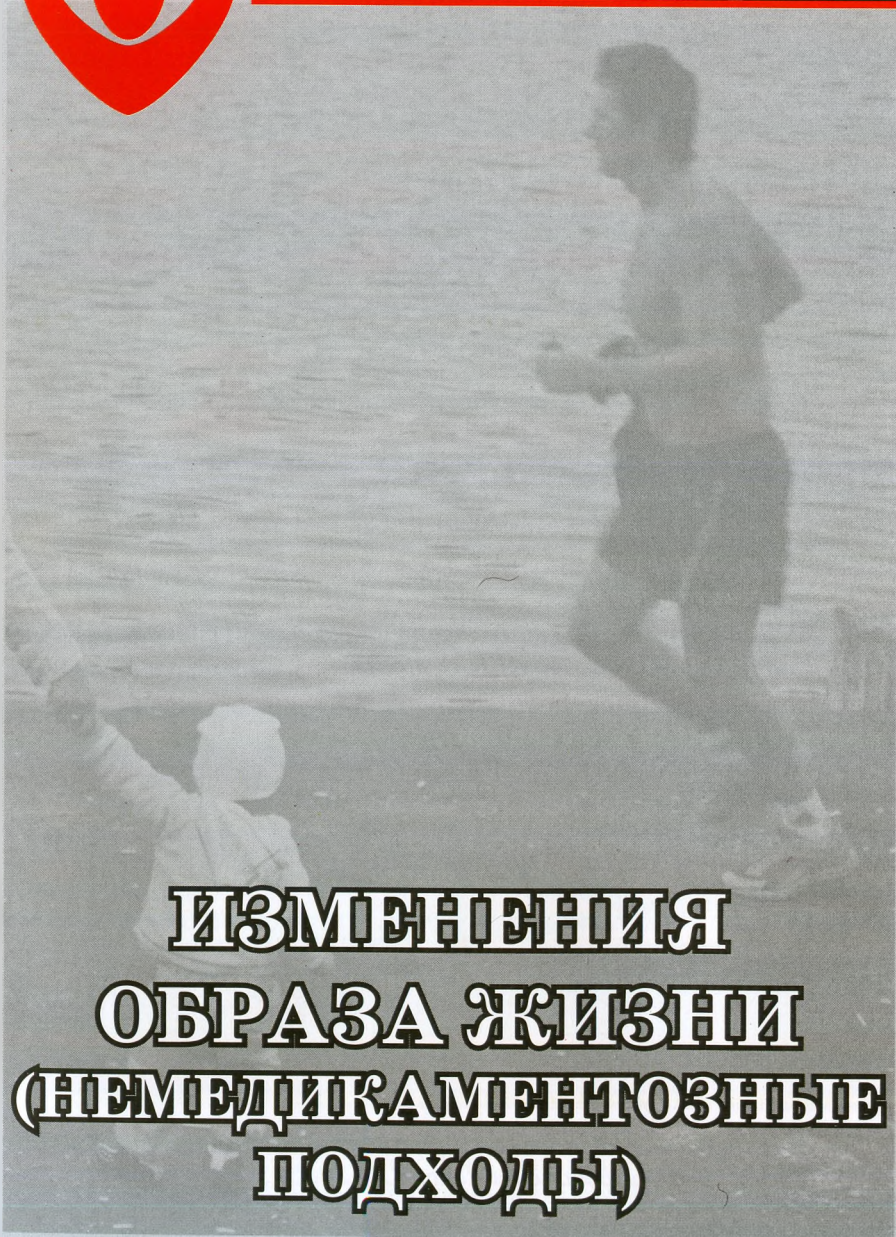
**Рис.2.** Роль атеротромбоза в развитии различных форм ИБС. Схематично представлено продольное сечение коронарного сосуда (адаптировано из Torol E.J., 2003)



**Рис.3.** Дистальная эмболизация и тромбирование микрососудистого русла (адаптировано из Torol E.J., 2003)



# ГЛАВА II



## ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ (МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ)


 Раздел **2**
**ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ  
(НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОДХОДЫ)**

Насколько это важно? Регулярное и неформальное обсуждение вопросов изменения образа жизни с настроенным на сотрудничество больным, по глубокому убеждению авторов, может принести нашим пациентам большую пользу; **воплощение даже одного из обсуждаемых ниже подходов** оказывает столь же мощное (если не более значительное) благоприятное влияние на прогноз, что и применение любого из известных медикаментозных кардиопротекторных режимов (статины, антитромботики и др.). В то же время, **необходимость затрат времени и, особенно, душевных и интеллектуальных сил врача, а также неведение в результат** (со стороны как врача, так и больного), в большинстве случаев препятствуют и реализации, и обсуждению этих подходов. Не претендуя на полноту изложения материала по этим обширным проблемам, авторы хотят привлечь внимание врачей к некоторым их аспектам, что может быть полезным при беседах с пациентами.

**ОТКАЗ ОТ КУРЕНИЯ**

Сколь велик сердечно-сосудистый риск, связанный с курением? Курение сейчас рассматривается как **один из наиболее весомых предотвратимых факторов сердечно-сосудистого риска** (наряду с тем, что оно ассоциировано и с высоким риском развития бронхо-легочных заболеваний, онкологических процессов разного рода и др). Степень сердечно-сосудистого риска четко связана с количеством выкуриваемых сигарет. Для инфаркта миокарда это – прямая зависимость (**при выкуривании 5–6 сигарет в сутки риск инфаркта миокарда у курящего в сравнении с некурящим увеличен примерно в 2 раза, при выкуривании 1 пачки – в 5–6 раз!**). Примечательно (крупнейшее исследование INTERHEART, данные 2006 г.), что **наличие фильтра, а также использование «легких» («light») табачных изделий не влияет значимо на указанную степень повышения сердечно-сосудистого риска**. Иные формы употребления табака (кальян, сигары, а также некурительные – малоиспользуемые у нас – нюханье и жевание) показывают столь же высокий уровень негативно-го влияния на сердечно-сосудистый риск. **Риск при пассивном курении (используется пренебрежительный термин «second-hand smoking») приближается к таковому при активном курении** (Erhardt L et al, 2009).

**Насколько рискованно курение в первые дни ОКС?** По данным японских исследователей Sakakura K et al, 2010, курение, снижение уровней ХС ЛПВП и стент-тромбоз явились независимыми факторами риска развития раннего (в течение первой недели) рецидива ин-

фаркта миокарда. В частности, сохранение курения увеличивало этот риск примерно в 8 раз.

Насколько велик благоприятный сердечно-сосудистый эффект отказа от курения? Этот эффект весьма значим. Показано, например (Suskin N et al, 2007), что у больных с хронической ИБС при сниженной систолической функции левого желудочка прекращение курения обеспечивает столь же выраженное снижение смертности (на 30%), что и лечение β-адреноблокаторами (на 34%) и более значительное – чем лечение ингибиторами АПФ (на 19%). Считают, что при устойчивом отказе от курения (не менее 2 лет) уровень сердечно-сосудистого риска у бросившего курить снижается примерно до уровня у некурявшего (из соответствующей возрастной и половой группы), хотя небольшая степень остаточного (резидуального) риска сохраняется длительно.

Как быстро развиваются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты отказа от курения? Позитивные эффекты начинают сказываться достаточно быстро (табл. 1). Чрезвычайно важные данные относительно темпа снижения риска представлены в Регистре США (2005): показано, что у больных с хронической ИБС риск внезапной сердечной смерти существенно снижается уже через несколько дней после прекращения курения. Это снижение, вероятно, не зависит от времени; степень риска внезапной сердечной смерти у недавно бросившего курить больного с хронической ИБС приближается к уровню у некурявшего.

**Таблица 1.** *Время развития благоприятных сердечно-сосудистых эффектов после отказа от курения (адаптировано из Erhardt L et al, 2009)*

Время	Эффект
4 нед	Нормализация агрегации тромбоцитов
8 нед	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ снижение вязкости крови до уровней у некурящих,</li> <li>✓ снижение риска интракоронарного тромбоза,</li> <li>✓ снижение уровней фибриногена</li> </ul>
6 мес	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ улучшение функции эндотелия,</li> <li>✓ снижение жесткости аорты,</li> <li>✓ уменьшение артериального давления</li> </ul>
1 год	Снижение риска осложнений ИБС на 14–21%
2 года	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ риск ИМ равен таковому у некурявших</li> <li>✓ для лиц с систолической дисфункцией ЛЖ сердечно-сосудистый риск равен таковому у некурявших</li> </ul>

Стоит ли врачу обсуждать с больным вопрос прекращения курения? Действующие сейчас **Рекомендации настойчиво советуют врачу обсуж-**



дать эту тему с курящим больным при каждом визите. Показано (данные западных стран), что около 40% тех, кто бросает курить, делает это после подобных бесед с врачом. Также отмечается, что 3-минутное неформальное обсуждение способно примерно на 25% увеличить число успешных попыток при бросании курения. Примечателен опыт, полученный в США: **значительный успех дает тактика «понижения престижности курения» («курят малоудачливые», а мы помним, что в странах с рыночной экономикой быть малоудачливым – непрестижно).**

**Насколько сложно прекращение курения?** Курение формирует устойчивую зависимость. Эксперты США (Califf RM, 2009) **сравнивают степень этой зависимости с той, что образуется при использовании таких наркотических средств, как героин и кокаин.**

**Какие изменения самочувствия можно ожидать при отказе от курения? Каковы их распространенность и продолжительность?** Ответы на эти вопросы суммированы в табл. 2. Важно, что перечисленные проявления являются **транзиторными и после отказа от курения большинство из них устраняется без какого-либо специального лечения в течение примерно 1 месяца.**

**Таблица 2.** Типичные изменения самочувствия при отказе от курения (адаптировано из Frishman WH, 2009)

Симптом	Продолжительность	Распространенность, %
Головокружение	< 48 часов	10
Нарушения сна	< 1 недели	25
Нарушения концентрации внимания	< 2 недель	60
Тяга к никотину	< 2 недель	70
Раздражительность \ агрессивность	< 4 недель	50
Депрессия	< 4 недель	60
Беспокойство	< 4 недель	60
Повышение аппетита	< 10 недель	70

**Какие фармакологические подходы используются для увеличения вероятности успеха при попытках отказа от курения?** Успешная (т.е. без возврата) попытка отказа от курения вполне возможна без использования каких-либо лекарственных средств, однако их применение в ряде ситуаций может значимо – увеличить вероятность успеха. В таблице 3 приведены лекарственные препараты «первой линии», которые могут для этого применяться.

**Таблица 3.** Лекарственные препараты, применяемые при попытках отказа от курения (адаптировано из Frishman WH, 2009)

Препарат	Предосторожности	Побочные эффекты	Дозы	Длительность
<b>Никотин-замещающие препараты «первой линии»</b>				
Никотиновые пластинки	-	Локальные кожные эффекты, инсомния	21 мг / 24ч, затем 14 мг / 24 ч, затем 7 мг / 24 ч. 15 мг / 24 ч	4 нед, 2 нед, 2 нед. 8 нед
Никотиновая жевательная резинка	-	Сухость во рту, диспепсия	Если 1–24 сигарет / сут –жевательная резинка по 2 мг (до 24 порций / сут). Если ≥ 25 сигарет / сут –жевательная резинка по 4 мг (до 24 порций / сут).	≤ 12 нед
<b>Не-никотин-замещающие препараты «первой линии»</b>				
Варениклин (Varenicline)	-	Тошнота, рвота, головная боль, угнетение настроения	0,5 мг 1р / сут – 3 дня, затем по 0,5 мг 2 р / сут – 4 дня, потом – по 1 мг 2 р / сут	12 нед
Бупропион длительного высвобождения	Не рекомендован при наличии в анамнезе судорог, анорексии	Инсомния, сухость во рту, угнетение настроения	150 мг 1 р / сут – 3 дня, затем по 150 мг 2 р / сут. Лечение начинать за 1–2 недели до прекращения курения	7–12 нед; поддерживающий прием ≤6 мес

### ОГРАНИЧЕНИЕ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ

Действительно ли это нужно? Доказанным фактом является прямая связь между избытком поваренной соли в рационе и риском повышения артериального давления, прогрессии артериальной гипертензии, развития гипертрофии ЛЖ, возникновения cerebro-vasкулярных катастроф, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, в ряде случаев – прогрессии хронического заболевания почек. **Ограничение поваренной соли приводит к благоприятным эффектам при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний.** Указания по ограничению поваренной соли (при артериальной гипертензии < 5-6 г/сут, при



сердечной недостаточности – еще меньше) внесены во все действующие сейчас международные и отечественные Рекомендации.

**Насколько это достижимо и как увеличить вероятность успеха?** Как другие изменения образа жизни, реальное ограничение поваренной соли в рационе весьма сложно достижимо – пищевые пристрастия являются очень устойчивыми, и больной в этом отношении, как правило, весьма консервативен. Тем не менее, с учетом выраженного позитивного эффекта, связанного с воплощением этого подхода, его необходимо подробно обсуждать с больным. Привлекают внимание рекомендации на этот счет кардиологов США (2008), которые мы сочли возможным привести (табл. 4).

**Таблица 4.** *Некоторые рекомендации, которые могут быть полезны при беседе с больным об ограничении поваренной соли в рационе (адаптировано из АНА, 2008)*

- ✓ Не ставить солонку на стол (полагают, что это может существенно уменьшить потребление соли – до 30% снижения).
- ✓ Вместо соли использовать другие специи и пряности.
- ✓ Готовить без соли (еще примерно на 30% снижает ее потребление).
- ✓ В западных странах издаются специальные «кардиологические» кулинарные книги с «малосолевыми» блюдами.
- ✓ Отдавать предпочтение свежим овощам и фруктам (не консервированным, не мороженным, не сокам).
- ✓ Среди препаратов от изжоги и головной боли выбирать те, которые не содержат натрия бикарбонат и карбонат (важная рекомендация!).
- ✓ Приобретать низкосолевые продукты, не есть: чипсы, пиццу, кетчупы, супы и другую пиццу из пакетов, сладкие / шоколадные батончики, пиццу с большим количеством соуса.

## ИНЫЕ ВОПРОСЫ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ. КОНТРОЛЬ МАССЫ ТЕЛА

Действительно ли избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышением сердечно-сосудистого риска? Общепринятой в настоящее время является точка зрения о том, что уровни индекса массы тела (подсчитываемого как отношение массы тела человека в килограммах к квадрату его роста в метрах) более 30 мг/м<sup>2</sup> сопряжены с увеличением сердечно-сосудистого риска. **Особенно значимо такое повышение риска при наличии так называемого «андроидного» типа распределения жировой ткани (преимущественно на животе, еще обозначается как «интра-абдоминальное» ожирение), в отличие от так называемого «гиноидного» типа (преимущественно на бедрах).** В отсутствие сердечно-сосудистой нестабильности у лиц с такими уровнями индекса массы тела (естественно, учитывается безотечная масса) рекомендует-ся принимать меры к его снижению; показано, что такое снижение может оказывать разного рода положительные биологические эффекты.

Какие можно использовать меры для снижения массы тела у тучных лиц с хронической ИБС? Эти меры суммированы в таблице 5.

**Таблица 5.** *Некоторые подходы к снижению массы тела у тучных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из ESC, 2009; ACC/AHA, 2009)*

- ✓ У тучных больных с артериальной гипертензией устойчивое снижение массы тела на 1 кг способствует снижению систолического АД примерно на 2 мм рт.ст.
- ✓ У хронических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями **принятие мер к снижению массы тела рекомендуется при уровнях индекса массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>.**
- ✓ Не следует принимать мер к снижению массы тела у нестабильных больных (ОКС, декомпенсация сердечной недостаточности и др.).
- ✓ Бесспорные преимущества среди мер, направленных на снижение массы тела, имеют **немедикаментозные подходы (диета, увеличение двигательной активности, психологическая помощь)**. Лишь при отсутствии успеха от их реального планомерного воплощения могут использоваться другие методы (сибутрамин ?, бариатрическая хирургия ?).
- ✓ Некоторые практические меры, которые могут быть полезны:
  - **чаще питаться дома, лучше – семьей** (считается, что это способствует выработке «хороших пищевых привычек»); **реже питаться в ресторанах «быстрого питания» («fast food»);**
  - знать свою потребность в калориях и их количество в продуктах;
  - контролировать массу тела (**напольные весы дома**);
  - готовить и есть малыми порциями;
  - предпочитать **свежие овощи и фрукты, не соки**; птицу употреблять без кожи;
  - уменьшать употребление продуктов, содержащих сахарозу, глюкозу, фруктозу, мальтозу, декстрозу, концентрированные фруктовые соки, мед;
  - **не использовать информацию из коммерческих масс-медиа о желательных размерах порций, о компонентах блюд.**

**Употребление каких пищевых продуктов может оказывать влияние на сердечно-сосудистый риск?** Имеется достаточно много работ о позитивном влиянии на сердечно-сосудистый прогноз так называемой «Средиземноморской диеты» (основные ее компоненты: **свежие овощи и фрукты, жирная морская рыба, небольшие количества вина**). Например, в сообщении Fung TT et al, 2009 показано, что уровень риска смерти от ИБС и инсульта у женщин на 22–39% снижается при следовании рекомендациям «Средиземноморской диеты» в течение 1 года. В последнее время активно обсуждаются (особые – ?) позитивные сердечно-сосудистые эффекты следующих пищевых продуктов:





- ✓ **томатов** (Нак АЕ et al, 2009) – за счет наличия каротеноидов и токоферолов (естественно, предпочтительны натуральные и свежие, не кетчуп; на Западе созданы специальные капсулы с экстрактом томатов – для кардиопротекции);
- ✓ **чая** (DeGaetano M et al, 2009) – за счет наличия флавоноидов (их несколько больше – из-за отсутствия окисления – в зеленом чае, чем в черном; однако кардиопротекторные эффекты показывают оба варианта чая, при употреблении в умеренных количествах – не более 2–3 порций в сутки);
- ✓ **черного шоколада и какао** (Taubert E et al, 2008; Corti R et al, 2009) – за счет наличия полифенолов (при длительном употреблении достаточно значимых количеств черного шоколада – 18 недель по 6,3 г/сут – показаны позитивные эффекты на биодоступность оксида азота, активность ренин-ангиотензиновой системы, функцию эндотелия, уровни артериального давления, инсулинорезистентность, липидный спектр крови. Белый шоколад подобными эффектами, вероятно, не обладает);
- ✓ **ферментированного молока** (Usinger L et al, 2009) – возможно, оказывает позитивные влияния на ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы.

Из продуктов, которые могут потребляться в повседневной жизни:

- ✓ не показано негативного эффекта на сердечно-сосудистый риск небольших количеств – **не более 2 порций в сутки – натурального (не растворимого) кофе у постинфарктных больных** (анализ исследования GISSI-Prevenzione - Siletta MG et al, 2008);
- ✓ в анализе из Nurses' Health Study, 2009 (88520 женщин-медсестер США, исходно неимевших клинических проявлений ИБС (наблюдение в течение 24 лет) отмечена отчетливая **связь между употреблением сладких фабричных освежающих напитков (> 1 порции в сутки) и повышением степени сердечно-сосудистого риска**

## ОГРАНИЧЕНИЕ ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ

Какое количество алкоголя может быть неопасным для сердечно-сосудистой системы? При отсутствии сопутствующих паренхиматозных заболеваний печени употребление **менее 20 г/сут алкоголя** (представлены количества абсолютного алкоголя, т.е. чистого спирта, что можно переводить в соответствующий алкогольный напиток) **для взрослых мужчин и менее 10 г/сут – для взрослых небеременных женщин не ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска и может даже его уменьшать**. Употребление более значительных количеств алкоголя ассоциировано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. При наличии сопутствующих паренхиматозных заболеваний печени употребление даже минимальных количеств алкоголя может ускорять прогрессирование печеночного поражения. По данным статистики США (АНА, 2009), избыточное употребление алкоголя в этой стране

является одной из наиболее важных предотвратимых причин смерти; до 15–20% взрослого населения США имеют алкоголизм. Подытоживающая фраза экспертов АНА, 2009 по этому вопросу звучит очень сдержанно: «Если Вы употребляете алкоголь, делайте это умеренно».

**Какое влияние алкоголь оказывает на уровни артериального давления и липидов?** По данным Fung TT et al, 2009 (более 9500 лиц обоего пола), **употребление алкоголя приводит к отчетливому возрастанию систолического и диастолического артериального давления, причем это влияние имеет отчетливый дозо-зависимый характер. Такой эффект рассматривается в качестве одного из важных механизмов развития мозговых инсультов на фоне употребления больших количеств алкоголя (с возникновением осложненного гипертензивного криза).** Уровни холестерина ЛПНП и фибриногена при употреблении алкоголя имеют тенденцию к снижению, уровни холестерина ЛПВП – к повышению; все эти эффекты также дозо-зависимы. Обращается внимание на то, что перечисленные действия алкоголя на артериальное давление и иные показатели приблизительно одинаковы для мужчин и женщин.

**Какие имеются данные о позитивном влиянии алкоголя на сердечно-сосудистый прогноз?** Одним из свидетельств такого влияния могут быть опубликованные в 2009 г. данные представительного анализа из исследования Physicians' Health Study (Britton KA, Gaziano JM – анализ 5164 врачей-мужчин США, имевших артериальную гипертензию и наблюдавшихся в течение 26 лет). Показано, что употребление 50–70 г алкоголя в неделю (не одновременно, но приблизительно равномерно по дням недели) уменьшает риск развития инфаркта миокарда примерно на 20–22%, а употребление 80–100 г/неделю – на 40–42% (в сравнении с теми, кто алкоголя не употреблял вовсе). Подобные данные, но для соразмерно вдвое меньших количеств алкоголя были представлены и для женщин (Nurses' Health Study, 2007). По данным крупного мета-анализа Vlachopoulos M, 2009, включившего 13 исследований (более 209 тысяч лиц), **употребление указанных выше небольших количеств алкоголя ассоциируется с уменьшением сердечно-сосудистого риска примерно на 32%.**

**Какие виды спиртных напитков могут быть предпочтительными в отношении сердечно-сосудистых эффектов?** Благоприятное влияние небольших количеств спиртного на сердечно-сосудистый прогноз связывают с содержащимися в спиртных напитках флавоноидами (ресвератрол и др) и, возможно, с другими компонентами. Единая точка зрения на предпочтительный выбор напитка отсутствует: одни исследователи говорят о том, что он может быть любым (крепкий напиток, вино, пиво – но в пределах указанных выше количеств), другие полагают, что больше данных о наличии кардиопротекторного потенциала представлено для вина. Последние (например, Vlachopoulos M, 2009) даже приводят данные о возможных подходах к выбору вин (с позиций «доказанности их эффекта на сердечно-сосудистый прогноз» – табл. 6).



**Таблица 6.** Возможные подходы к выбору вин (адаптировано из Vlachopoulos M, 2009)

- ✓ Количество вина для целей кардиопротекции – не более 150 мл/сутки. Это касается лиц без острых сердечно-сосудистых нарушений (например, без ОКС, недавно перенесенных кардиохирургических вмешательств), без тяжелой сердечной недостаточности, а также без паренхиматозных заболеваний печени.
- ✓ Больше свидетельств о благоприятных эффектах на сердечно-сосудистый прогноз имеется для красного вина.
- ✓ География: имеются данные о позитивных сердечно-сосудистых эффектах для вин Франции, Италии, Испании, Греции, Чили, Аргентины, Австралии. Возможно, что география вина может быть любой.
- ✓ Благоприятное влияние на прогноз показано для сухих вин.
- ✓ Выдержка: возможно, что положительное влияние оказывают как выдержанные, так и молодые вина.

## ПРИЕМЛЕМЫЙ УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Каковы положительные эффекты дозированного увеличения физической активности? Единое мнение экспертов ведущих кардиологических ассоциаций мира состоит в том, что гиподинамия оказывает целый комплекс негативных биологических эффектов и неблагоприятно влияет на прогноз (при артериальной гипертензии, сахарном диабете, хронической ИБС, сердечной недостаточности); ее преодоление у стабильных кардиологических больных всячески поощряется. Во многочисленных работах продемонстрированы положительные эффекты индивидуально подобранных и контролируемых физических нагрузок на состояние нервной системы, сосудистого русла, сердца, периферических мышц, нейрогуморального статуса, системного воспалительного ответа. Подчеркивается, что у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе дозированная физическая активность способствует улучшению этой толерантности и снижению гликемии; отмечается значимая антидепрессивная эффективность регулярных физических нагрузок. По данным Регистра Швеции (2009 г.), преодоление ступенек на работе (не менее 5 этажей в день в течение 12 месяцев) приводит к отчетливому уменьшению окружности талии, массы тела, объема жировой ткани, снижению артериального давления и холестерина ЛПНП. Представлены данные о том, что у постинфарктных больных осторожное увеличение повседневной физической активности сопровождается снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений на 15–25%. Примечательны данные, полученные в уже упоминавшемся исследовании Nurses' Health Study (анализ 2005 г.) – только уменьшение времени просмотра телепрограмм до 10 ч в неделю и введение в режим ежедневных 30-минутных прогулок в умеренном темпе у женщин в постменопаузе приводило к значительному

уменьшению выраженности метаболического синдрома, снижению частоты возникновения депрессий, двукратному снижению риска развития сахарного диабета 2 типа и двукратному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. – инсультов).

Кому и каким образом следует увеличивать физическую активность? Благоприятные эффекты физической активности продемонстрированы в отношении как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, **посильная физическая активность (при возможности ее выполнения)** показана всем лицам, еще не имеющим сердечно-сосудистых заболеваний; она также необходима практически всем больным с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы при отсутствии их обострений / декомпенсации. Вопрос об увеличении уровней физической активности кардиологи всех стран считают крайне важным, представленные в таблице 7 фразы это подчеркивают.

**Таблица 7.** Некоторые фразы, призывающие к увеличению физической активности (с официальных плакатов на мировых кардиологических конгрессах)

✓ Start moving! Start... something!	✓ Начни двигаться, начни... с чего нибудь!
✓ Walking is Heart Healthy!	✓ Ходьба приносит сердцу здоровье!
✓ Climbing stairs is Heart Healthy!	✓ Ходьба по ступенькам приносит сердцу здоровье!
✓ Forget the elevator, take stairs!	✓ Забудь лифт, пользуйся ступеньками!

Подходы к установлению уровней физической активности должны быть взвешенными, включая скорость ходьбы и преодоления ступенек, подъем тяжестей, домашнюю работу, работы в саду, управление автомобилем, профессиональную деятельность. **Даже небольшое увеличение физической активности считается полезным**, однако ее объемом, который сейчас присутствует в качестве желательного в мировых Рекомендациях, является **45–60 минут в сутки аэробных физических нагрузок, но лучше – ежедневно, но не реже 5 раз в неделю**. Подчеркивается, что этот объем нагрузок может выполняться **не подряд, но частями; указывается, что возможности для этого есть и на рабочем месте («ступеньки вместо лифта»)**. Привлекает внимание рекомендация АНА, 2009 о желательности сокращения времени просмотра телевизионных программ, времени компьютерных игр и работы на компьютере суммарно **до 10 часов в неделю (при возможности)**.

### КОНТРОЛЬ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА

**Насколько это важно?** На этот вопрос постоянно обращают внимание практикующего кардиолога авторитетные издания (Wilbert-



Lampen U et al, 2008; Marques J et al, 2008): разного рода эмоции (в особенности – негативные) способны отчетливо увеличить сердечно-сосудистый риск у хронических кардиологических больных. Показано, например, что просмотр напряженного футбольного матча более чем в 2 раза увеличивает риск развития ОКС у мужчин с хронической ИБС; годовщина смерти родителей сопряжена со значительным повышением частоты внезапной смерти аритмического генеза (у лиц обоего пола, но больше – у мужчин). Полагают, что перед подобными ситуациями (если их возможно предвидеть) необходимо предпринимать профилактические меры, направленные на эмоциональную протекцию (адекватная седативная терапия?), а также на усиление кардиопротекции (при возможности – удвоение дозировок статинов, повышение доз  $\beta$ -АВ) при тщательном контроле артериального давления, частоты сердечных сокращений, самочувствия.

## ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА

Следует ли вакцинировать против гриппа больных с хронической ИБС? Этот вопрос настолько актуален, что эксперты АСС/АНА создали специальные Рекомендации на этот счет (2006 г.), в которых констатируют:

- ✓ Сезонный и эпидемический грипп – важная предупреждаемая угроза повышения сердечно-сосудистого риска у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- ✓ В клинических и эпидемиологических исследованиях показано, что вакцинации этот риск уменьшают (примечательно: указывают, что эти исследования проводились без финансовой поддержки компаний, производящих вакцины!).
- ✓ Вакцинацию инактивированной вакциной следует рассматривать как важный компонент вторичной профилактики у всех больных с хронической ИБС и другими атеросклеротическими сосудистыми поражениями, а также с сахарным диабетом 2 типа (если нет противопоказаний).

## ГОРМОНОЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭСТРОГЕНАМИ

В последние годы применение этой терапии не рекомендовалось для снижения сердечно-сосудистого риска, она резервировалась лишь для отдельных пациенток, имеющих значительные менопаузальные симптомы; изменилось ли что-то сейчас? Использование гормонозамещающей терапии эстрогенами (Stramba-Badiale M, 2009) по-прежнему «ограничивается относительно молодыми постменопаузальными женщинами с выраженными климактерическими симптомами, если у них есть низкий уровень сердечно-сосудистого риска, если они начинают это лечение в период, близкий к началу менопаузы и продолжают его не более 5 лет». При решении вопроса о начале такого лечения его возможные благоприятные эффекты (устранение или облегчение

климактерических симптомов, снижение частоты переломов) должны быть сопоставлены с возможными негативными влияниями (увеличение сердечно-сосудистого риска, в том числе ОКС, инсультов, тромбоэмболии легочной артерии, повышение риска рака молочной железы, желчекаменной болезни и деменции). Обращаем внимание читателя на то, что в острых сосудистых ситуациях (например ОКС, ЧККВ и др.) гормоно-замещающая терапия эстрогенами (если женщина получала ее ранее) должна быть прервана до момента перехода в хроническую стадию (если эту терапию решено продолжать).



# ГЛАВА III



## ГРУППЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ШИРОКО ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Раздел **3****ПРОЦЕССЫ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ:  
ОБЩИЙ ВЗГЛЯД**

Для чего мы говорим о процессах тромбообразования? Повреждение эндотелия коронарных артерий с последующим **формированием интракоронарного тромба является важнейшим элементом патогенеза как острых, так и хронических форм ИБС**. Препараты, влияющие на процесс образования тромба, занимают одно из ведущих мест в лечении всех категорий больных с ИБС. Для облегчения понимания механизмов действия этих препаратов мы сочли возможным кратко напомнить читателю об основных патофизиологических процессах, происходящих при тромбообразовании.

**Как происходит формирование тромба?** В соответствии с распространенной сейчас моделью (Maskman N et al, 2007), в формировании внутрисосудистого (для обсуждаемых случаев – интракоронарного) тромба **выделяют 4 этапа** (табл. 8, приведены лишь основные процессы, детали либо рассматриваются ниже, либо не представлены).

**Таблица 8. 4 этапа интракоронарного тромбообразования.**

- |   |
|---|
| <p>1. <b>Высвобождение тканевого фактора из места повреждения сосуда.</b> При разрыве (изъязвлении) атеросклеротической бляшки происходит повреждение эндотелия сосуда; высвобождающийся при этом <b>тканевой фактор вступает в контакт с кровью</b>.</p>   |
| <p>2. <b>Каскадная активация факторов коагуляции.</b> Образование тромбина. Образование фибрина. При контакте тканевого фактора с кровью быстро активируется <b>каскад факторов коагуляции</b> (последовательно – VII, VIIa, X, IX, Xa, IXa), что в конечном итоге приводит к образованию тромбина из протромбина. Тромбин, в свою очередь, стимулирует <b>трансформацию фибриногена в фибрин</b>. Образование нитей фибрина является необходимым элементом формирования тромба. <b>Тромбин, кроме стимуляции образования фибрина, является мощным фактором активации, агрегации и адгезии тромбоцитов.</b></p> |
| <p>3. <b>Адгезия, активация и агрегация тромбоцитов.</b> Первичный тромбоцитарный тромб. В тромбоцитах, располагающихся вблизи места повреждения эндотелия, эти процессы начинаются очень быстро и происходят практически одновременно, под влиянием высвободившегося тромбина. В процессе активации тромбоцитов увеличивается содержание в них кальция, что индуцирует активность их сократительных протеинов, приводит к <b>изменениям формы тромбоцитов с появлением отростков,</b></p>  |





*к значительному повышению подвижности, к увеличению площади поверхности и к активации рецепторного аппарата.* Эти изменения способствуют агрегации тромбоцитов (присоединению их друг к другу), их адгезии (присоединению к структурам поврежденной сосудистой стенки), привлечению новых тромбоцитов из циркуляции и формированию первичного «свертка» – первичного тромбоцитарного тромба. **Активация, агрегация и адгезия тромбоцитов являются взаимно под-держивающими и взаимно перекрещивающимися процессами,** в ходе них тромбоциты высвобождают биологически активные субстанции, в еще большей степени усиливающие активность тромбоцитов, препятствующие лизису тромба (ингибитор активатора плазминогена – PAI-1), а также способствующие вазоконстрикции (тромбоксан  $A_2$ ).

4. **Окончательное формирование фибриново-тромбоцитарного тромба.** Дистальная эмболизация. Образующиеся под действием тромбина фибриновые нити формируют сетевидную структуру, укрепляющую исходно рыхлый первичный тромбоцитарный тромб. Тромб не является свободно плавающим, но прикреплен к участку, где имеется повреждение сосудистой стенки. Фрагменты тромба и тромбоцитарные агрегаты могут отделяться от основной его структуры и эмболизировать, стимулируя вазоконстрикцию и потенциально вызывая инфаркты вследствие окклюзии дистальных отделов микрососудистого русла.

**Что представляет собой тканевой фактор?** Это – гликопротеин клеточной поверхности, который в больших количествах экспрессируется на поврежденных эндотелиальных клетках, а также в субэпителиальных структурах, и в структурах атеросклеротических бляшек. Он может вступать во взаимодействие с кровью как будучи фиксирован в этих структурах, так и высвобождаясь в циркуляцию из поврежденной бляшки в виде микрочастиц. Взаимодействие тканевого фактора с VII фактором коагуляции является начальным этапом активации коагуляционного каскада.

**Ряд препаратов действуют на рецепторы тромбоцитов. Что это такое?** Рецепторы тромбоцитов представляют собой **гликопротеины (GP), расположенные на мембране тромбоцитов;** при активации клетки и ее конформационных изменениях (с приобретением отростчатой формы) активируются и рецепторы; они непосредственно регулируют участие тромбоцита в реакциях дальнейшей активации, агрегации и адгезии. Выделяют несколько типов тромбоцитарных рецепторов (табл. 9). Блокирование некоторых из них составляет основу действия так называемых антитромбоцитарных препаратов. Антагонисты других типов рецепторов (например, таких, с которыми связываются коллаген, фактор Виллебранда, тромбоксан  $A_2$  (ТХА<sub>2</sub>)) пока не разработаны.

Таблица 9. Рецепторы тромбоцитов и их функции.

Рецептор	Функция	Ингибиторы в клинической практике
GP Ib/IX/V	Рецептор адгезии. Связывание фактора Виллебранда	Нет
GP VI/FcR- $\gamma$	Связывание коллагена. Активация интегрина	Нет
GP IIb/IIIa	Связывание фибриногена и фактора Виллебранда. Формирование фибриновой сети и тромбоцитарного свертка. Алгезия тромбоцитов	Абсиксимаб Тирофибан Эптифибатид
GP Ia/IIa	Рецептор коллагена	Нет
P2Y <sub>1</sub> и P2Y <sub>12</sub> (рецепторы АДФ)	Активация трмбоцитов (для P2Y <sub>12</sub> -рецепторов – уменьшение циклического аденозинмоно-фосфата	P2Y <sub>1</sub> – нет P2Y <sub>12</sub> : Клопидогрель (Лодигрель) Тиклопидин (Ипатон) Празугрель Кангрелор Тикагрелор
PAR (протеиназо-активируемый рецептор, рецептор тромбина, рецептор ТХА <sub>2</sub> )	Связывание с ТХА <sub>2</sub> и тромбином, активация тромбоцитов	Аспирин (косвенно, за счет блокады синтеза ТХА <sub>2</sub> )

Какова роль аденозиндифосфата (АДФ)? АДФ высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с двумя типами рецепторов на поверхности самих же тромбоцитов: P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>12</sub>. Активация P2Y<sub>1</sub>-рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов и активации GP IIb/IIIa-рецепторов, активация P2Y<sub>12</sub>-рецепторов поддерживает активность GP IIb/IIIa и выражено стимулирует агрегацию тромбоцитов. Кроме этих эффектов АДФ способствует быстрой активации внутрисосудистого тканевого фактора. Препараты, блокирующие P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, могут, таким образом, существенно уменьшать агрегацию тромбоцитов, но также оказывают прямые подавляющие эффекты на ранние этапы тромбообразования.

Раздел **4****АСПИРИН**

Какое место в клинической практике занимает аспирин? Аспирин является **фундаментальным компонентом лечения больных самыми различными сосудистыми заболеваниями**. Это почетное место обосновано его убедительно продемонстрированными значительными позитивными эффектами на прогноз. Так, мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), включивший 135.000 лиц из 283 РКИ, подтвердил **профилактические сердечно-сосудистые эффекты аспирина после перенесенного ИМ, при стабильной и нестабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования и коронарного стентирования, после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки, при поражениях периферических артерий; эффективность препарата при этих ситуациях была показана для лиц обоего пола. Аспирин также улучшает прогноз у больных с артериальной гипертензией (после достижения контроля артериального давления) и у лиц с сахарным диабетом**. Он также может использоваться в части случаев при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (т.е. у тех, кто их еще не имеет), но это касается лишь лиц с достаточно высоким сердечно-сосудистым риском. Основной проблемой при применении аспирина является сравнение относительной весомости его позитивных (снижение сердечно-сосудистого риска) и негативных эффектов (основу которых составляет желудочно-кишечная кровоточивость; значительно реже имеют место геморрагические инсульты). Если при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний позитивные эффекты практически всегда многократно преобладают, то при первичной профилактике их преобладание становится ощутимым лишь у лиц группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Каков механизм антитромбоцитарного действия аспирина? Аспирин (ацетилсалициловая кислота) **необратимо ацетирует фермент циклооксигеназы (ЦОГ) в тромбоцитах** (в значительно большей степени изоформу ЦОГ-1 в сравнении с ЦОГ-2). Следствием ингибирования ЦОГ-1 является угнетение функции еще одного фермента – тромбоксансинтазы и, в результате, уменьшение образования тромбоксана  $A_2$  ( $TXA_2$ ), играющего важную роль в активации и агрегации тромбоцитов; кроме того, имеет место увеличение уровней антиагрегаторного простагландина  $PGI_2$  (простаглицлина). Суммарно эти эффекты реализуются в **отчетливом уменьшении  $TXA_2$ -индуцируемой агрегации тромбоцитов**. Следует отметить, что под влиянием аспирина механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично; антитромбоцитарный эффект аспирина может быть нивелирован другими проагрегаторными стимулами, например, АДФ или тромбином. Это объясняет **желательность использования комбинации антитромбоцитарных пре-**

паратов для более полного подавления агрегации тромбоцитов (что особенно актуально во время и после острых сосудистых поражений, таких как ОКС, стентирование). Аспирин блокирует ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо, на весь период их существования, т.е. на 8–10 дней. Поэтому его действие на тромбоциты длительное: тромбоциты не способны к синтезу новой ЦОГ-1 и, таким образом, восстановление активности тромбоцитарной ЦОГ-1 становится возможным лишь с образованием новых тромбоцитов в отсутствие контакта с аспирином.

**Какие эффекты кроме антитромбоцитарного имеет аспирин?** Наиболее важным в клиническом отношении среди таких эффектов является неблагоприятное **влияние препарата на слизистую желудочно-кишечного тракта**. Этот эффект, как и антитромбоцитарный, связан с ингибированием ЦОГ-1; он **является не локальным, но системным (т.е. не зависит от пути введения аспирина – внутрь или парентерально)**. В сочетании с присущим аспирину антитромбоцитарным действием, это повышает риск желудочно-кишечной кровоточивости. Так, желудочно-кишечные кровотечения, требующие госпитализации, возникают (по данным крупных регистров западных стран) у 2 из 1000 больных при лечении низкими дозами аспирина на протяжении 1 года. **Риск кровоточивости зависит от дозы:** считают, что частота желудочно-кишечных кровотечений удваивается при увеличении дозы аспирина от 75–100 мг/сут до около 200 мг/сут. Подчеркнем здесь еще раз, что в ситуациях вторичной профилактики польза от аспирина многократно превосходит риск кровотечений: так, у постинфарктных больных это соотношение (польза: риск) составляет около 100.

Аспирин имеет и ряд других эффектов, которые упомянем здесь лишь кратко. Он ингибирует ЦОГ-1 в сосудистой эндотелии; уменьшает тромбоцитарно-нейтрофильные взаимодействия; оказывает локальные и системные противовоспалительные эффекты. Регулярное использование аспирина **снижает риск развития колоректального рака**, но только у лиц с гиперэкспрессией ЦОГ-2.

**Все ли пациенты с хроническими формами ИБС должны принимать аспирин?** У пациентов с хроническими формами ИБС применение аспирина позволяет уменьшить степень сердечно-сосудистого риска на 25–33%; у лиц с ОКС – на 29–39%. В этой связи аспирин должен быть назначен каждому пациенту с хроническими формами ИБС (включая лиц, не имевших ИМ; постинфарктных больных; пациентов, перенесших процедуры коронарной реваскуляризации – шунтирование и стентирование) при отсутствии противопоказаний или непереносимости. Аспирин следует использовать и у больных с ИБС, которые уже получают нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе ЦОГ-2 – специфичные) по поводу иных показаний (например, остеоартроза/ остеоартрита). Не следует с аспирином сочетать ибупрофен, поскольку он может блокировать антитромбоцитарное действие аспирина.



**Какова доза аспирина для хронического применения?** По данным Antiplatelet Trialists' Collaboration, применение высоких дозировок аспирина (500 – 1500 мг/сут) не показывает преимуществ перед низкими дозами (75 – 100 мг/сут) в отношении степени выраженности благоприятного влияния на прогноз при ИБС. В этой связи, **для длительного лечения у большинства больных с хроническими формами ИБС используется доза 75–100 мг/сут.** Для лиц, перенесших коронарное стентирование, международными экспертами рекомендуется прием аспирина в дозе 75–325 мг/сут. Что касается больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, то в исследованиях влияния аспирина на прогноз в этой группе препарат использовали в дозах  $\geq 325$  мг/сут; поэтому именно эта доза считается сегодня показанной для этой категории больных.

**Какова длительность приема аспирина при хронических формах ИБС?** Пациентам с хроническими формами ИБС **аспирин следует использовать постоянно, неопределенно долго** (при отсутствии побочных эффектов и осложнений). У лиц, имеющих проявления желудочно-кишечного дискомфорта на фоне приема аспирина (в отсутствие активных язв, эрозий и кровотечений) **с целью уменьшения риска кровоточивости используется прием ингибиторов протонной помпы.**

**Каково место аспирина при ОКС?** Аспирин является обязательным компонентом лечения ОКС; тактика его использования при разных формах ОКС не различается. Лечение аспирином должно быть начато **немедленно** после определения наличия ОКС и установления отсутствия противопоказаний. **Начальная доза составляет 160–325 мг и используется для разжевывания** с целью более быстрого достижения достаточно высокого уровня препарата в крови (при этом не рекомендуется применять энтерально-растворимые таблетки аспирина, действие которых развивается более медленно). Возможным при ОКС считается также внутривенное введение аспирина. Последующие дозы аспирина составляют 75–325 мг/сут и могут проглатываться. В дальнейшем терапия аспирином продолжается неопределенно долго.

**Как поступить с приемом аспирина у пациента, у которого развился ОКС несмотря на длительный прием аспирина?** Такая ситуация не является аналогом аспиринорезистентности, для ее обозначения предложен специальный термин – “aspirin failure” (что можно перевести как «неудача» или «недостаточность» эффекта аспирина). Предполагают, что развитие ОКС на фоне приема аспирина связано с действием особенно мощных тромбогенных стимулов, которые перевешивают протекторные эффекты аспирина. **Антитромбоцитарная тактика у таких пациентов состоит в сохранении приема аспирина (без увеличения дозы в первые сутки ОКС, т.к. концентрация препарата в крови уже достаточная) и в добавлении быстродействующего тиаенопиридинового производного – клопидогреля – для усиления степени выраженности антитромбоцитарного эффекта.**

Раздел **5****ТИЕНОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  
(ТИКЛОПИДИН, КЛОПИДОГРЕЛЬ)**

Каково место тиклопидина (Ипатон) в современном лечении ИБС? Различными авторами констатируется **существенное сокращение этого места за последние годы**, что связано с повсеместным утверждением точки зрения о явном превосходстве клопидогреля над тиклопидином (в первую очередь, в отношении переносимости, особенно при длительном приеме). Тиклопидин, как и клопидогрель, является тиенопиридиновым дериватом, необратимо блокирующим связывание АДФ с P2Y<sub>12</sub>-рецепторами тромбоцитов и уменьшающим агрегацию тромбоцитов. При сочетанном применении с аспирином тиклопидин обеспечивает дополнительное уменьшение агрегации тромбоцитов, что способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска. **Основные показания для использования тиклопидина (Ипатон) сейчас** – (1) состояния после коронарного стентирования в сочетании с аспирином (для тех, кто не переносит клопидогрель); (2) состояния после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки для тех, кто не переносит аспирин, а также (3) ОКС без стентирования вместе с аспирином (для тех, кто не переносит клопидогрель). Первые два показания одобрены и в США (FDA), и в странах Европы, третье – в странах Европы. В последние годы обсуждается возможность некоторого расширения применения тиклопидина за счет случаев, резистентных к клопидогрелю (Opie LH, Gersh BJ, 2009). В начале применения тиклопидина для достижения максимального ингибирования агрегации тромбоцитов требуется 4–7 дней (при использовании стандартной дозы по 500 мг/сут в сочетании с аспирином). Более быстрый ответ может быть получен при применении нагрузочной дозы 500 мг (затем через 12 ч, как обычно – по 250 мг 2 р/сут). Период полувыведения препарата составляет 4–5 дней. **Побочные эффекты тиклопидина включают нейтропению, нарушение функции печени, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.** Среди них наибольшее внимание (ввиду частоты развития, достигающей 2,4%) привлекает нейтропения; наиболее частый период ее развития – первые 3 месяца приема препарата. Контроль развернутого анализа крови с лейкоцитарной формулой требуется до начала лечения, далее – каждые 2 недели до завершения 3 месяцев, потом – каждые 3 месяца.

**Каким сейчас представляется место клопидогреля в кардиологической практике?** Клопидогрель в настоящее время **является одним из стандартных, обязательных компонентов лечебной тактики при различных вариантах ОКС; он также находит широкое применение при процедурах коронарного стентирования и после их проведения.**



С учетом наличия весомой «доказательной базы» в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза, а также хорошей переносимости, клопидогрель включен во все мировые и отечественные Рекомендации по лечению указанных категорий больных. Его позиция в лечении этих пациентов выглядит столь прочной, что появление новых тиенопиридиновых производных (например, празугреля), вероятно, еще не очень скоро сможет привести к ее ослаблению.

**Как действует клопидогрель?** Как и тиклопидин, клопидогрель является тиенопиридиновым дериватом и **необратимым ингибитором ссызывания АДФ с P2Y<sub>12</sub>-рецепторами тромбоцитов**. Реализация этого эффекта приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов, что в условиях острого коронарного повреждения (ОКС, стентирование) позволяет позитивно влиять на темп развития внутрисосудистого тромбозирования и, тем самым, оказывать благоприятный эффект на сердечно-сосудистый прогноз. **В сравнении с тиклопидином, клопидогрель гораздо лучше переносится, он также обеспечивает значимо более выраженные преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска** (мета-анализ Bhatt DL, 2002; Opie LH, Gersh BJ, 2009), что и обеспечивает ему приоритетное место в лечении кардиологических больных.

Клопидогрель является пролекарством, требующим для своей активации процесса окисления *in vivo* печеночными и/или кишечными изоэнзимами цитохрома P450(CYP)3A4 и 2C19. При принятии внутрь единственной дозы 75 мг действие на тромбоциты начинается спустя несколько часов; для достижения устойчивого состояния ингибирования агрегации тромбоцитов требуется прием препарата в течение 3–7 дней. **Скорость развития эффекта значительно увеличивается при использовании нагрузочных доз**. Так, максимальное подавление агрегации тромбоцитов при применении нагрузочной дозы 300 мг клопидогреля достигается уже через 24–48 ч, а дозы 600 мг – через 2 ч. Обе нагрузочных дозы клопидогреля обеспечивают гораздо более быстрое наступление антитромбоцитарного эффекта в сравнении с нагрузочной дозой тиклопидина.

**Существуют ли у клопидогреля плеiotропные эффекты?** В последние годы появились свидетельства возможного наличия у клопидогреля таких, не связанных с его основным действием, эффектов. Механизмы развития этих дополнительных многообразных биологических эффектов клопидогреля и их клиническая значимость остаются во многом неясными. К числу таких (отчасти пока гипотетических) плеiotропных действий клопидогреля относят (Iyengar S, Rabbany LE, 2009): увеличение образования оксида азота (NO), уменьшение уровней С-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и др.

**На чем базируется важное место клопидогреля в лечении больных с сердечно-сосудистыми поражениями?** Для клопидогреля имеется большой объем данных «доказательной медицины» по улучше-

нию сердечно-сосудистого прогноза у различных категорий больных. Мы располагаем результатами целого ряда крупных РКИ, которые демонстрируют снижение сердечно-сосудистого риска при использовании клопидогреля у больных **ОКС без элевации сегмента ST, как получавших, так и не получавших лечение с использованием ЧККВ (CURE, PCI-CURE, CURRENT); у больных ОКС с элевацией сегмента ST, получавших и не получавших лечение с применением ЧККВ и/или тромболитических препаратов (CLARITY, COMMIT, CURRENT); у перенесших ишемические инсульты или транзиторные ишемические атаки (PROFESS); у имеющих хроническую ИБС (CAPRIE, подгруппы больных с высоким сердечно-сосудистым риском из исследования CHARISMA).** Данные этих исследований составляют основу для выбора клопидогреля в качестве одного из ведущих подходов к антитромбоцитарной терапии у многих категорий больных с сердечно-сосудистыми поражениями.

**Каковы показания к применению клопидогреля?** Они включают (все утверждены FDA, США):

- 1) Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, ишемических инсультов, сердечно-сосудистой смерти) у больных с недавно перенесенными ИМ, ишемическими инсультами, а также у больных с установленным диагнозом поражения периферических артерий.
- 2) Лечение ОКС без элевации сегмента ST, в сочетании с аспирином, независимо от того, получают ли они только медикаментозную терапию, либо им проводится ЧККВ (со стентированием или без него) или АКШ.
- 3) Лечение ОКС с элевацией сегмента ST, в сочетании с аспирином, независимо от того, получают ли они только лекарственную терапию, или им проводится реперфузионное лечение (ЧККВ или тромболизис).
- 4) Предупреждение позднего тромбоза стента после стентирования (особенно с использованием покрытых стентов), в сочетании с аспирином.
- 5) Резистентность к асприну (хотя нет исследований, где оценивалось бы влияние на прогноз); непереносимость аспирина.

**В каких дозах используется клопидогрель?** Выбор дозы клопидогреля определяется клинической ситуацией: для больных с ОКС и/или стентированием используются нагрузочные дозы (кроме лиц в возрасте  $\geq 75$  лет), в остальных ситуациях (после ОКС, после стентирования после ишемического инсульта, а также и в острых случаях у больных в возрасте  $\geq 75$  лет) применяется **стандартная доза – 75 мг/сут.** Нагрузочные дозы также варьируют: **если при ОКС проведение ЧККВ не предполагается, то нагрузочная доза составляет 300 мг (4 обычных таблетки по 75 мг; в западных странах представлена таблетка, содержащая 300 мг клопидогреля – специально созданная**



# ЖИЗНЬ

СТОИТ ТОГО,  
ЧТОБЫ ЖИТЬ!



## Лодигрель®

клопидогрель

предотвращает  
повторные инфаркты  
и сохраняет жизнь



# ИПАТОН®

ТИКЛОПИДИН 250 мг № 20, таблетки покрытые оболочкой

## СОХРАНЯЕТ ЖИЗНЬ

**И  
ПРЕДОТВРАЩАЕТ  
ИНФАРКТ МИОКАРДА  
у пациентов после ИМ и  
нестабильной стенокардии\***



**250 мг 2 раза в сутки  
не менее 6 месяцев**

- **в комбинации с ацетилсалициловой кислотой или**
- **в монотерапии**

\*исследования STAI, TICA



для приема нагрузочных доз), в т.ч. при проведении тромболитической терапии; **если же выполнение ЧККВ предполагается, то нагрузочная доза увеличивается до 600 мг** (если больной ранее уже принял нагрузочную дозу 300 мг, то рекомендован ее повтор до достижения суточной дозы 600 мг). Между приемом нагрузочной дозы 600 мг клопидогреля и проведением ЧККВ нет необходимости в создании специального интервала времени (ранее некоторые исследователи обосновывали желательность 2-часового интервала для достижения максимального антитромбоцитарного эффекта препарата, но сейчас эта точка зрения категорически не поддерживается действующими на этот счет Рекомендациями).

Говоря о дозах клопидогреля после ЧККВ, необходимо кратко упомянуть о завершившемся в 2009 г. масштабном РКИ **CURRENT-OASIS 7**. В это исследование вошли 25.087 больных с ОКС (как с элевацией сегмента ST, так и без нее), которым планировалось проведение первичной ЧККВ. В добавление к «стандартной» антитромбиновой и адьювантной терапии, больные были дважды рандомизированы (разделение  $2 \times 2$ , так называемый «факториальный протокол» на:

1) По режиму приема клопидогреля:

- прием клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг, затем по 75 мг/сут;
- прием клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг, затем по 150 мг/сут – до 7 дня, далее – по 75 мг/сут;

2) а также по режиму приема аспирина:

- прием аспирина в стандартной дозе 75–100 мг/сут;
- прием аспирина в увеличенной дозе 300–325 мг/сут – до 30 дней, далее – по 75–100 мг/сут.

В этом исследовании не все больные (как предполагалось в его начале) получили лечение с ЧККВ (лишь 13.608). Остальные лечились медикаментозно. Для этих больных назначение более высоких нагрузочных и промежуточных (до 7 дня) доз клопидогреля, а также более высоких доз аспирина (до 30 дня) не приводило к существенному улучшению прогноза, вследствие чего для подобных лиц стратегия нагрузочной дозы 300 мг и далее – по 75 мг/сут будет оставаться неизменной. Для группы же из 13.608 больных, где выполнялись ЧККВ, более благоприятный эффект на прогноз при использовании более активной антитромбоцитарной терапии был достигнут. Так, частота «первичной конечной точки», включавшей сердечно-сосудистую смертность + несмертельный ИМ + несмертельный инсульт, уменьшилась в сравнении с группой, где применялись обычные дозы препаратов, на 15% (и на 21% – при применении более высокой дозы аспирина); частота определенного стент-тромбоза снизилась соответственно на 42% (и на 51% – при применении более высокой дозы аспирина). Важно, что этот эффект был получен без существенного возрастания риска «больших» и смертельных кровотечений (тенденция к такому

возрастанию отмечена, но она была статистически незначима). Следствием исследования CURRENT может быть принятие рекомендации по введению промежуточной повышенной поддерживающей дозы клопидогреля в течение первой недели после ЧКЖВ (по 150 мг/сут), однако пока еще эта рекомендация не вошла в число общепринятых.

**Насколько длительным должно быть применение клопидогреля?** В действующих Рекомендациях продолжительность использования клопидогреля регламентируется по-разному для различных категорий пациентов. Для больных с ОКС, которые получали лишь медикаментозное лечение без ЧКЖВ (независимо от того, был ли использован тромболитик) этот срок составляет не менее 2 недель, желательно – до 12 месяцев; для тех, кому был имплантирован непокрытый (рекомендация 2010 г.) или покрытый стент (независимо от его вида) – во всех случаях не менее 12 месяцев.

Крайне важно более подробно рассмотреть вопрос о жесткой необходимости «двойной антитромбоцитарной терапии» (аспирин + клопидогрель) у больных после имплантации покрытого стента. Напомним, что имплантация таких стентов ассоциирована (в особенности – при ОКС, но возможно также – и при хронической ИБС) с увеличением риска внутривенного тромбозирования (что обозначается как «стент-тромбоз» и клинически сопровождается отчетливым ухудшением прогноза). Это связывают с тем (Stahl BE et al, 2009), что высвобождающиеся из покрытого стента антипролиферативные препараты уменьшают скорость ре-эндотелизации, снижают темпы миграции эндотелиальных клеток, уменьшают привлечение эндотелиальных клеток-предшественников и увеличивают высвобождение тканевого фактора коагуляции. Все это делает чрезвычайно необходимым проведение особенно активной, длительной и непрерывной антитромбоцитарной терапии. Этот вопрос настолько важен, что эксперты American Heart Association / American College of Cardiology сочли необходимым создать специальные Рекомендации о «Предотвращении преждевременной отмены двойной антитромбоцитарной терапии у больных со стентами в коронарных артериях» (2007). С учетом высокой значимости этого документа, мы сочли возможным представить некоторые его положения в таблице 10. С учетом приведенных в этой таблице строгих рекомендаций, не кажется удивительным стремление кардиологов продлить сроки применения клопидогреля за пределы 12 месяцев после имплантации покрытого стента. Работы на этот счет достаточно многочисленны (показательно, например, сообщение Schulz S et al, 2009, в котором анализируется 4-летний непрерывный прием клопидогреля группой из 6800 больных, перенесших имплантацию покрытого стента), они демонстрируют достаточно хорошую переносимость клопидогреля при длительном применении. Однако



эти работы носят обычно ретроспективный характер, не заменяют РКИ и в качестве базы для формирования новой редакции Рекомендаций использованы быть не могут.

**Таблица 10.** *Некоторые положения Рекомендаций АНА/АСС, 2007*

- ✓ Перед имплантацией стента **обсудить с больным необходимость двойной антитромбоцитарной терапии.** Если ожидается, что больной не будет в течение 12 месяцев принимать тиенопирин (клопидогрель), по экономическим или другим причинам, явно следует избегать имплантации покрытого стента.
- ✓ Для кандидатов к ЧКВ, если известно, что им в течение ближайших 12 месяцев будут проводиться инвазивные или хирургические вмешательства, не следует рутинно имплантировать покрытые стенты.
- ✓ Перед выпиской **настойчиво разъяснить больному причины назначения клопидогреля и риск, связанный с его преждевременной отменой. Инструктировать об обязательности контакта с кардиологом в случае необходимости неожиданной отмены.**
- ✓ Плановые процедуры, при которых имеется высокий риск пери- / постоперационной кровоточивости, предпочтительно отсрочить до завершения соответствующего курса клопидогреля
- ✓ Если все же необходимость в преждевременной отмене клопидогреля возникнет, то аспирин необходимо продолжать, насколько возможно, и возобновить клопидогрель сразу, как только это станет возможно
- ✓ Страховщики и Конгресс США должны принять во внимание, что стоимость препарата (клопидогреля) не должна заставлять больного преждевременно прекращать его прием и, тем самым, подвергаться риску развития некурабельных катастрофических сердечно-сосудистых осложнений»

Возможен ли прием варфарина у больных, которым показана «двойная антитромбоцитарная терапия» аспирином и клопидогрелем? В соответствии с действующими сейчас Рекомендациями экспертов США и Европы, добавление варфарина к «двойной антитромбоцитарной терапии» аспирином и клопидогрелем считается возможным (и показанным) в ситуациях, когда у больного имеются показания для назначения варфарина. Это – **наличие внутрисердечных тромбов (например, в полости левого желудочка, либо левого предсердия), перенесенные тромбоэмболические осложнения ранее (ишемические инсульты или транзиторные ишемические атаки, тромбоэмболии ветвей легочной артерии, ряд случаев фибрилляции предсердий – при уровнях риска по шкале CHADS<sub>2</sub> = 2 – см табл. 11).** По данным Depta JP et al, 2009, среди 86.304 постинфарктных больных подобную «тройную терапию» (аспирин + клопидогрель + варфарин) получали на хронической основе 2,7% пациентов (наиболее часто среди них были представлены лица с фибрилляцией предсердий). Естественно,

что применение такого варианта терапии дополнительно повышает риск кровоточивости; требуется особенно тщательный контроль за состоянием больного; уровни международного нормализующего отношения (МНО) должны быть в пределах 2,0–2,5.

**Таблица 11.** Выбор антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий на основании шкалы риска CHADS<sub>2</sub> (ACC/AHA, 2008)

Шкала риска CHADS <sub>2</sub>	
Клинические особенности	Баллы
Хроническая сердечная недостаточность	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥ 75 лет	1
Сахарный диабет	1
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе	2
Варианты антитромботической терапии:	
Баллы по шкале CHADS <sub>2</sub>	Рекомендуемая терапия
0	Аспирин 81–325 мг/сут
1	Аспирин 81–325 мг/сут или варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое – 2,5)
2	Варфарин (МНО 2,0–3,0, целевое – 2,5)

Почему следует отменять клопидогрель перед аортокоронарным шунтированием (АКШ) и каким образом это правильно сделать? Прием клопидогреля должен быть прекращен перед проведением АКШ для снижения риска геморрагических осложнений. Поскольку влияние клопидогреля на тромбоциты необратимое, а для образования около 50% новых тромбоцитов требуется примерно 5 дней, то именно этот период времени (5 дней) принят в качестве стандартного для отмены клопидогреля перед АКШ. Подсчитано, что такая отмена позволяет значимо снизить риск серьезных кровотечений. **Клопидогрель за 5 дней до АКШ отменяется сразу (не постепенно).**

Нужно ли больному после АКШ принимать клопидогрель? Решение этого вопроса зависит от особенностей больного. **Если у него имеются стандартные показания для приема клопидогреля** (перенесенный ОКС давностью менее 12 мес, наличие имплантированного стента давностью до 12 месяцев), **то прием клопидогреля может быть возобновлен после АКШ при отсутствии активной кровоточивости** (и больной далее будет получать «двойную антитромбоцитарную терапию» – т.е. аспирин + клопидогрель). **Если же больной таких показаний не имеет, то после АКШ ему следует проводить антитромбоцитарную терапию аспирином** (лишь при его непереносимости – клопидогрелем). В 2009 г. завершилось РКИ CASCADE, в котором больные с хронической ИБС после АКШ получали либо аспирин, либо



аспирин с клопидогрелем (гипотеза исследователей состояла в том, что добавление клопидогреля к аспирину может уменьшить риск развития окклюзии шунта). Различий между группами в частоте развития сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было, но в группе «двойной» терапии повышался риск кровоточивости. С учетом этих данных, проведение «двойной антитромбоцитарной терапии» (аспирин + клопидогрель) всем больным после АКШ не рассматривается сейчас в качестве стандартного лечебного подхода.

**Что такое резистентность к антитромбоцитарным препаратам и какова ее практическая значимость?** Этот термин достаточно часто используется в современной кардиологической литературе, но **остается нечетко определенным и весьма противоречивым**. В каждом случае, когда предполагается сниженный ответ на действие антитромбоцитарных препаратов (резистентность) **следует в первую очередь исключить нарушение приверженности больного к лечению**. Ответ тромбоцитов на действие различных антитромбоцитарных препаратов (аспирина, тиаенопиридиновых производных, ингибиторов G<sub>P</sub> II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub> рецепторов тромбоцитов), по лабораторным данным, широко варьирует; такая вариабельность **не представляет собой феномена «все или ничего» (с возможностью выделения «ответчиков» и «неответчиков»), но, скорее, проявляется разной степенью ответа**. Причины такой вариабельности ответа разнообразны и недостаточно изучены, в части случаев они связаны с генетическими факторами (для клопидогреля, например, наличие генотипа цитохрома CYP2C19\*2 ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в 1,53 раза, а для празугреля такая зависимость от этого генотипа отсутствует). Для аспирина обсуждаемые механизмы резистентности включают: полиморфизм рецепторов тромбоцитов, возможность активации тромбоцитов посредством других (не зависящих от ЦОГ-1) механизмов, повышение воспалительного ответа с увеличением экспрессии ЦОГ-2 и др. Данные о частоте выявления резистентности к антитромбоцитарным препаратам зависят от метода ее диагностики: для аспирина, тиклопидина и клопидогреля (как в нагрузочных дозах 300 и 600 мг, так и в стандартной поддерживающей дозе 75 мг) лабораторновыявляемое снижение подавляющего эффекта на агрегацию тромбоцитов регистрируется в 4–20% наблюдений. Также выявляются случаи перекрестного снижения ответа тромбоцитов и на аспирин, и на клопидогрель (т.е. лабораторная резистентность к «двойной антитромбоцитарной терапии»). Распространенность клиническизначимого снижения ответа тромбоцитов на антитромбоцитарные препараты остается неустановленной. **Возможная связь лабораторновыявляемой резистентности тромбоцитов к действию антитромбоцитарных препаратов с прогнозом является предметом дискуссии**. Для ситуаций с острым сосудистым повреждением (ОКС, стентирование) такая связь просматривается более отчет-

ливо, для хронических (хроническая ИБС) – пока (?) неубедительна. В течение последнего времени представлены данные о том, что лабораторное выявление сниженного ответа на аспирин и тиаенопиридиновые препараты может быть использовано при ОКС и стентировании для выявления лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, продемонстрировано, что у больных со сниженным ответом тромбоцитов на аспирин или клопидогрель после имплантации покрытого стента отчетливо возрастает риск стент-тромбоза. В США и ряде других стран для определения чувствительности тромбоцитов к действию антитромбоцитарных препаратов уже внедрены коммерчески доступные тест-системы (например, система «VerifyNow», отдельно для аспирина, клопидогреля и ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов). Представлены первые (пока предварительные, на нескольких сотнях больных; недавнее исследование POPular, США – 1069 больных) данные об их способности идентифицировать лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Некоторые исследователи полагают возможным в таких ситуациях говорить о целесообразности изменения антитромбоцитарной тактики (например, о повышении доз аспирина или клопидогреля, о замене клопидогреля на празугрель и проч). В то же время, пока **официальная позиция по поводу использования определения резистентности к антитромбоцитарным препаратам для клинической практики остается более чем сдержанной**. В 2009г. Европейская Рабочая Группа по резистентности к антитромбоцитарным препаратам констатировала:

- «1) В настоящее время отсутствуют данные крупных проспективных клинических исследований, которые бы показывали, что рутинное или даже спорадическое определение/мониторирование функции тромбоцитов в процессе лечения антитромбоцитарными препаратами, а также принятие на этой основе лечебных решений, ведут к получению каких-либо значимых клинических преимуществ. В отсутствие таких данных... **какие-либо рекомендации на этот счет, даже в жизнеугрожающих ситуациях, являются преждевременными; на современном уровне знаний их фактически невозможно воплотить в практику.**
- 2) Немедленным следствием возникновения предположения о «резистентности», по данным лабораторных тестов, должна быть оценка приверженности больного к приему соответствующих препаратов.
- 3) В академических центрах с опытом оценки функции тромбоцитов в отдельных случаях индивидуальный подбор дозы антитромбоцитарных препаратов на основании такой оценки является возможным..., но эти действия должны рассматриваться лишь как исследовательские, и не базирующиеся на доказательствах об эффективности (такого подхода).»





В последнее время в литературе появилась информация о нежелательности сочетания клопидогреля с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Как поступать практикующему врачу? Взаимодействие ИПП продемонстрировано не только с клопидогрелем, но с различными тиенопиридиновыми производными. Это взаимодействие состоит (O'Donoghue ML et al, 2009) в снижении абсорбции принимаемых внутрь тиенопиридинов, а также (возможно) в изменении их активации, индуцируемой цитохромом P450; оба этих фармакодинамических эффекта потенциально могут ослаблять влияние тиенопиридина на P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов и, тем самым, уменьшать антитромбоцитарное действие тиенопиридинов. С учетом известной вариабельности ответа на различные антитромбоцитарные препараты, этот эффект может представлять особую опасность для лиц, показывающих сниженный ответ на действие таких лекарственных средств. Следует, однако, отметить, что точка зрения о том, что взаимодействие тиенопиридинов с ИПП выходит за рамки фармакодинамики в клиническую практику, поддерживается не всеми крупными кардиологами. В частности, приводятся данные ряда вполне представительных исследований (например, COGENT – 3.627 больных, TRITON-TIMI 38 – 13.608 больных), в которых не было показано ослабления степени сердечно-сосудистой протекции при применении ИПП совместно с тиенопиридинами в сравнении с использованием тиенопиридинов без ИПП; важно, что риск желудочно-кишечных осложнений (суммарно – кровотечений, язвенных обструкций и перфораций) был ниже в группах, где использовались ИПП. Ряд авторов (O'Donoghue ML et al, 2009; Bhatt D et al, 2009) высказывает точку зрения о том, что лишь для лиц с подтвержденным снижением ответа на тиенопиридины прием ИПП может быть нежелательным; либо же при назначении таким больным ИПП следовало бы применять те из них, которые с меньшей вероятностью будут взаимодействовать с тиенопиридинами (не омепразол и не эзомепразол). Несмотря на эти умеренные высказывания, регуляторными организациями Европы и США (соответственно ЕМЕА и FDA) в 2009 г. принято следующее решение: «Информация для всех клопидогрель-содержащих лекарственных средств должна быть дополнена, с тем, чтобы не рекомендовать сопутствующее применение ИПП, кроме случаев, когда это абсолютно необходимо». Отмечается, что в качестве альтернативы ИПП следует использовать другие гастропротекторные препараты, однако нет указаний на то, какая из групп этих средств могла бы рассматриваться как предпочтительная.

**Что представляют собой новые ингибиторы АДФ?** За последние несколько лет активный поиск антитромбоцитарных средств, которые обладали бы более высокой скоростью начала действия и меньшей вариабельностью эффекта, чем клопидогрель, привел к появлению ряда новых препаратов, которые пока на отечественном фармацевти-

ческом рынке не присутствуют (табл. 12). Более подробно говорить об этих препаратах заставляет то, что с ними уже проведен ряд масштабных РКИ; они в перспективе могут занять достаточно широкое место в кардиологической практике. Пока в действующих Рекомендациях по ведению больных с ОКС они не представлены, однако **празугрель** уже одобрен FDA, США для лечения больных с ОКС, которые будут подвергаться процедуре ЧКВ (после исследования TRITON-TIMI 38), а решения по тикагрелору (исследование PLATO) и кангрелору (исследование CHAMPION) пока рассматриваются.

**Таблица 12.** Краткая характеристика известных и «новых» ингибиторов АДФ

Препарат	Связывание с P2Y <sub>12</sub> -рецептором	Метод применения
Тиклопидин	Необратимое	Внутрь
Клопидогрель	Необратимое	Внутрь
Празугрель	Необратимое	Внутрь
Тикагрелор	Обратимое, на уровне Gi-протеина	Внутрь
Кангрелор	Обратимое, на уровне Gi-протеина	Внутривенно

Представляется целесообразным кратко рассмотреть основные данные РКИ TRITON-TIMI 38 (празугрель против клопидогреля) и сопоставить их с результатами упоминавшегося ранее недавнего РКИ CURRENT-OASIS 7 (удвоенные нагрузочные и начальные дозы клопидогреля против его же обычных нагрузочных и поддерживающих доз). Категории включавшихся в исследования больных были сходными – это были лица с ОКС (как с элевацией, так и без элевации ST), которым планировалось проведение ЧКВ. В исследование TRITON-TIMI 38 вошли 13.608 больных, у которых в добавление к аспирину и иному «стандартному» лечению использовали либо (1) празугрель в нагрузочной дозе 60 мг, далее по 10 мг/сут, либо (2) клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, далее по 75 мг/сут. Результат оказался в пользу празугреля: риск «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смерть + несмертельный ИМ + несмертельный инсульт) был на 19% ниже,  $p < 0,001$ . Этот позитивный эффект был достигнут ценой повышения риска кровоточивости: в «группе празугреля» частота «больших кровотечений» (по шкале TIMI) оказалась на 32% выше, чем в «группе клопидогреля»,  $p = 0,03$ . При сравнении этих данных с подобными из РКИ CURRENT-OASIS 7 (табл. 13) отмечаем, что выигрыш празугреля в сравнении с клопидогрелем не кажется столь уж внушительным.



**Таблица 13.** Сравнение некоторых результатов CURRENT и TRITON (приведены сравнения исследуемых режимов обычным режимом использования клопидогреля при ОКС с ЧККВ: нагрузочная доза 300 мг, далее по 75 мг/сут; адаптировано из Serebruany VL, 2009)

Показатель	CURRENT (ветвь ЧККВ: N=17.232)	TRITON (N=13.608)
Сердечно-сосудистая смерть + несмертельный ИМ + несмертельный инсульт	↓15% (↓21% при высоких дозах аспирина)	↓19%
Определенный диагноз стенттромбоза	42% (↓51% при высоких дозах аспирина)	↓58%
«Большие» кровотечения, TIMI	Не повышались	↑ 32%
Кровотечения, связанные с АКШ	Не повышались	↑ в 4 раза
Смертельные кровотечения	Не повышались	↑ в 4 раза

Примечания: ↓ – снижение; ↑ – повышение; АКШ – аорто-коронарное шунтирование

Резюмируя обсуждение новых ингибиторов АДФ, нельзя не признать их перспективность; результаты дополнительных РКИ (которые сейчас активно проводятся) позволят более точно указать на их место в лечебной практике.

## Раздел **6**

### ДРУГИЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (GP IIb/IIIa), дипиридамо́л)

Что представляют собой антагонисты GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов? Это – один из классов антитромбоцитарных средств. Блокируя GP IIb/IIIa-рецепторы тромбоцитов, эти препараты обеспечивают ингибирование финального этапа их активации, уменьшают связывание тромбоцитов с фибрином и фактором Виллебранда и, тем самым, блокируют агрегацию тромбоцитов. Могут усиливать вазопротекторный эффект других антитромботических препаратов, особенно у больных с высоким риском, подвергающихся ЧККВ. **При меньшем риске у лиц, которым выполняется ЧККВ, в последнее время высокие дозы клопидогреля (нагрузочная доза 600 мг в режиме «upstream», т.е. на этапе доставки больного в катетеризационную лабораторию) обычно применяются без сопутствующего назначения антагонистов GP IIb/IIIa (Opie L, Gersh BJ, 2009).**

Как в целом выглядит место антагонистов GP IIb/IIIa в современной клинической практике? Все препараты этого класса (табл. 14) используются только для внутривенного введения, обычно кратковременного, преимущественно у больных с ОКС ST «-» высокого риска, которым предполагается проведение ЧККВ. Все эти препараты требуют сочетания с аспирином, клопидогрелем, а также с НМГ/НФГ. При их использовании отмечается отчетливое повышение риска кровоточивости, для абсиксимаба также возможно развитие тромбоцитопении. Область применения антагонистов GP IIb/IIIa за последние годы в зарубежной клинической практике несколько сократилась (что связывают, в частности, с расширением применения при ОКС прямого ингибитора тромбина – бивалирудина – см в разделе 7).

**Таблица 14.** Общая характеристика антагонистов GP IIb/IIIa (адаптировано из Opie L, Gersh BJ, 2009)

Препарат / коммерческое название	РКИ с этим препаратом	Показания	Дозы
Абсиксимаб / Реопро	CAPTURE, EPIC, EPILOG, EPISTENT, TARGET	ЧККВ с высоким риском при ОКС ST «-»	Болус 0,25 мг/кг перед ЧККВ, затем 0,125 мкг/мин до 10 мкг в течение 12–24 ч
Эптифибатид / Интегрилин	IMPACT-II, PURSUIT, ESPIRIT	ОКС ST «-» без ЧККВ и с ЧККВ (обычно при наличии высокого риска)	Болус 180 мкг/кг, затем 2 мкг/кг/мин – до 72 часов. В ходе ЧККВ скорость введения снижается до 0,5 мкг/кг/мин
Тирофибан / Агростат	PRISM, PRISM-Plus, RESTORE	ОКС ST «-» без ЧККВ (обычно при наличии высокого риска)	2-этапная инфузия: 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, затем 0,1 мкг/кг/мин до 48 мин

Каковы сейчас позиции дипиридамола? Развитие антитромбоцитарного эффекта дипиридамола связывают с его действием на рецепторы простаглицина (что уменьшает агрегацию тромбоцитов). В связи с возможным развитием известного «эффекта коронарного обкрадывания» область применения дипиридамола в кардиологии за последние 15 лет значительно сократилась. Показано, что по влиянию на прогноз препарат отчетливо уступает рассмотренным нами ранее тие-



нопиридиновым производным. Единственным показанием для дипиридамола в кардиологической практике эксперты FDA, 2009 считают протезы клапанов, где препарат может применяться в дополнение к варфарину. **Ретардный дипиридамола (форма ER – extended release – в дозе 400 мг в сочетании с 50 мг аспирина в виде фиксированной комбинации – исследование ESPS-2, 6602 больных) применяется для вторичной профилактики ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак.** При использовании этой фиксированной комбинации не повышается сердечно-сосудистый риск у больных с сопутствующей хронической ИБС при стабильном течении последней (при этом нет необходимости в дополнительном увеличении дозы аспирина), однако в случае дестабилизации ИБС будет требоваться отмена препарата. Представлены данные об опасном сочетании дипиридамола с аденозином (АТФ), поэтому при применении аденозина для купирования пароксизмов суправентрикулярных тахикардий у лиц, получающих дипиридамола, доза аденозина должна быть снижена вдвое.

## Раздел **7**

### **АНТИТРОМБИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины и другие)**

**Что такое антитромбиновые препараты?** Эта группа объединяет несколько классов лекарственных средств (табл. 15), все они прямо и/или косвенно **обеспечивают уменьшение образования тромбина и, таким образом, угнетение активации и агрегации тромбоцитов.** Эти препараты в кардиологической практике обычно применяются **при острых коронарных синдромах и ЧКВ, чаще всего в сочетаниях с антитромбоцитарными средствами,** рассмотренными выше.

**Таблица 15.** Антитромбиновые препараты (адаптировано из *Orie L, Gersh BJ, 2009*)

Группа (препараты)	Основной механизм действия
Нефракционированный гепарин	Активатор антитромбина III, ингибитор тромбина (прямой и косвенный)
Низкомолекулярные гепарины – эноксапарин, дальтепарин и др.	Активаторы антитромбина III, ингибиторы тромбина
Фондапаринукс	Ингибитор фактора Ха коагуляции, парентеральный. Косвенный ингибитор тромбина
Ривароксабан, аписабан	Ингибиторы фактора Ха коагуляции, пероральные. Косвенные ингибиторы тромбина
Бивалирудин	Прямой ингибитор тромбина

### НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН (НФГ)

**Каково в целом место НФГ?** НФГ традиционно представляет собой **один из основных антитромботических препаратов**. НФГ является гетерогенным мукополисахаридом, оказывающим сложное и многогранное действие на коагуляционные механизмы и кровеносные сосуды. Основные эффекты: взаимодействие с антитромбином III и с тромбином (он же – Па фактор коагуляции), что приводит к уменьшению тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов (востребовано при ОКС, ЧКВ, венозных тромбозах).

**Каков механизм действия НФГ?** Эффекты НФГ дозо-зависимы и включают:

- ✓ связывание антитромбина III с пентасахаридным сегментом НФГ, что приводит к активации антитромбина, связыванию тромбина (косвенный антитромбиновый эффект). Это, в свою очередь, ведет к снижению активации и агрегации тромбоцитов, уменьшению взаимодействия тромбина с фибриногеном (и уменьшению образования фибрина);
- ✓ одновременно – связывание тромбина с 13-сахаридным сегментом НФГ. Это уменьшает активность тромбина (прямой анти-тромбиновый эффект), снижает активацию и агрегацию тромбоцитов, уменьшает взаимодействие тромбина с фибриногеном;
- ✓ комплекс гепарин-анти тромбин блокирует факторы Ха, IXa и XIa коагуляции;
- ✓ активированный анти тромбин ингибирует ряд других коагуляционных протеаз.

Благодаря перечисленным эффектам НФГ способен превентировать возникновение тромбов и увеличение их в размерах.

**Каковы у НФГ преимущества и недостатки?** Они суммированы в таблице 16.

**Таблица 16.** *Преимущества и недостатки НФГ (адаптировано из Opie L, Gersh BJ, 2009)*

Недостатки	Преимущества
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Труднопредсказуемый эффект</b> (гетерогенная группа молекул с разным связыванием с протеинами плазмы, эндотелиальными клетками, макрофагами)</li> <li>✓ Относительно высокий риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении, аллергических реакций</li> <li>✓ <b>Сложность контроля дозы, необходимость мониторинга АЧТВ</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Антикоагулянтный эффект может быть практически полностью прекращен при прекращении внутривенной инфузии</b></li> <li>✓ Антикоагулянтный эффект полностью и быстро устраняется протамином (протамин вводится в виде очень медленной в/в инфузии 1% р-ра не &gt;50 мг за 10 мин; требует исключения аллергия на лосось)</li> <li>✓ <b>Не выводится почками (безопасен при ХЗП 4-5)</b></li> </ul>

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время.



В каких дозах применяется НФГ? Дозировки НФГ представлены в таблице 17.

**Таблица 17.** Дозировки НФГ (адаптировано из *Opie L, Gersh BJ, 2009*)

	Европа, 2008	США, 2008
Внутривенный болюс	60–70 ед/кг – до 5.000ед	60 ед/кг – до 4.000 ед
Дальнейшая в/в инфузия	12–15 ед/кг/ч (макс 1.000 ед/ч)	12 ед/кг/ч (макс 1.000 ед/ч)
Контроль АЧТВ	Цель: увеличение в 1,5–2,5 р или до 50–75 с	Цель: увеличение до 60–80с
Кратность контроля АЧТВ	Через 6, 12 и 24 ч	
Если АЧТВ увеличилось в сравнении с исходным > чем в 3 р	Скорость инфузии снизить на 50%	
Если АЧТВ увеличилось в сравнении с исходным в 2–3 раза	Скорость инфузии снизить на 25%	
Если АЧТВ увеличилось в сравнении с исходным в 1,5–2 раза	Скорость инфузии не изменять	
Если АЧТВ увеличилось в сравнении с исходным < чем в 1,5 раза	Скорость инфузии увеличить на 25% (макс – на 2,5 ед/кг/ч)	

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

**Что собой представляет гепарин-индуцированная тромбоцитопения? Это – классическое осложнение терапии гепаринами (НФГ и НМГ, первый – чаще).** При использовании НФГ длительностью  $\geq 5$  дней ее распространенность достигает 3–5%, при применении НМГ – около 1%. Механизм развития – иммунообусловленный: образовавшиеся в ответ на введение гепарина (высокомолекулярный полисахарид!) антитела связываются с тромбоцитами, вызывая их разрушение, что приводит к развитию тромбоцитопении; кроме того, часто в клинической картине представлены тромбозы (вследствие активации тромбоцитов, возможно, этими антителами?). Подходы к диагностике, контролю тромбоцитов, а также вопросы лечебной тактики суммированы в таблице 18.

**Таблица 18.** Диагностика и лечебные подходы при гепарин-индуцированной тромбоцитопении (адаптировано из рекомендаций British Society of Hematology, 2007)

<p>Диагностика:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Снижение тромбоцитов на 50% и более в сравнении с исходным.</li> <li>✓ Развитие тромбоцитопении в сроки 5–10 дней от начала использования НФГ или НМГ.</li> <li>✓ Новые тромбозы.</li> <li>✓ Исключение других причин тромбоцитопении.</li> </ul>
<p>Контроль уровней тромбоцитов при лечении НФГ/НМГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ «<b>Всем больным, нуждающимся в длительном лечении гепаринами (НФГ / НМГ), необходимо контролировать уровни тромбоцитов в 1 день, далее – каждые 2 дня с 4 по 14 день лечения... Исключение составляют акушерские больные на профилактическом лечении НМГ.</b>»</li> </ul>
<p>Лечебные подходы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ При подозрении на развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении – <b>отмена НФГ и НМГ.</b></li> <li>✓ Т.к. это – протромботическое состояние – необходима альтернативная антикоагуляция: прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин *, аргатробан *), либо непрямые (<b>фондапаринукс</b>), либо гепариноиды (<b>данапароид *</b>); далее, возможно, <b>варфарин.</b></li> </ul>

Примечание: на момент настоящего издания в Украине отсутствуют.

### НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ)

**Что они собой представляют?** Они, как и НФГ, являются гетерогенными полисахаридными структурами, имеют меньшую, в сравнении с НФГ, молекулярную массу (примерно 1/3 той, что имеет НФГ) и более однородны по составу. Лишь 25–30% молекул в составе разных НМГ имеют те  $\geq 18$  сахаридных единиц, которые необходимы для связывания и антитромбина (активация) и тромбина (подавление). Поэтому подавление тромбина при использовании НМГ обычно менее сильное, чем при применении НФГ. **НМГ, в сравнении с НФГ, имеет ряд преимуществ** (таблица 19).

**Таблица 19.** Преимущества НМГ по сравнению с НФГ (адаптировано из *Opie L, Gersh BJ, 2009*)

- ✓ ↓ связывания с протеинами плазмы, эндотелиальными клетками
- ✓ Более выраженное блокирование активности фактора Ха в сравнении с фактором IIa
- ✓ Более продолжительный период полувыведения
- ✓ Дозо-независимый период полувыведения
- ✓ Более предсказуемый и устойчивый антикоагулянтный эффект
- ✓ Возможность использования фиксированных дозировок
- ✓ Отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге АЧТВ
- ✓ Меньшая частота побочных эффектов (гепарин-индуцированной тромбоцитопении, остеопороза)
- ✓ Дополнительные благоприятные эффекты на прогноз (показано для эноксапарина)





В отличие от НФГ, протамин уменьшает, но не устраняет кровоточивость, связанную с НМГ. При использовании НМГ риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении ниже, чем при применении НФГ, но регулярный контроль уровней тромбоцитов крови требуется; при содержании тромбоцитов  $< 100$  тыс./мл рекомендуется отмена НМГ.

**Какое место эноксапарина в кардиологической практике? Он сейчас является доминирующим из группы НМГ при ОКС и ЧККВ; в ряде исследований он продемонстрировал при этих ситуациях преимущества в сравнении с НФГ. Показания к его применению включают (Европа, США, 2008):**

- ✓ предупреждение ишемических осложнений при ОКС ST «-» (независимо от проведения ЧККВ); ОКС ST «↑» независимо от проведения тромболизиса и ЧККВ), обычно в сочетании с аспирином и клопидогрелем, иногда в сочетании с ингибитором GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов;
- ✓ предупреждение и лечение тромбоза глубоких вен.

Среди НМГ эноксапарин является относительно более изученным при беременности (например, может использоваться для профилактики эмболических осложнений в I и III триместрах гестации, когда не может быть применен варфарин).

**Дозы, в которых применяется эноксапарин:**

- ✓ стандартная – 1 мг/кг под кожу каждые 12 ч;
- ✓ перед ЧККВ, при тромболизисе теноктеплазой – внутривенный болюс 0,5-0,75 мг/кг;
- ✓ при скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин – доза 1 мг/кг 1 р/сут, без болюса; при СКФ  $< 20$  мл/мин – не применять;
- ✓ у пожилых ( $> 75$  лет) – 0,75 мг/кг 2 р/сут, без болюса.

**Что представляет собой фондапаринукс и какова область его применения? Это – синтетический пентасахарид, непрямой ингибитор тромбина. Он ингибирует фактор Ха, что влечет за собой уменьшение образования тромбина и, следовательно, снижение активации и агрегации тромбоцитов. Активность в отношении фактора Ха у фондапаринукса примерно в 7 раз выше, чем у НФГ. Его период полувыведения длительнее, чем у НМГ и НФГ (около 17 ч), что позволяет использовать фондапаринукс 1 раз в сутки. При применении он не требует контроля АЧТВ и уровня тромбоцитов (все это увеличивает удобства применения препарата). За последние годы в нескольких исследованиях (OASIS-5, OASIS-6) препарат приобрел определенную «доказательную базу» в лечении ОКС. С точки зрения экспертов США (2009–2010), объем этой базы для четкого установления позиции препарата при ОКС еще требует расширения; Европейские эксперты уже сочли возможным расширить его применение (в первую очередь, при ОКС ST «-» без ЧККВ).**

**Показания к применению фондапаринукса в США (FDA, 2009):**

- ✓ Предупреждение тромбоза глубоких вен и (в сочетании с варфарином) острые легочные тромбэмболии.
- ✓ Показания при ОКС пока не зарегистрированы FDA (хотя ACC/ANA в 2008г. присвоила фондапаринуксу при ОКС ST «-» без ЧККВ категорию I/В (эноксапарин имеет категорию I/A).

**Показания к применению фондапаринукса в Европе (ЕМЕА, 2009):**

- ✓ В сочетании с аспирином и клопидогрелем – у больных с ОКС ST «-» без ЧККВ. При проведении ЧККВ требуется дополнительное использование НФГ – из-за риска тромбоза катетера.
- ✓ В сочетании с аспирином и клопидогрелем – у больных с ОКС ST «↑» без ЧККВ, независимо от проведения тромболитической терапии. Место фондапаринукса при ОКС ST «↑» менее ясно (Orie L, 2009).

**Как выглядит место бивалирудина в кардиологии?** Этот препарат является прямым ингибитором растворенного и связанного с тромбом тромбина (последний эффект для него в 3 раза сильнее, чем для НФГ); это приводит к существенному подавлению активации и агрегации тромбоцитов. Препарат характеризуется высокой специфичностью и мощью антитромбинового действия; в то же время он демонстрирует достаточно низкий риск кровоточивости, его применение не сопровождается развитием тромбоцитопении. В ряде исследований (например, HORIZONS-AMI, 2009) у больных как с ОКС ST «-» с ЧККВ, так и с ОКС ST «↑» с ЧККВ бивалирудин обеспечивал столь же сильное снижение частоты ишемических осложнений, что и комбинация НФГ с ингибитором GP IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, при меньшей частоте осложнений. Эти данные позволили мировым экспертам зарегистрировать бивалирудин по следующим показаниям (2010):

- ✓ В сочетании с аспирином и клопидогрелем – у больных с ОКС ST «-» с первичным ЧККВ.
- ✓ В сочетании с аспирином и клопидогрелем – у больных с ОКС ST «↑» с первичным ЧККВ.
- ✓ В сочетании с аспирином и клопидогрелем – при плановом ЧККВ.
- ✓ Препарат может применяться для поддержания гипокоагуляции при гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

**Используются ли уже в кардиологии новые непрямые ингибиторы тромбина – ривароксабан и апиксабан?** Эти препараты являются пероральными ингибиторами фактора Ха (действие, подобное рассмотренному выше для фондапаринукса); влияя на него, они уменьшают образование фибрина и, тем самым, снижают активацию и агрегацию тромбоцитов. Для этих препаратов уже завершены исследования, где они оказались эффективными в отношении профилактики и лечения тромбоза глубоких вен. На момент настоящего издания проводятся РКИ по применению этих препаратов при фибрилляции предсердий (для профилактики эмболий) и при ОКС. Место этих препаратов в кардиологической практике будет уточнено после получения результатов этих исследований.


 Раздел **8**
**ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ  
(ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ) ПРЕПАРАТЫ**

Применение тромболитических препаратов в настоящее время является одним из «краеугольных камней» лечения пациентов с ИМ ST «↑». Целями проведения тромболитической терапии у таких больных являются:

- ✓ лизис интракоронарного тромба в коронарной артерии (КА), в которой имеется полная острая окклюзия (так называемая «инфаркт-зависимая КА»);
- ✓ восстановление кровотока в этой КА – реканализация (обозначается как «открытие КА»);
- ✓ восстановление перфузии миокарда («реперфузия»);
- ✓ при раннем проведении – отчетливое уменьшение объема некроза миокарда, дисфункции левого желудочка, значительное улучшение сердечно-сосудистого прогноза.

**Какой механизм действия тромболитиков?** Тромболитические препараты стимулируют преобразование неактивного протеина плазминогена в активный протеолитический фермент плазмин. Плазмин, в свою очередь, обеспечивает лизис фибрина – структурной основы интракоронарного тромба при ИМ.

**Насколько выражено благоприятное влияние тромболитиков на прогноз?** По данным суммарного анализа многочисленных крупнейших исследований, проведенного Fibrinolytic Therapy Trialists', среди лиц с ИМ ST «↑», а также лиц с вновь возникшей (или вероятно вновь возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса, в случае проведения тромболитической терапии в первые 6 ч от начала ИМ возможно спасти около 30 жизней на 1000 пролеченных пациентов; если это лечение проводится в сроки 7–12 ч от начала ИМ, то дополнительно можно спасти еще около 20 жизней. За пределами 12 ч от начала симптомов недостаточно оснований говорить о благоприятном влиянии на прогноз среди таких больных в целом (однако некоторые пациенты, с сохраняющимися симптомами ишемии и элевацией сегмента ST, могут иметь положительные эффекты от лечения и при его проведении в сроки более 12 ч). Кроме значительного уменьшения смертности адекватное проведение тромболитической терапии отчетливо уменьшает риск различных осложнений ИМ. **Благоприятные эффекты тромболитиков имеют место при различной локализации ИМ ST «↑»; эти эффекты выражены как у лиц в возрасте ≤ 75 лет, так и (правда, в несколько меньшей степени) у лиц старшего возраста (> 75 лет).**

**Каково место тромболитической терапии среди реперфузионных подходов при ИМ ST «↑» в настоящее время?** Реперфузионное лечение

составляет основу современной тактики при ОКС ST «↑». Общепринятым в последние годы является утверждение, что **при сравнении двух основных подходов к реперфузии при ОКС ST «↑» (чрескожного коронарного вмешательства – ЧККВ и тромболитика) выигрыш при раннем проведении получает ЧККВ**. Недавним примером здесь может быть крупный мета-анализ Huynh T et al (2009), в котором при суммации данных 23 рандомизированных контролируемых исследований (4.072 больных), где сравнивались ЧККВ и тромболитика в первые 24 ч ОКС ST «↑», констатировано достоверное преимущество ЧККВ (в отношении общей смертности в сроки до 1 месяца – снижение риска на 34%, в сроки от 1 месяца до 1 года – снижение риска на 24%). Необходимо в то же время подчеркнуть, что хотя в международнопризнанных Рекомендациях утверждена предпочтительность ЧККВ по сравнению с тромболитиком (при соблюдении указанных временных ограничений и при наличии опытного персонала); для тромболитического лечения представлено специальное разъяснение – оно проводится «если ЧККВ не может быть выполнено». Здесь уместно привести комментарий кардиолога с мировым именем Antman E, 2009 (он неизменно является первым автором всех последних американских Рекомендаций по ОКС): «Хотя ЧККВ является подходом выбора, ее часто невозможно выполнить из-за недостаточного «временного окна». В местностях, где ЧККВ (немедленно) недоступна, тромболитика остается единственным подходом и должен быть применен так быстро, как возможно... Всегда следует предпочесть быстрый и качественный тромболитика отсроченной и сомнительной ЧККВ».

**Каковы показания к назначению тромболитиков при ОКС? При отсутствии возможности для выполнения ЧККВ и при отсутствии противопоказаний тромболитика должны быть использованы в сроки до 12 ч от начала симптомов больных с ИМ, имеющих:**

- ✓ элевацию сегмента ST > 0.1 мВ по меньшей мере в 2 смежных прекардиальных отведениях или в 2 соседних отведениях от конечностей, или
- ✓ вновь возникшую (или вероятно вновь возникшую) блокаду левой ножки пучка Гиса.

В рекомендациях экспертов АСС/АНА отмечается, что если пациент имеет сохраняющиеся симптомы ишемии и элевацию сегмента ST > 0.1 мВ по меньшей мере в 2 смежных прекардиальных отведениях или в 2 соседних отведениях от конечностей, то введение тромболитика **может быть выполнено** и в сроки 12–24 ч.

Применение тромболитиков у пациентов с НС/ИМ ST «-» не только не приводит к улучшению прогноза, но может даже ухудшать его. В связи с этим, тромболитическая терапия у таких больных не применяется.

**Имеет ли преимущество более раннее введение тромболитиков? Положительное влияние тромболитиков выражено тем значительнее, чем раньше от начала ИМ они введены.** По мере увеличения



срока, прошедшего от начала ИМ, эффективность тромболитиков уменьшается; зависимость эффективности от времени при этом носит экспоненциальный характер. Зарубежными авторами применительно к этой ситуации широко используются фразы «время – это мышца!» и «время – это жизнь!», подчеркивающие высочайшую значимость уменьшения временного интервала до введения тромболитика. Терапия тромболитиком при ИМ должна быть начата в максимально ранние сроки. Наиболее значительные положительные эффекты она оказывает в первый час от начала ИМ («золотой час»). Для того, чтобы предельно сократить время до введения тромболитиков, **используется их догоспитальное применение (которое сейчас рассматривается как предпочтительный вариант тромболизиса)**. В ряде международных рекомендаций указывается, что желательное время от момента вызова пациентом медицинского персонала до момента введения тромболитика («call to needle» time) составляет не более 90 минут; а желательное время от момента поступления больного в стационар до момента введения тромболитика («door to needle» time) – не более 30 минут.

**Какие тромболитики следует использовать?** Среди тромболитических препаратов **наибольшее распространение получили стрептокиназа, альтеплаза (tPA, тканевой активатор плазминогена) и тенектеплаза (TNK-tPA)**, первый из них – фибрин-неспецифический, остальные – фибрин-специфические. Международные эксперты указывают на предпочтительность выбора фибрин-специфических препаратов (и, особенно, пригодных для догоспитального тромболизиса – таким образом, **предпочтение получает тенектеплаза, далее альтеплаза и далее – стрептокиназа**); при этом указывается, что **выбор конкретного препарата зависит от индивидуальной оценки врачом соотношения польза/риск, опыта врача, доступности и стоимости тромболитика**. Сравнительная характеристика имеющихся в Украине тромболитических препаратов представлена в таблице 20.

**Таблица 20.** Характеристика тромболитических препаратов, применяемых при ОКС ST «1» (адаптировано из Opie L, Gersh BJ, 2009)

Характеристика	Стрептокиназа,	Альтеплаза (tPA)	Тенектеплаза (TNK)
<i>Общие данные:</i>			
Фибрин-специфичность	Нет	Да	Да
Длительность инфузии (мин)	60	90	5–10 секунд
Раннее введение гепарина	Вероятно, да	Да	Да

Приблизительная стоимость за 1 дозу (в долларах США в США)	\$ 549 за 1,5 млн ед	\$ 940 за 100 мг	\$ 2917 за 50 мг
Кровоток TIMI степень 3 через 90 минут	32%	45-54%	45-54%
Кровоток TIMI степень 2-3: • через 90 минут • через 2-3 часа	53% 70-73%	81-88% 73-80%	Нет данных Нет данных
<b>Побочные эффекты:</b>			
	GUSTO-1 (10.410 больных)	GUSTO-1 (10.396 больных)	ASSENT-2 (8488 больных)
Смертность в течение 30 дней	7,4%	6,3% *	6,2%
Инсульты: • всего • в т.ч. геморрагические	1,40% 0,54%	1,55% 0,72% *	1,78% 0,94%
Большие кровотечения	6,3% *	5,4%	4,7% *
Аллергические реакции	5,8% *	1,6%	0,1%
Гипотензия	12,5%	10,1%	15,9%

Как видно из таблицы, тромболитические препараты, которыми располагает отечественный практикующий врач, достаточно существенно различаются по представленным в таблице особенностям. По ряду позиций (удобство введения, эффективность раннего открытия инфаркт-зависимой коронарной артерии, переносимость) **фибрин-специфические тромболитики имеют преимущество в сравнении со стрептокиназой** (что и мотивировало международных экспертов при установлении ими приоритета этих препаратов). В то же время, из таблицы мы видим, что кровоток TIMI степени 2-3 через 90 минут и через 2-3 часа после использования стрептокиназы тоже выглядит вполне представительно, для нее ниже частота геморрагических инсультов (что особенно отчетливо сказывается у пожилых пациентов). Важным достоинством стрептокиназы является ее меньшая стоимость (в таблице – цены для США, на отечественном рынке разрыв в стоимости между стрептокиназой и фибрин-специфическими препаратами может быть еще большим). Суммируя данные этой таблицы, можно говорить о том, что **стрептокиназа (имеющая отличный уровень «доказательной базы» в отношении улучшения прогноза при ОКС ST «↑») продолжает оставаться приемлемой альтернативой фибрин-специфическим тромболитикам, менее обременительна экономически и в условиях отечественной практики может использоваться широко. Важно, чтобы качество препарата было достаточно хорошим.**



**В сочетании с какими антитромботическими препаратами применяется тромболитическая терапия при ИМ? Использование тромболитиков требует сочетания с антитромбоцитарными (обязательно и аспирин, и клопидогрель) и антитромбиновыми препаратами (для альтеплазы и тенектеплазы – эноксапарин, а при его отсутствии – НФГ; для стрептокиназы – фондапаринукс или эноксапарин или НФГ) – с целью подавления компенсаторно повышающейся в ходе тромболизиса прокоагулянтной активности крови и уменьшения риска ретромбоза КА.**

**Каковы противопоказания для проведения тромболитической терапии? Эти противопоказания представлены в таблице 21.**

**Таблица 21. Противопоказания к проведению тромболитической терапии**

### **Абсолютные противопоказания:**

- ✓ перенесенные ранее интракраниальные гемorragии или инсульты неизвестного типа независимо от давности;
- ✓ перенесенные ишемические инсульты в сроки до 3 месяцев;
- ✓ данные о наличии структурных нарушений церебральных сосудов (например, артериовенозных мальформаций);
- ✓ данные о наличии интракраниальных опухолей (первичных или метастатических);
- ✓ подозрение на наличие расслоения аорты;
- ✓ активное кровотечение (кроме месячных) или наличие заболеваний со склонностью к кровоточивости;
- ✓ перенесенные в течение ближайших 3 месяцев значимые закрытые травмы головы или травмы лица.

### **Относительные противопоказания:**

- ✓ тяжелая, плохо контролируемая артериальная гипертензия в анамнезе;
- ✓ тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия в момент осмотра (систолическое АД > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД > 110 мм рт.ст. (может быть абсолютным противопоказанием);
- ✓ наличие в анамнезе ишемических инсультов, перенесенных в сроки более 3 месяцев, деменции или любых других интракраниальных нарушений, не перечисленных среди абсолютных противопоказаний;
- ✓ перенесенные в течение ближайших 3 недель: травматическая или длительная (более 10 минут) сердечно-легочная реанимация; крупные хирургические вмешательства;
- ✓ недавно перенесенные (в сроки до 2–4 недель) внутренние кровотечения;
- ✓ наличие сосудистых доступов, которые невозможно подвергнуть компрессии;
- ✓ для стрептокиназы: использование стрептокиназы ранее (более 5 дней назад);
- ✓ беременность;
- ✓ активная язва желудка;
- ✓ применение пероральных антикоагулянтов (чем выше уровень международного нормализующего отношения – тем выше риск кровоточивости);
- ✓ инфекционный эндокардит;
- ✓ тяжелые поражения печени.

Европейские эксперты обращают внимание на то, что ни сахарный диабет, ни диабетическая ретинопатия не являются противопоказаниями для тромболитика.

**Как оценивается эффективность тромболитической терапии?** «Золотой стандарт» оценки эффективности тромболитика – определение проходимости инфаркт-зависимой КА с использованием коронарографии. При проведении первого из серии исследований ТИМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction) были разработаны следующие градации кровотока после введения тромболитика:

- ✓ Степень ТИМІ 0 – отсутствие кровотока дистальнее области исходной окклюзии;
- ✓ Степень ТИМІ 1 – частичное проникновение контрастного вещества дистальнее окклюзии;
- ✓ Степень ТИМІ 2 – полное, но отсроченное контрастирование дистального сегмента сосуда;
- ✓ Степень ТИМІ 3 – полное своевременное контрастирование дистального сегмента сосуда.

При достижении степени ТИМІ 3 констатируется полное восстановление кровотока по КА; ТИМІ 2 – частичное восстановление; ТИМІ 0-1 – отсутствие эффекта от тромболизиса.

**Неинвазивные критерии реперфузии** при проведении тромболитической терапии включают:

- ✓ быстрое устранение болевого синдрома;
- ✓ появление во время или после введения тромболитика (через 2-3 ч) различных нарушений ритма – наиболее часто, ускоренного идиовентрикулярного ритма, желудочковой экстрасистолии, синусовой брадикардии («реперфузионных» аритмий);
- ✓ быстрое (и устойчивое) уменьшение амплитуды элевации сегмента ST на ЭКГ – на 50% и более спустя 2 ч от начала тромболитика;
- ✓ ускоренная динамика биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин TnT, TnI)

**На сколько велик риск кровоточивости при применении тромболитиков?** В крупных исследованиях проведение тромболитической терапии сопровождалось увеличением риска кровоточивости (в целом – до 10% у лиц, не подвергавшихся инвазивным процедурам, и до 20% – у тех, кому такие процедуры выполнялись). «Большие» (требующие гемотрансфузии или жизнеопасные) кровотечения отмечались примерно в 4–13% случаев и преимущественно были связаны с локальными нарушениями целостности сосудов при выполнении различных процедур. В 0.3–1.0% случаев имела место интракраниальная кровоточивость (что приводило к увеличению количества инсультов примерно на 2 случая на 1000 пролеченных больных; для сравнения, как уже упоминалось, количество спасенных жизней достигало 50 на 1000). Факторами риска интракраниальных геморрагий (а также нецеребральной кровоточивости) явились возраст, низкая масса тела, женский пол, наличие в анамнезе цереброваскулярных нарушений, наличие артериальной гипертензии).





## Раздел 9

## ВАРФАРИН

**Каков механизм действия варфарина?** Пероральные антикоагулянты, наиболее часто применяемым представителем которых является варфарин, инактивируют витамин К в печеночных микросомах и, тем самым, влияют на образование зависящих от витамина К коагуляционных факторов, таких как протромбин. При использовании варфарина снижается образование X фактора коагуляции. **Антикоагуляционный эффект варфарина наступает через 2–7 дней от начала его применения.**

**В каких дозах используется варфарин?** Эксперты АСС/АНА в качестве стандартной процедуры для начала лечения варфарином считают его применение в дозе 5 мг/сут на протяжении 5 дней с ежедневным контролем уровня международного нормализующего отношения (МНО) – до достижения желаемого уровня МНО; далее после коррекции дозы (обычная поддерживающая доза – 4–5 мг/сут, но может широко варьировать – от 1 до 10–15 и даже до 20 мг/сут) рекомендуется контроль МНО 3 раза в неделю в течение 2 недель, затем – контроль МНО 1 раз в месяц. Более низкие стартовые (и, возможно, поддерживающие) дозы требуются у пожилых, у лиц азиатского происхождения, у имеющих повышенный риск кровоточивости (например, у недавно принимавших аспирин), у больных с сердечной недостаточностью, с патологией печени, со снижением функции почек, с нарушениями питания (мальнутриция, которая ведет к нарушению поступления витамина К в организм извне), с тиреотоксикозом. **Имеющиеся нередко в широкой практике сложности с ежедневным контролем МНО диктуют целесообразность использования меньших, чем указано выше, стартовых дозировок варфарина.** Применение более низких доз также требуется для лиц, имеющих высокий уровень диетического потребления зелени (например, брокколи и др).

При переводе больного с НФГ/НМГ на варфарин прием последнего должен быть начат не менее, чем за 4 дня до отмены НФГ/НМГ (для того, чтобы обеспечить инактивацию зависящих от витамина К факторов коагуляции); отмена НФГ/НМГ происходит примерно через 2 дня после достижения желаемого уровня МНО.

**Что представляет собой МНО и каковы его целевые значения?** МНО является основным лабораторным параметром, определяющим дозирование варфарина; этот показатель представляет собой протромбиновое время с поправкой на международный индекс чувствительности тромбопластина. **Обычными целевыми уровнями МНО при применении варфарина являются величины от 2,0 до 3,0;** реже используются более высокие значения – до 3,5 и даже до 4,5 (преимущественно у больных с искусственными клапанами, особенно механическими митральными).

**Какие лекарственные взаимодействия присущи варфарину?** Варфарин взаимодействует со многими лекарственными препаратами. Увеличивают антикоагулянтную активность варфарина аллопуринол, амиодарон, различные антибактериальные препараты (цефалоспорины, пенициллины – в больших дозах, макролиды, метронидазол, триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин), омепразол, тироксин, нестероидные противовоспалительные препараты, включая ЦОГ-2 – селективные – целекоксиб. Снижают активность варфарина барбитураты. **Справедливыми в этой связи следует признать рекомендации Mohler ER, 2007:**

- ✓ пациенту – советоваться с врачом в отношении каждого нового лекарственного препарата, добавляемого к лечебному режиму, уже включающему варфарин;
- ✓ врачу: 1) тщательно знакомиться с инструкциями к новым лекарственным препаратам на предмет их взаимодействия с варфарином и 2) при возникновении сомнений – более часто контролировать МНО.

**Каковы показания к применению варфарина?** У больных с ОКС и с хронической ИБС варфарин не является рутинно применяемым анти-тромботическим препаратом. Сфера его применения у этих пациентов ограничена ситуациями с высоким риском эмболизации вследствие фибрилляции предсердий (уровень риска по шкале CHADS<sub>2</sub> = 2 – см.табл.11), наличия внутрисполостных тромбов (особенно подвижных и/или имеющих «ножку»), наличия в анамнезе данных о перенесенных ранее тромбоэмболиях (ишемических инсультах, транзиторных ишемических атаках, тромбоэмболии ветвей легочной артерии). «Стандартные» показания к назначению варфарина (для широкой практики, включая как лиц без ИБС, так и с ИБС) представлены в таблице 22.

**Таблица 22.** Показания к назначению варфарина (адаптировано из Mohler ER, 2007)

<b>Тромбоз глубоких вен</b>
Изолированно варфарин (МНО 2,0-3,0) – не менее 3 месяцев. Если имел место однократный эпизод тромбоза ветвей легочной артерии, то после варфарина – НФГ/НМГ еще на 6 месяцев, при отсутствии рецидивов. Если были рекуррентные эпизоды тромбозов, то варфарин – неопределенно долго.
<b>Фибрилляция предсердий (ФП)</b>
Благоприятные эффекты варфарина у большинства больных отчетливо превосходят риск геморрагических осложнений. Немногочисленные ситуации, когда варфарин явно не показан, включают: 1) «lone» (идиопатическую) ФП у молодых больных без факторов риска; 2) наличие кровотечения; 3) пожилой возраст с частыми падениями. У большинства больных антикоагулянтная терапия варфарином, даже после восстановления синусового ритма, должна продолжаться неопределенно долго.



- ✓ ФП у пожилых. Требуется особенно тщательная оценка баланса между пользой лечения варфарином и геморрагическим риском, особенно у лиц с частыми падениями, при МНО более 3,0, наличии факторов риска кровоточивости.
- ✓ ФП на фоне митральных пороков. Риск эмболий особенно велик при наличии значимой дилатации левого предсердия или перенесенных ранее эмболий; если есть любая из этих особенностей, то варфарин является показанным (МНО 2,0–3,0).
- ✓ ФП на фоне артериальной гипертензии. При тщательном контроле артериального давления применение варфарина показано (МНО 2,0–3,0).
- ✓ ФП на фоне дилатационной кардиомиопатии. До получения результатов проводящихся исследований лечение варфарином не является рутинно рекомендуемым.
- ✓ ФП на фоне дефекта межпредсердной перегородки. У пожилых лиц с этим пороком при наличии легочной гипертензии варфарин показан для профилактики тромбообразования в системе легочной артерии и (реже) парадоксальной эмболии. Варфарин также показан больным с оперированным септальным пороком, если у них впоследствии развивается ФП (МНО 2,0–3,0).

### *Протезы клапанов сердца*

- ✓ Механические протезы. Варфарин неопределенно долго (МНО 2,5–3,5, а для протезов митрального клапана, в соответствии с данными мета-анализа Vink R et al, 2003, МНО даже до 4,0–4,5).
- ✓ Биологические протезы. Варфарин (МНО 2,0–3,0) не менее 6–12 недель, затем возможен перевод на аспирин, в последующем антитромботическая терапия может быть отменена. При развитии ФП на фоне биологических протезов митрального клапана – прием варфарина неопределенно долго.

### *Применение варфарина при беременности.*

Варфарин противопоказан в 1 триместре (тератогенность) и в течение 2 недель перед родоразрешением (кровоточивость у матери и новорожденного). В качестве альтернативы в эти сроки могут быть использованы НМГ, НФГ (наилучшим выбором считают эноксапарин), возможно также – фондапаринукс.

## Раздел **10**

### **β-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ БЛОКАТОРЫ**

Какой механизм действия β-АБ при стабильной стенокардии? β-АБ вызывают уменьшение частоты и продолжительности ангинальных эпизодов, увеличивают «порог нагрузки» при стабильной стенокардии. Механизм противоишемического действия β-АБ состоит в устранении (или уменьшении) дисбаланса между потреблением кислорода миокардом и его доставкой. В ряде крупных исследований продемонстрированы благоприятные эффекты β-АБ на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией.

Всем ли пациентам со стенокардией следует назначать  $\beta$ -АБ? В соответствии с рекомендациями мировых экспертов,  $\beta$ -АБ рассматриваются как обязательный терапевтический подход к лечению пациентов со стабильной стенокардией и бессимптомных пациентов с ИБС (независимо от возраста) при отсутствии противопоказаний. При соблюдении мер осторожности (выбор кардиоселективного препарата, не большая начальная дозировка, медленный темп ее увеличения)  $\beta$ -АБ представляют важный подход к лечению стабильной стенокардии у пациентов с сахарным диабетом (вне декомпенсации), хроническими обструктивными заболеваниями легких (без явлений бронхоспазма), заболеваниями периферических артерий с небольшой или умеренной перемежающейся хромотой. У пациентов с вазоспастической стенокардией Prinzmetal (при отсутствии фиксированных окклюзирующих поражений коронарных сосудов)  $\beta$ -АБ обычно неэффективны и могут увеличивать тенденцию к развитию коронарного спазма (это в меньшей степени касается препаратов с  $\alpha_1$ -адреноблокирующими свойствами).

Какой  $\beta$ -АБ выбрать для больного со стенокардией? В лечении стабильной стенокардии напряжения достаточно высокую противоишемическую эффективность показывают различные группы  $\beta$ -АБ: неселективные, кардиоселективные, обладающие  $\alpha_1$ -адреноблокирующими и «прямыми» вазодилатирующими свойствами; при этом отсутствуют данные о более высокой антиангинальной эффективности какой-либо из перечисленных групп  $\beta$ -АБ по сравнению с другими.

Какие дозы  $\beta$ -АБ следует использовать? В таблице 23 представлены рекомендуемые ведущими клиницистами дозировки  $\beta$ -АБ, используемые в лечении стабильной стенокардии. Международные эксперты считают целесообразным для лечения пациентов со стабильной стенокардией использовать такие дозы  $\beta$ -АБ, которые вызывают снижение ЧСС в покое до значений 55–60 в минуту при тщательном контроле А–В проводимости.

**Таблица 23.** Дозы  $\beta$ -АБ, используемые в лечении стабильной стенокардии (адаптировано из E. Braunwald et al., 2008)

Препарат	Дозировки при стабильной стенокардии
✓ Пропранолол	20–80 мг 2 раза/сут
✓ Метопролол (ЭГИЛОК, ЭГИЛОК-РЕТАРД)	25–50 мг 2–3 раза/сут*, 50–100 мг 1 раз/сут**
✓ Карведилол (ТАЛЛИТОН)	12,5–25 мг 2 раза/сут***
✓ Небиволол	5–10 мг 1 раз/сут
✓ Бетаксолोल	10–20 мг 1 раз/сут
✓ Бисопролол	10 мг 1 раз/сут

Примечания: \* – короткодействующие формы метопролола тартрата (ЭГИЛОК);  
\*\* – пролонгированные формы метопролола тартрата (ЭГИЛОК-РЕТАРД);  
\*\*\* – целевая доза карведилола у больных с хронической сердечной недостаточностью сейчас составляет 50 мг/сут, а для лиц с массой тела 80 кг и более – 100 мг/сут

## ЖИТЬ БЕЗ РИСКА



- Препарат выбора для больных с АГ при ЧСС > 70 уд./мин
- Надежная защита от риска угрожающего подъема АД в утренние часы
- Усовершенствованная технология производства – «тысяча микрокапсул в одной таблетке»



# ТАЛЛИТОН®

КАРВЕДИЛОЛ ( $\alpha + \beta$ )

Большая  
Венгерская  
Инновационная  
премия  
2003

## Инновация ДЛЯ ЖИЗНИ!



Таллітон®  
Talliton®

Карведилол - 12,5 мг

Таллітон®  
Talliton®

Карведилол - 25 мг  
(Carvedilol)

28 таблеток

25

EGIS

EGIS

- Препарат выбора для больных с АГ на фоне СД или метаболического синдрома
- Обладает положительными метаболическими эффектами
- Демонстрирует дополнительный вазодилатирующий эффект





**Каковы благоприятные эффекты  $\beta$ -АБ при ОКС?** У пациентов с ОКС  $\beta$ -АБ оказывают многообразные благоприятные эффекты (в исследованиях TIMI II, TEEHAT и др. для метопролола тартрата, CAPRICORN и др. – для карведилола), что делает их неотъемлемым компонентом лечения различных вариантов ОКС. Они уменьшают дисбаланс между доставкой кислорода к миокарду и его потреблением, являющийся важнейшим фактором развития повреждения миокарда при ОКС. Представлены данные о том, что  $\beta$ -АБ способны ограничивать зону некроза миокарда. Использование  $\beta$ -АБ способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома при ОКС, уменьшает риск развития ИМ у больных нестабильной стенокардией, снижает частоту разрывов миокарда, вероятность возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий, риск внезапной смерти, уменьшает сердечно-сосудистую и общую летальность.

**Каким больным с ОКС и когда назначать  $\beta$ -АБ?** Современные рекомендации не делают различий в практике применения  $\beta$ -АБ при различных вариантах ОКС, включая нестабильную стенокардию, ИМ без элевации сегмента ST (без зубца Q) и ИМ с элевацией сегмента ST (с зубцом Q).  $\beta$ -АБ рекомендуются в качестве стандартного подхода к лечению всех пациентов с ОКС в отсутствие индивидуальных противопоказаний. Начало лечения  $\beta$ -АБ при ОКС должно быть как можно более ранним, что мотивируется их отчетливым противоишемическим действием.

**Как выбрать препарат и дозу  $\beta$ -АБ при ОКС?** В соответствии с мнением экспертов, пероральная терапия  $\beta$ -АБ оказывается достаточной для большинства пациентов с ОКС. Целевые уровни ЧСС в покое у больных с ОКС при применении  $\beta$ -АБ внутрь должны составлять 50–60 в мин. Наиболее часто используемыми препаратами являются:

- ✓ метопролол (в дозировках, которые могут достигать до 200 мг/сут на двукратный прием – для пролонгированного метопролола тартрата, либо до 150 мг/сут на трехкратный прием – для короткодействующего метопролола тартрата);
- ✓ пропранолол (в дозах до 80–160 мг/сут на двукратный прием);
- ✓ карведилол (в дозах до 25–50 мг/сут на двукратный прием);
- ✓ бисопролол (в дозах до 10 мг/сут на однократный прием).

Применение короткодействующего кардиоселективного  $\beta$ -АБ метопролола тартрата (**ЭГИЛОК**) и  $\beta$ -АБ средней продолжительности действия с  $\alpha$ -АБ активностью карведилола (**ТАЛЛИТОН**) может быть более безопасным по сравнению с другими препаратами у пациентов с ОКС, имеющих сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких, поражения периферических артерий (с учетом отмеченных выше мер предосторожности). Это мотивируется тем, что в случае развития ухудшения перечисленных состояний вероятность персистирования побочных эффектов на фоне применения метопролола и карведилола ниже, чем на фоне использования более длительно действующих  $\beta$ -АБ (например, атенолола).

С учетом отсутствия достоверных свидетельств благоприятных эффектов других, кроме названных  $\beta$ -АБ, их применение у больных с ОКС не рекомендуется.

**В чем состоит позитивное влияние  $\beta$ -АБ у постинфарктных больных?** Длительное применение  $\beta$ -АБ в течение 20–25 месяцев постинфарктного периода дает возможность **снизить общую смертность на 25–28%**, **уменьшить частоту внезапной смерти на 23–28%**, **повторного развития ИМ – на 24–26%** (например, для карведилола – данные исследования CAPRICORN).

**Каким постинфарктным пациентам и как длительно назначают  $\beta$ -АБ?**  $\beta$ -АБ рекомендуются к использованию у всех постинфарктных пациентов в отсутствие индивидуальных противопоказаний, применение  $\beta$ -АБ у постинфарктных больных должно быть (с учетом противопоказаний и побочных эффектов) **«повсеместным и неопределенно долгим»**.

**Какой из  $\beta$ -АБ выбрать?** В группах постинфарктных пациентов, не имеющих СД, ХОЗЛ, поражений периферических артерий, использование как некардиоселективных  $\beta$ -АБ без ВСМА (пропранолол), некардиоселективных  $\beta$ -АБ без ВСМА с  $\alpha_1$ -АБ эффектом (**карведилол**), так и  $\beta_1$ -кардиоселективных  $\beta$ -АБ без ВСМА (**метопролола тартрат либо сукцинат**) характеризуется существенным (близким по выраженности) благоприятным влиянием на снижение сердечно-сосудистой и общей летальности. Для постинфарктных больных при наличии у них СД, ХОЗЛ или поражений периферических артерий более приемлемо использование  $\beta_1$ -кардиоселективных препаратов без ВСМА (метопролола тартрат – **ЭГИЛОК, ЭГИЛОК-РЕТАРД**), а также  $\beta$ -АБ с  $\alpha$ -АБ активностью (карведилол – **ТАЛЛИТОН**). Перечисленные четыре препарата (метопролол, пропранолол, карведилол, бисопролол) и могут рассматриваться в настоящее время в качестве  $\beta$ -АБ выбора у лиц, перенесших ИМ.

**Не изменилась ли позиция атенолола в кардиологии за последнее время?** Атенолол входит в число  $\beta$ -АБ, которые, в соответствии с действующими в настоящее время международными рекомендациями, используются в лечении АГ и ИБС. Однако в крупнейшем мета-анализе Freemantle N. et al., который охватывал 54.234 пациента, **атенолол (в отличие от метопролола, пропранолола, тимолола) не показал благоприятных эффектов на прогноз у постинфарктных пациентов**. По данным мета-анализа Carlberg B. et al. (2004 г.), у лиц с АГ использование атенолола несмотря на снижение АД не сопровождается снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а также риска развития инфаркта миокарда в сравнении с плацебо (6.825 пациентов). В этом же мета-анализе на фоне приема атенолола в сопоставлении с приемом других антигипертензивных препаратов (17.671 пациент) при сравнимой степени снижения АД отмечены существенно более высокие уровни общей смертности, инсультов, тенденция к увеличению сердечно-сосудистой смертности.





В свете результатов столь обширных и корректно проведенных мета-анализов, можно констатировать отчетливое ослабление позиций ателолола в лечении АГ и ИБС. Следует ожидать уменьшения применения ателолола у больных с хронической ИБС при наличии высокого сердечно-сосудистого риска (например, у постинфарктных больных), а также у лиц с АГ. Для замены ателолола предпочтение следует отдавать препаратам, которые способствуют уменьшению степени сердечно-сосудистого риска.

**Какие дозы  $\beta$ -АБ использовать у постинфарктных больных?** Целевые дозировки  $\beta$ -АБ устанавливаются путем титрования с достижением адекватного и устойчивого урежения ЧСС (при осуществлении регулярного контроля за проводимостью) **до уровня в покое в пределах 55–60 в минуту** (в части случаев – до 50 в минуту), что определяет развитие полноценного кардиопротекторного эффекта.

**Как выглядит в настоящее время позиция  $\beta$ -АБ в лечении артериальной гипертензии (АГ)?** Как и раньше,  $\beta$ -АБ рассматриваются в качестве полноправных препаратов первой линии при АГ (Рекомендации ESC, 2007; Ассоциации Кардиологов Украины, 2008). В 2009г. эксперты ESC сочли целесообразным внести уточнение в действующие Рекомендации, установив, что  $\beta$ -АБ сохраняют позицию базисного антигипертензивного класса преимущественно для больных с сопутствующей ИБС, с хронической сердечной недостаточностью, при наличии клинических признаков гиперсимпатикотонии (в ряде случаев у молодых, при наличии тахикардии, нарушений ритма сердца, при хронических заболеваниях почек); в остальных ситуациях они должны применяться обычно в добавление к другим классам антигипертензивных средств. Подчеркнем здесь, что позиции как метопролола тартрата, так и карведилола выглядят весьма представительно. В ряде исследований продемонстрированы отличные антигипертензивные, вазопротекторные и улучшающие прогноз характеристики метопролола тартрата. По карведилолу также имеются убедительные данные об антигипертензивных эффектах и об улучшении сердечно-сосудистого прогноза. Ввиду положительного влияния на липидный и гликемический профиль, карведилол может находить широкое применение у больных с АГ, ИБС и СН при наличии у них сопутствующих сахарного диабета (компенсированного) и метаболического синдрома. В недавней работе Bakris JL, 2006 показаны позитивные (в т.ч. рено- и кардиопротекторные) эффекты карведилола при 2–5 стадиях хронических заболеваний почек (диабетических и недиабетических).

**Каково место  $\beta$ -АБ фармацевтической компании EGIS в кардиологической практике?** В настоящее время эта компания на рынке Украины располагает несколькими современными генерическими  $\beta$ -АБ. Это: 1) короткодействующий **ЭГИЛОЖ** (метопролола тартрат – кардиоселективный, липофильный, без ВСМА); 2) пролонгированный **ЭГИЛОК-РЕТАРД** (также метопролола тартрат); 3) препарат проме-

жуточной продолжительности действия **ТАЛЛИТОН** (карведилол - некардиоселективный, с  $\alpha_1$ -АБ свойствами, липофильный, без ВСМА). Каждый из этих  $\beta$ -АБ представлен широким спектром дозировок (это определяет удобство подбора дозы); каждый характеризуется достаточно умеренными ценовыми характеристиками (это обеспечивает их доступность). Высокое качество производства и значительный авторитет компании-производителя обуславливают доверие врачей к этим препаратам. Подходы к выбору тактики их использования при ИБС, АГ и СН представлены на рис. 4.

Как видно из рисунка, эти препараты с успехом могут использоваться у пациентов с ОКС (в части случаев, при наличии коморбидного фона предпочтительным может быть короткодействующий метопролола тартрат – **ЭГИЛОК**); с хроническими формами ИБС (приоритетны карведилол – **ТАЛЛИТОН** и ретардный метопролол – **ЭГИЛОК-РЕТАРД**, последний – особенно для лиц, имеющих тенденцию к повышению АД и частоты пульса в ранние утренние часы); с АГ (короткодействующий метопролол – **ЭГИЛОК**, но особенно – ретардный метопролол – **ЭГИЛОК-РЕТАРД**, а у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском – карведилол – **ТАЛЛИТОН**); с сердечной недостаточностью (лишь карведилол – **ТАЛЛИТОН**) (рис. 4.).

Обсуждая место  $\beta$ -АБ EGIS в отечественной лечебной практике, нельзя не упомянуть близкое знакомство с этими препаратами как практикующих врачей, так и сотрудников научных центров страны; за последние несколько лет именно с  $\beta$ -АБ этой компании в Украине проведен целый ряд крупных исследований (с **ЭГИЛОКОМ-РЕТАРД** – **PROLONGER-I** и **PROLONGER-II**; с **ТАЛЛИТОНОМ** – **ТАЛАНТ** и **КРИСТАЛЛ**). В этих исследованиях препараты продемонстрировали высокую антигипертензивную, антиангинальную и противоаритмическую эффективность, хорошую переносимость, удобство применения.

## Раздел **11**

### **ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

В чем состоит позитивное влияние ИАПФ у лиц с ИБС? Благоприятные эффекты ИАПФ при ИБС представлены в таблице 24.

**Таблица 24. Противоишемическое действие ИАПФ**

- ✓ Благоприятные эффекты на стенку сосудов с уменьшением темпов развития атеросклеротических бляшек, снижением вероятности их разрыва:
- улучшение функции эндотелия
  - замедление формирования нео-интимы

# ХАРТИЛ<sup>®</sup>

РАМИПРИЛ

Защищая сосуды,  
продлевает жизнь...



## Один раз в сутки

- Лучший выбор при АГ и ИБС
- Не только предупреждает, но и уменьшает гипертрофию сосудов
- Препятствует повреждению и гибели клубочков почек

Хартил<sup>®</sup>

Хартил<sup>®</sup>-Н  
Nartil<sup>®</sup>-Н

Рамиприл 5 мг  
Гидрохлоротиазид 25 мг

28 таблеток

EGIS

5

EGIS

ВАТ фармацевтический завод Эгис  
Будапешт, Венгрия  
Представительство "ЭГИС Нюрт" в Украине: 03680, Киев, ул. Машиностроительная, 44  
Тел./факс: (044) 247-41-01



- локальные васкулярные противовоспалительные эффекты
  - уменьшение образования свободных кислородных радикалов
  - уменьшение вазоконстрикции, связанной с ангиотензином II и эндотелином
  - вазодилатация, связанная с аккумуляцией брадикинина
  - увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы, увеличение продукции NO
- ✓ Уменьшение риска интракоронарного тромбоза, усиление фибринолиза
  - ✓ Уменьшение постнагрузки ЛЖ вследствие снижения АД, уменьшение потребности миокарда в кровоснабжении
  - ✓ Превентирование дилатации и ремоделирования ЛЖ (в т.ч. постинфарктного), нарушения его систолической и диастолической функции

**Каково место ИАПФ у пациентов с острым ИМ?** Снижение сердечно-сосудистого риска и уменьшение летальности при назначении ИАПФ с ранних сроков ИМ убедительно продемонстрировано во многочисленных исследованиях (SAVE и ISIS-4 – для каптоприла; AIRE – для РАМИПРИЛА; GISSI-3 – для лизиноприла, TRACE – для трандолаприла). С учетом данных перечисленных исследований, **назначение ИАПФ в ранние сроки (при отсутствии противопоказаний) рассматривается в настоящее время как обязательный элемент лечения больных с ИМ.**

**Каким пациентам с острым ИМ следует назначать ИАПФ?** В соответствии с рекомендациями ESC и ACC/AHA, **ингибиторы АПФ с целью улучшения прогноза должны быть назначены всем пациентам с ОКС (как при наличии элевации сегмента ST, так и при отсутствии его элевации), не имеющим гипотензии (устанавливаемой при уровнях систолического АД менее 100 мм рт.ст. или при снижении систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. по сравнению с исходным) и других противопоказаний к их применению, в течение первых 24 ч от начала ОКС.** Благоприятные эффекты ИАПФ особенно выражены у больных с персистированием АГ, с передним ИМ, у имеющих тахикардию >100 в минуту, классы 2 и 3 по Killip, систолическую дисфункцию ЛЖ, сердечную недостаточность, сахарный диабет. При непереносимости ИАПФ у пациентов с ОКС следует использовать антагонисты рецепторов ангиотензина II (доказательства положительного влияния на прогноз имеются для валсартана). У лиц с ОКС не следует использовать внутривенное введение ингибиторов АПФ.

**Какой ИАПФ выбрать для больного с ОКС?** Предпочтительно использовать такие ИАПФ, для которых продемонстрированы благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ОКС: каптоприл, лизиноприл, рамиприл (**ХАРТИЛ**), эналаприл, периндоприл (разрешен экспертами Европы при ИМ ST «-»), трандолаприл.

**Какие дозировки ИАПФ следует использовать у больных с ОКС?** В первые сутки, с учетом возможной гемодинамической нестабильности пациента, обычно используются **невысокие дозы ИАПФ (ХАРТИЛ – по**



**1.25 мг 1 или 2 раза в день).** Для пациента, который ранее не принимал ИАПФ и не имеет АГ, дозировка может быть аналогичной стартовой, которая принята при титровании у пациентов с СН – табл.25 (либо даже меньше ее). Для больного, ранее принимавшего ИАПФ, в особенности если имеется АГ, дозировка ИАПФ в первые сутки может быть более высокой, но обычно она меньше той, которая использовалась ранее при плановой терапии. **В последующем** подбор дозировок осуществляется путем титрования. Хотя значимый кардиопротекторный эффект оказывают даже небольшие дозировки ИАПФ, для получения максимально благоприятного эффекта на прогноз **следует стремиться к достижению целевых дозировок препаратов, используемых у больных с СН.**

**Таблица 25.** Рекомендуемые дозы некоторых ИАПФ, одобренных для применения при СН в Европе

Препарат	Стартовая доза, мг	Поддерживающая доза, мг	Целевая доза, мг (крупные исследования, показавшие улучшение прогноза)
Каптоприл	6.25 × 3 р в день	25–50 × 3 р в день	50 × 3 р в день (SAVE – пост-инфарктные с систолической дисфункцией ЛЖ)
Эналаприл	2.5 в день	10 × 2 р в день	10 × 2 р в день (SOLVD – СН)
Лизиноприл	2.5 в день	5–20 в день	32.5–35.0 в день (ATLAS – СН)
Рамиприл (ХАРТИЛ)	1.25–2.5 в день	2.5–5.0 × 2 р в день	5 × 2 р в день (AIRE – пост-инфарктные с систолической дисфункцией ЛЖ)

Как длительно после перенесенного ОКС следует использовать ИАПФ? С целью замедления постинфарктного ремоделирования ЛЖ и снижения сердечно-сосудистого риска **ИАПФ у таких больных (при переносимости) используются на постоянной основе (неопределенно долго).**

Каким пациентам с хроническими формами ИБС показано назначение ИАПФ? **ИАПФ являются обязательным компонентом лечебной тактики у многих пациентов с хроническими формами ИБС.** Их положительное влияние на прогноз особенно выражено у пациентов из категорий более высокого риска (постинфарктные, перенесшие реваскуляризационные вмешательства, с сахарным диабетом, с сердечной недостаточностью, с систолической дисфункцией ЛЖ, с наличием комбинации нескольких факторов сердечно-сосудистого риска). В исследованиях HOPE (**РАМИПРИЛ**) – табл.26 и EUROPA (периндо-

прил) у пациентов с хроническими формами ИБС убедительно показано снижение частоты развития повторных инфарктов, инсультов, остановки сердца, развития СН и уменьшение сердечно-сосудистой смертности на фоне ИАПФ.

**Таблица 26.** Основные результаты исследования HOPE

Оценивавшиеся показатели	Степень ↓ риска	p
«Первичная конечная точка»: ИМ + инсульт + смерть от сердечно-сосудистых причин	22%	< 0.001
Компоненты «первичной конечной точки»:		
✓ ИМ	20%	< 0.001
✓ Инсульт	32%	< 0.001
✓ Смерть от сердечно-сосудистых причин	26%	< 0.001
«Вторичные конечные точки»:		
✓ Общая смертность	16%	0.005
✓ Необходимость в ургентной реваскуляризации	15%	0.002
✓ Осложнения, связанные с сахарным диабетом	16%	0.03
✓ Развитие клинических проявлений СН	23%	< 0.001
✓ Ухудшение симптомов стенокардии	11%	0.004
✓ Развитие сахарного диабета de novo	34%	< 0.001

С учетом данных исследований HOPE и EUROPA, хроническое использование ИАПФ в настоящее время считается показанным практически всем больным с ИБС в целом (даже при отсутствии АГ и снижения систолической функции ЛЖ), и пациентам, перенесшим ИМ, в частности (если нет непереносимости или индивидуальных противопоказаний).

**Какой ИАПФ выбирать у пациентов с хронической ИБС?** Заслуживает внимания мнение, изложенное в репрезентативном анализе, опубликованном Wong J et al. в 2004 г. Авторы указывают, что в крупных многоцентровых контролируемых исследованиях благоприятное влияние на сердечно-сосудистый прогноз с подтвержденной безопасностью показали лишь такие ИАПФ, как каптоприл, эналаприл, лизиноприл, РАМИПРИЛ и периндоприл, которым, таким образом, и следует отдавать предпочтение. Определенное значение при выборе ИАПФ может иметь то, что препараты, имеющие длительное (в течение 24 часов) действие (лизиноприл, фозиноприл, трандолаприл, РАМИПРИЛ, квинаприл, периндоприл), обладают более плавным ингибированием ренин-ангиотензиновой системы; кроме того, возможность однократного приема препарата в течение суток увеличивает «приверженность» (compliance) пациента к лечению.

Ряд экспертов полагает, что у пациентов с хронической ИБС, которые не переносили ИМ, определенные преимущества пока могут иметь лишь те ИАПФ, которые участвовали в соответствующих исследовани-



ях (РАМИПРИЛ – NOPE и периндоприл - EUROPA). В недавно завершившемся крупнейшем исследовании ONTARGET (проводившемся у больных с высоким сердечно-сосудистым риском) рамиприл подтвердил свое место в качестве эталонного ингибитора АПФ в отношении многообразной органопротекции и снижения сердечно-сосудистого риска.

**Какова позиция ингибитора АПФ рамиприла компании EGIS (Хартила, Хартила-Н) в клинике внутренних болезней?** EGIS представляет широкий спектр вариантов рамиприла для использования в различных сферах внутренней медицины. Это – рамиприл (Хартил – таблетки по 5 и 10 мг), а также фиксированная комбинация рамиприла с гидрохлоротиазидом (Хартил-Н – таблетки по 2,5/12,5 мг и 5/25 мг для обоих составляющих, соответственно; чаще используется второй вариант комбинации). **Эти препараты хорошо знакомы отечественным специалистам разного профиля: кардиологам, нефрологам, терапевтам, семейным врачам; демонстрируют убедительные антигипертензивные эффекты, обладают необходимым уровнем «доказательной базы» в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза и хорошо переносятся.** Рамиприл (входящий в состав обоих препаратов) во впечатляющей серии рандомизированных контролируемых исследований (AIRE, NOPE, MICRO-NOPE, NOPE-TOO, APRES, SECURE, REIN и др) продемонстрировал возможности многоплановой ренопротекции (кардио-, вазо-, рено-, церебропротекции) и, что особенно важно, отчетливые благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз. Результаты этих исследований сделали препарат **одним из наиболее широко применяемых ингибиторов АПФ в различных сферах внутренних болезней: при АГ, острых и хронических формах ИБС, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, хронических заболеваниях почек. Во всех этих сферах находит широкое применение препарат Хартил.**

Более подробно о Хартиле-Н. **С Хартилом-Н в Украине** проведено проспективное многоцентровое исследование СТАРТ (у лиц с артериальной гипертензией с дополнительными факторами риска), где препарат показал плавность и устойчивость контроля АД, разноплановый органопротекторный потенциал и улучшение качества жизни пациентов. Оба ингредиента комбинированного препарата Хартила-Н хорошо известны. Уже обсудив рамиприл, позволим себе кратко остановиться на рассмотрении второго составного элемента Хартила-Н – гидрохлоротиазида (ГХТЗ). Здесь необходимо сказать несколько слов в пользу тиазидовых диуретиков, возможно незаслуженно вытесняемых сейчас из поля зрения практикующего врача более «новыми» препаратами. Тиазидовые диуретики обладают данными многочисленных РКИ о благоприятном влиянии на прогноз при АГ. Так, с 1965 по 1992 г. были проведены 17 крупных РКИ, включивших в себя суммарно 47.653 пациента с АГ, где активная антигипертензивная терапия (чаще – тиазидовыми диуретиками, β-адреноблокаторами, реже – препаратами центрального действия) сравнивалась с плаце-

бо. Результаты этих исследований показали бесспорное улучшение сердечно-сосудистого прогноза как при АГ с повышением систолического и диастолического АД (систолю-диастолической АГ), так при изолированной систолической АГ/АГ у пожилых. И сейчас, в недавно завершившихся и продолжающихся РКИ при АГ тиазидовые диуретики продолжают оставаться «пробным камнем» – препаратами, с которыми как с эталоном сравниваются другие классы лекарственных средств. **Диуретики сохраняют первенство среди антигипертензивных препаратов в американских Рекомендациях по лечению АГ (в том числе, для лиц с сахарным диабетом).** В европейских рекомендациях эта группа составляет один из пяти базисных антигипертензивных классов. В рекомендациях многих кардиологических ассоциаций мира звучит фраза о том, что «не назначение диуретиков – одна из наиболее частых причин развития резистентной АГ».

ГХТЗ – это классика тиазидовых диуретиков. В ряде РКИ, где эта группа показала улучшение прогноза при АГ, использовался именно ГХТЗ, причем дозовые режимы для хронического применения составляли 25, 50 и более мг/сут с достижением устойчивого и мягкого антигипертензивного эффекта при достаточно удовлетворительной переносимости. Позитивной характеристикой ГХТЗ является его доказанная способность уменьшать потери кальция с мочой, что представляется особенно ценным для пожилых лиц обоего пола, ведь в этом возрасте проблема превентирования и коррекции остеопении и остеопороза чрезвычайно актуальна. О дозах ГХТЗ: веским возражением против постоянного использования средних и высоких доз тиазидовых диуретиков (для ГХТЗ – 50 и 100 мг/сут) служит увеличение риска развития электролитных нарушений, гиперурикемии, изменений липидного и углеводного баланса. С учетом этого, приведенные дозы и не рекомендованы сейчас для длительного применения. Что касается **дозы 25 мг/сут ГХТЗ (именно такая доза входит в состав одного из вариантов Хартила-Н), то она при соблюдении простых подходов к отбору больных представляется безопасной в метаболическом отношении.** Так, в суммарном анализе РКИ с длительным использованием ГХТЗ (Becker AE et al, 1998) не было получено данных о «диабетогенном эффекте» дозы 25 мг/сут при условии, что препарат назначался лицам с ненарушенной толерантностью к глюкозе и не имеющим родственников первой степени родства с сахарным диабетом. Естественно, что ГХТЗ не следует назначать и больным с клиническими проявлениями подагры. В остальных ситуациях как сам ГХТЗ, так и его доза 25 мг/сут представляют достаточно адекватный и современный подход к лечению многих больных с АГ.

Относительно практических аспектов применения обсуждаемых препаратов в практике лечения АГ можно отметить следующее: **пациенту с АГ, ранее не принимавшему ингибиторы АПФ, можно, вероят-**





но, рекомендовать прием Хартила в дозе 5 мг/сут, при необходимости получения дополнительного антигипертензивного эффекта логично использовать Хартил-Н (дозовый режим 5/25, прием с утра). Если больной принимал ингибитор АПФ ранее, то, скорее, усиление антигипертензивного эффекта можно ожидать от использования сразу Хартила-Н (5/25, утром); при необходимости к нему можно добавить вечерний прием Хартила (до 5 мг, суммарная доза рамиприла – до 10 мг/сут). Еще раз подчеркнем, что использование содержащегося в Хартиле-Н ГХТЗ в дозе 25 мг/сут представляется вполне безопасным для подавляющего большинства больных; входящий в его состав рамиприл обладает широкими органопротекторными свойствами и обеспечивает отчетливый позитивный эффект на сердечно-сосудистый прогноз.

## Раздел **12**

### **АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (САРТАНЫ)**

Какова в целом позиция сартанов в сравнении с позицией ингибиторов АПФ в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время? Эта позиция требует обсуждения после получения результатов крупной серии РКИ ONTARGET, TRANSCEND и PROFESS. Место сартанов в современной лечебной практике суммировано в таблице 27.

**Таблица 27.** Место сартанов в современной лечебной практике

<b>Артериальная гипертензия</b>
Сартаны, как и ингибиторы АПФ, представляют базисный класс антигипертензивных препаратов. В лечении АГ могут использоваться все представленные на рынке сартаны (лосартан, ирбесартан, эпросартан, олмесартан, кандесартан, валсартан, телмисартан). Лосартан обладает достаточно существенным урикозурическим действием, что может быть полезно. В случае неосложненной артериальной гипертензии комбинация сартана и ингибитора АПФ возможна.
<b>Острый коронарный синдром</b>
При ОКС бесспорно доминируют ингибиторы АПФ. Сартаны (и среди них – только валсартан) могут применяться лишь при непереносимости ингибиторов АПФ. Комбинация ингибитора АПФ и сартана не разрешена.
<b>Хроническая ИБС</b>
Сартаны применяются при непереносимости ингибиторов АПФ (США, 2009). Некоторые авторы (например Yusuf S, 2008, и др.) считают, что сфера применения сартанов при хронической ИБС даже шире, что они могут использоваться не только при непереносимости ингибиторов АПФ, но и наряду с ними. Среди сартанов, которые разрешены при хронической ИБС – валсартан и телмисартан. Комбинация ингибитора АПФ и сартана не рекомендована.

### *Хроническая СН*

Препаратами первого ряда здесь являются ингибиторы АПФ. Сартаны («доказательная база» имеется для валсартана – ValHeFT, кандесартана – CHARM и лосартана – HEAAL) могут применяться как вместо ингибиторов АПФ при их непереносимости (любой из этих трех препаратов), так и в добавление к ним (лишь валсартан или кандесартан).

### *Сахарный диабет 2 типа*

Сартаны (любые их представители) могут использоваться достаточно широко, наравне с ингибиторами АПФ, но не в сочетании с ними. Телмисартан, благодаря влиянию на PPAR – рецепторы, обеспечивает дополнительные позитивные эффекты на гликемию и на липидный спектр.

### *Хроническое заболевание почек (ХЗП)*

Сартаны, наряду с ингибиторами АПФ, рассматриваются как классические ренопротекторные препараты, способные снижать уровни протеинурии и замедлять прогрессирование почечного поражения. В сравнении с ингибиторами АПФ они имеют несколько более весомую «доказательную базу» при ХЗП у лиц с СД 2 типа (исследования RENAAL, IDNT, IRMA 2 – особенно препараты лосартан и ирбесартан), менее весомую – при ХЗП на фоне СД 1 типа и при недиабетических ХЗП (где преимущество имеют ингибиторы АПФ). Сартаны при ХЗП могут, таким образом, широко использоваться наряду с ингибиторами АПФ, либо вместо них (при непереносимости).

Отдельного комментария заслуживает место ранее часто применявшейся комбинации ингибиторов АПФ с сартанами. После исследования ONTARGET позиция мировых экспертов здесь следующая (Mann JFE, 2009):

- ✓ не следует использовать комбинацию ингибитора АПФ с сартаном для ренопротекции у лиц с низким почечным риском и при протеинурии <1 г/сутки;
- ✓ использование комбинации ингибитора АПФ с сартаном с целью снижения протеинурии должно быть ограничено только больными с уровнями протеинурии ≥1 г/сутки, если она сохраняется несмотря на использование максимальных рекомендованных доз ингибитора АПФ или сартана.
- ✓ Комбинированную терапию следует прекращать при отсутствии антипротеинурического эффекта или при значимом снижении клубочковой фильтрации.

### *Больные после перенесенного ишемического инсульта (ИИ) / транзиторной ишемической атаки (ТИА)*

Для эпросартана (MOSES) и телмисартана (PROFESS) имеются данные «доказательной медицины» об эффективности в отношении вторичной профилактики при ИИ/ТИА (среди ингибиторов АПФ такие данные есть для комбинации периндоприла с индапамидом – PROGRESS). Указанные два сартана, таким образом, получают предпочтение у таких больных (лечение может быть начато уже в ранние сроки – в течение первых 10 дней после ИИ/ТИА). Комбинация ингибитора АПФ и сартана не рекомендована.



Раздел **13**

**ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

Какими классами представлены гиполипидемические препараты? Эти классы включают: **статины, фибраты, препараты никотиновой кислоты** (формы SR – ниацин, ниашпан), **ингибиторы абсорбции холестерина** (эзетимиб или эзетимайб), **секвестранты желчных кислот** (холестирамин, холестипол). В отечественной клинической практике в 2010 г. доступны статины и фибраты. Обращается внимание на то, что гиполипидемические эффекты могут обеспечивать также некоторые **вещества, получаемые из натуральных источников** –  $\omega$ -3-полиненасыщенные желчные кислоты, фолиевая кислота, флавоноиды (содержащиеся в винах, чаях, томатах, орехах, ферментированном молоке).

Каковы основные механизмы действия гиполипидемических препаратов? Они представлены в таблице 28.

**Таблица 28.** Механизмы действия гиполипидемических препаратов (адаптировано из *Opie L, Gersh BJ, 2009*)

Группа	Основные механизмы действия
Статины	Ингибирование фермента HMG-CoA-редуктазы. Уменьшение синтеза ХС в печени, увеличение повторного захвата ХС ЛПНП печенью. Многообразные плейотропные эффекты
Фибраты	Активация PPAR $\alpha$ -рецепторов. Стимуляция синтеза энзимов окисления свободных жирных кислот
Никотиновая кислота	Мобилизация свободных жирных кислот из жировой ткани, уменьшение субстрата для синтеза ХС в печени, увеличение ХС ЛПВП
Эзетимайб	Ингибитор всасывания ХС в тонком кишечнике
Секвестранты желчных кислот	Увеличение выделения ХС из печени с желчью, Увеличение количества рецепторов к ХС ЛПНП в печени, увеличение связывания ими ХС ЛПНП из циркуляции

**СТАТИНЫ**

Как давно в мире применяются статины? Впервые статин был применен у человека в 1976 г. Одному из авторов настоящего издания повезло в 2009 г. слушать лекцию человека, открывшего статины – Akiro Endo. По его словам (и это мнение выражают также ведущие кардиологи всего мира) **открытие статинов является одним из величайших открытий медицины XX века и по значимости для человечества приравнивается к открытию антибиотиков (пенициллина).**

Какова в целом позиция статинов в лечебной практике сегодня? Эта группа препаратов в настоящее время находит широкое применение с целью снижения сердечно-сосудистого риска при всех формах ИБС; во многих случаях при артериальных гипертензиях (АГ), хронических заболеваниях почек (ХЗП), сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов; они также должны применяться у лиц, перенесших ишемические инсульты (ИИ) и транзиторные ишемические атаки (ТИА). Примечательно, что статины многим из таких больных должны быть назначены независимо от исходного уровня ХС ЛПНП; их применение должно быть неопределенно долгим (при переносимости).

Какими статинами мы располагаем? В таблице 29 представлена характеристика статинов, которые в 2010 г. имеются в распоряжении отечественных врачей.

**Таблица 29.** Общая характеристика статинов (адаптировано из *Opie L, Gersh BJ, 2009*)

	Лова- статин	Симва- статин	Флува- статин	Аторва- статин	Розува- статин
Обычная начальная доза, мг	20	20–40	20–40	10	10 (Азиатам-5)
Ожидаемое ↓ ХС ЛПНП (для этой дозы)	24%	38%– 40мг	25%– 40мг	39%	52% – 10 мг
Начальная доза у пожилых, мг	?	≤20	20–40	10	5
Время приема	ужин	вечер	вечер	любое	любое
Максимальная доза, мг	80	80	80	80	40
↓ ХС ЛПНП – максимальная доза	40%	47%	36%	60%	63%
↑ ХС ЛПВП – максимальная доза	9,5%	8%	5,6%	15%	14,7%
Выведение почками, %	10	13	< 6	< 2	28
Доза при ХЗП 3-5, мг	20	5*	Не ↓	Не ↓	5
↓ смертности от ИБС	-	+	?	+	-
↓ риска ИИ / ТИА	-	+, перв профил	-	+, перв, втор профил	-

Как используются статины у пациентов с хроническими формами ИБС? Применение статинов рассматривается сейчас как необходимый элемент плановой терапии больных с хроническими формами ИБС. Статины (обычно в дополнение к гиполипидемической диете) должны быть назначены каждому пациенту с хронической ИБС (при отсут-



ствии противопоказаний). В целом ряде контролируемых рандомизированных исследований (TNT, IDEAL, GREACE, 4S, HPS и др) показано, что пролонгированный прием статинов ассоциирован с отчетливым уменьшением степени риска развития ОКС и со значительным повышением выживаемости. **Целевыми значениями уровней липидов при терапии статинами являются уровни общего ХС < 4.5 ммоль/л (экспертами США с 2009 г. в качестве нового целевого рассматривается даже уровень < 3,9 ммоль/л) и ХС ЛПНП < 2.5 ммоль/л (для больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом < 1,8-2,0 ммоль/л).** Необходимо отметить, что в исследованиях PROVE-IT и A to Z благоприятное влияние статинов на прогноз отмечено при уровнях ХС ЛПНП, которые значительно меньше приведенных выше целевых значений (соответственно 1.6 и 1.63 ммоль/л).

**Какова область применения статинов при ОКС?** С учетом данных исследований MIRACL, PROVE-IT, A to Z, а также мнений международных экспертов, **статины являются показанными с целью улучшения прогноза пациентам с ОКС как без элевации, так и с элевацией ST.** В перечисленных исследованиях статины оказывали благоприятное влияние на прогноз в подгруппах пациентов с нестабильной стенокардией (MIRACL, PROVE-IT), ИМ ST «-» (MIRACL, PROVE-IT), ИМ ST «↑» (PROVE-IT, A to Z). При различных вариантах ОКС терапия статинами должна назначаться **практически каждому пациенту, независимо от уровней ХС ЛПНП.**

К настоящему моменту мы располагаем убедительными данными «доказательной медицины» о **благоприятных эффектах на прогноз раннего назначения статинов при ОКС – с 1–7 суток.** Эти сроки назначения и следует рассматривать как рекомендуемые при выборе тактики лечения статинами больных с ОКС.

Вопрос о приоритете конкретного препарата из группы статинов для лечения пациентов с ОКС является предметом противоречий. **Наиболее убедительной базой «доказательной медицины» здесь, бесспорно, обладает аторвастатин,** который в двух крупных исследованиях – MIRACL и PROVE-IT – показал отчетливые благоприятные эффекты на прогноз у лиц с ОКС. Симвастатин в исследовании A to Z, однако, не показал статистически значимого уменьшения частоты развития «первичной конечной точки», а по многим ее компонентам наблюдалась лишь тенденция к уменьшению риска, не достигшая степени статистической значимости.

**Какие дозы статинов следует применять у больных ИБС?** Сейчас представлены весомые доказательства того, что при ИБС высокие дозы статинов в сравнении с низкими способны обеспечить значимо более выраженное благоприятное влияние на с/с прогноз. В этой связи, **более предпочтительно назначение высоких (или, по меньшей мере, умеренно-высоких) доз статинов (табл. 30).** В особенности это актуально для пациентов, характеризующихся достаточно высокой

степенью риска (лиц с ОКС, постинфарктных, пациентов с сахарным диабетом, с множественными факторами с/с риска). У лиц с менее высоким риском **приемлемым может быть прием и низких доз статинов**, которые также продемонстрировали достаточно существенные благоприятные эффекты на прогноз (но все же не столь выраженные, как для высоких доз статинов). Нужно отметить, что реальными для многих наших пациентов в силу экономических соображений оказываются именно эти дозы, с учетом достаточно высокой стоимости статинов и необходимости их длительного применения.

**Таблица 30.** Варианты дозовых режимов для аторвастатина и симвастатина

Дозовые режимы	Аторвастатин	Симвастатин
Низкие дозы (мг/сут)	10	20
Умеренно-высокие дозы (мг/сут)	20-40	40
Высокие дозы (мг/сут)	80	80

Как длительно пациент с ИБС должен принимать статины? Благоприятные эффекты статинов на сосудистую стенку (и, следовательно, благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз) удерживаются пока пациент продолжает их принимать. **«Синдром отмены» для статинов не характерен**, однако прекращение приема статина сопровождается постепенным возвращением структур сосудистой стенки к их исходным характеристикам, при этом вновь возрастает риск дестабилизации атеросклеротических бляшек. С учетом этого, **статины при ИБС рекомендуются для длительного многолетнего постоянного приема.**

Следует ли назначать статины пациентам, перенесшим процедуры коронарной реваскуляризации? Статины способствуют значительному улучшению прогноза у лиц, перенесших стентирование и аортокоронарное шунтирование, в связи с чем **должны рутинно использоваться у этих категорий больных.**

Применяются ли статины у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)? Статины могут использоваться у больных с **ХСН (I–III функциональных классов) ишемической этиологии для снижения степени сердечно-сосудистого риска.** Целесообразность их применения у таких больных с ХСН IV функционального класса (с учетом данных исследований CORONA, GISSI-HF) сейчас поставлена под сомнение (если и назначать, то лишь в низких дозах). Нет четких доказательств благоприятного влияния статинов на прогноз у больных с ХСН не-ишемической этиологии (например, при дилатационной кардиомиопатии).

Все ли больные с АГ должны принимать статины? Статины обладают небольшим самостоятельным антигипертензивным действием;



у больных с АГ они способствуют обратному развитию гипертрофии левого желудочка. Главное, однако, это их благотворный эффект на сердечно-сосудистый прогноз. Показано, что у больных с АГ даже без сопутствующей ИБС и без гиперлипидемии статины (исследование ASCOT-LLA, аторвастатин – 10 мг/сут) способны отчетливо уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений (инфарктов миокарда, инсультов, смертности). **Среди больных с АГ статины следует назначать больным, имеющим степень дополнительного сердечно-сосудистого риска от высокой до очень высокой**; при отсутствии сопутствующей ИБС достаточно низкой их дозы, при наличии ИБС предпочтительны более высокие дозировки. Прием статинов (при переносимости) должен быть неопределенно долгим.

**Как применяются статины у больных с СД 2 типа?** Таким больным статины должны быть назначены **практически в каждом случае**. Позволим себе процитировать несколько фраз из доклада известного американского специалиста G.Bakris на Конгрессе American College of Cardiology, 2009: «Should all Diabetic Patients be on Statins? Of course not! ...But almost all should!», что буквально переводится следующим образом: **«Все ли больные с СД должны получать статины? Конечно нет! ...Но почти все должны!»**. На вопрос – кто же не должен получать статины при СД? – следует ответ – лишь беременные и кормящие. При отсутствии сопутствующей ИБС могут использоваться низкие дозы статинов (например, аторвастатина 10 мг/сут, симвастатина 20 мг/сут), в случае наличия ИБС доза статина определяется особенностями последней.

**Каким образом следует использовать статины у пост-инсультных больных?** В экспериментальных исследованиях показано, что статины способны улучшать церебральный кровоток после окклюзии церебральных артерий, уменьшать размер зоны ишемического инсульта. По клиническим данным, статины уменьшают риск развития ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) на 21% при первичной профилактике (данные мета-анализа Amarengo P, 2004) без значимого влияния на риск геморрагического инсульта. В отношении вторичной профилактики имеются данные единственно крупного исследования (SPARCL, 2006 г., с аторвастатином), в котором препарат показал отчетливое уменьшение частоты повторных ИИ. При дополнительном анализе данных этого исследования (2008) было показано, что чем более значительно уменьшались уровни ХС ЛПНП у пост-инсультных больных, тем более значительным было позитивное влияние препарата на церебро-vasкулярный риск. Отмечено также (2009), что аторвастатин не только уменьшал риск повторных ИИ, но и снижал степень их тяжести. С учетом этих данных, эксперты American Stroke Association в своих обновленных (2008) Рекомендациях по ведению больных, перенесших ИИ/ТИА, указывают: «С учетом данных SPARCL, **статины рекомендуются больным, перенес-**

шим ИИ/ТИА, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей ИБС – для снижения риска повторных ИИ/ТИА и снижения риска других сердечно-сосудистых осложнений». Терапия статинами, по современным представлениям, должна быть начата «еще в период пребывания в стационаре», т.е., как правило, уже через несколько дней после церебро-vasкулярной катастрофы (вопрос более раннего начала терапии статинами пока обсуждается). В случае развития ИИ/ТИА у больного, который уже принимал статин, отменять статин не следует.

Для чего статины назначаются больным с хроническими заболеваниями почек (ХЗП)? Многие из этих больных имеют высокий или очень высокий дополнительный сердечно-сосудистый риск. Статины у таких лиц способны обеспечить выраженное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений. По данным ретроспективных анализов контролируемых исследований, у статинов предполагается наличие наряду с кардио-, вазо- и церебропротекторным, также и собственного ренопротекторного эффекта (уменьшение степени выраженности гломерулярного склероза, тубуло-интерстициального фиброза, снижение протеинурии, замедление прогрессии ХЗП), однако для уточнения этого требуется проведение проспективных исследований. Степень выраженности благоприятного влияния статинов на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ХЗП сравнима с той, что имеется для лиц без почечных поражений: снижение уровней ХС ЛПНП на 1 ммоль/л позволяет снизить степень сердечно-сосудистого риска в 2 раза. Статины следует использовать у лиц с ХЗП 1–4 стадии; при ХЗП 5 стадии (в том числе у получающих диализное лечение) вопрос об их назначении пока остается открытым (вероятно, только у больных с особенно высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пост-инфарктных, в низких дозах).

Какие новости по применению статинов появились за последнее время? Представлены вполне определенные данные о том, что статины способны уменьшать частоту возникновения эпизодов суправентрикулярных (фибрилляции предсердий) и вентрикулярных (желудочковой тахикардии) аритмий у больных с хронической ИБС, в том числе после кардиохирургических вмешательств (например, после аортокоронарного шунтирования). В недавнем регистре трансплантации сердца США (2009) применение статинов явилось независимым фактором, ассоциированным с более чем двукратным уменьшением риска развития смертельных отторжений трансплантата. В нескольких небольших по объему исследованиях показано, что статины, возможно, обеспечивают уменьшение темпа прогрессии атеросклеротических поражений почечных артерий. В ретроспективных анализах последних лет (более 60.000 человек) отмечают, что применение статинов сопровождается снижением риска развития онкологических заболеваний, сепсиса (в т.ч. тяжелого), респираторных вирусных инфекций. Не представлено данных о том, что снижение ХС ЛПНП в пределах тех уровней, которые сейчас рассматриваются как целевые (и даже до более низких значений – в ис-





следовании TNT – до 1,04 ммоль/л), могло бы приводить к негативным эффектам; так, при этом **не отмечено нарастания общей смертности, риска новообразований, снижения половой функции у мужчин.**

## ФИБРАТЫ

**Для чего мы сегодня говорим о фибратах?** Эта группа гиполипидемических препаратов в мире существует достаточно давно, накоплен вполне представительный опыт применения фибратов с целью **снижения сердечно-сосудистого риска как при первичной, так и при вторичной профилактике.** Появление на отечественном фармацевтическом рынке нового представителя фибратов, обладающего запасом данных «доказательной медицины» о позитивном влиянии на прогноз (фенофибрат) диктует необходимость краткого упоминания о фибратах в настоящем издании.

**Какие биологические и клинические эффекты оказывает фенофибрат?** Его применение сопровождается **снижением уровней общего ХС на 20–25%, триглицеридов – на 40–55%** (особенно выражен этот эффект у больных с СД и у курящих), повышением уровней ХС ЛПНП на 10–30%. Примечательно, что фенофибрат способствует **отчетливо-му увеличению размера частиц ХС ЛПНП, что может улучшать их выведение.** Препарату также присущи снижение С-реактивного белка, уменьшение агрегации тромбоцитов, **урикозурический эффект** (снижение уровней мочевой кислоты сыворотки крови может достигать 25%). У больных с СД 2 типа (как в сочетании с хронической ИБС, так и без нее) в исследованиях DAIS и FIELD показано **уменьшение под влиянием фенофибрата риска развития макро- (прогрессирование коронарного атеросклероза) и микрососудистых (в первую очередь, ретинопатии) осложнений диабета, улучшение сердечно-сосудистого прогноза, при хорошей переносимости препарата.**

**Как применять фенофибрат у больных с ИБС?** Данные о применении фенофибрата при ОКС не представлены. **При хронической ИБС фенофибрат может использоваться при наличии гипертриглицеридемии преимущественно у больных с сопутствующим СД 2 типа** (имеющаяся «доказательная база» включает именно больных с СД 2 типа). Его использование вполне возможно **для коррекции гипертриглицеридемии и у больных с СД 2 типа без сопутствующей ИБС, а также у лиц без диабета** (например, при наследственных вариантах гипертриглицеридемии). Целевым уровнем триглицеридов считается их концентрация **< 1,7 ммоль/л.** При обсуждении применения фенофибрата у больных с ИБС и с СД, необходимо затронуть вопрос его сочетания со статинами. Как упоминалось нами ранее, практически каждый больной из этих групп должен принимать статины, поэтому фенофибрат используется у них, как правило, в добавление к статину (исключение могут составлять лишь лица с очень высоким уровнем триглицеридов – более 5,0 ммоль/л, где фибрат назначается еще до

назначения статина). Благодаря тому, что фенофибрат не взаимодействует с системой цитохрома CYP 3A4, его **применение со статинами эксперты США (2009) считают достаточно безопасным** (под контролем мышечной симптоматики и при соблюдении информированности больных). Сочетание фенофибрата со статинами обеспечивает дополнительные позитивные эффекты на липидный профиль и достаточно хорошо переносится (Loomba RS, Aroga R, 2009).

Существенную информацию о месте фенофибрата в лечебной практике предоставило завершившееся в 2010 г. **крупное РКИ ACCORD** («ветвь липидной терапии» включала 5518 больных с СД 2 типа, их средний возраст – 62 года, из них 32% имели сердечно-сосудистые осложнения ранее; эти больные в дополнение к антигипергликемической (инсулин – 33%, метформин – 62%, препараты сульфонилмочевины – 52%) и антигипертензивной терапии (ИАПФ – 54%, сартаны – 15%, аспирин – 56%, β-АБ – 33%, диуретики – 27%) получали либо симвастатин 20 мг/сут + плацебо, либо симвастатин 20 мг/сут + фенофибрат). Спустя 4,7 года наблюдения выигрыша по «первичной конечной точке» (не смертельный инфаркт миокарда + не смертельный инсульт + сердечно-сосудистая смерть) «группа фенофибрата» в целом не показала, однако **имело место достоверное улучшение прогноза в подгруппе больных с высокими уровнями триглицеридов (> 2,3 ммоль/л) и низкими уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности. Кроме того, на фоне фенофибрата отмечено снижение уровней микроальбуминурии и протеинурии. Переносимость комбинации фенофибрата со статином была хорошей.** Авторами исследования сделан вывод о том, что «добавление фенофибрата к статину может быть полезным больным СД 2 типа, имеющим значимую дислипидемию».

### **ω3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (ω3-ПНЖК)**

Какие эффекты можно ожидать у больных с хронической ИБС при использовании ω3-ПНЖК? Показано, что применение ω3-ПНЖК (высокоочищенных этиловых эфиров эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот) в дозе 1 г (1 капсула) в сутки позволяет улучшить сердечно-сосудистый прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда (GISSI-Prevenzione), у доинфарктных больных с хронической ИБС (JELIS), а также у лиц с хронической сердечной недостаточностью (GISSI-HF). В менее крупных исследованиях для препарата также продемонстрированы: в дозе 1 капсула в сутки – уменьшение частоты реокклюзий после аорто-коронарного шунтирования, уменьшение количества эпизодов суправентрикулярных (фибрилляции предсердий, в т.ч. после кардиохирургических вмешательств) и вентрикулярных нарушений ритма; в дозе 2–4 капсулы в сутки – уменьшение триглицеридемии и ренопротекторные эффекты со снижением темпа прогрессии гломерулярного склероза.



**Кому показаны  $\omega$ 3-ПНЖК?** С целью дополнительного снижения сердечно-сосудистого риска препарат может назначаться практически любому больному с хронической ИБС (в дополнение к «стандартной» кардиопротекторной терапии, включающей антитромботические препараты, статины, ингибиторы АПФ/сартаны,  $\beta$ -адреноблокаторы), независимо от того, переносили ли они инфаркт миокарда, выполнялись ли им процедуры реваскуляризации, и имеют ли они сердечную недостаточность. Вопрос о том, можно ли обеспечить поступление в организм необходимого для больных ИБС 1 г/сут  $\omega$ 3-ПНЖК за счет пищевых продуктов (в первую очередь, за счет жирной морской рыбы) осложнен высокой вероятностью наличия в рыбных продуктах промышленных загрязнений, особенно ртути.

## Раздел 14

### НИТРАТЫ

**Какое место нитратов у пациентов с хроническими формами ИБС?** Современные методы интервенционной кардиологии (использование чрескожных коронарных вмешательств и стентирования) и кардиохирургии (различные варианты коронарного шунтирования) привели к достаточно существенному изменению стратегии лечения пациентов с хроническими формами ИБС. Однако **консервативная, т.е. медикаментозная симптоматическая терапия (в т.ч. нитратами) продолжает требоваться значительному количеству пациентов с хроническими формами ИБС, а именно:**

- ✓ когда проведение реваскуляризации при хронической ИБС не считается показанным (см соответствующий раздел) и предпочтение отдается консервативному лечению (в первую очередь – настойчивому воплощению рекомендуемых изменений образа жизни и оптимальной кардиопротекторной терапии; нередко – в сочетании с симптоматическими антиангинальными подходами);
- ✓ лицам, которым реваскуляризационное лечение не выполняется по причине отказа или по социальным мотивам;
- ✓ в случаях, когда интервенционные кардиологические и кардиохирургические вмешательства не проводятся из-за коморбидного фона;
- ✓ больным, которые продолжают испытывать ангинальные боли после вмешательств (из-за неудачной или неполной реваскуляризации).

Нитраты (НГ, ИСДН, ИСМН) рассматриваются в настоящее время в первую очередь как симптоматические антиангинальные средства в лечении пациентов с ИБС. Из-за своей выраженной способности устранять и предотвращать ангинальные эпизоды, они **находят широкое применение у пациентов со стабильной стенокардией напряжения различных функциональных классов (с I по IV) – в добавление к стандарт-**

ной терапии, включающей  $\beta$ -АБ, антитромботические препараты, статины, ИАПФ/сартаны, а у постинфарктных больных – также антагонисты альдостерона. Благодаря способности уменьшать и предупреждать развитие коронарного вазоспазма, **нитраты также используют-ся в лечении больных с вариантной (вазоспастической) стенокардией** (в этом случае обычно в сочетании с блокаторами кальциевых каналов).

**У лиц с ИБС, не имеющих эпизодов стенокардии** (например, у подвергшихся процедурам коронарной реваскуляризации), **хроническое использование нитратов в настоящее время не считается показанным.**

Привлекают интерес данные представительного анализа из Европейского регистра GRACE (Ambrosio G et al, 2010), включившего более 52.000 больных с хронической ИБС, которые свидетельствуют о том, что **постоянное применение нитратов у таких пациентов может быть благоприятным в отношении сердечно-сосудистой прогноза.** В частности, показано, что у лиц, хронически принимающих нитраты, в сравнении с теми, кто их не принимает, ОКС протекают менее неблагоприятно (например, у них отчетливо меньше степень возрастания биомаркеров миокардиального повреждения). Предполагается, что нитраты могут увеличивать устойчивость миокарда к ишемическим эпизодам (феномен «подготовки к ишемии» – «ischemic preconditioning»), однако точные механизмы этого эффекта остаются неясными.

**Какие лекарственные формы нитратов более предпочтительны для планового применения у пациентов со стенокардией? Для купирования ангинальных эпизодов** у пациентов со стабильной стенокардией напряжения или вариантной стенокардией широкое применение находят пероральные формы короткодействующих НГ или ИСДН (например, ИСДН сублингвально, 2,5–5 мг) или их аэрозольные формы. ИСМН в купировании приступов стенокардии не используется.

**С целью превентивирования приступов стенокардии** среди нитратов в современной клинической практике главным образом применяются ретардные формы ИСДН и ИСМН. Препараты НГ пролонгированного действия в настоящее время используются редко (в связи с высоким риском развития толерантности и меньшей эффективностью в сравнении с другими формами нитратов). Существенно сократилась в течение последних лет также область применения с этой целью неретардных форм ИСДН. Это обусловлено относительно короткой продолжительностью их действия, необходимостью достаточно большой кратности приема для обеспечения приемлемой продолжительности эффекта (обычно не менее 3 р/сут), и, как следствие, высокой частотой развития толерантности.

**Каково место нитратов в лечении НС/ИМ ST «-»?** Нитраты (сублингвальные, внутривенные, в последующем – пероральные) широко применяются в лечении НС/ИМ ST «-». На начальном этапе появления ангинальных симптомов используется сублингвальный прием НГ в виде таблеток (0,5 мг) или спрея (орошение – 0,4 мг; возможная аль-



тернатива – спрей ИСДН – 1.25 мг). Если ангиальные проявления не устраняются на фоне трех последовательных сублингвальных приемов (по 0.4–0.5 мг НГ с интервалом в 5 минут), то начинают внутривенное введение НГ (возможно – внутривенное введение ИСДН). По мнению экспертов США (АСС/АНА), внутривенное введение нитратов также может использоваться и при отсутствии значимых ангиальных симптомов – у пациентов из группы высокого риска. Нитраты не следует использовать при наличии следующих противопоказаний:

- ✓ гипотензии, которую констатируют при уровне систолического АД < 90 мм рт.ст. либо при снижении систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. в сравнении с исходным 4;
- ✓ брадикардии < 50 в минуту;
- ✓ тахикардии > 100 в минуту;
- ✓ предположения о наличии ИМ правого желудочка (необходима регистрация правых грудных отведений ЭКГ);
- ✓ приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в течение ближайших 24 часов (для силденафила) или даже 48 часов (для тадалафила и варденафила).

**Как используются нитраты у пациентов с ИМ ST «↑»? Использование тромболитических препаратов при ИМ ST «↑» нередко определяет быстрое устранение ангиальных проявлений; в этих случаях использование нитратов может не потребоваться. При наличии ангиальной симптоматика терапии нитратами широко используется у пациентов с ИМ ST «↑». Принципы применения нитратов у этих больных (начальный сублингвальный прием, подходы к постоянной внутривенной инфузии, противопоказания) подобны рассмотренным выше для лиц с ИМ ST «-».**

Эксперты США (АСС/АНА) указывают, что внутривенное инфузионное введение нитратов показано в течение первых 48 ч ИМ ST «↑» для лечения персистирующей ишемии, клинических проявлений сердечной недостаточности (кардиальная астма, отек легких) или АГ, в последующем целесообразен перевод пациента на пероральные формы. Использование нитратов не должно препятствовать применению других лечебных подходов с подтвержденным благоприятным эффектом на выживаемость – ингибиторов АПФ/сартанов и β-АБ.

**Что такое толерантность к нитратам? При постоянном внутривенном введении НГ или ИСДН их вазодилатирующая способность *in vivo* ослабевает спустя 17–24 ч. Подобное ослабление вазодилатирующих эффектов наблюдается также при приеме внутрь различных форм нитратов (НГ, ИСДН, ИСМН) при условии высокой кратности в течение суток и отсутствия нитрато-свободного интервала достаточной продолжительности. Этот феномен был обозначен как толерантность к нитратам (тахифилаксия); **клинически толерантность проявляется ухудшением переносимости нагрузки и повышением частоты приступов стенокардии.** Толерантность к пролонгированным формам нитратов**

обычно развивается в случаях, если разрыв между приемом препаратов составляет до 8–10 часов. В этой связи подобные режимы назначения нитратов (т.е. равномерное 3-кратное или, тем более, 4-кратное применение в течение суток) в настоящее время не используются.

#### **Каковы пути предупреждения развития нитратной толерантности?**

Разработаны оптимальные подходы к применению пролонгированных форм нитратов, позволяющие значительно снизить риск развития толерантности при длительном лечении. В основе этих подходов лежит **включение в суточный режим приема препаратов достаточно продолжительного нитрато-свободного промежутка**. Для невысоких дозировок ИСДН (20–30 мг на прием) может использоваться двукратный «симметричный» прием в течение суток с интервалом 12 часов; при применении более высоких дозировок ИСДН ( $\geq 40$  мг на прием) предпочтителен так называемый «асимметричный» режим приема препарата (с использованием одного 16–18-часового нитрато-свободного промежутка в течение суток). Для ретардных препаратов ИСМН чаще используется однократный прием в течение суток, лишь в случае необходимости контроля резистентного ангинального синдрома препарат может применяться двукратно в течение суток, однако в этом случае для предотвращения толерантности нитрато-свободный промежуток в течение суток должен быть не менее 16–18 часов. В последнее время представлены **данные о наличии у карведилола (Таллитона) способности уменьшать риск развития нитратной толерантности при сочетанном применении с нитратами**.

## Раздел **15**

### **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

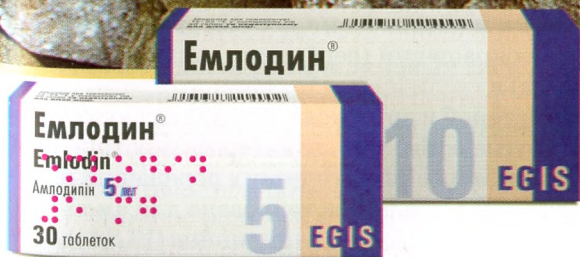
Блокаторы кальциевых каналов (БКК) находят широкое применение в различных разделах кардиологии. Они широко используются у пациентов с ИБС: при стабильной стенокардии (как у лиц, не переносивших ИМ, так и у постинфарктных больных), при вазоспастической (вариантной, Prinzmetal) стенокардии, в части случаев – при ОКС. БКК являются антигипертензивными препаратами «первой линии»; верапамил и дилтиазем используются в качестве антиаритмических препаратов (составляют IV класс антиаритмических средств). Наконец, БКК применяются и за пределами кардиологической практики, например, в ревматологии – при синдроме Рейно; в неврологии – в лечении больных с внутримозговыми кровоизлияниями (нимодипин).

**Как классифицируют БКК?** БКК – гетерогенный класс лекарственных препаратов (табл. 31). Выделяют дигидропиридиновые производные и недигидропиридиновые (сюда относят производные дифенилалкиламина – иначе – класс верапамила; и производные бензотиазепина – иначе – класс дилтиазема). Широко распространено подразде-

# Эмлодин

Амлодипин

*Истинная  
Ценность*



## Один раз в сутки

- Препарат выбора для больных с изолированной систолической АГ
- Уменьшает длительность приступов ишемии в 2 раза

ВАТ фармацевтический завод Эгис  
Будапешт, Венгрия  
Представительство "ЭГИС Нюрт" в Украине: 03680, Киев, ул. Машиностроительная, 44  
Тел./факс: (044) 247-41-01



ление дигидропиридиновых препаратов на три поколения. Выделяют также короткодействующие и длительно-действующие БКК.

**Таблица 31.** Классификация блокаторов кальциевых каналов

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ				
ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ			НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ	
1 поколение	2 поколение	3 поколение	ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛ-АЛКИЛАМИНА	ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗО-ТИАЗЕПИНА
✓ Нифедипин*	✓ Нифедипин-ретард (SR, GITS) ✓ Фелодипин ✓ Нимодипин	✓ Амлодипин (Эмлодин) ✓ Лацидипин ✓ Лерканидипин	✓ Верапамил* ✓ Верапамил-ретард (SR, ER, капсулы)	✓ Дилтиазем* ✓ Дилтиазем-ретард (SR, капсулы)

Примечание: \* – короткодействующие БКК.

**Каков механизм действия БКК?** БКК уменьшают трансмембранный поток кальция внутрь клетки через «медленные кальциевые каналы» (L-тип), что приводит к уменьшению сократимости гладкомышечных клеток сосудов и миокардиоцитов, а также к ряду электрофизиологических кардиальных эффектов (снижению автоматизма синусового узла, замедлению атриовентрикулярной проводимости). Степень выраженности этих эффектов различна для разных БКК, что позволяет говорить об их различной **«тканевой селективности»**. Дигидропиридиновые БКК обладают наиболее выраженными вазодилатирующими эффектами (артериальная вазодилатация); их влияние на миокардиоциты, а также на функцию синусового узла и на атриовентрикулярную проводимость выражены в меньшей степени или вообще не выражены (для 2 и, особенно, 3 поколения). Недигидропиридиновые БКК (верапамил, дилтиазем) имеют умеренно выраженные вазодилатирующие эффекты; в то же время они (дилтиазем – в несколько меньшей степени) отчетливо снижают сократимость миокарда, уменьшают автоматизм синусового узла и замедляют атриовентрикулярную проводимость.

**В чем состоят анти-ишемические эффекты БКК?** Эти эффекты связывают с различными комбинациями **снижения потребления кислорода миокардом** (из-за вазодилатации и уменьшения постнагрузки ЛЖ, уменьшения частоты сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем), снижения сократимости миокарда) и **увеличения коронарного кровотока** (из-за дилатации коронарных артерий и артериол). Кроме этих, определенную роль могут играть и другие эффекты: **антиатеросклеротические** (замедление прогрессирования атеросклеротических поражений и улучшение функции эндотелия сосудов продемонстрировано для амлодипина (исследования PREVENT, NORMALISE) и лацидипина (ELSA)), благоприятные эффекты на расслабление миокарда, а также, возможно, положительное влияние на процессы агрегации тромбоцитов.





Какова сфера применения короткодействующих быстровысвобождающихся дигидропиридиновых препаратов (нифедипина) в современной кардиологии? Ранее (до начала – середины 90-х годов XX века) короткодействующие быстровысвобождающиеся дигидропиридиновые препараты (в особенности, нифедипин) находили самое широкое применение в кардиологии, в частности, использовались для купирования ангиальных приступов при стенокардии, для купирования гипертензивных кризов, а также для планового лечения хронической ИБС и АГ. В последующем после получения данных контролируемых исследований о возможном повышении сердечно-сосудистого риска при применении короткодействующего нифедипина у лиц с ИБС и АГ область его применения резко сократилась. **В настоящее время короткодействующий нифедипин не рекомендуется использовать у лиц как с острыми, так и с хроническими формами ИБС, а также у пациентов с АГ (кроме беременных с наличием АГ)** (официальное информационное письмо Европейского Общества Гипертензии – Agabiti-Rosei, 2006).

**Используются ли БКК у пациентов с ОКС?** Имеются несколько контролируемых рандомизированных исследований, в которых представлены данные об отсутствии повышения сердечно-сосудистого риска и даже о тенденции к улучшению прогноза на фоне использования у пациентов с ОКС верапамила (DAVIT, DAVIT-2) и дилтиазема (DRS, MDRT, DATA). Для дигидропиридиновых БКК такими значимыми свидетельствами «доказательной медицины» по применению при ОКС мы не располагаем. Основываясь на имеющихся данных, **эксперты США считают возможным использование при различных формах ОКС недигидропиридиновых (урежающих ЧСС) БКК – верапамила или дилтиазема у лиц с отсутствием значимой систолической дисфункции ЛЖ и других противопоказаний к применению этих БКК в следующих случаях:**

- ✓ для контроля ангиальных симптомов и урежения ЧСС при наличии противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ;
- ✓ для контроля ангиальных симптомов при их сохранении несмотря на использование  $\beta$ -АБ и нитратов в полном объеме;
- ✓ для контроля ЧСС при фибрилляции предсердий, если  $\beta$ -АБ противопоказаны.

**Категорически противопоказанным является использование короткодействующих дигидропиридиновых БКК.** Что касается более «новых» дигидропиридиновых БКК (например, амлодипина), то они рассматриваются этими экспертами (ACC/ANA) в качестве антиангиальных препаратов 3 ряда, применяемых в случае недостаточного контроля ангиальных проявлений на фоне применения  $\beta$ -АБ и нитратов в полном объеме.

**Какова роль БКК при вазоспастической стенокардии?** БКК (и нитраты) – средства выбора в лечении пациентов с вазоспастической стенокардией. Данные о более высокой эффективности какого-либо

из БКК в сравнении с другими БКК при этой форме ИБС не представлены. Эксперты США указывают, что для адекватного контроля проявлений вазоспастической стенокардии обычно требуются **достаточно высокие дозы БКК** (240–480 мг/сут верапамила или 120–360 мг/сут дилтиазема или 10 мг/сут амлодипина). При недостаточной эффективности БКК **комбинируют с нитратами** (планово – нитраты пролонгированного действия, в случае необходимости – дополнительно короткодействующие нитраты). Если и этого недостаточно, то считается возможным использовать **комбинацию двух БКК из разных классов** (например, амлодипин + нитраты + верапамил или амлодипин + нитраты + дилтиазем).

**Каково место БКК в лечении пациентов с хроническими формами ИБС?** БКК (кроме короткодействующих быстровысвобождающихся дигидропиридиновых производных) широко применяются в лечении больных со стабильной стенокардией. Преимущественные сферы их использования – **пациенты, у которых применение  $\beta$ -АБ не обеспечивает достаточной степени антиангинального эффекта; пациенты с противопоказаниями к применению  $\beta$ -АБ или с развитием побочных эффектов на  $\beta$ -АБ.** Могут использоваться **различные варианты БКК.** Представительными данными «доказательной медицины» располагает у пациентов с хроническими формами ИБС **амлодипин.** Для него у таких больных в исследованиях PREVENT и NORMALISE показаны отчетливые антиатеросклеротические эффекты, а в недавно завершившемся крупном исследовании CAMELOT – существенные положительные эффекты на прогноз. По мнению авторов исследования CAMELOT, его результаты могут явиться основой для изменения акцента существующих рекомендаций в отношении применения амлодипина при хронической ИБС: с возможным включением его в число обязательных к применению у этих пациентов – даже при отсутствии стенокардии – с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

**Как используется амлодипин в кардиологии сегодня?** В таблицах 32 и 33 представлены позиции этого препарата в современной кардиологической практике. **При ИБС амлодипин находит применение у больных со стабильной и вариантной стенокардией (включая постинфарктных пациентов, лиц с ХСН, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек).** У больных с ИБС препарат оказывает отчетливое коронародилатирующее действие (что увеличивает доставку крови к миокарду); уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает постнагрузку ЛЖ (что уменьшает потребление кислорода миокардом). Кроме того, амлодипин обладает самостоятельным отчетливым антиатеросклеротическим действием (что убедительно продемонстрировано в исследовании PREVENT, 2000). Клинические эффекты амлодипина при ИБС включают уменьшение количества, интенсивности и продолжительности ангинальных эпизодов и эпизодов безболевого ишемии миокарда (при этом антиангинальное дей-



ствие более выражено по сравнению с рядом других блокаторов кальциевых каналов (исследование CAPE-II, 2002)). Препарат также вызывает снижение риска развития коронарных осложнений у больных с ИБС (PREVENT).

**Амлодипин** используется в лечении АГ и стабильной ИБС у лиц с наличием клинических проявлений ХСН (различной выраженности), а также у больных с бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. Благоприятные его эффекты у таких больных, наряду с перечисленными выше антигипертензивными и противо-ишемическими, включают:

- ✓ регрессию гипертрофии ЛЖ;
- ✓ снижение жесткости миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ (исследование ELVERA, 2001);
- ✓ увеличение фракции изгнания ЛЖ и сердечного выброса (по некоторым данным, на 30%, преимущественно за счет снижения постнагрузки);
- ✓ умеренное уменьшение активности симпатической системы.

**Таблица 32.** *Некоторые фармакологические и клинические характеристики амлодипина*

Характеристика	Клинические преимущества
III поколение дигидропиридиновых БКК	«Истинно длительно действующий» дигидропиридиновый БКК, отсутствие значимой рефлекторной симпатической активации, не индуцирует развитие тахикардии
Период полувыведения – 35-50 ч – самый длительный среди БКК	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Постепенное и плавное начало действия</li> <li>✓ Длительный и стабильный антигипертензивный и антиангинальный эффект</li> <li>✓ Возможность приема 1 раз в сутки</li> <li>✓ Высокая «приверженность» («compliance») к лечению</li> <li>✓ Даже при случайном пропуске пациентом очередного приема нет риска развития «рикошета» с резким подъемом АД или усилением стенокардии</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Макс. концентрация в плазме – через 6–12 ч после приема</li> <li>✓ Достижение стабильного равновесия концентрации – к 7–8 дню от начала приема</li> </ul>	Отчетливые антигипертензивные и антиангинальные эффекты развиваются уже – через 6 ч после первого приема внутрь (независимо от приема пищи). В течение первых дней лечения они могут день ото дня нарастать, стабилизируются к 7–8 дню

<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Дилатация системного артериального русла (↓ АД, ↓ постнагрузки)</li> <li>✓ Дилатация артерий коронарного бассейна</li> <li>✓ Самостоятельное антиатеросклеротическое действие (PREVENT, NORMALIZE)</li> <li>✓ Улучшение прогноза при хронической ИБС (PREVENT, CAMELOT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Отчетливое антигипертензивное действие</li> <li>✓ Благоприятное влияние на суточный профиль АД</li> <li>✓ Выраженное уменьшение количества, продолжительности и степени выраженности ангинальных эпизодов при стабильной и вариантной стенокардии</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Отсутствие негативного инотропного действия</li> <li>✓ Подтвержденное в РКИ отсутствие неблагоприятных эффектов на с/с прогноз при СН (PRIME)</li> </ul>	Возможность использования (в отличие от других БКК) в лечении АГ и хронических форм ИБС у лиц с сердечной недостаточностью при сниженной систолической функции левого желудочка
↓ риска cerebrovasкулярных катастроф при их первичной профилактике у лиц с АГ (ALLHAT и др.)	Подтвержденный церебропротекторный потенциал
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Выведение – преимущественно почки</li> <li>✓ Дилатация пре-гломерулярных артериол</li> <li>✓ Замедление темпа прогрессирования снижения функции почек (ALLHAT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Возможность использования в лечении АГ (а также для ренопротекции) при хронических заболеваниях почек</li> <li>✓ Несмотря на выведение почками, не кумулирует при снижении их функции, не требуется коррекция дозы при почечной недостаточности (даже выраженной и тяжелой) (ХЗП-III, IV)</li> </ul>
Метаболическая нейтральность	Отсутствие неблагоприятных эффектов на гликемический и липидный спектр
Низкая частота побочн. эф-тов	Отличная переносимость

**Таблица 33.** Область применения амлодипина при АГ

<b>Независимо от возраста и пола</b>
<b>В виде монотерапии или в комбинациях</b>
<b>НЕОСЛОЖНЕННАЯ ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АГ</b>
<b>АГ В ОТДЕЛЬНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Хронические формы ИБС ± АГ (антиангинальные, антиатеросклеротические эффекты, улучшение прогноза)</li> <li>✓ Сахарный диабет, метаболический синдром + АГ (метаболическая нейтральность, органопротекция)</li> <li>✓ АГ у пациентов с хроническими паренхиматозными заболеваниями почек (обычно в составе комбинированной терапии, в добавление к ингибиторам АПФ и/или сартанам)</li> <li>✓ АГ и ИБС у лиц с ХСН</li> <li>✓ АГ у лиц с хроническими обструктивными заболеваниями легких</li> <li>✓ Пожилые пациенты с АГ (изолированная систолическая АГ): один из наиболее удачных антигипертензивных препаратов у пожилых лиц с полиморбидным фоном</li> </ul>


 Раздел **16**
**ИВАБРАДИН**

Как действует ивабрадин? Он является первым и единственным разрешенным к клиническому применению представителем нового класса лекарственных средств, селективным и специфичным **блокатором так называемых f-каналов синусового узла** (эти каналы имеют еще одно обозначение – HCN4-каналы). Селективность действия ивабрадина состоит в том, что он блокирует только f-каналы, не действуя ни на какие другие ионные каналы синусового узла. Специфичность действия препарата состоит в том, что он действует только на синусовый узел, избирательно снижая ЧСС, но **не влияет на сократимость, активность симпатической системы, проводимость, не вызовет вазодилатацию**. Блокирование f-каналов под действием ивабрадина реализуется в **уменьшении частоты синусового ритма**. При несинусовом ритме влияние на f-каналы не приводит к изменениям частоты ритма.

Ивабрадин хорошо переносится и при адекватном назначении редко вызывает значимую (<40 в минуту) брадикардию. С учетом того, что ивабрадин, влияя на f-каналы (HCN4-каналы) синусового узла, в части случаев может также слабо взаимодействовать с HCN1 и HCN2 каналами, расположенными в структурах сетчатки, у небольшого числа больных (3–5%) могут отмечаться так называемые **визуальные симптомы**. Они характеризуются появлением светлых пятен в поле зрения умеренной или средней интенсивности (их возникновение провоцирует внезапное изменение освещенности). Этот эффект дозозависим; если возникает, то в первые 2 месяца лечения; по характеру – транзиторен и обычно полностью исчезает без прекращения лечения (лишь в 1% случаев требуется отмена препарата). Для ивабрадина **отсутствуют синдромы отмены, рикошета и толерантности**. Препарат **хорошо комбинируется** практически со всеми используемыми в кардиологической практике лекарственными препаратами, за исключением верапамила и дилтиазема.

**Какова область применения ивабрадина в настоящее время?**
 Данных «доказательной медицины» о применении ивабрадина при ОКС пока нет (хотя в экспериментальных работах на животных определенные позитивные результаты получены). Основную область применения препарата сейчас составляют **больные с хронической ИБС при наличии у них синусового ритма**, где ивабрадин, уменьшая ЧСС, способен оказывать ряд благоприятных патофизиологических эффектов (табл. 34).

**Таблица 34.** *Благоприятные эффекты снижения ЧСС, достигаемого на фоне применения ивабрадина, у больных со стенокардией (адаптировано из Hjaltmarson A., 2007; Fox K. et al, 2007)*

- ✓ ↑ длительности диастолы, ↑ доставки кислорода к миокарду;
- ✓ ↓ потребления миокардом кислорода;
- ✓ улучшение фазового состава диастолы (Heusch G, 2007) – при удлинении диастолы в целом, фаза изоволюмического расслабления удлиняется в меньшей степени, чем другие фазы диастолы; таким образом уменьшается относительное время компрессии малых коронарных артерий \*;
- ✓ ↓ прогрессии и риска разрыва атеросклеротических бляшек;
- ✓ ↓ количества и интенсивности эпизодов стенокардии;
- ✓ ↑ переносимости физической нагрузки.

Примечания: ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; \* – этот эффект присущ ивабрадину, но не β-АБ.

**Основные показания для применения ивабрадина при хронической ИБС с синусовым ритмом** включают (по материалам крупного РКИ BEAUTIFUL, информационное письмо Украинской Ассоциации Кардиологов, 2009):

1. **Антиангинальное лечение** больных со стабильной стенокардией без систолической дисфункции ЛЖ (целевой уровень  $\leq$  ЧСС 60 в мин):
  - ✓ при непереносимости β-АБ (например, у лиц с тяжелым хроническим обструктивным заболеванием легких, выраженными облитерирующими поражениями артерий нижних конечностей, низким уровнем артериального давления);
  - ✓ в комплексе с β-АБ для достижения дополнительного антиангинального эффекта.
2. **Снижение риска коронарных осложнений и потребности в реваскуляризации** больных ИБС с фракцией выброса  $<$  40% и исходной ЧСС  $\geq$  70 в минуту:
  - ✓ независимо от наличия или отсутствия стенокардии;
  - ✓ при сочетании с β-АБ, но возможно также – при их непереносимости.

Важные для установления места ивабрадина в лечении больных с хронической ИБС при наличии стабильной стенокардии данные были получены в 2009 г. в субанализе РКИ BEAUTIFUL. Применение ивабрадина у лиц со стенокардией в целом ассоциировалось с тенденцией к уменьшению частоты «первичной конечной точки» (сердечно-сосудистая смерть+госпитализация по поводу ИМ + госпитализация по поводу сердечной недостаточности – на 24%,  $p=0,05$ ) и с достоверным (на 42%,  $p=0,021$ ) уменьшением частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда. **Для больных со стенокардией, имевших исходную ЧСС  $\geq$  70 ударов в минуту, благоприятное влияние ивабрадина**



на прогноз оказалось еще более отчетливым: также имелась тенденция к снижению частоты «первичной конечной точки» (на 31%,  $p=0,06$ ), отмечалось **выраженное снижение (на 73%,  $p=0,002$ ) частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и достоверное уменьшение (на 59%,  $p=0,04$ ) необходимости в коронарной реваскуляризации.**

Препарат может также использоваться в лечении больных с ХСН при наличии так называемой «**тахизи-зависимой кардиомиопатии**» (в частности, при предположении о наличии тесной связи прогрессирующего дилатации и систолической дисфункции ЛЖ с устойчиво сохраняющейся синусовой тахикардией).

## Раздел **17**

### АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

**Каково в целом место антагонистов альдостерона в кардиологии?** Эту группу представляют неселективный антагонист рецепторов альдостерона **спиронолактон** (наряду с влиянием на рецепторы альдостерона также действует на андрогеновые и прогестагеновые рецепторы) и селективный препарат **эплеренон** (блокирует только рецепторы альдостерона).

Важным для кардиологических пациентов эффектом антагонистов альдостерона является **снижение степени выраженности миокардиального фиброза (что достигается при использовании даже небольших доз: эплеренона 25–50 мг/сут), это способствует уменьшению риска жизнеопасных нарушений ритма сердца, замедляет ремоделирование левого желудочка и обуславливает улучшение сердечно-сосудистого прогноза.** Улучшение прогноза продемонстрировано для эплеренона (**EPHESUS – лица с ОКС и пост-инфарктные больные**, не имеющие значимого снижения функции почек и гиперкалиемии, которые уже получают ингибитор АПФ и имеют сниженную систолическую функцию ЛЖ в сочетании с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, либо сахарный диабет) и для спиронолактона (**RALES – лица с хронической сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов**). Эплеренон в дозах 50–100 мг/сут может использоваться в лечении артериальной гипертензии (в т.ч. резистентной АГ, включая АГ на фоне гиперальдостеронизма). Спиронолактон в дозах 75–150 мг/сут может использоваться в качестве калий-сберегающего диуретика (при хронической сердечной недостаточности, отеком синдроме у лиц с циррозом печени – нередко не самостоятельно, но в комбинации с другими группами диуретических препаратов, например, с петлевыми диуретиками).

Наиболее значимым побочным эффектом обоих препаратов является гиперкалиемия. Для спиронолактона также возможно развитие гинекомастии, импотенции, олигоменореи; этот препарат примерно на 30% увеличивает уровни триглицеридов крови.



# ГЛАВА IV



## ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ ИБС





Раздел **18**

**СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ**

**Определение, классификация.** Стенокардия определяется международными экспертами как **клинический синдром, характеризующийся дискомфортом в грудной клетке, челюсти, плече, спине или предплечье.** Стенокардия часто возникает или усиливается при физическом или эмоциональном напряжении и устраняется приемом нитроглицерина. Обычно стенокардия имеет место у больных ИБС с атеросклеротическими поражениями в бассейне  $\geq 1$  крупной эпикардиальной артерии; однако она также может возникать при наличии структурно неизмененных крупных и средних коронарных артерий у больных с поражениями клапанов сердца, с гипертрофической кардиомиопатией, с артериальными гипертензиями (АГ), со спазмом коронарных артерий.

Широкое распространение получило подразделение боли в грудной клетке на несколько вариантов (табл. 35).

**Таблица 35.** *Варианты боли в грудной клетке (адаптировано из Gibbons R.J. et al. 1999)*

<p><b>Типичная стенокардия (определенная):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Загрудинный дискомфорт, имеющий характерные особенности и продолжительность, который</li> <li>2) провоцируется физическими или эмоциональным напряжением и</li> <li>3) устраняется во время отдыха или на фоне приема нитроглицерина</li> </ol>
<p><b>Нетипичная (атипичная) стенокардия (вероятная):</b> Имеются две из вышеуказанных характеристик</p>
<p><b>«Некардиальная» боль в грудной клетке:</b> Имеется <math>\leq 1</math> из вышеуказанных характеристик</p>

Как видно из таблицы, можно выделить **3 варианта боли в грудной клетке: типичную стенокардию, нетипичную (атипичную) стенокардию и «некардиальную» боль в грудной клетке.** Пациенты с «некардиальной» болью в грудной клетке имеют менее высокую вероятность выявления при коронарной ангиографии значимого стенозирования коронарных артерий (табл. 36).

**Таблица 36.** Вероятность выявления при коронарной ангиографии значимого стенозирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами боли в грудной клетке (%), адаптировано из Gibbons R.J. et al. 1999)

Возраст (годы)	«Некардиальная» боль в грудной клетке		Нетипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30–39	4	2	34	12	76	26
40–49	13	3	51	22	87	55
50–59	20	7	65	31	93	73
60–69	27	14	72	51	94	86

**Классификация стабильной стенокардии** приведена в таблице 37

**Таблица 37.** Функциональные классы стенокардии (классификация Canadian Cardiovascular Society, адаптировано из Campeau L. *Circulation*. 1976. 54. 522-523)

ФК	Характеристика
I	«Обычный уровень физической нагрузки не вызывает приступа стенокардии»: например, она не возникает при ходьбе, подъеме по лестнице. Стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии)
II	«Небольшое ограничение обычной активности». Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице; ходьбе на подъем; ходьбе или подъеме по лестнице после еды; в холодную или ветреную погоду; при эмоциональном напряжении; либо только в первые часы после пробуждения. Стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 2 кварталов (> 500 м) по ровной местности, при подъеме на > 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях
III	«Значительное ограничение обычной физической активности». Стенокардия возникает при ходьбе на 1–2 квартала (< 500 м) по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в нормальном темпе, при обычных условиях
IV	«Неспособность переносить любую физическую нагрузку без дискомфорта. Ангинальные симптомы могут присутствовать в покое»

**Диагностика.** В таблице 38. представлены подходы к диагностике, используемые у больных с предполагаемой стабильной стенокардией.



**Таблица 38.** Рекомендуемые диагностические подходы у пациентов с предполагаемой стабильной стенокардией (адаптировано из ACC/AHA-2005, ESC, 2006)

**Диагностика сопутствующих состояний:**

- ✓ Оценка уровней гемоглобина, глюкозы, креатинина, липидов, включая общий холестерин, триглицериды, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов (класс I, уровни B, C)
- ✓ Оценка маркеров миокардиального повреждения (если предполагается нестабильность или ОКС (класс I, уровень A))
- ✓ Определение функции щитовидной железы (при наличии клинических показаний (I / C))
- ✓ ЭКГ в покое – во время эпизода боли в грудной клетке или вне его (класс I, уровни B, C)
- ✓ Рентгенография органов грудной клетки у лиц с наличием признаков сердечной недостаточности, поражений клапанов, перикарда, расслоения или аневризмы аорты, бронхолегочных заболеваний (класс I, уровни доказательств B и C)

**Выполнение диагностических нагрузочных ЭКГ тестов показано у пациентов:**

- ✓ Имеющих промежуточную вероятность наличия ИБС (с учетом возраста, пола, клинических симптомов) включая лиц с полной блокадой правой ножки пучка Гиса или с депрессией ST < 1 мм в покое (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ С предполагаемой вазоспастической стенокардией (класс IIa, уровень доказательств C)
- ✓ С высокой или низкой вероятностью наличия ИБС (с учетом возраста, пола, клинических симптомов) (класс IIb, уровень доказательств B)
- ✓ Принимающих дигоксин и имеющих на ЭКГ покоя депрессию ST < 1 мм (класс IIb, уровень доказательств B)
- ✓ С ЭКГ-критериями гипертрофии ЛЖ и исходной депрессией ST < 1 мм (класс IIb, уровень доказательств B)

**Не рекомендуются диагностические нагрузочные ЭКГ тесты у лиц (класс III):**

- Имеющих синдром предвозбуждения (WPW)
- Имеющих ритм кардиостимулятора (вентрикулярная стимуляция)
- С депрессией ST ≥ 1 мм
- С полной блокадой левой ножки пучка Гиса

**Эхокардиографическое исследование показано:**

- ✓ У пациентов, имеющих систолический шум при аускультации, если есть предположение о наличии поражений клапанов сердца или гипертрофической КМП (класс I, уровень B)
- ✓ У пациентов с предполагаемым наличием хронической сердечной недостаточности, а также у лиц, ранее перенесших инфаркт миокарда (класс I, уровень B)

- ✓ У пациентов с такими патологическими изменениями на электрокардиограмме, как блокада левой ножки пучка Гиса, патологические Q, признаки гипертрофии левого желудочка (класс I, уровень С)
- ✓ Для оценки распространенности (выраженности) ишемии (нарушений сегментарного движения стенок ЛЖ), если это исследование может быть выполнено во время эпизода боли или в течение 30 минут после его прекращения (класс I, уровень доказательств С)

***Амбулаторное мониторирование ЭКГ показано:***

- ✓ У пациентов, предположительно имеющих нарушения ритма (класс I, уровень доказательств В)
- ✓ У пациентов, предположительно имеющих вазоспастическую стенокардию (класс IIa, уровень доказательств С)

***Коронарная ангиография*** показана (включая лиц с предполагаемой стенокардией, а также пациентов с уже установленным диагнозом ИБС, если они имеют отчетливое изменение клинических проявлений):

***А. С диагностической целью пациентам:***

- ✓ с установленным или предполагаемым диагнозом ИБС, выжившим (реанимированным) после эпизода внезапной сердечной смерти (класс I, уровень доказательств В)
- ✓ у которых после нагрузочных неинвазивных тестов не установлен диагноз ИБС, если польза от уточнения диагноза превышает риск (и стоимость) коронарной ангиографии (класс IIa, уровень доказательств С)
- ✓ которым не могут быть выполнены нагрузочные неинвазивные тесты из-за ожирения, инвалидности, сопутствующих заболеваний (класс IIa, уровень доказательств С)
- ✓ у которых уточнение диагноза необходимо с учетом их профессиональных нагрузок (класс IIa, уровень доказательств С)
- ✓ у которых с учетом начала клинических проявлений стенокардии в молодом возрасте, данных неинвазивных исследований, а также с учетом других клинических особенностей, предполагается наличие неатеросклеротической причины ишемии миокарда (аномалий коронарных артерий, болезни Кавасаки, первичного расслоения коронарных артерий, радиационной васкулопатии) (класс IIa, уровень доказательств С)
- ✓ с предполагаемым наличием спазма коронарных артерий при необходимости проведения провокационных проб (класс IIa, уровень доказательств С)
- ✓ с высокой вероятностью наличия поражения общего ствола левой коронарной артерии или трехсосудистого коронарного поражения (класс IIa, уровень доказательств С)

***Б. С целью оценки степени риска пациентам:***

- ✓ с наличием стенокардии III–IV функциональных классов, сохраняющейся несмотря на проведение медикаментозной терапии (класс I, уровень доказательств В)



- ✓ с ИБС, имеющим высокий риск выполнения неинвазивных нагрузочных тестов, не зависимо от тяжести стенокардии (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ выжившим (реанимированным) после эпизода внезапной сердечной смерти или имеющим жизнеопасные желудочковые нарушения ритма (класс I, уровень B)
- ✓ со стенокардией и клиническими проявлениями сердечной недостаточности (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ со сниженной (класс IIa) или сохранной (класс IIb) систолической функцией левого желудочка, стенокардией I–II функциональных классов при наличии данных об умеренной степени риска по данным неинвазивных нагрузочных тестов (уровень C)

*Не рекомендуется проведение коронарной ангиографии (класс III) у лиц:*

- ✓ Со значительным коморбидным фоном, у которых риск исследования может быть больше его возможной пользы
- ✓ С выраженным желанием уточнить диагноз при низкой вероятности наличия ИБС
- ✓ Со стенокардией I–II ФК, контролируемой медикаментозной терапией, при отсутствии проявлений ишемии по данным неинвазивных нагрузочных тестов
- ✓ Предпочитающих не выполнять реваскуляризацию

**Лечебные подходы у пациентов со стабильной стенокардией включают:**

- ✓ терапию, направленную на улучшение прогноза, уменьшение симптомов и/или уменьшение ишемизации (табл. 39 и 40);
- ✓ реваскуляризационные подходы (табл. 42);
- ✓ подходы к коррекции факторов сердечно-сосудистого риска (весь раздел 2, также табл. 41).

**Таблица 39. Рекомендации по медикаментозной терапии для пациентов со стенокардией (с целью улучшения прогноза) (адаптировано из ACC/AHA-2005; ESC - 2006)**

- ✓ Аспирин \* – всем больным с ИБС – при отсутствии противопоказаний (включающих активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергию к аспирину, данные о непереносимости аспирина ранее) (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ Статин – всем больным с ИБС (класс I, уровень доказательств A). Высокие дозы статина предпочтительны для лиц с высоким риском (риск сердечно-сосудистой смерти >2% в год) (класс IIa, уровень доказательств B)
- ✓ Ингибиторы АПФ \*\* – всем больным с ИБС (при отсутствии противопоказаний) (классы I или IIa, уровни доказательств A, B),

особенно – лицам с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, постинфарктным больным.

- ✓ β-адреноблокаторы у больных, перенесших инфаркт миокарда или имеющих хроническую сердечную недостаточность – при отсутствии противопоказаний (ESC – 2006: класс I, уровень доказательств А). Эксперты ACC/АНА, 2005 отмечают, что β-адреноблокаторы показаны как у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, так и у тех, которые ранее не переносили инфаркт миокарда (класс I, уровни доказательств А и В)
- ✓ Клопидогрель – как альтернатива аспирину (при непереносимости аспирина) (класс IIa, уровень доказательств В)
- ✓ Фибрат у больных с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и высоким уровнем триглицеридов – при наличии у этих больных сахарного диабета или метаболического синдрома (класс IIb уровень доказательств В), возможно как добавление к терапии статинами (класс IIb уровень доказательств С)
- ✓ Ивабрадин \*\*\*
- ✓ ω3-полиненасыщенные жирные кислоты \*\*\*\*
- ✓ антагонист альдостерона (эплеренон) \*\*\*\*

Примечания: \* – в соответствии с мнением экспертов ACC/АНА, 2008, кишечнорастворимые и антацидсодержащие лекарственные формы аспирина не снижают риск желудочно-кишечной кровоточивости, но реже вызывают диспептические явления при длительном применении; \*\* – при непереносимости ИАПФ их следует заменить на сартаны (при ИБС из сартанов предпочтительны валсартан и телмисартан); \*\*\* – ивабрадин (изолированно или в сочетании с β-АБ) может применяться для улучшения прогноза у лиц со стабильной стенокардией; \*\*\*\* – ω3-полиненасыщенные жирные кислоты в виде их этиловых эфиров в дозе 1 г/сут (1 капс/сут) могут быть дополнением к лечению, направленному на улучшение прогноза при ИБС независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности; \*\*\*\* – эплеренон может применяться для улучшения прогноза у пост-инфарктных больных.

**Таблица 40.** *Рекомендации по медикаментозной терапии для пациентов со стенокардией (направленной на уменьшение симптомов и/или уменьшение ишемизации) (адаптировано из ACC/АНА-2005; ESC - 2006)*

- ✓ Короткодействующий нитроглицерин для купирования остро возникших симптомов (при подробном разъяснении больному порядка его использования) (класс I, уровень доказательств В)
- ✓ β-адреноблокаторы с титрованием до целевой дозы \* (класс I, уровень доказательств А). Предпочтительно обеспечить их действие на протяжении всех 24 часов (класс I, уровень доказательств А).
- ✓ При непереносимости или недостаточности эффекта монотерапии β-АБ – сменить ее на монотерапию блокаторами кальциевых каналов \*\* (класс I, уровень доказательств А), длительно действующими нитратами (класс I, уровень доказательств С) или никорандилом \*\*\* (класс I, уровень доказательств С)



- ✓ При недостаточности эффекта монотерапии  $\beta$ -АБ – добавить к ним блокаторы кальциевых каналов \*\* (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ При непереносимости  $\beta$ -АБ – **добавить блокатор f-каналов** – ивабрадин (класс IIa, уровень доказательств B) \*\*\*\*
- ✓ При отсутствии эффекта от монотерапии блокаторами кальциевых каналов \*\* или комбинированной терапии (блокаторами кальциевых каналов \*\* и  $\beta$ -АБ) следует заменить блокаторы кальциевых каналов на длительно действующие нитраты или никорандил \*\*\*. Принять меры к недопущению нитратной толерантности (класс IIa, уровень доказательств C). В части случаев может быть использован молсидомин.
- ✓ В качестве дополнительной терапии могут быть использованы метаболические препараты (**триметазидин** или ранолазин \*\*\* или пергексиллин \*\*\*). Они также могут быть применены в качестве замены иных антиангинальных средств при их непереносимости (класс IIb уровень доказательств C)

### *Лечение пациентов с «синдромом X»*

*(микрососудистое поражение коронарных артерий, без значимого стенозирования крупных коронарных артерий):*

- ✓ Нитраты,  $\beta$ -АБ и блокаторы кальциевых каналов изолированно или в комбинациях (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Статины у лиц с гиперлипидемией (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Ингибиторы АПФ у лиц с артериальной гипертензией (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Пробовать иные антиангинальные подходы, включая никорандил \*\*\* и триметазидин (класс IIa, уровень доказательств C)
- ✓ Если несмотря на принятие мер класса I ангинальные боли продолжают, пробовать амиофиллин (класс IIb уровень доказательств C) или имипрамин (класс IIb уровень доказательств C)

### *Лечение пациентов с вазоспастической стенокардией:*

- ✓ Больным с неизменной коронарной анатомией или с необструктивными изменениями при коронарной ангиографии – лечение блокаторами кальциевых каналов и, при необходимости, нитратами (класс I, уровень доказательств B)

Примечания: \* – доза определяется уровнем «целевой частоты сердечных сокращений», которая, по мнению экспертов АСС/АНА, при ИБС составляет (при отсутствии противопоказаний) около 60 в минуту или даже несколько менее; \*\* – короткодействующих дигидропиридиновых БКК следует избегать; \*\*\* – на момент выхода настоящего издания в Украине отсутствует; \*\*\*\* – сейчас ивабрадин может широко использоваться для уменьшения стенокардии и улучшения прогноза не только при непереносимости  $\beta$ -АБ, но, как правило, в добавление к ним.

**Таблица 41.** Рекомендации по коррекции факторов риска ИБС (адаптировано из ACC/AHA-2005; ESC - 2006). Подробнее – см раздел 2

- ✓ Лечение артериальной гипертензии в соответствии с существующими рекомендациями (класс I, уровень доказательств А)
- ✓ Прекращение курения (класс I, уровень доказательств В)
- ✓ Лечение сахарного диабета (класс I, уровень доказательств С)
- ✓ Оптимальные физические нагрузки (класс I, уровень доказательств В)
- ✓ Снижение массы тела у тучных пациентов, имеющих артериальную гипертензию, гиперлипидемию или сахарный диабет (класс I, уровень доказательств С), а также у тучных пациентов, не имеющих этих состояний (класс Ib, уровень доказательств С)

*Не рекомендуется (класс III):*

- ✓ Чеснок
- ✓ Гормоно-замещающая терапия у женщин в постменопаузе

## Раздел 19

### РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

В настоящем разделе мы представляем позиции реваскуляризационных подходов – чрескожного коронарного вмешательства (ЧККВ) со стентированием и аортокоронарного шунтирования (АКШ) – у больных с хронической ИБС, кратко обсуждаем проблемы выбора стентов и стент-тромбоза. В таблице 42 представлены современные показания для выполнения реваскуляризации с использованием ЧТКА и АКШ у пациентов со стабильной стенокардией.

**Таблица 42.** Показания для выполнения реваскуляризации с использованием ЧТКА и АКШ у пациентов со стабильной стенокардией (адаптировано из ESC, 2006)

Показание	Для улучшения прогноза	Для уменьшения симптомов
<b>ЧККВ – с учетом того, что анатомия КА допускает проведение ЧККВ, с учетом оценки риска, после обсуждения с больным:</b>		
Стенокардия I–IV ФК, сохраняющаяся несмотря на медикаментозную терапию, при однососудистом поражении КА	–	I / А
Стенокардия I–IV ФК, сохраняющаяся несмотря на медикаментозную терапию, при мультисосудистом поражении КА у лиц без сахарного диабета	–	I / А





Стабильная стенокардия с минимальными симптомами (I ФК) на фоне медикаментозного лечения при одно-, двух- или трехсосудистом поражении КА, при объективных данных о наличии распространенных зон ишемии *	Пб / С	–
<b>АКШ – с учетом того, что анатомия КА допускает проведение АКШ, с учетом оценки риска, после обсуждения с больным:</b>		
Стенокардия у лиц с поражением общего ствола ЛКА	I / А	I / А
Стенокардия у лиц с 3-сосудистым поражением КА при объективных данных о наличии распространенных зон ишемии *	I / А	I / А
Стенокардия у лиц с 2- или 3-сосудистым поражением КА, включающим тяжелое поражение проксимального отдела ЛКА	I / А	I / А
Стенокардия I–IV ФК с мультисосудистым поражением КА у лиц с сахарным диабетом	IIa / B	I / B
Стенокардия I–IV ФК с мультисосудистым поражением КА у лиц без сахарного диабета	–	I / А
Стенокардия I–IV ФК, сохраняющаяся несмотря на медикаментозную терапию, при однососудистом поражении КА, включающем тяжелое поражение проксимального отдела ЛКА	–	I / B
Стенокардия I–IV ФК, сохраняющаяся несмотря на медикаментозную терапию, при однососудистом поражении КА, не включающем тяжелое поражение проксимального отдела ЛКА	–	Пб / B
Стабильная стенокардия с минимальными симптомами (I ФК) на фоне медикаментозного лечения при одно-, двух- или трехсосудистом поражении КА, при объективных данных о наличии распространенных зон ишемии *	Пб / С	–

Примечания: АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧККВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия \* – например, по данным радионуклидного сканирования.

Считаем необходимым кратко прокомментировать таблицу 42. Как видно из этой таблицы, у больных с хронической ИБС, имеющих стабильную стенокардию, основной целью выполнения ЧККВ со стентированием в большинстве случаев, по мнению международных экспертов, является уменьшение ангинальных симптомов. Как полагают

многие, значимого улучшения прогноза (в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией, включающей целенаправленную органо-протекцию) при выполнении ЧККВ у лиц с хронической ИБС не происходит. Хорошими иллюстрациями этого взгляда могут быть результаты недавних исследований COURAGE и BARI 2D, о которых полагаем важным упомянуть подробнее.

**Исследование COURAGE (2007г.)** включало 2287 больных, имевших показания для проведения ЧККВ и подходящую для этого анатомию КА, с наличием  $\geq 70\%$  стеноза не менее чем в 1 КА и объективными данными о наличии ишемии миокарда. Больные были рандомизированы (распределены случайным образом) в две группы. 1 группа (1138 больных) получала лишь оптимальную медикаментозную терапию и настойчивую рекомендацию по изменениям образа жизни (Препараты – аспирин, клопидогрель, статин  $\pm$  ниацин ER, ингибитор АПФ/сартан,  $\beta$ -АБ, амлодинин, нитрат – предоставлялись бесплатно, каждый больной в среднем получал около 5 препаратов. Для повышения приверженности пациентов еженедельно посещали специально обученные медсестры). 2 группа (1149 больных) получала все, что перечислено для 1 группы, а также ЧККВ. 2- или 3-сосудистое поражение КА было у 70% больных в каждой из групп, значимый проксимальный стеноз ЛКА – у 37% в 1 группе и у 31% – во 2 группе. Продолжительность наблюдения за больными составила 4,6 года.

Результат: во 2 группе (оптимальная медикаментозная терапия и ЧККВ) по сравнению с 1 группой (только оптимальная медикаментозная терапия) не было отмечено снижения риска смерти, инфаркта миокарда, других сердечно-сосудистых осложнений. В то же время, во 2 группе в начале наблюдения (первые 3 года) достоверно лучше был контроль стенокардии (уменьшение доли больных со стенокардией с 88% до 28%, против уменьшения с 87% до 33% в 1 группе,  $p=0,02$ ), но эти различия между группами нивелировались к завершению периода наблюдения (26% против 28%,  $p>0,05$ ).

Интерпретация авторов исследования состоит в следующем: **«ЧККВ может быть безопасно отсрочена у больных со стабильной стенокардией даже при наличии значимого мультисосудистого поражения КА и индуцируемой ишемии, но только в случае возможности осуществления интенсивной многоцелевой медикаментозной терапии»**. Комментируя результаты COURAGE, кардиологи-интервенционисты (например, Skelding KA, Weiner BH, 2009, а также другие) подчеркивают, однако, что в реальной лечебной практике часто невозможно добиться столь тщательного соблюдения изменений образа жизни и медикаментозной кардиопротекции (с чем сложно не согласиться); подчеркивается, что ЧККВ в полной мере сохраняет свои позиции как метод, позволяющий уменьшать симптомы стенокардии и улучшать переносимость физических нагрузок, что особенно важно для активных больных.



**Исследование BARI 2D (2009)** имело похожий протокол, но проводилось в группе более сложных больных – с сахарным диабетом 2 типа. В исследование вошли 2368 больных с показаниями к проведению реваскуляризации (но без тяжелых 3-сосудистых поражений КА и без поражения общего ствола ЛКА). Среди этих больных были 1605 больных (1 группа), имевших коронарную анатомию, дающую возможность проведения ЧККВ, и 763 больных (2 группа), коронарная анатомия которых давала возможность выполнения АКШ. В каждой из этих групп больные были рандомизированы на проведение либо лишь оптимальной медикаментозной терапии (подобной той, что проводилась в COURAGE) – подгруппы 1а и 2а, либо оптимальной медикаментозной терапии в сочетании с соответствующим реваскуляризационным подходом – ЧККВ – подгруппа 1b или АКШ – подгруппа 2b.

Спустя 5 лет наблюдения в группах, получавших лечение с использованием реваскуляризационных подходов (1b и 2b) по сравнению с группами, где эти подходы не использовались (соответственно, 1а и 2а) не было различий в общей смертности. Частота сердечно-сосудистых осложнений не различалась между группами 1а и 1b (без ЧККВ и с ЧККВ), но была ниже в группе 2b (с АКШ) по сравнению с группой 2а (без АКШ). Данные BARI 2D его авторы и комментаторы интерпретируют подобно тому, как это сделано для исследования COURAGE: **«многие больные с СД 2 типа при стабильном течении хронической ИБС после исключения наличия тяжелых 3-сосудистых поражений КА и поражения общего ствола ЛКА в качестве начальной стратегии могут требовать лишь оптимальной медикаментозной терапии с изменениями образа жизни. В случаях более значимого поражения КА, показано выполнение реваскуляризации; во многих случаях предпочтительно проведение АКШ, но также возможны и ЧККВ, и гибридные вмешательства (АКШ + ЧККВ)».**

**Чем отличаются непокрытые и покрытые стенты?** Напомним читателю, что чрескожное коронарное вмешательство (ЧККВ) выполняется с помощью введенного в коронарный сосуд (например, через бедренную артерию) катетера, с помощью которого к месту сужения сосуда доставляются баллон и стент. В области сужения баллон расправляют и механически устраняют сужение (это обозначается термином «ангиопластика»). Если ограничиться таким баллонированием, то в этой области вследствие эластических свойств структур стенки с высокой вероятностью вскоре вновь разовьется сужение сосуда (применяется термин «ре-стеноз»). Для противодействия этому процессу и используются стенты (они представляют собой протезы достаточно сложной и разнообразной конструкции), которые вводят в сосуд вместе с баллоном в нерасправленном состоянии. При баллонировании стент расправляется, после чего остается в месте исходного сужения, достаточно существенно уменьшая риск ре-стеноза.

Структуры стенки сосуда, соприкасаясь со стентом в месте его расположения, взаимодействуют с ним, характер этого взаимодействия

зависит от того, какой именно стент используется. При применении так называемых непокрытых стентов (bare-metal stent) материал стента быстрее покрывается эндотелием. Это рассматривается как важная положительная характеристика, поскольку устраняются участки травматизации эндотелия и, тем самым, уменьшается риск внутривенного тромбозирования. Имеется и значимый недостаток: в части случаев процесс эндотелизации не завершается покрытием эндотелием материала стента; развивается чрезмерная пролиферация эндотелия, что вновь приводит к развитию рестеноза. Частота развития рестенозов при использовании непокрытых стентов примерно в 2–3 раза ниже, чем при простом баллонировании, но все же считается слишком высокой.

Для преодоления этой проблемы стенты покрывают длительно высвобождающимися веществами с анти-пролиферативным действием. Постепенно высвобождаясь, эти вещества (например, сиролимус, паклитаксел, рапамицин и др) уменьшают пролиферацию эндотелия и значительно снижают риск рестеноза. Однако такие покрытые стенты (drug-eluting stent) также не свободны от недостатка: препятствуя пролиферации эндотелия, они могут замедлять покрытие эндотелием структур стента. Это на длительный период сохраняет контакт травмируемых стентом участков сосудистой стенки с кровью, что увеличивает риск тромбоза стента. В таблице 43 представлены данные одного из регистров Германии о частоте рестенозов и стент-тромбозов при использовании различных методов ЧКВ.

**Таблица 43.** Частота рестенозов и стент-тромбозов при использовании различных методов ЧКВ (адаптировано из Stahl BE et al, 2009)

	Рестенозы в течение 12 мес	Стент-тромбозы
Только ангиопластика	~ 40%	–
Непокрытый стент	~ 20%	~ 1% (почти все – в первые 30 дней)
Покрытый стент	< 10% (рапамицин, паклитаксел)	Поздний стент-тромбоз в течение 7–18 мес: ~ 2-3%

Что представляет собой стент-тромбоз, каковы пути его предупреждения? Этим понятием обозначают тромбозирование, развивающееся на структурах имплантированного в сосуд (в обсуждаемом нами случае – коронарный) стента. Стент-тромбоз может развиваться при использовании как непокрытого, так и покрытого стента, однако показано, что для покрытых стентов частота стент-тромбозов выше. Полагают, что высвобождающиеся из покрытого стента анти-пролиферативные препараты увеличивают риск стент-тромбоза вследствие ряда меха-



низмов: снижения темпов ре-эндотелизации, уменьшения миграции эндотелиальных клеток, угнетения функции эндотелиальных клеток-предшественников, увеличения высвобождения из структур стенки сосудов прокоагулянтного «тканевого фактора».

Особенно высок риск стент-тромбоза при использовании покрытых стентов у лиц с острым коронарным синдромом (видимо, из-за того, что при этом особенно высок риск интраваскулярной коагуляции), в связи с этим в последнее время при первичном ЧКВ у больных с ОКС многие специалисты предпочитают применять непокрытые стенты (Finn A et al, 2009).

При хронической ИБС риск стент-тромбоза также несколько выше при применении покрытых стентов в сравнении с непокрытыми (особенно в сроки более полугода после имплантации стента, что иногда обозначают термином «поздний стент-тромбоз»). Данные крупных международных регистров о частоте стент-тромбоза при хронической ИБС весьма разноречивы; авторы сочли возможным привести несколько подобных сообщений. В регистре BASKET, 2009 в сроки 7–18 месяцев после установления стентов проводятся следующие данные об осложнениях: стент-тромбоз для непокрытых стентов – 1,3%, для покрытых – 2,6%; смерть/инфаркт миокарда – для непокрытых стентов – 1,3%, для покрытых – 4,9%. Привлекают внимание данные крупного (73.798 стентов) шведского регистра (Bo Lagerquist et al, 2009). За 2 года наблюдения отмечено 882 случая стент-тромбоза (несмотря на длительное применение «двойной антитромбоцитарной терапии» клопидогрелем и аспирином); установлена его связь с наличием сахарного диабета, курением, малым диаметром стента, позицией стента в области рестеноза. В сроки до 6 мес частота стент-тромбоза была выше (на 21%) при использовании непокрытых стентов, в последующем – в 2 раза выше при применении покрытых стентов. В одном из Регистров США (2009, 262.700 больных в возрасте > 65 лет, наблюдение до 30 мес), напротив, представлены данные о более низкой частоте сердечно-сосудистых осложнений при использовании покрытых стентов в сравнении с непокрытыми (на 25% ниже общая смертность, на 24% ниже частота инфарктов миокарда).

При обсуждении факторов риска стент-тромбоза приведем данные известных специалистов в области проблем тромбозирования и антитромботической терапии Montalescot G et al, 2009 из работы с обобщающим названием «Stent Thrombosis: who's guilty?» («Стент-тромбоз: кто виноват?») – табл. 44. Важнейшая роль в снижении риска стент-тромбоза (особенно при имплантированном покрытом стенте) отводится проведению адекватной по продолжительности «двойной антитромбоцитарной терапии», которая включает аспирин и клопидогрель (более подробно этот материал изложен в разделе, посвященном клопидогрелю).

**Таблица 44.** Факторы риска стент-тромбоза (адаптировано из Montalescot G et al, 2009)

<p><b>Связанные с пациентом:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Наличие сахарного диабета, курения, хронической сердечной недостаточности, хронического заболевания почек, онкологических заболеваний</li> <li>✓ Стентирование коронарных артерий с малым диаметром, стентирование длинных участков поражений, стентирование бифуркаций, стентирование изъязвленных бляшек</li> <li>✓ Один из наиболее мощных факторов риска – преждевременное прекращение приема клопидогреля</li> </ul>
<p><b>Связанные с генетикой пациента:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Наличие у больного гена CYP 2C19*2 увеличивает риск стент-тромбоза примерно в 3 раза. (Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> (клопидогрель) метаболизируются в печени при участии фермента CYP 2C19. Если присутствует его изоформа CYP 2C19*2 – ниже эффективность антитромбоцитарного действия клопидогреля)</li> </ul>
<p><b>Связанные с антитромбоцитарным препаратом:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Показано, что новые ингибиторы P2Y<sub>12</sub> (празугрель) показывают меньшую вариабельность антитромбоцитарного действия. Возможно, что их применение будет ассоциировано с более низким риском стент-тромбоза</li> </ul>
<p><b>Связанные со стентом:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Покрытые стенты показывают более высокую частоту «позднего стент-тромбоза»</li> <li>✓ Новые улучшенные покрытые стенты демонстрируют более высокую безопасность в этом отношении (на «двойной антитромбоцитарной терапии»)</li> <li>✓ Пока неоднозначны данные о возможностях применения биodeградируемых полимерных стентов, стентов, покрытых диметилсульфоксидом, сердечными гликозидами (?), моноклональными антителами против эндотелиальных клеток-предшественников (ускоряют реэндотелизацию - ?)</li> </ul>
<p><b>Связанные с врачом:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Техническое совершенство манипуляции</li> <li>✓ Способность убедить больного в необходимости длительного применения «двойной антитромбоцитарной терапии»</li> </ul>

Какой метод реваскуляризации предпочтителен у больных с хронической ИБС, имеющих значимые стенозирующие поражения общего ствола левой коронарной артерии или значимые стенозирующие 3-сосудистые поражения (аортокоронарное шунтирование или ЧКВ со стентированием)? В существующих Рекомендациях для таких больных в качестве стандартного метода реваскуляризации рассматривается аортокоронарное шунтирование. В то же время, в части



случаев при поражениях общего ствола левой коронарной артерии, с учетом данных исследования SYNTAX (2008-2009), считают возможным (например, White A, Makkar R, 2008) и выполнение ЧККВ со стентированием (только при менее тяжелых вариантах поражения, т.е. при низком уровне индекса SYNTAX). В обновленных Рекомендациях экспертов США (2009) по выбору подходов к коронарной реваскуляризации (табл. 45) предпочтение при подобного рода поражениях отдается шунтированию.

**Таблица 45.** Выбор подходов к коронарной реваскуляризации (адаптировано из АНА, 2009)

Особенности поражения коронарных артерий	АКШ			ЧККВ		
	Без СД	С наличием СД	ФИ <45%	Без СД	С наличием СД	ФИ <45%
2-сосудистое поражение + поражение проксимального отдела ЛПНКА	A	A	A	A	A	A
3-сосудистое поражение	A	A	A	U	U	U
Изолированный стеноз общего ствола ЛКА	A	A	A	I	I	I
Стеноз общего ствола ЛКА + дополнительные поражения	A	A	A	I	I	I

Примечания: СД – сахарный диабет; ФИ – фракция изгнания левого желудочка; ЛПНКА – левая передняя нисходящая коронарная артерия; ЛКА – левая коронарная артерия; А – appropriate (подходящий выбор); U – uncertain (неопределенная позиция); I – inappropriate (неподходящий выбор).

## Раздел 20

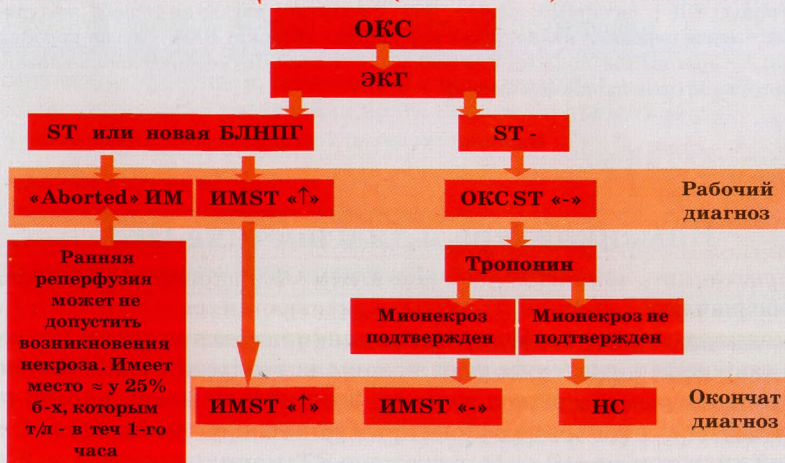
### Номенклатура и диагностика ОКС

**Определение, номенклатура.** Понятием ОКС эксперты ACC/АНА и ESC обозначают «группу состояний, развивающихся при острой ишемии миокарда» (рис. 4 и 5.). ОКС обычно (но не всегда) причинно связан с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, часто обусловлен процессом разрушения атеросклеротической бляшки с последующим каскадом патологических процессов, уменьшающих коронарный кровоток.



**Рис. 4.** Номенклатура ОКС. Пациенты с ОКС могут иметь элевацию сегмента ST на ЭКГ, либо не иметь ее. Большинство больных с ОКС с элевацией сегмента ST в последующем имеют ИМ с зубцом Q (широкая стрелка), меньшая часть может иметь ИМ без зубца Q (узкая стрелка). Лица с ОКС без элевации ST могут иметь либо нестабильную стенокардию, либо ИМ без зубца Q (широкие стрелки), лишь небольшая часть из них имеет ИМ с зубцом Q (узкая стрелка) (адаптировано из ACC/AHA, 2007)

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ОКС (из White HD, Chew DP Lancet 2008)



**Рис. 5**





На рисунке 5 представлены варианты «рабочих» и «окончательных» диагнозов при ОКС. Как видно из рисунка, варианты «рабочего» диагноза при ОКС могут быть представлены как ОКС без элевации сегмента ST (ОКС ST «-») и инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST (ИМ ST «↑»); окончательный диагноз представлен тремя вариантами: нестабильной стенокардией (НС), ИМ ST «-» и ИМ ST «↑». Обращает на себя внимание термин «aborted» – «прерванный» ИМ. Этот термин подразумевает возможность недопущения возникновения некроза миокарда при очень раннем и эффективном проведении реперфузии. Например, такой вариант может наблюдаться примерно у 25% больных, у которых в ситуации ОКС с элевацией сегмента ST тромболизис проводится в сроки до 1 часа от начала клинических проявлений.

Экспертами ESC в 2007 г. выделено несколько типов ИМ, которые представлены в таблице 46.

**Таблица 46.** Типы ИМ (адаптировано из Thygesen K et al, 2007)

Спонтанный ИМ, связанный с ишемией, возникшей как первичная коронарная проблема при разрыве, эрозии или расслоении бляшки
ИМ, вторичный к ишемии, связанной с нарушением баланса между доставкой и потребностью в кислороде, например при: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Спазме коронарных артерий</li> <li>✓ Эмболии в коронарной артерии (при тромбах, вегетациях, миксомах)</li> <li>✓ Анемии</li> <li>✓ Аритмии</li> <li>✓ Гипер- или гипотензии</li> </ul>
Внезапная сердечная смерть часто с клиническими симптомами ишемии миокарда возможно в сочетании с новыми изменениями ST-T или новой блокадой левой ножки пучка Гиса (до взятия анализа крови на тропонин или до повышения уровня тропонина в крови)
ИМ при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧККВ)
ИМ при тромбозе стента
ИМ при аортокоронарном шунтировании

**Диагностика.** В таблицах 47 и 48 представлены подходы к оценке жалоб и анамнеза, а также рекомендации по выполнению ЭКГ, эхокардиографии и оценке биохимических кардиальных маркеров у лиц с ОКС.

Выделение различных вариантов ОКС в клинике базируется на характеристиках ЭКГ и уровнях биохимических маркеров некроза миокарда (тропонины TnT и TnI; обращаем внимание читателя на то, что определение креатинфосфокиназы СК-МВ в настоящее время уже не используется). Наличие ИМ ST «↑» устанавливается при наличии вновь возникшей элевации сегмента ST начиная от точки J на  $\geq 0.2$  мВ в отведениях  $V_1$ - $V_3$  и  $\geq 0.1$  мВ в других отведениях. Биохимические

маркеры кардиального повреждения у пациентов с ИМ ST «↑» в острой фазе повышены. У лиц без элевации сегмента ST при наличии вновь возникшей депрессии сегмента ST > 0.1 мВ в двух или более смежных отведениях или инверсии зубца T > 0.1 мВ в отведениях, где имеется преобладание зубца R, констатируют наличие ИС/ИМ ST «-». Наличие ИМ с зубцом Q устанавливается при выявлении вновь возникшего зубца Q любой продолжительности в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> или ≥ 0.03 с в отведениях I, II, aVL, aVF, V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>.

**Таблица 47.** Подходы к оценке жалоб и анамнеза при ОКС (адаптировано из АСС/АНА, 2007)

### 1. ЖАЛОБЫ

- ✓ Боль в грудной клетке или выраженная боль в эпигастрии, нетравматическая по происхождению, с наличием особенностей, типичных для ишемии миокарда или ИМ:
  - ✓ загрудинная сдавливающая или сжимающая боль;
  - ✓ ощущение тяжести, сдавления, «обруча», стеснения, жжения, тупой боли;
  - ✓ необъяснимые ощущения «комка», затруднения проглатывания, отрыжки, боли в подложечной области;
  - ✓ распространение боли в шею, челюсть, плечи, спину, одну или обе руки, ощущение «онемения» этих областей
- ✓ + одышка;
- ✓ + тошнота и/или рвота
- ✓ + потливость

### 2. АНАМНЕЗ

На начальном этапе следует быстро и прицельно собрать следующие данные о пациенте (сбор анамнеза не должен замедлять начало urgentных лечебных мероприятий):

- ✓ наличие в прошлом эпизодов стенокардии, перенесенных ИМ, процедур реваскуляризации (ангиопластика, стентирование, шунтирование);
- ✓ прием нитроглицерина для устранения дискомфорта в грудной клетке;
- ✓ наличие факторов риска ИБС (курение, гиперлипидемия, АГ, сахарный диабет, раннее начало сосудистых поражений в семейном анамнезе)

### 3. ОТДЕЛЬНЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

- ✓ женщины более часто в сравнении с мужчинами могут иметь атипичные варианты симптомов (включая атипичную боль в грудной клетке);
- ✓ пациенты с сахарным диабетом могут иметь атипичную симптоматику (вследствие вегетативной дисфункции);
- ✓ у пожилых больных могут нередко присутствовать такие атипичные проявления, как генерализованная общая слабость, синкопы, изменения сознания, инсультная симптоматика



**Таблица 48.** *Рекомендации по выполнению ЭКГ, эхокардиографии и оценке биохимических кардиальных маркеров у лиц с ОКС (адаптировано из ACC/AHA-2007, ESC-2007)*

- ✓ ЭКГ в 12 отведениях следует регистрировать немедленно (в течение 10 минут) при подозрении на ОКС у пациентов как с сохраняющимся, так и с уже устраненным дискомфортом в грудной клетке. Должны быть также зарегистрированы дополнительные отведения ( $V_3R$ ,  $V_4R$ ,  $V_7-V_9$ ). Повторная регистрация ЭКГ рекомендуется при изменении симптомов, а также спустя 6 ч, спустя 24 ч, далее ежедневно и перед выпиской из стационара (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Биохимические маркеры кардиального повреждения должны быть измерены у всех пациентов, где имеется подозрение на ОКС. Кардиоспецифичные тропонины (TnT, TnI) являются предпочтительными, и, если это возможно, их измерение должно быть проведено у всех больных, результат должен быть получен в течение 60 минут. При отрицательном ответе следует повторно оценивать уровни тропонинов через 6–12 часов (класс I, уровень доказательств A). В части случаев могут также оцениваться иные миокардиальные биомаркеры (например, аминотерминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP) – с целью установления особенностей прогноза.
- ✓ Рекомендуется оценка степени риска (например, по шкалам GRACE, TIMI) для выбора тактики дальнейшего лечения (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Выполнение двухмерной эхокардиографии с целью выявления других возможных причин боли в грудной клетке (острое расслоение аорты, выпот в перикарде, тромбоэмболия легочной артерии (класс I, уровень доказательств C)

В таблице 49 представлены критерии диагностики ИМ, предложенные экспертами ESC в 2007).

**Таблица 49.** *Критерии диагностики ИМ (адаптировано из Thygesen K et al, 2007)*

**Повышение уровней тропонинов (по крайней мере одно определение – выше верхней границы) + по крайней мере одно из перечисленных ниже проявлений ишемии:**

- ✓ Клинические симптомы
- ✓ Изменения ЭКГ, свидетельствующие о новой ишемии (новые изменения ST-T или новая блокада левой ножки пучка Гиса)
- ✓ Развитие патологического Q
- ✓ Инструментальные данные о потере жизнеспособного миокарда или новые региональные нарушения движения стенок (например, эхокардиографически)

**Внезапная сердечная смерть (до взятия анализа крови на тропонин или до повышения уровня тропонина в крови):**

- ✓ часто с клиническими симптомами ишемии миокарда
- ✓ возможно в сочетании с новыми изменениями ST-T или новой блокадой левой ножки пучка Гиса
- ✓ с наличием свежих тромбов при коронаровентрикулографии или при аутопсии

**ИМ при ЧККВ:**

- ✓ Повышение биомаркеров (тропонин) в 3 раза выше верхней границы нормы
- ✓ Отдельный подтип – при тромбозе стента

**ИМ при аортокоронарном шунтировании:**

Повышение биомаркеров (тропонин) в 5 раз выше верхней границы нормы + одно из:

- ✓ Развитие патологического Q или блокады левой ножки пучка Гиса
- ✓ Документированная окклюзия шунта или нативной коронарной артерии
- ✓ Инструментальные данные о потере жизнеспособного миокарда

**Данные post mortem о наличии острого ИМ**

## Раздел **21**

### Нестабильная стенокардия и ИМ без элевации сегмента ST

**Патогенез** В таблице 50. представлены основные механизмы развития ОКС без элевации сегмента ST.

**Таблица 50.** Механизмы развития ОКС без элевации сегмента ST (адаптировано из ESC, 2007) \*

- ✓ Неокклюзирующий интракоронарный тромбоз в зоне предрасполагающей атеросклеротической бляшки – наиболее частая причина. Возможна микроэмболизация дистального коронарного русла тромбоцитарными агрегатами.
- ✓ Динамическая обструкция (коронарный спазм, вазоконстрикция).
- ✓ Персистирующая хроническая обструкция (тяжелое стенозирование, без спазма и тромбозирования).
- ✓ Локальное воспаление (инфекция-?) в структурах атеросклеротической бляшки.
- ✓ Вторичный ОКС без элевации ST – при наличии хронического атеросклеротического поражения коронарных артерий острая ишемизация миокарда может быть индуцирована:
  - ✓ резким увеличением потребления миокардом кислорода (лихорадка, пароксизмальные тахикардии, тиреотоксикоз и др.);
  - ✓ резким снижением перфузии миокарда (гипотензия);
  - ✓ резким снижением кислород-транспортной функции крови (анемия, гипоксемия)

Примечание: \* – часть пациентов может иметь комбинацию нескольких перечисленных причин



**Клинические проявления. Оценка риска.** Ведущие клинические проявления НС представлены в таблице 51. В таблице 52 показаны подходы к оценке степени риска у лиц с НС/ИМ ST «-», охарактеризован подсчет баллов по шкале TIMI, который в настоящее время широко используется для выбора лечебных подходов у этих больных (см. рис. 4).

**Таблица 51.** Ведущие клинические проявления нестабильной стенокардии (адаптировано из ESC, 2007)

<b>Стенокардия в покое *</b>	Приступ стенокардии, развивающийся в покое, продолжительный, обычно > 20 минут
<b>Впервые возникшая стенокардия</b>	Впервые возникшая стенокардия, по выраженности не менее чем III ФК (классификация Canadian Cardiovascular Society)
<b>Прогрессирующая стенокардия</b>	Стенокардия имела место ранее, но ее приступы сейчас стали более частыми, более продолжительными, или возникают при меньшем уровне нагрузки (т.е. увеличение ФК стенокардии не менее чем на I – по меньшей мере до III ФК)

Примечание: \* – стенокардию в покое часто имеют пациенты с ИМ.

**Таблица 52.** Оценка степени риска у пациентов с НС/ИМ ST «-» – шкала баллов TIMI (адаптировано из Sabatine M.S., Antmann E.M., 2003)

Параметры	Баллы
<b>Данные анамнеза:</b>	
✓ Возраст ≥ 65 лет	1
✓ Наличие ≥ 3 факторов риска ИБС (сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, ранняя ИБС в семейном анамнезе и др.)	1
✓ Наличие стенозов коронарных артерий ≥ 50% просвета	1
✓ Прием аспирина в течение ближайших 7 дней	1
<b>Клинико-лабораторные показатели:</b>	
✓ Повторные тяжелые приступы стенокардии в течение 24 часов	1
✓ Повышение уровней кардиальных маркеров (тропонинов TnT, TnI)	1
✓ Депрессия ST ≥ 0.5 мм	1
Для подсчета индекса TIMI выполняется суммация соответствующих баллов. Уровни этого индекса могут быть от 0 до 7. Наличие высокого риска устанавливается при уровнях индекса TIMI 5–7 баллов, умеренно-высокого – 3–4 баллов, относительно невысокого риска – 0–2 баллов	

**Лечебные подходы.** Целями лечения пациентов с НС/ИМ ST «-» являются немедленное устранение (уменьшение) ишемии и preven-

тирование развития осложнений. Основные подходы к ведению больного с НС/ИМ ST «-» включают:

- ✓ антиишемическую терапию (см. табл. 53);
- ✓ антитромботическую и антитромбоцитарную терапию (см. табл. 54);
- ✓ выполнение инвазивных процедур, направленных на достижение реваскуляризации (см. табл. 55).

Стратегия лечения пациентов с НС/ИМ ST «-» представлена на рис. 4.

Особенности общих подходов к лечению пациентов с ОКС определяются выраженностью клинических проявлений. Пациенты должны соблюдать **постельный режим** при сохранении клинических признаков ишемии, но их активность может быть постепенно увеличена при отсутствии таких признаков. Последующая активность не должна быть чрезмерно ограничена; она, с одной стороны, должна обеспечивать предупреждение повторения ишемических симптомов, а с другой стороны, должна быть достаточной, в соответствии с наблюдаемым у пациента клиническим эффектом лечения.

Пациенты с цианозом, кардиальной астмой, отеком легких должны получать **добавки кислорода**. Степень адекватности насыщения артериальной крови кислородом должна подтверждаться прямыми измерениями или данными пульсовой оксиметрии. В отсутствие цианоза, кардиальной астмы, отека легких нет четких данных о целесообразности применения кислорода.

Принципы применения остальных подходов, указанных в табл. 52 и 53, детализированы в разделах, касающихся соответствующих препаратов.

**Таблица 53.** Рекомендации по лечению пациентов с ОКС без элевации ST. Анти-ишемическая терапия. (адаптировано из ACC/AHA, 2008; ESC, 2007)

- ✓ Постельный режим, контроль ЭКГ (мониторный) для установления наличия ишемии и аритмий у лиц с болью, сохраняющейся в покое (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Нитроглицерин сублингвальный (таблетки или спрей) с последующим внутривенным применением с целью немедленного облегчения симптомов ишемии миокарда (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Кислород для пациентов с цианозом или с респираторным дистрессом (кардиальная астма, отек легких). Для контроля насыщения крови кислородом может применяться пульсовая оксиметрия (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Морфин внутривенно, если симптомы не устраняются немедленно при применении нитроглицерина, а также при наличии проявлений острого застоя в легких и при наличии выраженного возбуждения (класс I, уровень доказательств C)



- ✓  $\beta$ -адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний (первая доза, возможно, внутривенно, особенно при наличии гипертензии, тахикардии; затем – перорально) (класс I, уровень доказательств B). Используются метопролол (тарtrat, сукцинат), бисопролол, карведилол, пропранолол.
- ✓ У пациентов с сохраняющейся или часто возобновляющейся болью – недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), если есть непереносимость  $\alpha$ -адреноблокаторов, при отсутствии противопоказаний (например, систолической дисфункции ЛЖ) (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Ингибиторы АПФ – у всех пациентов с ОКС, при отсутствии противопоказаний (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, периндоприл, трандолаприл). Они особенно показаны больным с персистирующим АГ, с систолической дисфункцией ЛЖ, с СН, с СД (класс I-IIa, уровень доказательств B) При непереносимости ингибиторов АПФ – сартаны (валсартан) (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Статины – всем больным (при отсутствии противопоказаний), независимо от уровней холестерина, начиная с первого дня, с целевым уровнем ХС ЛПНП < 2.6 ммоль/л (класс I, уровень доказательств B); в дальнейшем желательны уровни ХС ЛПНП < 1.81 ммоль/л (класс IIa, уровень доказательств B). Доказательная база имеется лишь для atorвастатина.
- ✓ Антагонист альдостерона (эплеренон) – при отсутствии противопоказаний – лицам с уровнями фракции изгнания левого желудочка менее 40% и/или с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (например, кардиальная астма в первые часы/дни ОКС) и/или с сахарным диабетом (класс I, уровни доказательств A, B)
- ✓ Не следует использовать нитраты в случае, если до этого применялись ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил – в течение 24 ч, тадалафил и вальденафил – в течение 48 ч) (класс III)
- ✓ Не следует использовать короткодействующие дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (класс III)

**Таблица 54.** Рекомендации по лечению пациентов с ОКС без элевации ST. Анти тромботические препараты. (адаптировано из ACC/AHA, 2008; ESC, 2007)

- ✓ Аспирин рекомендуется всем больным с ОКС ST «-» (при отсутствии противопоказаний) столь быстро, сколь возможно, в дозе 160-325 мг (используется не кишечно-растворимая форма), затем применяется поддерживающая доза 75–100 мг/сут – длительно (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ Клопидогрель рекомендуется всем больным, немедленно, в нагрузочной дозе 300 мг, затем – в поддерживающей дозе 75 мг/сут на протяжении 12 месяцев, если нет повышения риска кровоточивости (класс I, уровень доказательств A) Клопидогрель может применяться со всеми статинами (класс I, уровень доказательств B)

- ✓ Клопидогрель также должен использоваться вместо аспирина при наличии противопоказаний к использованию аспирина (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ У пациентов, которым предполагается выполнение ЧККВ, используется нагрузочная доза клопидогреля – 600 мг – для достижения более быстрого ингибирования функции тромбоцитов (класс IIa, уровень доказательств B)
- ✓ Лицам, получающим клопидогрель, у которых планируется проведение аортокоронарного шунтирования, препарат следует отменить за 5–7 дней до вмешательства (класс IIa, уровень доказательств C)

**Ингибиторы GP IIb/IIIa – рецепторов тромбоцитов:**

- ✓ У больных с риском от умеренно-высокого до высокого (табл. 51), особенно при наличии повышения уровней тропонинов, депрессии сегмента ST или сахарного диабета в качестве начального лечения на раннем этапе могут применяться эптифибатид или тирофибан, в дополнение к пероральным антитромбоцитарным препаратам (IIa / A)
- ✓ Решение о применении комбинаций антитромбоцитарных и антитромбиновых (антикоагулянтных) препаратов должно приниматься с учетом соотношения их потенциальной антитромботической пользы при ОКС и повышенного риска кровоточивости (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Больные, начавшие лечение эптифибатидом или тирофибаном перед ангиографией, должны продолжать их получать во время и после ЧККВ (IIa / B)
- ✓ Больным с высоким риском, не получавшим ингибиторы GP IIb/IIIa ранее, если им планируется выполнение ЧККВ, рекомендуется абсиксимаб немедленно после ангиографии (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ Использование ингибиторов GP IIb/IIIa должно обязательно сопровождаться применением антикоагулянта (НФГ или НМГ) (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ В качестве альтернативы ингибиторы GP IIb/IIIa в сочетании с НФГ или НМГ может быть использован бивалирудин (класс IIa, уровень доказательств B)

**Антикоагулянты (Антитромбиновые препараты):**

- ✓ Антикоагулянты рекомендуются всем больным в дополнение к антитромбоцитарной терапии (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ Выбор режима антикоагулянтной терапии зависит от выбора стратегии ведения: инвазивной (с ЧККВ) или консервативной (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ При выборе инвазивной стратегии немедленно следует использовать НФГ (I / C) или эноксапарин (IIa / B) или бивалирудин (I / B). Фондапаринукс не применяется.
- ✓ При выборе неинвазивной стратегии следует использовать фондапаринукс (I/A) или эноксапарин (IIa/B) (ESC, 2007). В рекомендациях АСС/АНА. 2008 эноксапарин имеет преимущество (I/A) в сравнении с фондапаринуксом (I/B)





- ✓ Если больным, получающим фондапаринукс, планируется проведение ЧККВ, то дополнительное использование НФГ является обязательным (IIa/C)
- ✓ Не использовать тромболитические препараты у лиц без элевации ST, истинного заднего ИМ, или предполагаемой новой блокады левой ножки пучка Гиса (класс III)

**Таблица 55.** Рекомендации по лечению пациентов с ОКС без элевации ST. Инвазивная оценка и реваскуляризация. (адаптировано из ACC/AHA, 2008; ESC, 2007)

- ✓ Ургентная коронарная ангиография рекомендуется больным с рефрактерной или рекуррентной стенокардией, сочетающейся с динамическими изменениями сегмента ST, клиническими проявлениями сердечной недостаточности, жизнеугрожающими аритмиями или гемодинамической нестабильностью (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Ранняя (в сроки до 72 ч от начала симптомов) коронарная ангиография с последующей реваскуляризацией (ЧККВ или АКШ) рекомендуется больным с уровнем риска (табл. 51) от умеренно-высокого до высокого (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ Выбор типа используемого при ЧККВ стента (непокрытый или покрытый) осуществляется с учетом коморбидности, потенциальной необходимости в будущем хирургических некардиальных вмешательств, которые могли бы потребовать отмены необходимой больному «двойной» антитромбоцитарной терапии (если эти факторы есть, то выбор делается в пользу непокрытого стента) (I / C)  
*Не рекомендуются (класс III):*
- ✓ Рутинная коронарная ангиография больным с относительно невысоким уровнем риска (табл. 51)
- ✓ Выполнение ЧККВ несущественных в гемодинамическом отношении коронарных стенозов.

**Ведение пациента в постинфарктном периоде. Коррекция факторов риска.** Пациенты, перенесшие ОКС ST «-», при отсутствии противопоказаний должны длительно получать кардиопротекторную терапию антитромботическими средствами (аспирином, во многих случаях – клопидогрелем), β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами, статинами. У части пациентов для улучшения сердечно-сосудистого прогноза могут быть также использованы антагонисты альдостерона (эплеренон), ω3-полиненасыщенные жирные кислоты, при наличии стенокардии – ивабрадин. Необходимо осуществлять коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (см. раздел 2).

Раздел **22****ИМ с элевацией сегмента ST**

**Патогенез.** Развитие ИМ ST «↑» связывают с острым интракоронарным тромбозированием и формированием окклюзирующего тромба в КА. Уже через 15–30 минут после установления персистирующей полной окклюзии КА (при отсутствии коллатерального кровотока) начинают развиваться повреждение и некроз миокарда, распространяющиеся обычно от субэндокардиальных отделов к субэпикардиальным (феномен «фронта волны некроза»). **Своевременное восстановление проходимости КА (реканализация) с восстановлением перфузии миокарда (реперфузия) может обеспечить сохранение (спасение) миокарда, находящегося под угрозой некроза.**

**Общие вопросы лечения.** Стратегические подходы к лечению пациентов с ИМ ST «↑» представлены на рисунке 7 и в таблице 56. В таблице 57 представлены подходы к начальной оценке пациента с ИМ ST «↑».

**Таблица 56.** Тактика при ОКС ST «↑»: общий взгляд (адаптировано из ESC, 2008)

- ✓ Диагностика: клиника, электрокардиограмма, тропонин.
- ✓ Оценка степени риска.
- ✓ Транспортировка. Перевод в клинику с возможностями выполнения первичного ЧККВ.
- ✓ Реперфузионное лечение – основа тактики при ОКС ST «↑»:
  - ✓ первичное ЧККВ,
  - ✓ тромболитис.
- ✓ Антитромботическая терапия:
  - ✓ аспирин + тиаенопиридины (клопидогрель),
  - ✓ эноксапарин/нефракционированный гепарин/фондапаринукс,
  - ✓ ЧККВ: новые антитромботики (?).
- ✓ Противоишемическая и адъювантная терапия:
  - ✓ нитроглицерин, опиоид, кислород,
  - ✓ β-адреноблокатор, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента/сартан, статины (аторвастатин),
  - ✓ в части случаев – антагонист альдостерона (эплеренон).
- ✓ Далее – вторичная профилактика.

**Таблица 57.** Принципы начальной оценки пациента с ИМ ST «↑» (адаптировано из ACC/AHA, ESC, 2008)

- ✓ Прицельный быстрый сбор жалоб и анамнеза, в особенности – сведений о наличии ранее стабильной и нестабильной стенокардии, перенесенных ИМ, процедурах реваскуляризации, о наличии сахарного диабета, АГ, о симптомах возможного расслоения аорты, о риске кровоточивости, о клинических проявлениях цереброваскулярных поражений (amaurosis fugax (острое, возможно – транзиторное монокулярное снижение зрения



вследствие эмболизации центральной артерии сетчатой оболочки глаза), слабость и нарушения движения в конечностях, слабость и нарушения движения мимической мускулатуры, шаткость, головокружения) (класс I, уровень доказательств C)

- ✓ До начала тромболитической терапии должно быть проведено краткое и сфокусированное неврологическое исследование для исключения наличия острой (или перенесенной ранее) цереброваскулярной катастрофы (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ ЭКГ – всем пациентам; при недостаточной информативности – **серийные ЭКГ с интервалами 5–10 минут** или постоянное мониторирование ЭКГ. У лиц с нижним ИМ ST « $\uparrow$ » – регистрация правых грудных отведений для выявления элевации сегмента ST (как проявления ИМ с вовлечением правого желудочка) (класс I, уровни доказательств B и C)
- ✓ Лабораторное исследование и **оценка биохимических маркеров кардиального повреждения** – у всех пациентов. Эти исследования не должны задерживать начало реперфузионного лечения (класс I, уровень доказательств C)
- ✓ Эхокардиография, особенно если диагностика ИМ затруднена из-за наличия давней блокады левой ножки пучка Гиса или работы имплантированного кардиостимулятора (класс IIa, уровень доказательств B)

**Начальное лечение.** Рекомендации по начальному лечению пациента с пациента с ИМ ST « $\uparrow$ » приведены в табл. 58.

**Таблица 58.** Принципы начального лечения пациента с ИМ ST « $\uparrow$ » (адаптировано из АСС/АНА, 2008)

- ✓ Аспирин 162–325 мг для разжевывания при отсутствии противопоказаний (если пациент не принял его ранее); необходимо использовать не кишечнорастворимые таблетки (класс I, уровень доказательств C),
- ✓ Лица с наличием ангинальных симптомов должны получать сублингвально нитроглицерин по 1 таблетке каждые 5 минут (при отсутствии непереносимости и противопоказаний) до 3 доз, после чего, при сохранении дискомфорта, осуществляется перевод пациента на введение НГ внутривенно (класс I, уровень доказательств C),
- ✓ Внутривенное введение НГ показано для контроля ангинальных симптомов, контроля АД, симптомов легочного застоя (класс I, уровень доказательств C),
- ✓ Добавки кислорода – для всех пациентов с неосложненным ИМ ST « $\uparrow$ » в течение первых 6 часов от его начала; при наличии проявлений гипоксемии – в течение 24 ч (классы I-IIa, уровень доказательств C),
- ✓ Морфин – 2–4 мг внутривенно, с повторными введениями по 2–8 мг внутривенно с 5–15 минутными интервалами – в качестве анальгетика выбора – для контроля боли, связанной с ИМ (класс I, уровень доказательств C),
- ✓  $\beta$ -АБ (**метопролол, карведилол, бисопролол, пропранолол**) внутрь (I/A) или внутривенно (при наличии тахикардии или гипертензии – IIa/B) при отсутствии

противопоказаний независимо от варианта реперфузионной терапии (тромболизис или ЧККВ),

- ✓ Статины («доказательная база» имеется лишь для аторвастатина) должны быть назначены всем больным (при отсутствии противопоказаний), независимо от уровней холестерина крови, начаты столь быстро, сколь возможно; целевым значением ХС ЛПНП является в целом уровень  $< 2,5$  ммоль/л (I/A), а для лиц с относительно более высоким риском  $< 2,0$  ммоль/л (IIa/A),
- ✓ Ингибитор АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, транолоприл) должен быть назначен в первые 24 ч от начала ИМ всем пациентам при отсутствии гипотензии (систолическое АД  $< 100$  мм рт.ст. или снижение систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. в сравнении с исходным) или непереносимости (I, IIa/A, B). При непереносимости ингибитора АПФ - антагонист рецепторов ангиотензина II (валсартан) (I / C),
- ✓ Антагонист альдостерона (эплеренон) при отсутствии противопоказаний – лицам с уровнями фракции изгнания левого желудочка менее 40% и/или с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (например, кардиальная астма в первые часы/дни ИМ) и/или с сахарным диабетом (класс I, уровни доказательств A, B).

**Не следует применять: (класс III):**

- ✓ нитраты у лиц с уровнями систолического АД менее 90 мм рт.ст. или при снижении систолического АД более чем на 30 мм рт.ст. по сравнению с исходным; при брадикардии менее 50 в минуту; тахикардии более 100 в минуту, предположении о наличии ИМ правого желудочка,
- ✓ нитраты у лиц, принимавших ингибиторы фосфодиэстеразы по поводу эректильной дисфункции (для силденафила в течение 24 ч, для тадалафила и вальденафила – 48 ч),
- ✓ внутривенное введение ингибиторов АПФ при ИМ,
- ✓ нестероидные противовоспалительные препараты (как ЦОГ-2 селективные, так и неселективные), кроме аспирина,
- ✓ Гормонозамещающую терапию эстрогенами.

**Реперфузионное лечение** лежит в основе современной тактики при ОКС ST «↑». Общепринятым в последние годы является утверждение, что при сравнении двух основных подходов к реперфузии при ОКС ST «↑» ЧККВ и тромболизиса) выигрывает при раннем проведении получает ЧККВ. Недавним примером здесь может быть крупный мета-анализ Huynh T et al (2009), в котором при суммации данных 23 рандомизированных контролируемых исследований (4.072 больных), где сравнивались ЧККВ и тромблизис в первые 24 ч ОКС ST «↑», констатировано достоверное преимущество ЧККВ (в отношении общей смертности в сроки до 1 месяца снижение риска на 34%, в сроки от 1 месяца до 1 года – снижение риска на 24%). Следует отметить, что при выполнении первичного ЧККВ больным с ОКС многие ав-



торы предпочтение отдают непокрытым стентам (bare metal stent) в сравнении с покрытыми (drug eluting stents); это мотивируется тем, что в условиях наличия нестабильной атеросклеротической бляшки с разрывом (как при ОКС) процесс эндотелизации покрытого антипролиферативным веществом стента будет еще более замедленным, чем при хронической ситуации в сосуде, а это может дополнительно повысить риск последующих локальных внутрисосудистых тромботических осложнений (Finn AV et al, 2009). Эта тема продолжает оставаться предметом дискуссии, остроту которой поддерживают появляющиеся новые варианты как покрытых, так и непокрытых стентов, обладающие дополнительными позитивными характеристиками.

Современные рекомендации по реперфузионному лечению при ОКС ST «↑» представлены в таблице 59. Комментируя эту таблицу, следует указать на несколько важных моментов. Во-первых, в международно-признанных Рекомендациях утверждена предпочтительность ЧККВ по сравнению с тромболизисом (при соблюдении указанных временных ограничений и при наличии опытного персонала); для тромболитического лечения представлено специальное разъяснение – оно проводится «если ЧККВ не может быть выполнено». С учетом известных сложностей с выполнением первичного ЧККВ во многих отечественных кардиологических отделениях, тромболитическая терапия, несомненно, сохраняет позиции наиболее часто применяемого при ОКС ST «↑» метода реперфузии.

Во-вторых, в Рекомендациях существенно ограничено применение так называемых «гибридных стратегий» реперфузионного лечения (тромболизис, затем ЧККВ – эти методы начали было применяться в некоторых клиниках Украины). Из этих стратегий лишь «спасательное ЧККВ», т.е. ЧККВ, проводимое после безуспешного тромболизиса, считается целесообразным при проведении в сроки до 12 ч от начала ОКС; другие варианты либо не применяются, либо имеют низкий уровень «доказательной базы».

В-третьих, при выборе режима применения тромболитиков, желательными считаются использование фибрин-специфических препаратов и догоспитальный тромболизис. Эти рекомендации, однако, не носят императивного характера и ни в коей мере не исключают возможности альтернатив, в т.ч. применения и гораздо более доступной (по причине дешевизны) стрептокиназы. Наоборот, как видим, для подхода с введением стрептокиназы рассматриваемые Рекомендации подробно приводят варианты возможной антитромбиновой терапии. Таким образом, применение стрептокиназы для реперфузионного лечения при ОКС ST «↑» вполне поддерживается авторами Рекомендаций.

**Таблица 59.** Реперфузионное лечение при ОКС ST «↑» (адаптировано из ESC, 2008)

**Общие положения:**

- ✓ Реперфузионное лечение должно проводиться всем больным с болью/дискомфортом в грудной клетке в сроки <12 ч при персистировании элевации ST или при наличии возможно новой блокады левой ножки пучка Гиса (I/A)
- ✓ Реперфузионное лечение может проводиться при наличии клинических/ЭКГ данных о сохранении ишемии в сроки >12 ч от начала симптомов (IIa/C)
- ✓ Реперфузионное лечение с ЧККВ – возможно (IIb/V) у стабильных больных в сроки 12–24ч
- ✓ Не показано ЧККВ на полностью окклюзированной коронарной артерии у стабильных больных в сроки > 24ч (III)

**Первичное ЧККВ:**

- ✓ Является предпочтительным лечебным подходом, если выполняется опытной командой максимально быстро после ПКБ \* (I/A)
- ✓ Время от ПКБ \* до баллона должно быть <2 ч в любом случае, желательно < 90 мин (I/V)
- ✓ Показано больным с шоком и больным с противопоказаниями к тромболитической терапии, независимо от времени от начала (I/V)
- ✓ Дополнительно – антитромбоцитарные препараты: аспирин (I/V), нагрузочная доза клопидогреля (I/C), антагонисты GP IIb/IIIa рецепторов тромбозитов: абсиксимаб (IIa/A), тирофибан (IIb/V), эптифибатид (IIb/C)
- ✓ Антигетромбиновые препараты: гепарин (I/C), бивалирудин (IIa/V), фондапаринукс не применяется (III)
- ✓ Аспирация тромба – может использоваться в качестве дополнительного метода (IIb/V)

**«Гибридные стратегии» реперфузии: спасательное ЧККВ (rescue) и ЧККВ «быстро и всем» после тромболитика (facilitated):**

- ✓ Спасательное ЧККВ: после безуспешного тромболитика у больных с большими инфарктами миокарда в течение 12 ч от начала (IIa/A)
- ✓ Стандартная стратегия с полнодозовым тромболитиком и следующим за ним ЧККВ для всех б-х (facilitated PCI after full dose) не должна применяться (III)
- ✓ Неполнодозовые режимы тромболитика и следующие за ним ЧККВ могут применяться у части больных (с высоким риском, при времени «от двери до баллона» >90 минут, при низком риске кровоточивости) (IIb/C)

**Тромболитическая терапия:**

- ✓ В отсутствие противопоказаний, и если первичное ЧККВ не может быть выполнено (I/A)
- ✓ Следует использовать фибрин-специфичный препарат (I/V)
- ✓ Желательно догоспитальное проведение тромболитика (IIa/A)



- ✓ **Дополнительно – антитромбоцитарные препараты:**
- ✓ Аспирин (I/V) внутрь (растворимый или для разжевывания, но не кишечнорастворимый – 150–325 мг), либо внутривенный 250–500 мг (если прием внутрь невозможен)
- ✓ В добавление к аспирину – клопидогрель в нагрузочной дозе 300 (если планируется ЧККВ – то 600 мг) при возрасте ≤75 лет (I/V), либо в дозе 75 мг при возрасте >75 лет (IIa/V)
- ✓ **Антитромбиновые препараты:**
- ✓ **В сочетании с альтеплазой и теноктеплазой:**
- ✓ Эноксапарин в/в болюс, через 15 мин начало п/к введения; если >75 лет – без болюса и доза для п/к введения снижена (I/A)
- ✓ Если нет эноксапарина – гепарин в/в болюс, затем в/в инфузия, под контролем АЧТВ (I/A)
- ✓ **В сочетании со стрептокиназой:**
- ✓ Фондапаринукс в/в болюс, затем через 24 ч начало п/к введения (IIa/V) или
- ✓ Эноксапарин в/в болюс, ч/з 15 мин – п/к; если >75 лет – без болюса и доза для п/к введения снижена (I/A) или
- ✓ Гепарин в/в болюс, затем в/в инфузия, под контролем АЧТВ (IIa/V)

Примечание: \*ПКБ – первый контакт с больным

**Антитромботическая терапия** для лиц, не получающих реперфузионную терапию, представлена в таблице 60.

**Таблица 60.** Подходы к антитромботической терапии у пациента с ИМ ST «↑», не получающего реперфузионное лечение (адаптировано из ACC/AHA, 2008; ESC-2008)

### **Анти-тромбоцитарные:**

- ✓ Если еще не принял аспирин – принять его внутрь (растворимый или для разжевывания, но не кишечнорастворимый – 150 – 325 мг), либо внутривенный 250 мг (если прием внутрь невозможен), далее – неопределенно долго 75–100 мг/сут (I/A)
- ✓ Клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг при возрасте ≤75 лет (I/V), либо в дозе 75 мг при возрасте >75 лет (IIa/V), далее 75 мг/сут – на протяжении 12 месяцев
- ✓ Клопидогрель (75 мг/сут) – у всех больных, которые не переносят аспирин (I/V)

### **Антитромбиновые:**

- ✓ Фондапаринукс в/в болюс, затем через 24 ч начало п/к введения (I/V)
- ✓ или Эноксапарин в/в болюс, ч/з 15 мин – п/к; если >75 лет – без болюса и доза для п/к введения снижена (I/V). В рекомендациях экспертов ACC/AHA эноксапарин имеет более высокий уровень «доказательной базы» в сравнении с фондапаринуксом
- ✓ или Гепарин в/в болюс, затем в/в инфузия, под контролем АЧТВ (IIa/V)

**Пероральные антикоагулянты (варфарин):**

- Варфарин (МНО 2,0–3,0) – у лиц, которые не переносят аспирин и клопидогрель (IIa/B)
  - Варфарин с соответствующими целевыми уровнями МНО (см раздел 9) при наличии показаний к его приему (фибрилляция предсердий, тромбы в полостях, механические протезы клапанов) (I/A)
  - Варфарин (МНО 2,0–2,5) в добавлении к аспирину и клопидогрелю у лиц с недавно установленным покрытым стентом при наличии показаний к приему варфарина (фибрилляция предсердий, тромбы в полостях, механические протезы клапанов) (IIb/C)
- Варфарин (МНО 2,0–2,5) в добавлении к аспирину **или** клопидогрелю у лиц с недавно установленным покрытым стентом при наличии показаний к приему варфарина (фибрилляция предсердий, тромбы в полостях, механические протезы клапанов) при наличии повышенного риска кровоточивости (IIb/C)

**Другие лечебные подходы.** В таблице 61 более подробно представлены подходы к применению при ИМ ST «↑» нитратов, препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, статинов, β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов.

**Таблица 61.** Применение нитратов, препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, статинов, β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ИМ ST «↑» (адаптировано из ACC/AHA, 2008)

**Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему:**

- ✓ Продолжительность применения ингибиторов АПФ в постинфарктном периоде – неопределенно долго. (I, IIa / A, B)
- ✓ При непереносимости ингибитора АПФ следует назначить антагонист рецепторов ангиотензина II (доказательная база имеется для валсартана, в последующем – для постинфарктных больных – могут применяться валсартан или телмисартан) (I / C)
- ✓ Длительное применение антагониста рецепторов альдостерона в небольшой (недиуретической) дозе показано пациентам после перенесенного ИМ ST «↑», не имеющим значимого снижения функции почек и гиперкалиемии, которые уже получают ингибитор АПФ и имеют сниженную систолическую функцию ЛЖ в сочетании либо с клиническими проявлениями СН, либо с сахарным диабетом (I/A)

**β-адреноблокаторы:**

- ✓ Все пациенты, перенесшие ИМ ST «↑», при отсутствии противопоказаний должны получать терапию β-АБ неопределенно долго (класс I, уровень доказательств A)
- ✓ В случае, если в течение первых суток ИМ у пациента имели место противопоказания к назначению β-АБ (например, гипотензия, нарушения проводимости), в последующем необходимо вновь оценивать возможность назначения β-АБ в силу их значительного благоприятного влияния на прогноз (I/B)





### *Статины:*

- ✓ Все пациенты, перенесшие ИМ ST «↑», при отсутствии противопоказаний должны получать терапию статинами неопределенно долго; (целевой уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (I/A), а для лиц с относительно более высоким риском - < 2,0 ммоль/л (IIa/A))

### *Нитраты:*

- ✓ Внутривенные нитраты показаны в течение первых 48 ч ИМ ST «↑» для лечения персистирующей ишемии, проявлений легочного застоя или АГ. Использование внутривенных нитратов не должно препятствовать применению других лечебных подходов с подтвержденным благоприятным эффектом на выживаемость – ингибиторов АПФ, β-АБ (класс I, уровень доказательств B)
- ✓ Внутривенные, оральные, топические нитраты применимы за пределами первых 48ч ИМ ST «↑» для лечения стенокардии или контроля персистирующих проявлений легочного застоя в дозах, которые не препятствуют терапии ингибиторами АПФ и β-АБ (I/B)
- ✓ Пролонгированное применение нитратов за пределами первых 48 часов в отсутствие продолжающейся стенокардии или проявлений легочного застоя также может быть полезным, но этот подход в настоящее время не является общепринятым (IIb/V)

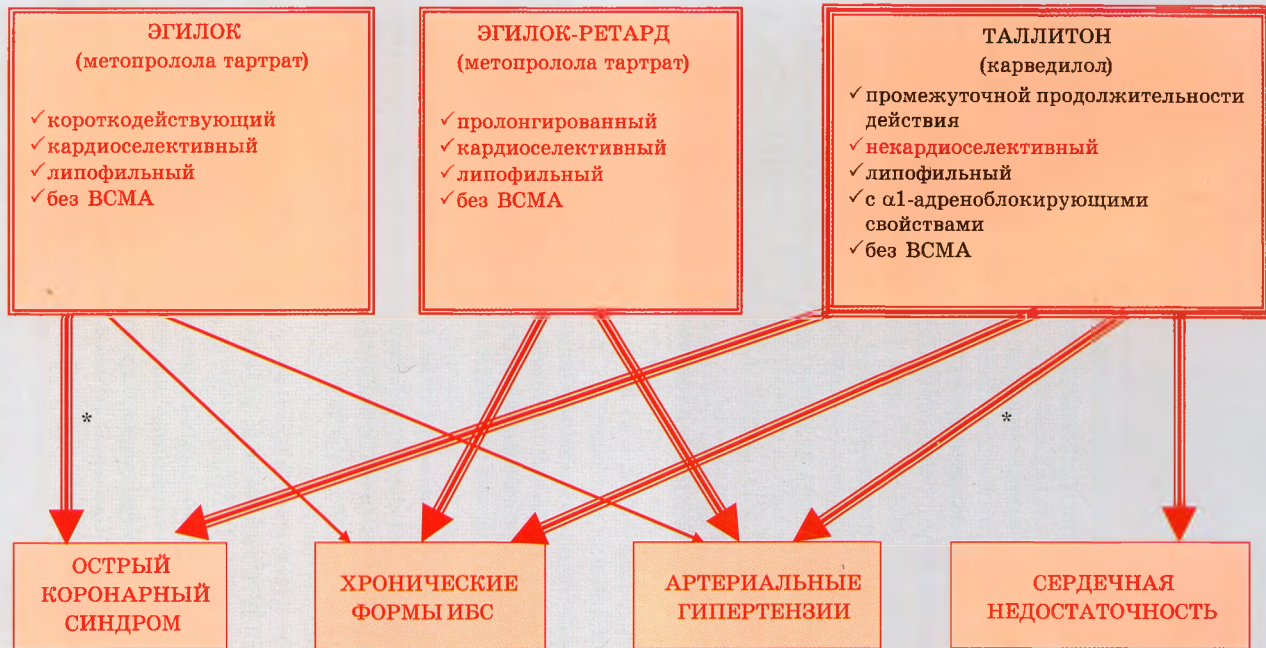
### *Блокаторы кальциевых каналов:*

- ✓ Верапамил или дилтиазем могут использоваться при неэффективности β-АБ или противопоказаниях к их применению для устранения симптомов ишемии или контроля ЧСС при фибрилляции и трепетании предсердий, если у больного нет снижения систолической функции ЛЖ (IIa/C). В последующем, в постинфарктном периоде, могут применяться и дигидропиридиновые производные, с целью контроля ангинального синдрома, артериальной гипертензии и антиатеросклеротического действия (амлодипин)

### *Не рекомендуется использовать (класс III):*

- ✓ Нифедипин (короткодействующая форма) вследствие риска рефлекторной симпатической активации, тахикардии и гипотензии, ассоциированных с его применением

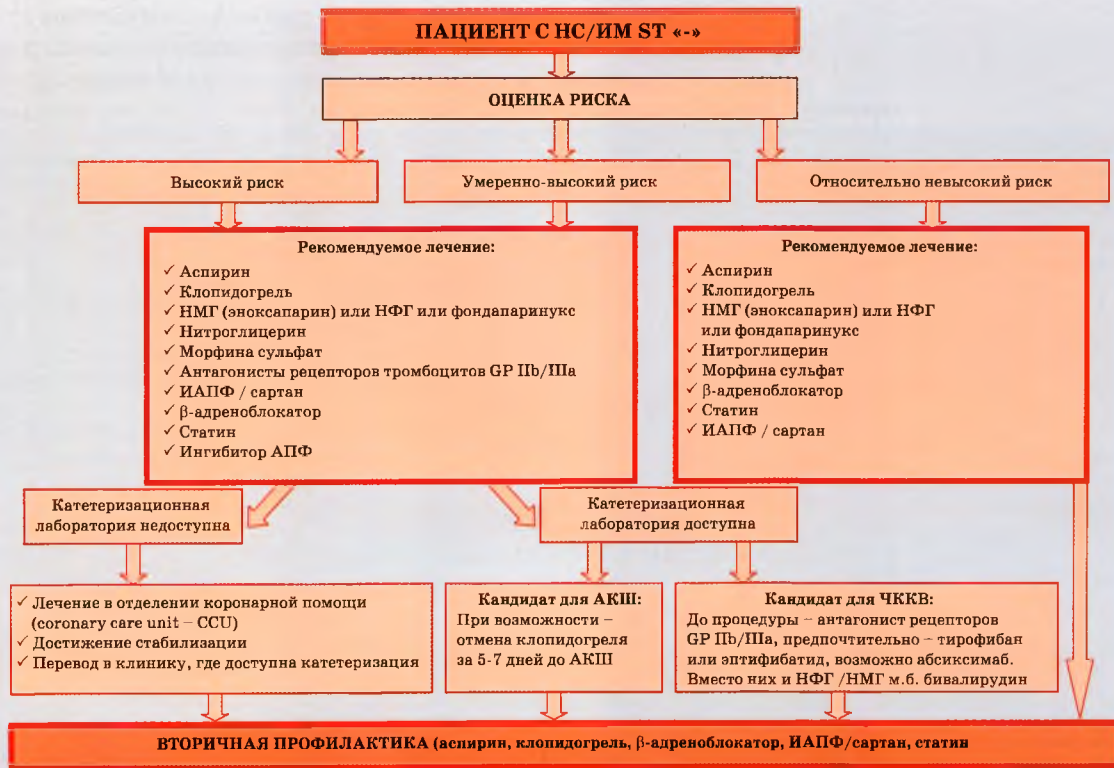
**Ведение пациента в постинфарктном периоде. Коррекция факторов риска.** Как и для пациентов, перенесших ИМ ST «-», лица после перенесенного ИМ ST «↑» при отсутствии противопоказаний должны длительно (неопределенно долго) получать терапию антитромботическими средствами (аспирином, во многих случаях также клопидогрелем), β-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами, статинами. У части пациентов для улучшения сердечно-сосудистого прогноза могут быть также использованы антагонисты альдостерона (эплеренон), ω3-полиненасыщенные жирные кислоты, при наличии стенокардии – ивабрадин. Для этих пациентов крайне важной является коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (раздел 2).



Примечания: ВСМА – внутренняя симпатомиметическая активность

- ➡ – приоритетное применение
- ➡ – достаточно рациональный выбор

**Рисунок 3.** Возможные подходы к выбору  $\beta$ -АБ компании EGIS при ИБС, АГ и СН



**Рисунок 6.** Стратегия ведения пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ ST «-» (адаптировано из ACC/AHA; ESC, 2008)



Примечания: наиболее быстро следует применять подходы, имеющие пометку «Время!».

\* – если аспирин не принят ранее АНА; ESC, 2008)

**Рисунок 7.** Стратегические подходы к лечению пациента с ИМ ST «↑» (адаптировано из ACC/AHA, ESC, 2008). АНА; ESC, 2008)

*Отпечатано СПД Матвиенко Ю.В.  
Подписано в печать 16.08.2010 г.  
Бумага мелованная 130 г/м<sup>2</sup>. Печать офсетная.  
Гарнитура Таймс. Тираж 5000 экз.*