

Острый коронарный синдром. Принципы медикаментозной терапии

А.В. Аствацатрян

НИИ кардиологии МЗ РА им. Л.А.Оганесяна
375044 Ереван, ул.П.Севака, 5

Ключевые слова: острый коронарный синдром, бета-адреноблокаторы, ишемическая болезнь сердца, медикаментозная терапия

В статье рассматриваются принципы медикаментозной терапии острого коронарного синдрома (ОКС), основанные на результатах наиболее известных крупных исследований и мета-анализов [1,10,11].

Бета-адреноблокаторы. Как известно, бета-адреноблокаторы (БАБ) конкурентно ингибируют эффекты циркулирующих катехоламинов. При ишемической атаке главным положительным эффектом является их блокирующее воздействие на бета-1 - адренорецепторы, что приводит к уменьшению потребления миокардом кислорода.

Терапевтическое действие бисопролола проявляется при назначении 5 мг препарата в день, а практически максимальный антиангинальный эффект достигается при однократном приеме 10 мг препарата в сутки [8]. В нескольких открытых исследованиях применение монотерапии бисопрололом (5–20 мг) к 8-й неделе вызвало клиническое улучшение у 97,8% больных [8].

При использовании бисопролола в дозе 4 мг/кг внутривенно сдвиг сегмента ST после окклюзии коронарной артерии уменьшался на 60%. Кардиопротективное действие бисопролола сохранялось в течение 40 минут после введения препарата [34]. В эксперименте бисопролол в дозе 50 мг/кг увеличивал кровоснабжение ишемизированного миокарда, причем эффект препарата был особенно выражен в субэндокардиальных отделах. В исследовании DECREASE, проведенном у больных, подвергшихся операциям на крупных сосудах, бисопролол значительно снижал периоперативную смертность.

В двух исследованиях бисопролол достоверно снижал эпизоды безболевой ишемии, выявляемой Holter-мониторированием, и на 80% снижал частоту желудочковой экстрасистолы (ЖЭС), а в одном исследовании бисопролол был намного эффективнее в поддержании синусового ритма после кардиоверсии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [2].

Мета-анализ нескольких исследований показал, что пропранолол, атенолол и метопролол уменьшают в среднем на 13% относительный риск развития ост-

рого инфаркта миокарда (ИМ) без достоверного воздействия на смертность [29,43].

В отличие от результатов этих относительно небольших исследований, в большом исследовании по метопрололу были получены бесспорные доказательства снижения смертности.

В исследовании [12] добавление карведилола (25 мг дважды в день) к стандартной терапии у больных с ОКС в течение 48 часов уменьшило на 76% время ишемических эпизодов (50 мин. против 205 мин., $p < 0,05$). Было выявлено, что у больных ИБС терапия карведилолом улучшает эндотелиальную функцию посредством своего антиоксидантного действия. Результаты исследования [38] показали, что карведилол в отличие от метопролола улучшает показатели инсулинрезистентности и липидного профиля.

БАБ короткого действия предпочтительнее БАБ длительного действия при индивидуальной чувствительности, наличии легочного заболевания или левожелудочковой (ЛЖ) дисфункции при обязательном мониторингировании основных жизненных функций, особенно ЭКГ.

При отсутствии противопоказаний БАБ рекомендованы при ОКС, их внутривенное введение особенно показано у больных с высоким риском. В дальнейшем больные переводятся на терапию пероральными БАБ с целью достижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в пределах 50–60 в минуту. Не следует назначать БАБ больным с выраженной атриовентрикулярной блокадой, астмой или острой ЛЖ дисфункцией.

Нитраты. Применение нитратов (Н) при ОКС основано на понимании патофизиологических процессов, протекающих в миокарде при ишемии, и на большом клиническом опыте. Нет четких данных касательно оптимальных дозировок, интенсивности или длительности терапии Н.

Терапевтический эффект Н и нитратоподобных препаратов (сидномины) связан, по всей вероятности, с их воздействием на коронарную и периферическую циркуляцию, главным образом венодилатацией, при-

водящей к уменьшению преднагрузки и конечно-диастолического объема ЛЖ, что в конечном итоге приводит к снижению потребления миокардом кислорода. Кроме того, Н дилатируют нормальные и пораженные атеросклерозом коронарные артерии, увеличивая тем самым коронарный кровоток, и ингибируют агрегацию тромбоцитов.

Мало наблюдений по применению Н при ОКС [19]. Как ни странно, но на сегодняшний день нет крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных влиянию Н на частоту сердечных осложнений или облегчению тяжести ишемических симптомов. В одном исследовании, в которое были вовлечены всего 40 больных, сравнивались различные методики введения Н (внутривенное, пероральное и сублингвальное), и, как ни парадоксально, не было выявлено достоверных различий в эффективности купирования ишемической атаки [17]. Аналогичные результаты были получены и в другом малом рандомизированном исследовании, сравнивавшем внутривенные и сублингвальные Н [18].

При отсутствии противопоказаний больным с ОКС при поступлении в блок интенсивной терапии (БИТ) рекомендовано назначение Н внутривенно. Доза Н титруется вплоть до купирования симптомов или до появления побочных эффектов (гипотония или сильная головная боль). Главное ограничение длительного применения Н — феномен толерантности, развитие которого связано как с дозировкой, так и с продолжительностью терапии [42]. После купирования симптомов внутривенные Н следует заменить пероральными с прерывистым воздействием («свободные от Н интервалы»), что позволит избежать развития толерантности. Также можно избежать развития толерантности, применяя нитратоподобные препараты (сидномины или активаторы К-каналов).

Активаторы К-каналов. В исследовании IONA, проведенном среди 5126 больных с ОКС, было показано, что никорандил (10 мг трижды в день в течение 2 недель, затем 20 мг трижды в день в течение 1,6 лет) снизил частоту сердечно-сосудистой (СС) смертности, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации с 15,5% (плацебо) до 13,1% ($p=0,014$). Однако снижение смертности от ИБС было недостоверным ($p=0,068$) [37].

Антагонисты кальция. Антагонисты кальция (АК) являются мощными вазодилататорами. Некоторые из них обладают сильным воздействием на АВ проводимость и ЧСС. Существуют три подкласса АК, различающихся химической структурой и фармакологическими эффектами: дигидропиридины (нифедипин), бензотиазепины (дилтиазем) и фенилалкиламины (верапамил). В перечисленных подклассах препараты различаются степенью воздействия на вазодилатацию, инотропизм и АВ проводимость. АВ блок может быть спровоцирован фенилалкиламинами. Нифедипин и

амлодипин вызывают мощную периферическую артериальную вазодилатацию, тогда как у дилтиазема данный эффект выражен менее значительно. Все подклассы обладают сходным воздействием на коронарную вазодилатацию.

Проведено несколько малых рандомизированных исследований, согласно которым антиангинальный эффект АК идентичен БАБ при ОКС. В большом рандомизированном исследовании HINT, в котором сравнивались нифедипин и метопролол [30], также не было выявлено достоверной разницы по антиангинальному эффекту, однако наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ и рецидивов ишемии в группе нифедипина по сравнению с плацебо, тогда как в группах метопролола и метопролол+нифедипин отмечалась тенденция к уменьшению частоты ИМ и рецидивов ишемии.

В другом исследовании [43] в течение 51 месяца наблюдались больные с ОКС, выписанные из стационара с поддерживающей терапией БАБ или дилтиаземом. Терапия дилтиаземом сопровождалась статистически недостоверным увеличением выверенного коэффициента смертности (33% против 20%), а также увеличением риска повторной госпитализации и смертности.

Мета-анализ результатов применения АК при ОКС показал, что этот класс препаратов не предотвращает ОИМ и не снижает смертность [35]. Более того, результаты некоторых анализов показывают, что применение нифедипина короткого действия у больных ИБС приводит к доза-зависимому увеличению смертности, однако хорошо известна также положительная роль применения дилтиазема у больных с ИМ без ST-элевации [9].

АК рекомендованы как антиангинальное средство в дополнении к БАБ и Н. Рекомендовано их применение у больных с вариантной стенокардией и у больных, назначение которым БАБ противопоказано. Нифедипин (как и все дигидропиридины) не должен назначаться без сопутствующей терапии БАБ. Не следует назначать АК больным с выраженной ЛЖ дисфункцией или АВ блокадой.

Нефракционированный гепарин. Действие нефракционированного гепарина (НФГ) обусловлено связыванием антитромбина III и ингибированием тромбина. Противоречивы данные влияния НФГ при ОКС. Некоторые исследования показали, что терапия НФГ аспирином (А) уменьшает риск смерти и нефатального ИМ. В отсутствие А гепарин уменьшает частоту рефрактерной стенокардии/ИМ и смертности по сравнению с плацебо (уменьшение риска на 0,29). Однако в исследовании [36] НФГ не проявил преимуществ перед терапией А, правда, больные получали НФГ в течение только 2 дней. В другом исследовании терапия А или А с НФГ была одинаково эффективной,

а иногда даже и менее эффективна терапия А с низкомолекулярным гепарином (НМГ) [31]. Мета-анализ шести рандомизированных исследований, изучавших эффект комбинации НФГ и А при ОКС показал: 7,9% – частота смертности или ИМ в группе А+НФГ и 10,3% – в группе только А (уменьшение абсолютного риска на 2,4%; $p=0,010$).

Таким образом, полученные результаты не выявили четких преимуществ комбинации НФГ и А, но следует заметить, что не было проведено больших четко регламентированных исследований, посвященных именно этому вопросу, и, тем не менее, современные руководства все-таки рекомендуют комбинировать НФГ и А.

В клинической практике его применение затруднено непредсказуемым изменением уровня гепарина, связанного с белками плазмы, – так называемый эффект "ответа острой фазы". К тому же НФГ мало эффективен против связанного с тромбином и насыщенного тромбоцитами тромбоцитарным сгустком. Начальный положительный эффект терапии гепарином нивелировался после его отмены – так называемый эффект "рикошета".

Низкомолекулярный гепарин. НМГ по сравнению с НФГ имеет более выраженную антиХа активность по отношению к антиIIa (антитромбин). К тому же НМГ имеет малую чувствительность к тромбоцитарному фактору 4 и является более "предсказуемым" антикоагулянтом, чем НФГ, со значительно меньшими эпизодами тромбоцитопении. НМГ назначается подкожно, его применение не требует жесткого мониторинга свертывающей системы крови, а дозировка зависит от веса больного. Несмотря на определенные фармакологические различия, НМГ обладает схожей эффективностью в профилактике и лечении венозных тромбов.

В исследовании FRISC сравнивался дальтепарин с плацебо у больных с ОКС/ИМ без элевации ST сегмента, леченных А [28]. 1506 больных, рандомизированно получали дальтепарин (дважды в день в течение 6 дней, затем раз в день в течение около 6 недель). На 6-й день было выявлено значительное уменьшение смертности и нового ИМ в группе дальтепарина (1,8 против 4,8). Положительный эффект наблюдался и на 42-й день, однако к 6-й неделе наблюдалось снижение эффективности.

В исследовании FRIC, сравнивавшем дальтепарин с НФГ, у 1400 больных с ОКС не было выявлено статистически достоверной разницы в эффективности [29].

В исследовании FRISC II сравнивались длительная и короткая терапия НМГ [27]. Через 5 дней открытой терапии дальтепарин больные рандомизированно переводились либо на плацебо, либо на дальтепарин (доза рассчитывалась в зависимости от веса больного) в течение 3 месяцев. Частота случаев по первичной

конечной точке (смерть/ИМ) составила 6,7% к 90-му дню исследования в группе дальтепарина и 8% – в группе плацебо ($p=NS$). Следует заметить, что к 30-му дню наблюдения результаты были значительно лучше в группе дальтепарина, однако к концу наблюдения эти преимущества были практически полностью нивелированы.

В ESSENCE сравнивались эноксапарин и НФГ [3,15]. Терапия длилась от 2 до 8 дней (медиана 2,6 дня), и первичной конечной точкой были смерть, ИМ или рецидивы стенокардии. Эноксапарин уменьшил частоту случаев первичной конечной точки с 19,6% до 16,6% на 14-й день. Через 30 дней и к концу года положительное действие эноксапарина сохранялось. Частота осложнений через год была меньше в группе НМГ (менее 3,7 на 100 больных; $p=0,022$).

В исследовании TIMI 11b также сравнивались эноксапарин и НФГ [4]. Результаты оказались "скромнее" ESSENCE [3,15]. На 14-й день частота случаев первичной конечной точки составила 16,6% в группе НФГ и 14,2% в группе эноксапарина ($p=0,03$), а к 43-му дню наблюдения – 19,6% в группе НФГ и 17,3% в группе эноксапарина ($p=0,049$).

Сравнительный анализ исследований ESSENCE и TIMI 11b показал абсолютную разницу в 3,1 на 100 по комбинированной конечной точке и выраженное влияние на коэффициент риска смертности и ИМ при применении НМГ без значительного увеличения частоты больших кровотечений [4]. Еще раз подтверждались преимущества терапии НМГ (эноксапарином) над НФГ в острой стадии [4], положительная тенденция сохранилась также к концу 1-го года наблюдения [3], однако в других исследованиях эти преимущества НМГ ставились под сомнение.

В исследовании FRAXIS с 6 по 14-й день сравнивались фраксипарин и НФГ. 3468 больных было рандомизировано в течение 48 часов от возникновения симптомов. Не было выявлено никаких особых преимуществ фраксипарина по сравнению с НФГ ни на 6-й, ни на 14-й и ни на 43-й день наблюдения. Однако амбулаторно при длительной терапии наблюдалось увеличение частоты больших кровотечений [26].

В острой стадии ОКС НМГ также эффективен, как и НФГ [1,10,11].

Бесспорны преимущества комбинации А и НМГ [28]. В исследовании NICE [24] и INTACT была показана безопасность применения гепарина и блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (БГПР). Однако на сегодняшний день нет убедительных данных, подтверждающих преимущества длительного применения НМГ.

Оральные антикоагулянты. Наиболее широко из оральных антикоагулянтов (ОАК) применяются производные монокумарина – варфарин и аценкумарол, что обусловлено их оптимальной продолжительностью действия и хорошей переносимостью. Варфарин

является препаратом выбора, так как время его нахождения в организме обеспечивает более стабильное воздействие на процессы свертывания крови, чем во время терапии аценкумаролом. Назначение фенилина и пелентена ограничивается токсичностью первого и неустойчивым антикоагулянтным эффектом второго.

Под влиянием варфарина и других ОАК происходит снижение уровня прокоагулянтов – факторов свертывания II, VII, IX, X. Наиболее чувствительным тестом, отражающим эти процессы, является протромбиновое время (ПВ). При очевидной простоте выполнения самого теста оценка его результатов представляет серьезную проблему, так как ПВ, определенное в одном и том же образце крови в разных лабораториях, может существенно различаться. Эта разница не позволяет правильно интерпретировать результаты, что принципиально для оценки эффективности лечения. Причинами этой разницы могут быть: реактивы (тип тромбопластина), метод определения, техника выполнения, оценка результатов. Именно по этой причине сейчас довольно широко результаты протромбинового теста оценивают с помощью показателя МНО (International Normalized Ratio). МНО представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую ПВ отдельных тромбопластинов, имеющих различную чувствительность.

При значениях МНО 1,3–1,9 у лиц высокого риска СС осложнений и при профилактике ИМ рекомендовано начать терапию ОАК [20].

Прямые ингибиторы тромбина. В исследовании GUSTO Пб сравнивались прямой ингибитор тромбина гирудин и НФГ у больных с ОКС, не получавших фибринолитиков. Через 24 часа частота смертности и ИМ составила 0,9% в группе гирудина и 1,6% в группе НФГ. К 7-му дню частота смерти/ИМ была приблизительно на 20% ниже в группе гирудина, однако через 30 дней эта разница стала статистически недостоверной [32].

В исследовании OASIS-2 ($n=10141$) сравнивались большие дозы гирудина, назначаемого в течение 72 часов, и НФГ. Частота случаев первичной конечной точки (смерть или новый ИМ) к 7-му дню составила 4,2% в группе НФГ и 3,6% – в группе гирудина ($p=0,077$). Положительный эффект был получен через 72 часа. Частота больших кровотечений превалировала в группе гирудина (1,2% против 0,7%), но количество опасных кровотечений (инсульт, угрожающая кровопотеря) было идентично в обеих группах [25].

Комбинированный анализ выявил уменьшение относительного риска СС смерти и ИМ на 22% через 72 часа ($p<0,05$), 17% – на 7-й день ($p<0,05$) и 10% – через 35 дней ($p=0,057$) [25,32].

Гирудин особенно рекомендован больным с гепарин-зависимой тромбоцитопенией, однако на сегодняшний день ни один из гирудинов не лицензирован при ОКС.

Малые кровотечения, вызванные антитромбинами, обычно проходят после прекращения терапии. Большие кровотечения (кровавая рвота, гематомы, мелена и внутричерепная геморрагия) требуют использования антагонистов гепарина, при этом следует учитывать риск развития феномена "рикошетного" тромбообразования. Антикоагулянты и геморрагические эффекты НФГ подавляются равномолярной концентрацией протаминсульфата, который практически полностью нейтрализует активность антифактора Па и частично антифактор Ха, если применялся НМГ.

Аспирин. Терапия А уменьшает частоту побочных СС осложнений у больных со стабильной ИБС, ОИМ с элевацией ST и при проведении коронароангиографии (КАГ). В четырех рандомизированных исследованиях у больных ОКС А в дозировке 75–132 мг/день уменьшал частоту смерти и ИМ на 30–50%. Желудочно-кишечные осложнения при таких малых дозировках относительно редки. Положительный эффект А наблюдается как в первый период приема, так и при длительном применении.

Однако терапия А имеет свои ограничения. Агрегация тромбоцитов аденозином, катехоламинами и повреждающим стрессом не подвергается полной ингибацией А. К тому же, последние исследования показывают, что 8–12% больных резистентны к терапии А [30], возможно, вследствие неспособности А полностью блокировать тромбоксан А₂-синтазу [21]. Прикратный тест на агрегацию тромбоцитов может быть полезен для выявления таких больных, хотя и другие исследования также могут понадобиться.

Противопоказания А общеизвестны: непереносимость к препарату, активная язва желудочно-кишечного тракта и геморрагический диатез. Следует назначать А всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии абсолютных противопоказаний.

Тиенопиридины Тиклопидин (Т) и его дериват клопидогрель (К) являются антагонистами рецепторов аденозин дифосфата, чем и объясняется их ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов.

Больные с ОКС или ИМ без зубца Q (652) рандомизированно получали или Т (250 мг дважды в день), или стандартную терапию, не включавшую А или НФГ. В течение 15 дней не наблюдалось достоверных отличий в результатах, однако к концу 6-го месяца наблюдалось значительное снижение частоты смертности и ИМ (13,6% против 7,3%; $p=0,01$) в группе Т [6].

Т может быть рекомендован больным, плохо переносящим А, однако сам Т может вызывать желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции. К тому же известна способность Т вызывать нейтропению или тромбоцитопению, требующая мониторинг лейкоцитов и тромбоцитов.

У К меньше побочных эффектов, чем у Т, и его действие наступает быстрее. В отличие от Т действие

К наступает быстрее и длится дольше. В исследовании CAPRIE [13], в которое было вовлечено 19 000 больных с различной коронарной, периферической и церебральной патологиями, была проведена рандомизация по А (325 мг/суточно) и по К (75 мг/суточно). К показал только незначительное преимущество перед А в предотвращении СС осложнений и ишемического инсульта (5.83% против 5.32%; $p=0.043$). Следует обратить внимание, что терапия К не сочеталась с подавлением функции костного мозга и желудочно-кишечных осложнений, как при терапии А. Исследование CLASSICS [7] показало, что терапевтический эффект К эквивалентен Т у больных, которым проводилось стентирование, однако переносился он намного лучше. В исследовании CURE, в которое было вовлечено 12 562 больных с ОКС, в течение 24 часов от начала ангиографического приступа была проведена рандомизация по К (300 мг болюсно, затем 75 мг/суточно в течение 3–12 месяцев) и по плацебо. Обе группы принимали А. Смерть от СС причин, нефатальный ИМ и инсульт наблюдались в 9.3% в группе К и 11.4% в группе плацебо ($p<0.001$). Большие кровотечения наблюдались значительно чаще в группе К, чем в группе плацебо, однако частота геморрагических инсультов и угрожающих кровотечений не была достоверно больше в группе К. Терапевтический эффект К наблюдался в течение 30 дней, а после 30 дней эффект К усилился. Эти эффекты наблюдались у всех больных, включая тех, кто принимал БГПР. В подгруппе исследования CURE (PCI-CURE) [45] было показано, что у больных ОКС назначение К до КАГ и продолжение его назначения длительно значительно улучшает эффективность КАГ.

При ОКС рекомендован К в острой стадии и при длительном лечении как минимум в течение 9–12 месяцев. К рекомендован также при короткой и длительной терапии больным, плохо переносящим А, а в комбинации с А – при подготовке больного к стентированию.

Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов. Рецепторы ГП IIb/IIIa поверхности мембраны тромбоцитов являются последней цепочкой в механизме агрегации тромбоцитов. Эти рецепторы связывают циркулирующий фибриноген при участии фактора von Willebrand и тем самым способствуют агрегации близлежащих тромбоцитов.

Изучалась комбинация БГПР, А и НФГ в ряде исследований [14], согласно которым эффективность такой терапии (уменьшение частоты ИМ и смертности) проявлялась уже с первых дней и сохранялась вплоть до 30-го дня.

В исследовании CAPTURE было вовлечено 1265 больных с рефрактерной стенокардией, которым проводилась ЧТКА [14]. Применение абсикимаба за 24 часа до КАГ снизило частоту смертности, ИМ и ЧТКА с 15.9% до 11.3% в течение 30 дней. Частота смертно-

сти и ИМ снизилась с 9.0% до 4.8% ($p = 0.003$), а в течение первых 24 часов применения препарата этот показатель снизился с 2.8% до 1.3% ($p = 0.032$), в течение же первых 24 часов после ЧТКА осложнения инвазии снизились с 5.8% до 2.8% ($p = 0.009$) [14].

Снижение смертности и ИМ в постинвазивный период наблюдалось во всех подгруппах больных, которым проводилась ЧТКА без стентирования, ЧТКА со стентированием у больных со стабильной стенокардией и ОКС, а также у больных, которым проводилась ЧТКА в острый период ИМ [22,23].

Кровотечения, особенно в месте введения артериального катетера, чаще наблюдались на фоне БГПР и напрямую зависели от дозы применяемого гепарина. При малых дозах гепарина (с поправкой на вес больного) частота кровотечений снизилась [22,23].

В исследовании PRISM было вовлечено 3232 больных со стенокардией покоя за 24 часа рандомизации [53]. Все больные получали А и гепарин или тирофибан в виде постоянной инфузии в течение 48 часов. К 48-му часу наблюдалось значительное снижение частоты смертности, ИМ и рефрактерной ишемии. К 30-му дню, однако, разница это стала недостоверной (18.0% против 7.1% с плацебо и 5.8% с тирофибаном; $p = 0.11$).

В исследование PRISM-PLUS были вовлечены больные с более высоким риском (больные с ОКС и ишемическими изменениями на ЭКГ в течение последних 12 часов до рандомизации) [54]. Проводимая терапия была аналогична терапии PRISM [53]. К 7-му дню частота случаев первичной конечной точки (смертность, ИМ и рефрактерная ишемия) составила 12.9% в группе тирофибана+А против 17.9% в группе плацебо (уменьшение относительного риска на 43%). К 30-му дню наблюдения частота смертности и ИМ составила 8.7% в группе тирофибана+А против 11.0% в группе плацебо (уменьшение относительного риска на 30%).

В исследование PURSUIT было вовлечено 10948 больных с симптомами ОКС в течение 24 часов до рандомизации [4]: группа эптифибатида (сначала болюсно, затем инфузия в течение 72 часов) и группа плацебо. Все больные принимали А и гепарин. Частота случаев первичной конечной точки (смертность и ИМ) снизилась на 9.6% в группе эптифибатида.

Использование БГПР у больных с ОКС без элевации сегмента ST сочетается с умеренным, но достоверным снижением частоты смертности и ИМ на 30-й день [1,10,11]. У больных, перенесших ЧТКА или АКШ, при выписке в течение 72 часов стандартная терапия в комбинации с БГПР приводит к значительному уменьшению смертности и ИМ с 4.3% до 2.9%.

В исследованиях CAPTURE [14], PURSUIT и PRISM-PLUS у больных, которым проводилась ЧТКА, назначение БГПР снижало частоту осложнений от инвазивных процедур с 8.0% до 4.9% ($p=0.001$). Толь-

ко незначительное количество осложнений наблюдалось более чем 2 дня после проведения инвазии, а на 30-й день ни одному больному не требовалось проведения дополнительной терапии.

В приведенных исследованиях наилучший эффект применения БГПР при ОКС наблюдался у больных, которым ЧТКА проводилась в ранний период [14]. В мета-анализе был доказан положительный эффект применения БГПР (снижение смертности и ИМ) у больных с острой реваккуляризацией, но не у больных без интервенции.

Интервенция (ЧТКА и АКШ), проведенная на 5-й день в комбинации с БГПР, сопровождалась 3% абсолютным снижением смертности и ИМ. При проведении инвазии в течение 30 дней абсолютное снижение риска составило 1,7%.

В исследованиях [14] наилучший эффект применения БГПР при ОКС наблюдался у больных с высоким уровнем тропонинов Т или I. Подобного эффекта не наблюдалось в исследовании GUSTO IV [33].

Как известно, начало подъема тропонинов сопровождается тромбозом коронарных сосудов с острой ишемией миокарда. Представляется обоснованным, что таким больным проведение своевременной антиагрегационной терапии будет наиболее эффективно. Терапия БГПР в комбинации с А и малыми дозами гепарина рекомендована всем больным с ОКС и высоким уровнем тропонинов Т или I, которым будет проведена ранняя реваккуляризация. Нет никаких преимуществ такой терапии при отрицательном тесте тропонинов Т или I.

Мета-анализ шести рандомизированных исследований показал, что терапия БГПР особенно эффективна у диабетиков. Так, у 6458 диабетиков терапия БГПР на 30-й день сопровождалась уменьшением смертности с 6,2% до 4,6% ($p=0,007$). В другом исследовании (1279 диабетиков, перенесших ЧТКА) терапия БГПР на 30-й день сопровождалась уменьшением смертности с 4,0% до 1,2% ($p=0,002$).

Следует заметить, что ингибция ГП IIb/IIIa рецепторов широко варьирует у больных, перенесших ЧТКА. В мультицентровом исследовании GOLD проводился прикроватный мониторинг уровня ингибции ГП IIb/IIIa рецепторов. Было выявлено, что у больных с уровнем ингибции менее 95% через 10 минут «условной точки» наблюдалась большая частота серьезных внутрибольничных осложнений по сравнению с больными с уровнем ингибции более 95% (14,4% против 6,4%; $p=0,006$).

Ингибция ГП IIb/IIIa рецепторов может сопровождаться как спонтанными кровотечениями, так и кровотечениями при проведении АКШ, однако хирургическое вмешательство, проведенное на фоне такой терапии, достаточно безопасно при условии адекват-

ного обеспечения гемостаза. В настоящее время рекомендовано прерывать терапию БГПР за 4 часа до операции на сердце. Эпифибатид и тирофибан имеют короткий период полураспада, поэтому к концу операции частично восстанавливается тромбоцитарная функция, как раз ко времени, необходимому для гемостаза. Абсиксимаб имеет более длительный период полураспада. При выраженном кровотечении, вызванном абсиксимабом, рекомендовано введение свежих тромбоцитов.

Четыре исследования посвящены длительному применению пероральных БГПР при ОКС или после реваккуляризации (OPUSTIMI4-EXCITE, SYMPHONY 1 и 2). Эти исследования не выявили больших преимуществ данной группы препаратов. Только в мета-анализе было выявлено умеренное, но достоверное снижение смертности [41].

Как показывает практика, большинство кровотечений, вызванных антиагрегантами, и в частности БГПР, связано с дозой сопутствующего гепарина. Именно поэтому рекомендованы специальные схемы снижения дозировок гепарина. При проведении ЧТКА рекомендуемая доза гепарина составляет 70 МЕ на кг веса в минуту. При локальных осложнениях (гематома или длительное кровотечение в месте пункции) рекомендовано хирургическое вмешательство.

Тромбоцитопения возникает в очень небольшом количестве случаев при терапии парентеральными БГПР. Так, снижение тромбоцитов менее 50000 мм^3 в исследованиях PRISM-PLUS и GUSTO-IV-ACS наблюдалось менее чем в 1% случаев в течение 24 часов. Прекращение терапии обычно приводило к нормализации уровня тромбоцитов [33]. Повторное назначение абсиксимаба также безопасно и эффективно, как и первое назначение [44].

В исследованиях, изучавших комбинацию НМГ и БГПР, рассматривался риск возникновения кровотечений. В исследовании ACUTE II не наблюдалось различий по частоте больших и средних кровотечений в группе тирофибан+эноксапарин [16]. Схожие результаты были получены в исследовании NICE 3, изучавшем комбинацию эноксапарин+БГПР (абсиксимаб, эпифибатид или тирофибан), не наблюдалось также увеличения неоперационных кровотечений, а проведение ЧТКА оказалось безопасным.

В исследовании GUSTOIV-ACS у больных, получавших плацебо, наблюдалась меньшая частота больших кровотечений по сравнению с больными, получавшими абсиксимаб как с дальтепарин, так и с НФГ (3,8%) [33], а по частоте малых кровотечений эта разница стала более внушительной в подгруппе абсиксимаб+дальтепарин (46,4% против 27,4%, $p<0,001$). Малые кровотечения чаще встречались у больных с высоким риском, у пожилых и у женщин [39].

Поступила 15.04.04

Սուր պսակային համախտանիշ: Թերապևտիկ բուժման սկզբունքները

Ա.Վ. Աստվատրյան

Աշխատանքում ներկայացված են սուր պսակային համախտանիշի թերապևտիկ բուժման սկզբունքները, որոնք հիմնավորված են քազմաթիվ հետազոտու-

թյուններով: Այս բուժման դեղորայքային հիմնական խմբերը լուսաբանված են ներկա աշխատանքում:

Acute coronary syndrome. Principles of medical therapy

A.V. Astvatsatrian

The treatment options of acute coronary syndrome based on the evidence from numerous clinical trials and meta-analyses are described in this article. Main categories of treatment are discussed: beta-blockers, nitrates,

calcium channel blockers, K channel activators, heparin, oral anticoagulants, direct thrombin inhibitors, antiplatelet agents and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers.

Литература

1. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. 2003. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ. На сайте.
2. Adamian K.G., Astvatsatrian A.V., Chilingarian A.L., Astvatsatrian T.R., Vardanian S.I. Bisoprolol and sotalol in treatment of recurrent atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Bisoprolol is beyond comparison. XXIV Congress of the European Society of Cardiology, August – September, 2002, Berlin, Germany; 662.
3. Antman E.M., Cohen M., McCabe C., Goodman S.G., Murphy S.A., Braunwald E. Eur. Heart. J., 2002; 23: 308.
4. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. Circulation, 1999; 100: 1602.
5. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al. Circulation, 1999; 100: 1602.
6. Balsano F., Violi F., Cimminiello C. Circulation, 1990; 82: 2282.
7. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P. et al. Circulation, 2000; 102: 624.
8. Bethge H. et al. Cardiovasc. Drug Reviews, 1991; 2: 110.
9. Brunner M., Faber T.S., Greve B. et al. Am. J. Cardiol., 2000, May. 15; 85(10): 1173.
10. CAPRIE A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. CAPRIE Steering Committee. Lancet, 1996; 348: 1329.
11. CAPTURE I. Lancet, 1997; 349: 1429.
12. Cohen M. J. Invas. Cardiol., 2000; 12 (Suppl. E): E5–9; discussion E25.
13. Curfman G., Heinsimr J.A., Lozner E.C., Fung H.L. Circulation, 1983; 67: 276.
14. Dellborg M., Gustafsson G., Swedberg K. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991; 41: 5.
15. DePace N., Herling I.M., Kotler M.N., Hakki A.H., Spielman S.R., Segal B.L. Arch. Intern. Med., 1982; 142: 1806.
16. Dyke C.M., Bhatia D., Lorenz T.J. et al. Ann. Thorac. Surg., 2000; 70: 866–71; discussion 871.
17. EPIC Investigators. N. Engl. J. Med., 1994; 330: 956.
18. EPILOG Investigators. N. Engl. J. Med., 1997; 336: 1689.
19. Ferguson J.J. J. Invas. Cardiol., 2000; 12 (Suppl. E): E10–3; discussion E25.
20. Fox K.A. Am. J. Cardiol., 1999; 84: 26M.
21. FRAXIS Study Group. Eur. Heart. J., 1999; 20: 1553.
22. FRISC II Investigators. Lancet, 1999; 354: 701.
23. FRISC Study Group. Lancet, 1996; 347: 561.
24. Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.I. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1995; 26: 313.
25. GUSTO - IIB. Investigators. N. Engl. J. Med., 1996; 335: 775.
26. GUSTO-IV ACS Investigators. Lancet, 2001; 357: 1915.
27. Holdright D., Patel D., Cunningham D. et al. J. Am. Coll. Cardiol., 1994; 24: 39.
28. IONA Study Group. Lancet, 2002; 359: 1269.
29. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. et al. J. Hypertens., 1996 Nov; 14(11): 1382.
30. James S., Armstrong P., Cali R. et al. Eur. Heart. J., 2002; 23: 1538.

31. Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. et al. *Circulation*, 1997; 96:61.
32. Lubsen J.T.J *Am. J. Cardiol.*, 1987; 60: 18A.
33. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. *Lancet*, 2001; 358: 527.
34. Miami Trial Research Group. *Eur. Heart J.*, 1985; 6: 199.
35. Moustapha A., Anderson H.V. *J. Invasive Cardiol.*, 15 (2):71-79, 2003.
36. PRISM. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 1498.
37. PRISM-PLUS *N. Engl. J. Med.*, 1998; 338: 1488.
38. PURSUIT Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 436.
39. RESTORE Investigators. *Circulation*, 1997; 96: 1445.
40. RISC Group. *Lancet*, 1990; 336: 827.
41. Ro. M., Chew D.P., Mukherjee D. et al. *Circulation*, 2001; 104: 2767.
42. Sassen L.M. et al. *Br. J. Pharmacol.*, 1988; 95:361.
43. Scheler S. et al. *Circulation*, 1990; 82: III: 164.
44. Smith N.L.R.G., Reiberge G.E., Psaty B.M. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 32: 1305.
45. Steinhubl S.R., Talley J.D., Braden G.A. et al. *Circulation*, 2001; 103: 2572.