КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ ПО ИЗБРАННЫМ ПРОБЛЕМАМ КАРДИОЛОГИИ

Научно-клинический и образовательный центр
«Кардиология»
Санкт-Петербургского государственного университета

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ ПО ИЗБРАННЫМ ПРОБЛЕМАМ КАРДИОЛОГИИ

Под редакцией профессора Н.Б.Перепеча,
профессора Ю.В.Шубика,
доктора медицинских наук М.М.Медведева,
профессора В.С.Гуревича

Санкт-Петербург
2015

Научно-клинический и образовательный центр
«Кардиология»
Санкт-Петербургского государственного университета

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ ПО ИЗБРАННЫМ ПРОБЛЕМАМ КАРДИОЛОГИИ

Том 2

Санкт-Петербург
2015

ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.Е.Михайлова

ПАТОГЕНЕЗ,КЛИНИЧЕСКИЕПРОЯВЛЕНИЯТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИМИОКАРДАИБАЗОВЫЕМЕТОДЫДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Патогенез и клинические проявления транзиторной ишемии миокарда

Когда речь заходит о стабильной коронарной (ишемической) болезни сердца (КБС), обычно имеется в виду стенокардия как наиболее очевидное проявление транзиторной ишемии миокарда у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Болевой синдром в грудной клетке, в той или иной мере соответствующий диагностическим критериям стенокардии, может сопровождать пороки сердца, васкулиты, заболевания соединительной ткани, но такие ситуации не рассматриваются как проявление КБС. Впервые симптомы стенокардии были описаны William Heberden в 1768 году, он же ввел в употребление термин «angina pectoris». В наше время синдром стенокардии - одно из наиболее распространенных заболеваний сердца. По данным Национального Института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute), опубликованным в 2012 году, в экономически развитых западных странах от 4 до 7% мужчин в возрасте 45-64 лет и от 12 до 14% в возрасте 65-84 лет болеют стенокардией. Частота выявления стенокардии у женщин в соответствующих возрастных группах составляет 5-7% и 10-12%, соответственно. Отмеченное сокращение гендерных различий в заболеваемости связано с возрастающим влиянием основных факторов сердечно-сосудистого риска: ожирения, сахарного диабета и курения среди женщин молодого и среднего возраста.

Стенокардия - самое характерное, но не единственное проявление стабильной КБС. Известны атипичные формы, не соответствующие классическим диагностическим критериям, а также скрытое течение заболевания в форме «немой», безболевой ишемии миокарда. Существование безболевой ишемии может быть связано с малой

длительностью или глубиной гипоперфузии миокарда, недостаточной для возникновения болевого стимула, или с изменениями передачи и восприятия болевого сигнала. В таких случаях признаки транзиторного нарушения коронарного кровотока обнаруживаются только во время функциональных тестов.

Известные патогенетические механизмы развития ишемии миокарда и варианты ее клинической манифестации представлены на рис. 1 и 2. В основе проявлений стабильной КБС лежит остро возникающее несоответствие между потребностью сердца в кислороде и его доставкой. На рис. 3 в схематическом виде представлены основные факторы, влияющие на этот баланс. Потребность миокарда в кислороде определяется частотой сердечных сокращений, сократимостью, уровнем пред- и постнагрузки и напряжением стенки левого желудочка. Напряжение миокарда (миокардиальный стресс) в свою очередь зависит от давления в полости левого желудочка и его объема. Метаболизм сердечной мышцы является исключительно аэробным. В условиях покоя экстракция кисло-

рода из капиллярной крови близка к максимальной (75-80%), и поэтому адекватное увеличение оксигенации миокарда возможно только за счет увеличения его перфузии. Меняющееся сопротивление венечных артерий в физиологических условиях позволяет согласовывать объемный кровоток с метаболическими потребностями кардиомиоцитов. Степень увеличения объемной скорости коронарного кровотока при неизменном перфузионном давлении и максимальном расширении венечных артерий называется коронарным резервом. В норме кровоснабжение миокарда при максимальной нагрузке может возрасти в 5-6 раз.

Механизм развития ишемии миокарда в случаях, когда препятствием для адекватного увеличения перфузии служит сужение просвета сосуда атеросклеротической бляшкой, называется фиксированной коронарной обструкцией или фиксированным коронарным стенозом (рис. 3). У пациентов со стабильной фазой КБС изменения в эпикардиальных артериях, как правило, представлены фиброзными атеросклеротическими бляшками, бедными клеточными элементами,

с небольшим ядром и толстой капсулой. Как правило, на поверхности таких бляшек нет признаков тромбообразования. Функционально значимым считается уменьшение внутреннего диаметра магистральной коронарной артерии на 70%, ствола левой коронарной артерии - на 50%. Однако коронарный резерв начинает снижаться при стенозировании субэпикардиальных артерий уже на 50-60%, гемодинамическая значимость таких «пограничных» изменений может быть оценена в ходе инвазивных и неинвазивных исследований.

Атеросклеротический процесс сопровождается не только структурными, но и функциональными изменениями коронарных артерий. Эндотелиальная дисфункция проявляется прежде всего нарушением сосудодвигательных реакций - повышением тонуса артериальной стенки, уменьшением или утратой способности сосуда к дилатации в ответ на сосудорасширяющие стимулы, склонностью к вазоспазму, а также снижением антитромбогенного и противовоспалительного потенциала эндотелиальной выстилки сосудов. Вазоконстрикция, развивающаяся в

ответ на повреждение или в результате дисфункции эндотелия, может увеличить минимальное сужение сосуда до степени значимого стеноза или обструкции. Преходящее абсолютное уменьшение коронарного кровотока, вызванное локальным или мультифокальным спазмом субэпикардиальных, дистальных коронарных артерий или коллатералей, называется динамической коронарной обструкцией или динамическим коронарным стенозом. Хорошо известны провоцирующие вазоконстрикцию факторы: низкая температура воздуха, эмоциональный стресс, нейро-гормональные изменения. Среди «внутренних» причин могут быть гиперреактивность миоцитов в результате перегрузки клеток кальцием, повышенная чувствительностью миозина к кальцию и, как следствие, избыточный ответ на сосудосуживающие стимулы. В качестве механизмов такой повышенной реактивности также рассматриваются увеличение активности внутриклеточных сигнальных белков, нарушение функции аденозинтрифосфат чувствительных калиевых каналов и натрий-водородных ионообменных транспортеров на клеточной мембране миоцитов. Обсуждается роль автономной дисфункции, повышения концентрации сосудосуживающих веществ, циркулирующих в коронарном русле, гормонального дисбаланса. Довольно часто фиксированная и динамическая коронарная обструкция сочетаются, преобладающий механизм определяет индивидуальные особенности клинической картины.

Еще одной причиной недостаточного кровоснабжения миокарда могут служить первичные нарушения микроциркуляции. В таких случаях изменения эндотелийзависимых сосудодвигательных реакций вызывают несбалансированную вазодилатацию (и, возможно, феномен «обкрадывания») или неадекватную метаболическим потребностям констрикцию преартериол и артериол, что приводит к снижению коронарного резерва и появлению ангинозных болей и (или) инструментальных признаков ишемии миокарда в отсутствии спазма и ангиографически подтвержденного атеросклероза магистральных коронарных сосудов. По-видимому, в некоторых случаях ангинозные боли, не сопровождающиеся инструментальными признаками ишемии миокарда, возникают из-за повышенной чувствительности к болевым стимулам в сочетании с минимально сниженным коронарным резервом кровотока. Традиционные факторы риска сердечно-сосудис-

тых заболеваний - курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, инсулинорезистентность и сахарный диабет - могут выступать в качестве «пусковых механизмов» описанных функциональных сосудодвигательных расстройств.

Вызванная гипоксией дисфункция, а затем и гибель кардиомиоцитов с развитием заместительного фиброза приводят к ограниченному или глобальному изменению механических свойств миокарда - нарушению процессов расслабления и сокращения. Формирование миокардиальной дисфункции может быть постепенным, как следствие повторяющихся кратковременных эпизодов гипоперфузии, или быстрым - в результате массивной гибели кардиомиоцитов при острой окклюзии венечной артерии. Дисфункция миокарда ишемического генеза как еще одна форма хронической КБС может существовать бессимптомно или манифестировать признаками сердечной недостаточности (СН) как в сочетании с синдромом стенокардии, так и при его отсутствии. Следствием транзиторной ишемии миокарда могут быть также нарушения ритма и проводимости сердца.

Наконец, у пациентов, перенесших острые коронарные синдромы или вмешательства на коронарных артериях, в течение некоторого времени ни клинических, ни инструментальных проявлений ишемии миокарда может не быть. Это этапы полностью бессимптомного, латентного течения КБС, которые могут сменяться клинически манифестирующими формами.

Описанные патофизиологические варианты КБС имеют характерные клинические проявления. В случае фиксированной коронарной обструкции обычно возникает классическая стенокардия напряжения или ее эквиваленты, участие динамического компонента приводит к выраженной изменчивости в переносимости физических нагрузок и развитию спонтанных ангинозных приступов. Спазм магистральных субэпикардиальных артерий вызывает характерные ангинозные приступы в покое. В случае микроваскулярной дисфункции симптомы не вполне типичны для стенокардии, но они, как правило, также возникают во время или сразу после нагрузки (микроваскулярная стенокардия или «коронарный синдром Х»).

Независимо от механизма развития и клинических вариантов гипоперфузия миокарда запускает последовательность событий, кото-

4

Классический ишемический каскад

Shaw LJ, Berman DS. Functional versus anatomic imaging inpatients with suspected coronary artery disease. Cardiol Clin.2009;27:597–604

рая носит название «ишемического каскада» (рис. 4). В условиях гипоксии активируется анаэробный гликолиз, выработка энергии падает, внутри клетки накапливается лактат и дериваты недоокисленных жирных кислот, развивается ацидоз. Увеличивается образование агрессивных свободных радикалов кислорода, активизируются внутриклеточные протеазы и фосфолипазы, что приводит к повреждению клеточных мембран. Из кардиомиоцитов во внеклеточное пространство выходит калий, в то же время растет содержание натрия и кальция в цитоплазме. Изменения концентраций электролитов и трансмембранных ионных токов приводят к электрической неоднородности миокарда, что проявляется аритмиями и нарушениями проводимости, а также типичными электрокардиографическими признаками ишемии. В результате нехватки макроэргических соединений и электролитного дисбаланса в зонах гипоперфузии страдают сначала процессы расслабления, а затем и сокращения кардиомиоцитов, что может проявляться только локальными нарушениями кинетики стенки левого желудочка или сопровождаться клиническими признаками левожелудочковой СН.

Даже в случае кратковременной, обратимой ишемии восстановление сократимости миокарда происходит отсроченно. Этот феномен обратимой миокардиальной дисфункции получил название «оглушенного миокарда» (stunning). Продолжительное обратимое снижение сократимости миокарда в ситуации хронической гипоксии обозначается термином «спящий», «гибернирующий» (hibernating) миокард. Постстенотическое растяжение стенки коронарной артерии активирует расположенные в ней механорецепторы, а повышение концентрации лактата, аденозинтрифосфата и других медиаторов в оттекающей от ишемизированного участка сердечной мышцы крови - хеморецепторы, что и приводит к возникновению болевого импульса - развитию приступа стенокардии.

Выявление транзиторной ишемии миокарда, оценка ее тяжести, уточнение ведущего патогенетического механизма - вот основные задачи диагностического поиска у пациента с клинической картиной, заставляющей подозревать КБС.

Диагностика КБС

Формально процесс обследования пациента с подозрением на КБС может быть разделен на 3 этапа:

- подтверждение транзиторной ишемии миокарда;
- выявление и оценка значимости морфологических изменений в коронарных артериях;
- уточнение риска развития тяжелых осложнений КБС (острого инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин).

Клиническая оценка

Первым этапом диагностического поиска всегда должен быть анализ клинических проявлений, факторов сердечно-сосудистого риска и ориентировочная оценка вероятности КБС. Характер болей (или иных жалоб) при стенокардии достаточно типичен: приступообразный дискомфорт или давящая, сжимающая, глубокая боль в грудной клетке, реже - разрывающая грудь, сжимающая горло или режущая боль, сопровождающаяся чувством тревоги, опасности и угрозы жизни. Ангинозный приступ может также описываться как стеснение, жжение, тяжесть в груди, чувство нехватки воздуха, удушья. Локализация и иррадиация ощущений весьма характерны: за грудиной или по ее левому краю (чаще в области верхней или средней трети), но может быть и в нижней ее трети, в эпигастральной области, а также в спине. Типична иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть, зубы, межлопаточное пространство, локтевые или лучезапястные суставы. В некоторых случаях транзиторная ишемия миокарда может манифестировать только болями в зонах иррадиации или приступообразной одышкой, слабостью, головокружением, которые расцениваются как эквиваленты стенокардии. Атипичные или малосимптомные проявления часто наблюдаются при сопутствующем сахарном диабете и у пожилых пациентов. Продолжительность приступа стенокардии всегда больше минуты и обычно менее 15 минут, как правило, от 2-5 до 10 минут. Ангинозные приступы часто провоцируются физической или эмоциональной нагрузкой, воздействием холода, сильным ветром или обильной едой. При тяжелом стенозирующем поражении венечных артерий возможны болевые эпизоды и в покое, по ночам - на фоне тревожных сновидений или просто при переходе в горизонтальное положение. Прекращение нагрузки или уменьшение ее интенсивности, прием нитроглицерина облегчают или устраняют боль.

Вазоспастическая стенокардия характеризуется спонтанными, ничем не спровоцированными приступами, возникающими при со-

храненной переносимости физических нагрузок. Может прослеживаться циркадный ритм с преобладанием ангинозных атак в ночные или ранние утренние часы. Вазоспастическая стенокардия у мужчин встречается в 5 раз чаще, чем у женщин. Употребление алкоголя, кокаина, прием некоторых лекарств (5-флюоро-урацил, суматриптан), воздействие холода, гипервентиляция могут способствовать вазоспазму, но единственным доказанным независимым фактором риска является курение. В редких случаях вазоспастическая стенокардия сочетается с системными вазомоторными расстройствами, такими как мигрень или феномен Рейно, заставляя предполагать генерализованную сосудистую патологию. Микроваскулярная болезнь может проявляться синдромом стабильной стенокардии напряжения. Характерны несколько большая длительность болевых эпизодов, сохранение болей после прекращения нагрузки, неполный или замедленный эффект нитроглицерина. Периодически могут возникать ангинозные приступы в покое, возможно, обусловленные сопутствующим спазмом эпикардиальных артерий.

В интерпретации жалоб может помочь клиническая классификация болей в грудной клетке, предложенная в 80-е годы (Diamond, JACC,1983. Цитируется по Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris of the ESC, 2006). Типичная (определенная) стенокардия описывается как (1) загрудинный дискомфорт типичного характера и длительности, который (2) провоцируется нагрузкой или эмоциональным стрессом и (3) проходит в покое или после приема нитроглицерина. Атипичный болевой синдром отвечает любым 2 из перечисленных критериев стенокардии. Чаще это боли загрудинной локализации и типичного характера, но возникающие без провоцирующих факторов или без четкой связи с уровнем физической активности, большей длительности и не всегда отвечающие на прием нитратов. В качестве причин атипичного болевого синдрома необходимо рассматривать также вариантную и микроваскулярную стенокардию. Боли в груди несердечного происхождения не соответствуют никаким диагностическим критериям стенокардии. Как правило, описываются разнообразные по характеру, длительности и силе ощущения в левой или правой половине грудной клетки, не устраняемые нитратами. В таких случаях обследование должно быть направлено на поиск экстракардиальных заболеваний.

Тщательный расспрос и подробное физикальное исследование нередко позволяют обнаружить причину жалоб или выявить факторы, усугубляющие стенокардию, еще до выполнения диагностических тестов. Среди частых «внесердечных» причин приступообразных болей в груди - эрозивно-язвенные поражения пищевода и желудка, панкреатит, патология желчевыводящих путей, заболевания легких и плевры (бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких, плевропневмония), костно-мышечного аппарата (патология ребер, фибромиалгия), herpes zoster. Неспецифический болевой синдром, часто очень упорный, может быть ассоциирован с повышенным уровнем тревожности. Альтернативные причины болей в грудной клетке представлены в таблице на рис. 5.

При проведении дифференциального диагноза болевого синдрома очень важно исключить острые жизнеугрожающие состояния (диссекцию аорты, тромбоэмболию легочной артерии, острый перикардит, пневмоторакс). Также на этапе расспроса необходимо исключить неста-

5

Наиболее частые причины болей в грудной клетке

Сердечно-сосудистые	Легочные	Патология ЖКТ	Костно-мышечные	Психические расстройства
Диссекция аорты Перикардит	ТЭЛА Пневмоторакс Пневмония Плеврит	Эзофагит Спазм Рефлюкс Печеночная колика Холецистит Холангит ЖКБ Язвы желудка и 12-п кишки Панкреатит	Костохондрит Фиброзит Перелом ребра Артрит грудинно-ключичного сочленения Herpes zoster	Тревожные расстройства Гипервентиляция Панические атаки Депрессия Соматоформные расстройства Расстройства мышления (патологические фиксации)

6
Обследование при подозрении на КБС
Для всех пациентов при подозрении на коронарную болезнь сердца
Оценить симптомы
Провести физикальное исследование
Нестабильная стенокардия?
Если да, следуем рекомендациям для ОКС без подъема сегмента ST
Класс I
1. Расспрос и физикальное исследование при болях в грудной клетке необходимы для оценки вероятности ИБС до выполнения дополнительных исследований (С)
2. Пациенты с приступами стенокардии д.б. квалифицированы как стабильные или нестабильные; пациенты с нестабильной стенокардией д.б. квалифицированы как относящиеся к высокому, среднему или низкому риску (С)
ЭКГ в покое; ЭХО КГ в покое; Лабораторные исследования
Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; DOI:10.1093/eurheartj/eht296.

бильное течение КБС, на что указывают спонтанные ангинозные приступы длительностью более 20 минут, появившиеся не более недели назад, впервые возникшая тяжелая стенокардия или ее прогрессирование с достижением по крайней мере III функционального класса (ф.к.) в течение 2-х месяцев. В таких ситуациях в силу вступает алгоритм действий при острых коронарных синдромах. Порядок первичной оценки пациента с подозрением на КБС представлен на рис. 6.

На основании клинических критериев может быть весьма достоверно оценена тяжесть стенокардии, а также динамика развития болезни и эффективность лечения. Критерии такой оценки содержатся в функциональной классификации стенокардии, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов в 1964 году (модификация L.Campeaul, 1976 г.).

При стенокардии I ф.к. боли возникают только при очень интенсивных или длительных нагрузках, качество жизни пациентов практически не страдает. При II ф.к. ангинозные приступы развиваются при умеренных нагрузках: ходьбе по ровному месту на расстояние более 2-х кварталов (500 м) и подъеме более чем на 1 этаж или быстром подъеме по лестнице, или ходьбе в гору, или в холодную, ветреную погоду, или при физической нагрузке в течение первых часов после пробуждения. Если боль провоцируется нагрузками малой интенсивности: ходьбой в обычном темпе по ровному месту на расстояние 1-2-х кварталов (менее 500 м) и подъемом менее чем на 1 этаж, речь идет о стенокардии III ф.к.. Могут быть приступы в покое, качество жизни пациентов существенно страдает. Стенокардия IV ф.к. диагностируется, если боли закономерно возникают при минимальных нагрузках бытового уровня и в покое.

Базовые исследования при подозрении на КБС

Перечень диагностических тестов, необходимых для исходного обследования пациентов с подозрением на стабильные формы КБС, достаточно краток. Базовые лабораторные и инструментальные процедуры, которым в Клинических рекомендациях 2013 года по обследованию и лечению пациентов со стабильной КБС Европейского общества кардиологов присвоен класс показаний I, представлены на рис. 7 и 8.

Результаты лабораторных исследований ни установить, ни отвергнуть диагноз КБС не позволяют, но используются для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и влияют на выбор медикаментозного лечения. Не-

7

Лабораторные методы исследования у пациентов с установленной или предполагаемой стабильной КБС для оптимизации лечения

Рекомендации	Класс показаний	Уровень
При подозрении на ОКС – повторные исследования Tn (высоко- или ультрачувствительным методом) для исключения некроза миокарда	I	A
Полный клинический анализ крови	I	B
Скрининг СД2 типа: HbAlc и глюкоза натощак (при необходимости - ГТТ)	I	B
Креатинин и клиренс креатинина	I	B
Липидный профиль	I	C
Исследование функции щитовидной железы по показаниям	I	C
Исследование функции печени после назначения статинов	I	C
КФК при подозрении на развитие миопатии	I	C
НУП/NTпроНУП при подозрении на СН	IIa	C

Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; DOI:10.1093/eurheartj/eht296.

8

Базовые инструментальные исследования при стабильной КБС

Рекомендации	Класс	Уровень
Регистрация ЭКГ у всех пациентов при обращении	I	C
Регистрация ЭКГ во время или сразу после болевого приступа, заставляющего подозревать клиническую нестабильность или ОКС	I	C
Выполнение ЭХО КГ в покое рекомендовано **всем пациентам** для: 1) Исключения альтернативных причин стенокардии 2) Выявления локальных нарушений сократимости 3) Измерения ФВЛЖ для стратификации риска 4) Оценки диастолической функции	I	B

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

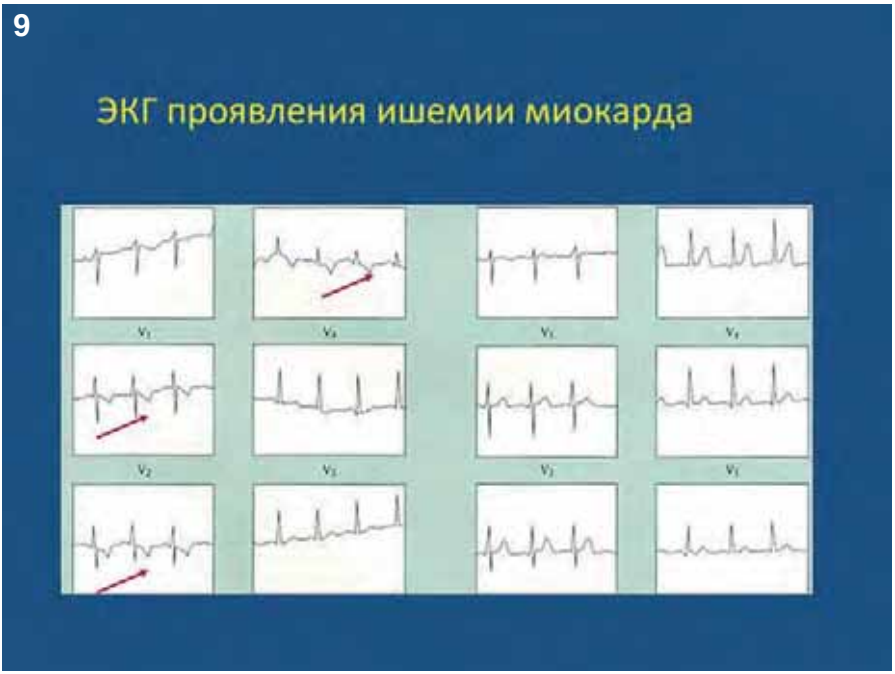
обходимый минимум исследований включает клинический анализ крови (с подсчетом тромбоцитов), определение уровня липидов и глюкозы, креатинина сыворотки с расчетом клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации. С целью выявления новых случаев сахарного диабета эксперты Европейского общества кардиологов предлагают также рутинно определять гликозилированный гемоглобин. Рекомендуется ежегодный контроль перечисленных биохимических показателей для оценки эффективности и безопасности лечения. Активность печеночных трансаминаз после назначения статинов предлагается проверять у всех пациентов, а активность креатинфосфокиназы - только при появлении миалгии.

Стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) в покое в 12 отведениях должна быть зарегистрирована сразу при обращении пациента с жалобами на боли в грудной клетке. В 50-70% случаев вне болевого приступа никаких диагностически значимых изменений ЭКГ не выявляется, что не исключает диагноза стенокардии. На ЭКГ, зарегистрированной во время приступа, возможно выявление характерных признаков ишемии миокарда: горизонтального или косонисходящего смещения сегмента ST ЭКГ ниже изолинии и/или изменения полярности, амплитуды, формы зубца Т. Диагностическим критерием коронарной недостаточности является депрессия сегмента ST (особенно горизонтальная) на 1 мм и более. Смещение сегмента ST на 0,5-1 мм при соответствующей клинической картине заставляет рассматривать возможную ишемию миокарда. Элевация сегмента ST на 1 мм и более с переходом в положительный зубец Т во время ангинозных приступов у пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе или вне зоны перенесенного инфаркта является характерным признаком вазоспастической стенокардии. Степень смещения сегмента ST, как правило, отражает тяжесть ишемии. Изменения формы, амплитуды, полярности зубца Т менее специфичны. Наиболее типичен отрицательный симметричный заостренный «коронарный» зубец Т, изолированный или в сочетании со смещением сегмента ST. Кроме того, во время приступа стенокардии могут регистрироваться преходящие нарушения ритма и проводимости сердца. Очень важно зафиксировать исчезновение всех электрокардиографических признаков ишемии после разрешения болевого эпизода. Пример типичных изменений ЭКГ, обусловленных транзиторной ишемией миокарда, представлен на рис. 9. Обязательно следует регистрировать ЭКГ при изменении

характера жалоб пациента, а также после назначения (или изменения дозы) лекарственных препаратов, влияющих на параметры ЭКГ.

В качестве исследования первой линии (класс показаний I) в обновленной в 2013 году версии Клинических рекомендаций наряду с регистрацией ЭКГ названо также эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в покое. Ультразвуковое сканирование позволяет исключить структурную патологию сердца (заболевания клапанного аппарата, крупных сосудов, перикарда, врожденные аномалии, кардиомиопатии) как причину болевого синдрома, выявить локальные нарушения сократимости и оценить фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), что имеет прогностическое значение, а также исследовать диастолическую функцию миокарда.

Хотя диагноз стенокардии в большинстве случаев может быть установлен уже в ходе расспроса пациента, для подтверждения клинического представления, уточнения функционального статуса, оценки патофизиологического механизма развития ишемии миокарда, опре-



деления индивидуального прогноза как правило, требуется проведение дополнительных инструментальных исследований. Возможны 2 варианта такого обследования: функциональные тесты, направленные на выявление индуцируемой ишемии миокарда, либо визуализация строения коронарного русла.

В каких ситуациях дополнительное обследование действительно необходимо и какие методы предпочесть в каждом конкретном случае? Для того, чтобы ответить на эти вопросы, надо хорошо представлять, какую новую информацию возможно получить в результате того или иного исследования и как эти результаты повлияют на лечебную тактику. Обсудим некоторые возможные клинические сценарии. Так, если клиническая картина несомненно свидетельствует о стабильной стенокардии, а сопутствующая патология или иные обстоятельства делают инвазивное лечение невозможным, вполне достаточно ограничиться минимальным объемом исследований, выбрать консервативный вариант лечения и начать медикаментозную терапию без дополнительного

10

Клиническая дотестовая вероятность обструктивной КБС у пациентов со стабильными симптомами

	Типичная стенокардия		«Атипичная» стенокардия		Не ангинозные боли	
Возраст	М	Ж	М	Ж	М	Ж
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

< 15% - дальнейшего обследования не требуется

15%-65% - нагрузочный тест, предпочтительно- визуализирующий

66-85% - обязательно неинвазивное визуализирующее функциональное исследование

>85% – следует полагать, что КБС есть. Требуется прогностическая оценка

тестирования. Напротив, если у пациента имеются очевидные показания к инвазивной коронароангиографии (КАГ), например, стенокардия высокого ф.к. или типичный болевой синдром в сочетании со снижением ФВЛЖ <50%, неинвазивное тестирование также не рекомендовано. У пациентов со сниженной ФВЛЖ без типичной стенокардии или при сохраненной сократимости и клиническом подозрении на КБС напротив, целесообразно выполнение функциональных исследований, направленных на выявление ишемии миокарда.

В большинстве случаев объем неинвазивного инструментального исследования зависит от дотестовой вероятности КБС, которая определяется на основании характера болевого синдрома, пола, возраста. Чувствительность и специфичность неинвазивных функциональных диагностических методов - около 85%, поэтому выполнение дополнительных исследований с диагностической целью наиболее оправдано у пациентов с промежуточной клинической вероятностью КБС (от 15 до 85%). У мужчин с клиническим подозрением на КБС дотестовая вероятность обструктивного поражения коронарного русла даже в молодом возрасте и при неспецифическом болевом синдроме превышает 15%, что диктует необходимость дополнительной диагностической и прогностической оценки. У лиц старшего возраста (после 70 лет) с типичной стенокардией вероятность КБС превышает 85%, и диагноз может быть с уверенностью установлен на основании только клинических критериев. При дотестовой вероятности КБС, превышающей 85%, неинвазивное исследование не имеет дополнительной диагностической ценности и может служить для стратификации риска. У пациентов с низкой (менее 15%) клинической вероятностью обструктивного поражения коронарного русла (например, у молодых людей с жалобами, очевидно не соответствующим диагностическим критериям стенокардии) дополнительные функциональные исследования считаются не оправданными, так как не влияют на тактику лечения. В подобных ситуациях правильнее сосредоточиться на поиске альтернативных причин болевого синдрома. Обновленный в соответствии с современными эпидемиологическими данными алгоритм дотестовой оценки вероятности КБС и определения диагностической тактики представлен на рис. 10. Применение этого алгоритма в клинической практике позволяет оптимизировать дальнейшее обследование пациента с подозрением на КБС.

И.Е.Михайлова

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Остановимся подробнее на возможностях выявления транзиторной ишемии миокарда у пациента с подозрением на коронарную болезнь сердца (КБС). С этой целью применяются неинвазивные и инвазивные методы.

Неинвазивные методы выявления транзиторной ишемии миокарда

Классическая нагрузочная проба с электрокардиографическим контролем позволяет выявить такие признаки индуцируемой ишемии, как изменения реполяризации, нарушения ритма и проводимости сердца. В ходе так называемых визуализирующих исследований возможно обнаружить локальные нарушения сократимости левого желудочка в зонах гипоперфузии или непосредственно оценить кровоснабжение в сердечной мышце. Все перечисленные исследования могут выполняться с дозированной физической нагрузкой (ФН), во время выполнения которой увеличивается потребность миокарда в кислороде, или с фармакологическими агентами, способными вызывать как увеличение потребности в кислороде, так и изменение кровоснабжения миокарда. Пробы с ФН в целом обеспечивают более высокий уровень физиологического стресса, демонстрируют большее соответствие между симптомами и мощностью выполненной работы, поэтому предпочтительны. Рекомендации по выбору провокационных тестов для обследования пациентов с симптомами стенокардии суммированы на рис. 1.

Основные противопоказания для выполнения проб с ФН хорошо известны. К ним относятся: острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия; острый миокардит или перикардит; декомпенсированная сердечная недостаточность (СН); гемодинамически значимые нарушения ритма сердца; стойкая атрио-вентрикулярная блокада II-III степени; пороки сердца и гипертрофическая кардиомиопатия с признаками об-

струкции в покое; устойчивая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) ≥190 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥110 мм рт.ст.); острый тромбофлебит; тромбоэмболия легочной артерии в прошлом; декомпенсированный сахарный диабет; инсульт, перенесенный в течение последних 6 месяцев; неврологические нарушения или ортопедические дефекты, препятствующие выполнению адекватной нагрузки; миопия высокой степени (более 5 диоптрий); острые инфекционные заболевания; тиреотоксикоз; значимая анемия. У пациентов, перенесших острый коронарный эпизод (острый инфаркт миокарда или дестабилизацию стенокардии) нагрузочные пробы возможны при отсутствии ангинозных приступов в покое в течение 48 часов и изменений ишемического типа на электрокардиограмме (ЭКГ) в покое и при мониторировании ЭКГ по Холтеру.

Фармакологические стресс-тесты для выявления ишемии миокарда, как правило, проводятся при невозможности выполнения адекватной нагрузки. Выполнение визуализирующих исследований с фармакологи-

1

Применение проб с ФН для исходного обследования пациентов с симптомами стенокардии

Рекомендации	Класс	Уровень
ЭКГ с ФН рекомендована как исходный тест для выявления СКБС у пациентов с симптомами стенокардии и дотестовой вероятностью КБС 15-65%, без антиангинальной терапии, если они могут выполнить ФН и изменения ЭКГ поддаются интерпретации	I	B
Визуализирующее исследование рекомендуется как исходный тест , если это возможно	I	B
Нагрузочная ЭКГ д.б. рассмотрена для пациентов, получающих антиангинальное лечение, для оценки его эффективности	IIa	C
Нагрузочный ЭКГ тест при депрессии ST >1 мм на ЭКГ покоя или у пациентов, принимающих дигоксин, не рекомендован	III	C

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

ческой нагрузкой используется также для выявления жизнеспособного миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка.

ЭКГ-исследование с физической нагрузкой

ЭКГ-проба с ФН на велоэргометре или тредмиле в течение длительного времени рассматривалась как исследование первого выбора для выявления транзиторной индуцируемой ишемии миокарда. При оценке результатов исследования принимаются во внимание уровень выполненной нагрузки, время и пороговая частота сердечных сокращений (ЧСС) появления симптомов и изменений ЭКГ. Имеют значение клинические данные, динамика ЧСС, АД и ЭКГ не только во время нагрузки, но и в восстановительном периоде. Признаками ишемии миокарда при ЭКГ-стресс-тесте считается горизонтальная или косо-нисходящая депрессия сегмента ST ≥1 мм, сохраняющаяся не менее 1 минуты. Если регистрируется косо-восходящее смещение сегмента ST, достоверным диагностическим признаком будет депрессия на 1 мм и более, сохраняющаяся через 80 мс после окончания комплекса QRS (точки J).

Менее специфичный признак - элевация сегмента ST ≥1 мм или изолированное изменение амплитуды и полярности зубцов Т. Расширение комплекса QRS или появление транзиторной блокады левой ножки пучка Гиса обычно указывают на ишемию миокарда, тогда как появление транзиторной блокады правой ножки пучка Гиса при значительной тахикардии может быть и у здоровых. Отсутствие прироста АД или снижение систолического АД во время нагрузки, возникновение желудочковых аритмий или нарушений проводимости увеличивают вероятность тяжелого поражения коронарного русла. На рис. 2 представлен фрагмент протокола положительной ЭКГ-пробы с ФН. При ЧСС 121-123 удара в минуту в отведениях V5-V6 регистрируется горизонтальная «ишемическая» депрессия сегмента ST.

При использовании в качестве диагностического критерия смещения сегмента ST как минимум на 1 мм чувствительность пробы для выявления значимого поражения коронарного русла составляет в среднем 68%, специфичность - 77%. По другим оценкам, чувствительность ЭКГ-пробы с ФН не превышает 45-50%, а специфичность достигает 85-90%, что предполагает большую точность в исключении и меньшую - в подтверждении диагноза КБС. Метод хорошо «работает» при средней вероятности КБС, между 15 и 65%, у пациентов с поддающейся интерпрета-

2
PRETEST
0:55
20 W
72 /min
128/80 mmHg
EXERCISE
1:50
50 W
79 /min
133/74 mmHg
EXERCISE
3:50
75 W
89 /min
133/76 mmHg
EXERCISE
5:50
100 W
101 /min
154/75 mmHg
EXERCISE
7:50
125 W
110 /min
157/68 mmHg
EXERCISE
9:50
150 W
121 /min
146/71 mmHg
EXERCISE
10:15
175 W
123 /min
146/71 mmHg
RECOVERY
1:50
25 W
93 /min
97/44 mmHg
V1
V2
V3
V4
V5
V6

ции ЭКГ без изменений сегмента ST-T в покое. Исходные особенности ЭКГ, например при блокаде левой ножки пучка Гиса, синдромах предвозбуждения, пейсмекере, работающем в режиме стимуляции желудочков, гипертрофии левого желудочка с изменениями реполяризации, приеме дигоксина, делают невозможным выявление ЭКГ-признаков ишемии. Прием коронаролитиков или лекарственных препаратов, уменьшающих ЧСС и нагрузку на миокард, может привести к ложно-отрицательным результатам исследования, поэтому с диагностической целью нагрузочный тест следует проводить до назначения или после отмены антиангинальной терапии. Результаты пробы, проведенной на фоне лечения, позволяют оценить эффективность терапии.

В силу разных причин выполнение диагностически достоверного нагрузочного ЭКГ-теста невозможно у 10-20% лиц с болями в грудной клетке. В таких ситуациях рекомендуется проведение так называемых визуализирующих исследований. Преимущества визуализирующих методов заключаются в большей чувствительности и специфичности в диагностике КБС, возможности количественной оценки и локализации зон ишемии. Эти методы применимы при исходных изменениях ЭКГ и у пациентов, не способных выполнить адекватную ФН (тогда проводятся фармакологические стресс-тесты). Визуализирующие исследования в настоящее время рассматриваются как процедуры первого выбора для диагностики КБС, стратификации риска и оценки функциональной значимости «пограничных» стенозов коронарных артерий, а также при обследовании пациентов, перенесших острые коронарные синдромы и после реваскуляризации миокарда.

В зависимости от выбранного метода визуализации «мишенью» оценки становится или движение стенки левого желудочка (как при стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) миокарда с нагрузкой, или кровоснабжение сердечной мышцы (при перфузионной сцинтиграфии миокарда с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), перфузионной МРТ). Как уже отмечалось, все визуализирующие исследования могут проводиться или с ФН, или с фармакологическими препаратами. Показания к проведению визуализирующих провокационных тестов суммированы в таблице на рис. 3.

Стресс-ЭхоКГ

Чувствительность и специфичность стресс-ЭхоКГ в выявлении КБС составляет 80-85% и 80-88%, соответственно. Диагностическими критериями ишемии служат утолщение стенки левого желудочка и появление новых или усугубление имевшихся в покое локальных нарушений ее кинетики. Дополнительными критериями патологического стресс-ЭхоКГ теста считаются расширение левого желудочка и снижение его глобальной сократимости. Для пациентов, неспособных выполнить ФН, исследованием выбора может оказаться стресс-ЭхоКГ с добутамином - препаратом с положительной инотропной активностью. Следует помнить, что введение добутамина противопоказано при тяжелой артериальной гипертензии, гемодинамически значимой обструкции выносящего тракта левого желудочка, устойчивых желудочковых аритмиях. В качестве препаратов второго выбора могут рассматриваться сосудорасширяющие средства - например, дипиридамол. К преимуществам стресс-ЭхоКГ относятся доступность, относительно невысокая стоимость исследования,

3

Показания к проведению визуализирующих стресс-тестов

Рекомендации	Класс	Уровень
Нагрузочный визуализирующий тест рекомендован как исходный тест для выявления СКБС у пациентов с дотестовой вероятностью КБС 66-85% или ФВ ЛЖ < 50% без типичной стенокардии	I	B
Визуализирующее исследование рекомендуется как исходный тест при исходных изменениях ЭКГ, затрудняющих интерпретацию ЭКГ при ФН	I	B
Визуализирующие исследования с ФН, если она возможна, предпочтительны по сравнению с фармакологическими тестами	I	C
Визуализирующий стресс- тест д.б. рассмотрен у пациентов с симптомами стенокардии после процедур реваскуляризации	IIa	B
Визуализирующий стресс-тест д.б. рассмотрен после КАГ для оценки функциональной значимости пограничных стенозов	IIa	B

G. Montalescot, U. Sechtem et al2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

отсутствие ионизирующего излучения. Диагностическая точность может снижаться в зависимости от опыта исследователя и в связи с исходными локальными нарушениями сократимости левого желудочка. Недостаточно хорошее качество изображения (в случае ожирения, бронхо-легочных заболеваний, деформации грудной клетки) также может затруднять интерпретацию результатов.

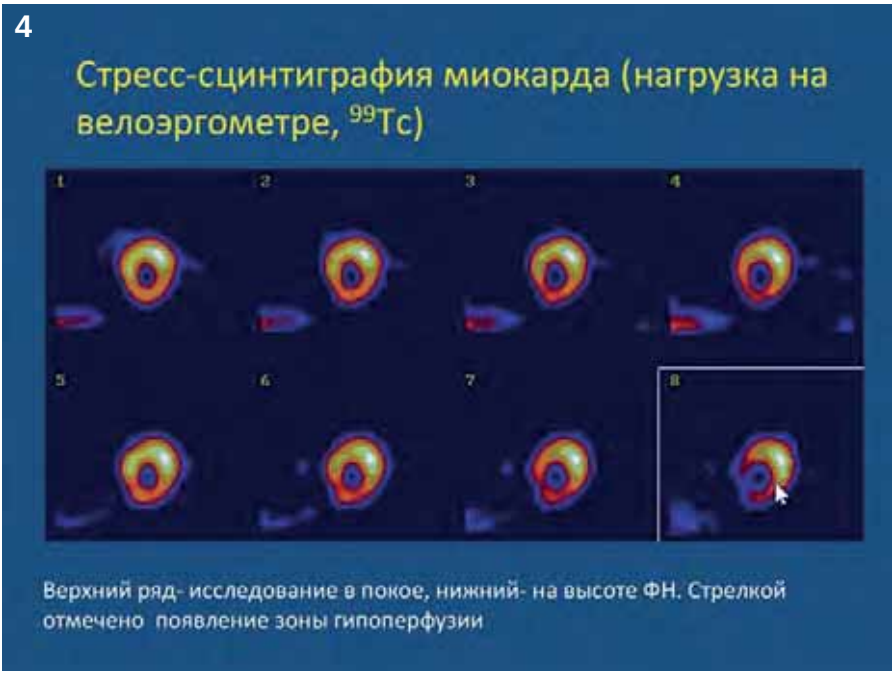
Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Чаще всего в качестве радиофармпрепарата для проведения перфузионной сцинтиграфии миокарда применяется технеций^{99m}, реже - таллий^{201}. Нарушения перфузии миокарда развиваются и могут быть выявлены раньше, чем изменения сократимости левого желудочка, что и определяет несколько большую чувствительность ОФЭКТ по сравнению со стресс-ЭхоКГ. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии миокарда с ФН достигает 73-92% и 63-87%, соответственно. При проведении фармакологической пробы с вазодилататорами чувствительность исследования существенно не меняется (90%), а специфичность несколько увеличивается (75-87%). Обратимые нарушения перфузии миокарда проявляются локальным уменьшением накопления радиофармпрепарата во время нагрузки по сравнению с его распределением в покое. Преходящее ишемическое расширение левого желудочка и распространенные стресс-индуцированные нарушения движения его стенок служат дополнительными признаками значимого поражения коронарных артерий. Пример выявления транзиторной ишемии миокарда во время перфузионной стресс-сцинтиграфии с ФН представлен на рис. 4.

Для выполнения фармакологического стресс-сцинтиграфического исследования чаще применяются сосудорасширяющие препараты: аденозин, дипиридамол. Добутамин используется в случае противопоказаний к вазодилататорам, например, при бронхоспазме или хронической обструктивной болезни легких, тяжелой гипотензии, синдроме слабости синусового узла, атрио-вентрикулярных блокадах высоких степеней, лечении аминофиллином, или если в пределах 12 часов до исследования пациент употреблял кофеин-содержащие напитки.

Существенные преимущества ОФЭКТ заключаются в высоком качестве изображения, независящем от состояния легких, и возможности точной количественной оценки ишемии даже при исходных нарушениях кинетики левого желудочка. У пациентов с полной блокадой левой

ножки пучка Гиса или желудочковым кардиостимулятором при оценке перфузии в ходе пробы с ФН могут возникать так называемые септальные артефакты: ложно-положительная картина дефектов перфузии в области межжелудочковой перегородки, связанная с диссинхронией последней. В таких случаях, даже если пациент может выполнить ФН, правильнее выбрать фармакологические пробы, сопряженные с менее выраженной тахикардией, и меньшей вероятностью получения ошибочных результатов. Так как проводится сравнительная оценка перфузии в покое и при нагрузке, ОФЭКТ менее чувствительна в выявлении распространенной ишемии, например при стенозе основного ствола левой коронарной артерии или трехсосудистом поражении. Ограничивают применение стресс-сцинтиграфии существенная лучевая нагрузка на пациента, достаточно большая продолжительность и высокая стоимость исследования, ограниченная визуализация субэндокардиальных зон миокарда, артефакты, связанные с дыхательными движениями, молочными железами, диафрагмой.



Перфузионная сцинтиграфия миокрада с использованием позитронно-эмиссионной томографии

ПЭТ обладает большей диагностической точностью для выявления КБС по сравнению с ОФЭКТ, в том числе у женщин. Преимущества метода заключаются также в меньшей лучевой нагрузке, большей разрешающей способности, меньшем риске артефактов, в том числе у тучных пациентов. Кроме того, ПЭТ позволяет количественно оценить миокардиальную перфузию, что очень важно для диагностики микроваскулярной стенокардии. К сожалению, недостаточная доступность и высокая стоимость исследования значительно ограничивают его использование.

Стресс-МРТ сердца

Способ выявления КБС в ходе МРТ миокарда зависит от протокола, который используется во время пробы: в ходе добутаминовой стресс-МРТ об индуцированной ишемии будут свидетельствовать нарушения движения стенки левого желудочка, при проведении исследования с вазодилататорами - обратимые дефекты перфузии.

Чувствительность стресс-МРТ с добутамином в выявлении обструктивной КБС достигает 79-88%, специфичность - 81-91%, а перфузионной МРТ - 67-94% и 61-85% соответственно, что сопоставимо с диагностическими возможностями радиоизотопных исследований. Количественная оценка перфузии при МРТ хорошо коррелирует с фракционным резервом кровотока (ФРК), измеренным в ходе инвазивной коронароангиографии (КАГ). Преимущества метода - отсутствие ионизирующего излучения, высокая разрешающая способность, возможность абсолютной количественной оценки перфузии, малая зависимость от опыта исследователя и особенностей пациента. Кроме того, в ходе исследования может быть получена дополнительная информация о структуре и функции сердца. Ограничения в использовании МРТ, главным образом, связаны с высокой стоимостью исследования, недостаточной доступностью и опытом, плохим качеством изображения в случае нарушений ритма и тахикардии.

Амбулаторное мониторирование ЭКГ

В рутинной, особенно поликлинической, практике для выявления транзиторной ишемии миокарда очень широко используется амбулаторное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). В ряде случаев метод позволяет верифицировать диагноз стенокардии, обнаружить без-

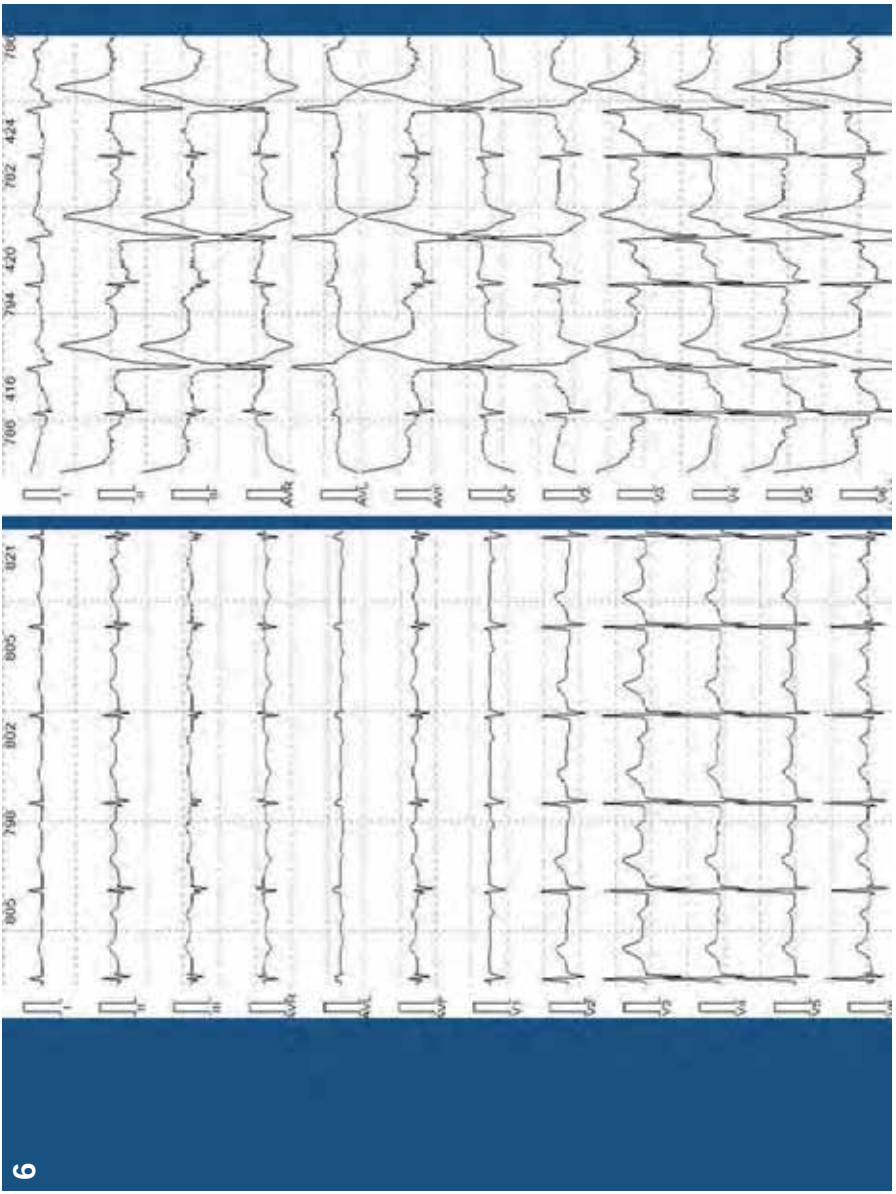
болевую ишемию миокарда, а также транзиторные нарушения ритма и проводимости сердца, оценить их связь с ишемическими эпизодами, а при повторных исследованиях - проконтролировать эффективность и безопасность антиангинальной терапии. Следует помнить, что ХМ ЭКГ наиболее информативно при спонтанных приступах и стенокардии высокого (III-IV) функционального класса (ф.к.). При сохраненной толерантности к ФН во время обычной дневной активности изменений ЭКГ может и не возникнуть, что не исключает транзиторной ишемии миокарда. Выполнение ХМ ЭКГ при первичном обследовании пациента со стенокардией наиболее оправдано в случае подозреваемых нарушений ритма и проводимости сердца (класс показаний I, уровень доказанности C) или вазоспастической стенокардии (класс показаний IIa, уровень доказанности C). Признаками динамического коронарного стеноза при ХМ ЭКГ являются элевация сегмента ST вне зоны перенесенного инфаркта, смещение сегмента ST ишемического типа при неизменной ЧСС (или ее приросте не более, чем на 15 ударов в минуту или урежении ритма), выраженные колебания пороговой ЧСС. На рис. 5 представлены фрагмент протокола ХМ ЭКГ у пациента с вазоспастической стенокардией в дебюте КБС. Спазм коронарных артерий, подтвержденный выраженной элевацией сегмента ST, проявлялся ощущениями «тяжести в груди» и «нехватки воздуха» в покое, преимущественно в ночные и утренние часы. В ходе инвазивной КАГ не было выявлено гемодинамически значимых изменений в коронарных артериях. Фрагменты записи на рис. 6 иллюстрируют возможность выявления коронарогенных нарушений ритма сердца: желудочковая бигеминия зарегистрирована одновременно с эпизодом депрессии сегмента ST. Вне ишемии миокарда нарушений ритма не наблюдалось.

Неинвазивное исследование коронарной анатомии

Мультиспиральная компьютерная томография

До недавнего времени исследование анатомии коронарного русла, выявление атеросклеротических бляшек и оценка степени стенозирования артерий были возможны только при инвазивной КАГ. Современные томографы с высоким временным и пространственным разрешением позволяют у большинства пациентов получать изображения коронарных артерий приемлемого качества без катетеризации сердца. Выявление

5
626
619
611
607
HCC
150
100
60
V: 25mm/s A: 10mm/
V: 25mm/s A: 10mm/
V: 50mm/s A: 20mm/
(1mV)
(0.1mV)
ST II
ST III
ST V1
ST V2
ST V3
ST V4
ST V5
ST V6


6

кальциноза коронарных артерий возможно при проведении электронно-лучевой томографии и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий без контрастирования. Результаты исследования (площадь кальцифицированных бляшек и плотность отложений кальция) выражаются в баллах так называемого индекса кальцификации коронарных артерий (индекс Agatston). Разработаны номограммы для интерпретации результатов в соответствии с полом и возрастом пациента. Определение кальцификатов в коронарных артериях может помочь в стратификации риска у бессимптомных лиц, но не рекомендуется в качестве диагностического теста у больных стенокардией, так как не выявляет «мягкие», не содержащие кальция атеросклеротические бляшки и не позволяет судить о степени стенозирования сосудов.

МСКТ коронарных артерий с внутривенным введением йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов по сути представляет собой неинвазивную КАГ. В оценке анатомии коронарных артерий метод обладает очень высокой чувствительностью (95%) и специфичностью (98%). Диагностическая точность МСКТ КАГ выше у пациентов со средней - ближе к нижней (от 15 до 50%) дотестовой вероятностью КБС, и поэтому исследование представляется более полезным для отклонения, чем для подтверждения диагноза. МСКТ КАГ предоставляет хорошие возможности для выявления (или исключения) структурных изменений коронарных артерий у пациентов с сомнительными результатами визуализирующих исследований или при невозможности проведения функциональных тестов, в случаях выраженных исходных нарушений кинетики миокарда (например, при полной блокаде ножек пучка Гиса.

Главное преимущество метода, как уже было указано, очень высокая (93-97%) отрицательная диагностическая точность, что позволяет при нормальных результатах сканирования практически полностью исключить КБС и отказаться от выполнения инвазивной КАГ. Результаты исследования применимы и для прогностической оценки. Тяжесть КБС (необструктивное поражение, одно- двух- или трехсосудистое стенозирование), число проксимальных стенозов и общее количество атеросклеротических локусов, выявленных при МСКТ КАГ, могут служить надежными предикторами смерти и нефатального инфаркта миокарда. Иногда МСКТ КАГ может оказаться даже более точным, чем инвазивная КАГ, инструментом для прогностической оценки, так как позволяет надежнее

выявлять нестенозирующие бляшки. По данным регистра CONFIRM, в рамках которого 20000 пациентов с предполагаемой КБС наблюдались в среднем 2,3 года, ежегодный риск смерти или нефатального инфаркта миокарда при неизмененных по данным МСКТ коронарных артериях составлял не более 0,24%.

Диагностическая точность МСКТ КАГ одинакова у мужчин и женщин. Следует помнить, что для получения приемлемого качества изображения очень важен строгий отбор подходящих для исследования пациентов. Выполнение МСКТ КАГ возможно только у лиц без тяжелого ожирения, без выраженного кальциноза коронарных артерий (индекс Agatston <400), способных адекватно задерживать дыхание, и с частотой синусового ритма не более 60 сокращений в минуту. В Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013 года МСКТ КАГ рассматривается как альтернатива нагрузочным тестам для исключения КБС у пациентов со средней (ближе к низкой) вероятностью обструктивного поражения коронарного русла (класс показаний IIa, уровень доказанности С), если имеется адекватное оборудование, достаточный опыт, и можно рассчитывать на хорошее качество изображения. МСКТ также может использоваться у пациентов с недостоверными результатами функциональных тестов или противопоказаниями к их выполнению (класс показаний IIa, уровень доказанности С).

МСКТ КАГ не стоит использовать для обследования пациентов после стентирования коронарных артерий, так как металлические каркасы стентов могут вызывать артефакты. После операций аорто-коронарного шунтирования МСКТ КАГ применима для оценки проходимости шунтов, однако в этих случаях недостаточно хорошо визуализируются нативные сосуды и высока вероятность ложно-положительных результатов. Хотя исследование коронарного русла с использованием МСКТ КАГ очень привлекательно, ограниченная доступность и высокая стоимость процедуры, достаточно большая лучевая нагрузка, недостаточное качество изображения у пациентов с нарушениями ритма сердца и синусовой тахикардией ограничивают клиническое использование метода.

Магнитнорезонансная коронарная ангиография

Перфузионная МРТ - магнитнорезонансная ангиография - позволяет неинвазивно визуализировать коронарное русло, не подвергая пациента дополнительной лучевой нагрузке. В настоящее время метод использу-

ется в научных исследованиях, но не рекомендован в качестве рутинного диагностического теста в связи с недостаточной разрешающей способностью и субъективностью оценки результатов. Существенно ограничивают его применение большая длительность процедуры и высокая стоимость исследования.

Диагностика вазоспастической и микроваскулярной стенокардии

Отдельно следует остановиться на особенностях выявления вариантной стенокардии и микроваскулярной дисфункции. Отличительные клинические признаки этих форм КБС уже обсуждались. Характерное электрокардиографическое проявление вазоспазма - подъем сегмента ST на 1 мм и более над изолинией в отведениях без патологических зубцов Q - возможно обнаружить при регистрации ЭКГ во время приступа стенокардии (класс показаний I, уровень доказанности C) или в ходе ХМ ЭКГ у пациентов со спонтанными болевыми эпизодами (класс показаний IIa, уровень доказанности C). Сочетание характерных жалоб и типичных для вазоспазма изменений ЭКГ рассматривается как строгое показание к выполнению КАГ для выявления стенозов коронарных артерий (класс показаний I, уровень доказанности C). Спонтанный вазоспазм во время ангиографии возникает достаточно редко, поэтому для уточнения локализации и вида спазма у пациентов с клиническими признаками вариантной стенокардии и нормальными (или малоизмененными) коронарными артериями во время КАГ в ряде случаев могут проводиться провокационные тесты (селективное внутрикоронарное введение ацетилхолина) (класс показаний IIa, уровень доказанности C). Считается, что о вазоспастическом варианте можно говорить, если внутренний диаметр артерии уменьшается на 75-99% от максимального, зарегистрированного после инфузии нитроглицерина. Изменение в диаметре просвета артерии, не превышающее 30%, может развиваться вне связи с вазоспазмом и отражает «физиологический» вазоконстрикторный ответ на введение ацетилхолина.

Болевые приступы, сопровождающиеся значимым смещением сегмента ST, могут развиваться вне спазма магистральных субэпикардиальных артерий. В таких случаях причиной нарушения перфузии миокарда может оказаться повышенный тонус стенок артериол. Под-

тверждение микроваскулярной дисфункции представляется весьма трудной задачей, так как непосредственная оценка строения и функции микроциркуляторного русла сегодня невозможна. Свидетельством ишемии могут служить региональные нарушения кинетики левого желудочка, сопряженные с болями или смещением ST во время стресс-ЭхоКГ (класс показаний IIa, уровень доказанности C). В рекомендациях 2013 года рассматриваются возможности инвазивной и неинвазивной оценки резерва коронарного кровотока. Если эпикардиальные артерии визуально представляются интактными, внутрикоронарное введение аденозина и ацетилхолина с внутрисосудистым допплеровским исследованием может подтвердить спазм микроваскулярных или эпикардиальных артерий и оценить эндотелий-зависимый и эндотелий-независимый резерв коронарного кровотока. Для неинвазивного измерения резерва коронарного кровотока предлагается оценка диастолического кровотока в передней межжелудочковой артерии при трансторакальной допплер-ЭхоКГ в покое и после внутривенного введения аденозина. Очевидно, что оба эти исследования не могут рассматриваться как рутинные методы клинической диагностики. Неинвазивное измерение коронарного резерва и выявление вазомоторных нарушений в микроциркуляторном русле возможно при ПЭТ миокарда в сочетании с провокационными тестами, но доступность этого метода также ограниченна.

В общем виде алгоритм, применяющийся для диагностики стабильной КБС, представлен на рис. 7.

Оценка прогноза и выбор лечебной тактики на основании результатов неинвазивных исследований

Исследования, проведенные в 1990-2000 гг., свидетельствуют о том, что стабильная стенокардия - это относительно благополучное в прогностическом отношении заболевание с риском неблагоприятных исходов, редуцированным до почти «нормального» для популяции уровня. В ряде эпидемиологических исследований риск смерти при стабильной стенокардии не превышал 2-3% в год, с такой же частотой у больных развивался нефатальный инфаркт миокарда. В контролируемых клинических исследованиях, посвященных вторичной профилактике, оценке эффективности антиангинальных средств или процедур реваскуляри-

зации миокарда, сердечно-сосудистая смертность была еще меньше и составляла от 0,9% до 1,7% в год, а частота нефатальных инфарктов миокарда - от 1,1% до 1,5% в год. В прогностическом обсервационном когортном исследовании Euro Heart Survey on Stable Angina, проводившемся в 2006-2007 годах, для пациентов со стабильной стенокардией риск смерти и нефатального инфаркта миокарда в течение 12 месяцев наблюдения составил 2,3%, в том числе смерти от всех причин - 1,5% и нефатальных инфарктов - 1,4%. Однако в некоторых группах пациентов частота осложнений может быть существенно выше, и основной задачей прогностической оценки при стабильной КБС является выявление лиц с высокой вероятностью развития острых коронарных событий и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. К группе высокого риска в соответствии с современными клиническими рекомендациями относятся пациенты с вероятностью смерти больше 3% в год. Больные стабильной КБС с риском смерти менее 1% в год относятся к популяции низкого риска, расчетная вероятность смерти ≥1%, но ≤3% в год определяется как

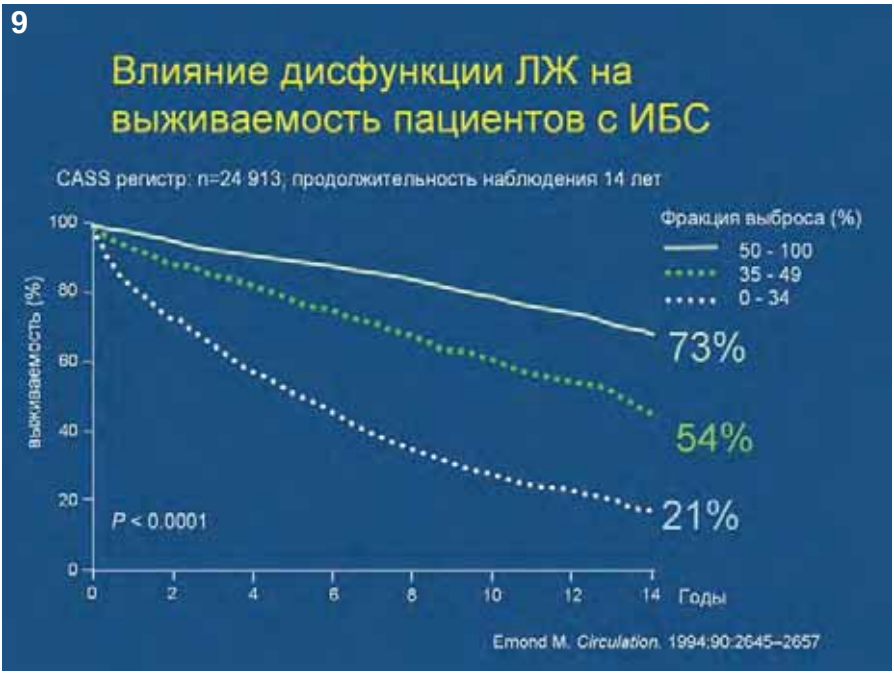
промежуточный риск. На основании каких критериев и с какой целью проводится такая оценка?

Для уточнения коронарного риска мы используем результаты тех же исследований, что и для диагностики КБС (рис. 8). Первую группу факторов, определяющих риск инфаркта миокарда или смерти составляют данные анамнеза и физикального исследования: демографические характеристики, сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистый статус. Старший возраст, перенесенный ранее инфаркт миокарда, признаки СН, артериальная гипертензия и сахарный диабет, курение, гиперлипидемия, хроническая болезнь почек, микроальбуминурия, высокий ф.к. стенокардии, сохранение симптомов на фоне комбинированной антиангинальной терапии ассоциируются с худшим прогнозом. Однако на основании клинических данных возможна лишь «качественная» оценка, и для стратификации риска необходимо дополнительное обследование.

Следующая группа прогностических признаков - результаты инструментальных исследований, позволяющие уточнить функциональ-

ный статус пациента, наличие и тяжесть ишемии, нарушений ритма и проводимости сердца, состояние сократительного миокарда и степень стенозирования коронарных артерий.

Сократительная способность сердца является одним из самых сильных предсказательных признаков в отношении выживаемости пациентов с КБС. При многолетнем наблюдении за большой группой лиц с атеросклерозом коронарных артерий в рамках регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study) еще в 80-е годы XX века было обнаружено, что среди больных стабильной стенокардией с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в покое менее 35% летальность в течение года превышает 3% и примерно в 5 раз выше, чем у пациентов с ФВЛЖ >50% (результаты исследования представлены на рис. 9). Влияние ФВЛЖ на прогноз столь существенно, что даже умеренное ее снижение у пациента со стенокардией служит основанием для выполнения инвазивной КАГ, минуя дополнительные функциональные исследования. Выбор тактики у пациентов со стенокардией в зависимости от ФВЛЖ представлен на рис. 10.



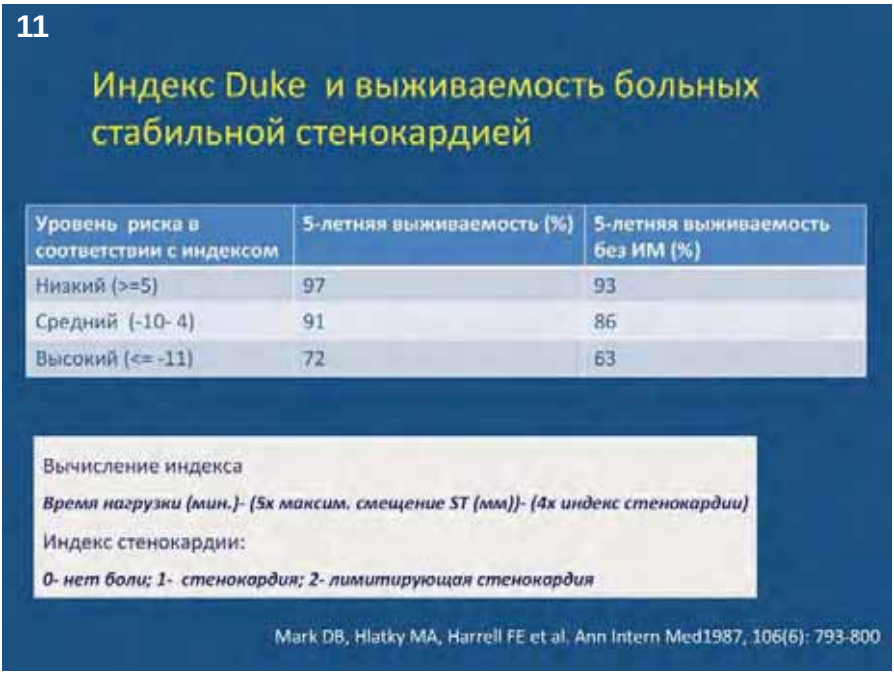
Не менее ценную прогностическую информацию мы получаем в ходе выполнения провокационных тестов. Пациенты со стенокардией, но с отрицательными результатами нагрузочной пробы имеют благоприятный прогноз. Само по себе выявление индуцируемой ишемии миокарда или нарушений ритма сердца на любом этапе стресс-теста ассоциируется с ухудшением прогноза. Значимыми характеристиками являются толерантность к ФН, реакция АД, пороговая и максимальная ЧСС, степень, распространенность и устойчивость смещения сегмента ST. О высоком риске осложнений КБС свидетельствуют следующие результаты нагрузочной ЭКГ пробы:

- горизонтальное или косонисходящее смещение сегмента ST на 2 мм или более при низких пороговых уровнях нагрузки (в первые 3 минуты нагрузки) и пороговой ЧСС менее или равной 120 ударов в минуту;
- низкая толерантность к нагрузке (максимальная нагрузка менее 75 Вт, максимальное систолическое АД менее 130 мм рт ст.);
- восстановительный период 6 минут и более;

• признаки ишемии миокарда, сопровождающиеся снижением систолического АД на 10 мм рт.ст. и более и/или желудочковыми нарушениями ритма;
• признаки ишемии в разных отведениях ЭКГ, а у лиц, перенесших инфаркт миокарда, в зоне, не совпадающей с рубцовыми изменениями.

Для количественной оценки коронарного риска на основании результатов тредмил-теста был предложен индекс Duke, при вычислении которого учитывается время нагрузки, степень смещения сегмента ST, тяжесть спровоцированного ангинозного приступа (рис. 11).

Визуализирующие исследования, позволяющие оценить локализацию и тяжесть ишемии миокарда по количеству сегментов с индуцируемой диссинергией или площади обратимых нарушений перфузии, предоставляют более точную прогностическую информацию по сравнению с результатами нагрузочных ЭКГ-тестов. Вероятность коронарных осложнений у лиц с индуцируемыми локальными нарушениями сократимости левого желудочка в 2 с лишним раза выше, чем у пациентов



без признаков ишемии по результатам стресс-ЭхоКГ. Отрицательные результаты стресс-ЭхоКГ ассоциируются с риском смерти или инфаркта миокарда менее 0,5% в год. Регистрация индуцируемых нарушений движения стенки левого желудочка в 3-х и более из 17 сегментов стандартной модели свидетельствует о высоком риске коронарных осложнений и определяет показания к инвазивной КАГ.

У пациентов с негативными результатами перфузионной стресс-сцинтиграфии миокарда риск смерти в течение года не превышает 1%. Напротив, в случаях индукции обратимых дефектов перфузии, занимающих более 10% площади левого желудочка (2 и более из 17 сегментов), риск оценивается как высокий. Прогностически неблагоприятными признаками считаются также множественные обратимые дефекты перфузии в зонах кровоснабжения разных коронарных артерий, транзиторная постишемическая дилатация левого желудочка, усиленный захват радиоактивного таллия легочной тканью. Стратификация риска у пациентов с установленной или подозреваемой КБС может проводиться и по резуль-

13

Стратификация риска при стабильной КБС по результатам неинвазивных исследований

Стресс ЭКГ с ФН	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	ССС> 3% в год ССС 1-3% в год ССС <1% в год
Визуализи-рующие тесты	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	Площадь ишемии > 10% при ОФЭКТ, или новые дефекты перфузии в >= 2 из 16 сегментов при МРТ, новая дисфункция >=3 сегментов при добутамин- стресс ЭХО или стресс ЭХО с ФН Площадь ишемии 1-10% или признаки ишемии при МРТ, стресс-ЭХО, не соответствующие высокому риску Нет ишемии
МСКТ-КА	Высокий риск Промежуточный риск Низкий риск	Значимые стенозы категории высокого риска (ствол ЛКА, 3-х сосудистое поражение с проксимальными стенозами, проксимальный стеноз ПМЖА) Значимые стенозы без признаков высокого риска Нормальные КА или нестенозирующие бляшки

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

14

Выбор лечения, основанный на стратификации риска

татам ПЭТ, исходя из распространенности и тяжести ишемии, площади рубцовой ткани, степени выявленных нарушений вазодилатации.

Результаты ряда независимых исследований свидетельствуют о том, что реваскуляризация миокарда при стабильном течении КБС улучшает прогноз только в случаях высокого исходного риска. Так, у пациентов с индуцируемой ишемией миокарда, занимающей по данным ОФЭКТ более 10% площади левого желудочка, восстановление коронарного кровотока приводит к достоверному уменьшению сердечно-сосудистой и общей смертности (рис. 12).

Данные МСКТ КАГ также позволяют независимо оценивать прогноз пациентов со стабильной КБС. При визуально неизмененных коронарных артериях риск любых осложнений очень низкий (0,22-0,28% в год). У пациентов со стенокардией и нестенозирующим атеросклерозом прогноз хуже, но риск смерти не превышает 0,5% в год. Значимое сужение основного ствола левой коронарной артерии или трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами увеличивает риск смерти в 10,5 раз. Следует помнить, что МСКТ КАГ свойственно несколько «завышать» степень стенозов, поэтому при несовпадении клинической картины с объемом поражения коронарного русла может оказаться полезным дополнительное функциональное исследование для оценки тяжести ишемии миокарда. Критерии стратификации риска при стабильном течении КБС на основании неинвазивной оценки приведены на рис. 13.

Именно по результатам прогностической оценки мы выбираем предпочтительный для пациента способ лечения - только консервативный метод или реваскуляризацию миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (рис. 14).

В случае выявления признаков высокого коронарного риска выполнение инвазивной КАГ для определения возможности и выбора метода реваскуляризации миокарда является обязательным независимо от тяжести стенокардии и успешности симптоматического антиангинального лечения, так как консервативные меры не позволяют улучшить прогноз в этой группе больных.

Показания к инвазивному лечению пациентов, относящихся к категории среднего риска, определяются с учетом тяжести симптомов, степени функциональных ограничений, сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента и ответа на медикаментозное лечение. В этой группе

реваскуляризация может выполняться с симптоматической целью - для устранения или уменьшения тяжести стенокардии.

Если по результатам неинвазивных тестов предполагаемый риск смерти в течение года не превышает 1%, инвазивные вмешательства мало оправданы. Реваскуляризация не улучшает прогноза, а медикаментозная терапия позволяет успешно контролировать симптоматику у большинства пациентов этой группы.

Инвазивная коронароангиография

Заключительным этапом и «золотым стандартом» обследования больных КБС остается инвазивная КАГ. Несколько показателей используется для оценки тяжести болезни и прогноза по результатам КАГ. Самой простой и широко используемой является классификация по количеству пораженных артерий: одно- двух- трехсосудистое поражение, стеноз ствола левой коронарной артерии. По данным уже знакомого нам регистра CASS при медикаментозном лечении стенокардии 12-летняя

выживаемость пациентов с неизмененными коронарными артериями составила 91%, при однососудистом поражении - 74%, при двухсосудистом - 59%, при трехсосудистом - 50%. Важное значение имеет локализация стенозов: сужение ствола левой коронарной артерии, а также проксимальный стеноз левой передней нисходящей артерии ассоциируются с высокой вероятностью острых коронарных событий и смерти и служат основанием для проведения операций реваскуляризации миокарда. 5-летняя выживаемость при трехсосудистом поражении с 95% стенозированием проксимального сегмента передней межжелудочковой артерии существенно хуже, чем в отсутствии проксимальных стенозов (59 и 79%, соответственно).

По данным крупного ангиографического регистра с более чем 9000 участников, у пациентов с ангиографическими признаками высокого риска (стенозами основного ствола левой коронарной артерии, проксимальными стенозами передней нисходящей артерии, или проксимальным трехсосудистым поражением) летальность при консервативном лечении превышала 3% в год, и при таких изменениях в коронарном русле безусловно предпочтительна реваскуляризация. Важно также количество гемодинамически малозначимых или незначимых сужений, так как нестенозирующие бляшки являются потенциальными местами образования тромбов и причиной развития острых коронарных синдромов. Для уточнения гемодинамической значимости пограничных (50-60%) стенозов могут применяться традиционные неинвазивные функциональные методы (стресс-ЭхоКГ, перфузионная стресс-сцинтиграфия или ПЭТ миокарда) или инвазивное (в ходе КАГ) измерение ФРК. Неинвазивное тесты очень точно позволяют оценить значимость однососудистого поражения, но в случае множественных стенозов задача усложняется. Измерение давления в коронарных артериях проксимальнее и дистальнее стенозированного участка (определение ФРК) во время ангиографии рассматривается сегодня как «золотой стандарт» инвазивной оценки физиологической значимости стенозов и определения окончательных показаний к реваскуляризации. ФРК рассчитывается как отношение дистального интракоронарного давления к давлению в аорте во время максимальной гиперемии. ФРК не зависит от состояния микроциркуляции и в норме составляет 1,0. Рекомендации 2013 г. указывают на необходимость определения ФРК (показания I класса, уровень доказанности А)

16

Реваскуляризация у больных стабильной КБС, получающих ОМТ (адаптировано из рекомендаций ESC/EACTS 2010)

Показания	Улучшение прогноза		Устранение симптомов	
	класс	уровень	класс	уровень
При стенозе ствола ЛКА, 2-3 сосудистом поражении, СД или коморбидности- рекомендации на основании решения Heart Team	I	C	I	C
Стеноз ствола ЛКА > 50%	I	A	I	A
Любой проксимальный стеноз ПМЖА > 50%	I	A	I	A
2-3 сосудистое поражение при сниженной ф-ции ЛЖ или СН	I	B	IIA	B
Стеноз > 50% единственной проходимой артерии	I	C	I	A
Подтвержденная ишемия большой пощади (> 10% ЛЖ)	I	B	I	B
Любые значимые стенозы с лимитирующей стенокардией , неуспешность/непереносимость ОМТ	NA	NA	I	A
Одышка/СН с зоной ишемизированного/ жизнеспособного миокарда площадью > 10%, кровоснабжаемого артерией со стенозом > 50%	IIB	B	IIA	B
Отсутствие лимитирующей стенокардии на фоне ОМТ при стенозах кроме ствола ЛКА или проксимального ПМЖА или единственной проходимой артерии, или при стенозах ответственных за ишемию площадью < 10% миокарда или при ФРК>= 0.80	III	A	III	C

ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization 2010 EHJ doi:10.1093/eurheartj/ehq277

для подтверждения функциональной значимости пограничных стенозов, если ишемия не выявлена при неинвазивных исследованиях (или эти исследования не могут быть выполнены) и при многососудистом поражении (рис. 15). Измерение ФРК помогает идентифицировать стенозы, «ответственные» за развитие стенокардии и подлежащие устранению. Реваскуляризация рекомендуется при снижении ФРК менее 0,80. Считается маловероятным, что стенозы с ФРК более 0,80 могут вызывать стенокардию и вмешательства в сегментах артерий с пограничными стенозами без доказанной ишемии или без ФРК <0,80 не рекомендуются (класс показаний III, уровень доказанности B).

Анатомические особенности строения коронарного русла в совокупности с клиническими данными определяют также предпочтительный метод реваскуляризации. В таблице на рис. 16 суммированы основные показания к инвазивному лечению у пациентов со стабильными формами КБС для улучшения прогноза и устранения симптомов (таблица представляет собой видоизмененную цитату из согласованных Рекомен-

даций Европейского общества кардиологов и Европейского общества кардиоторакальных хирургов 2010 года).

Завершая обсуждение диагностических аспектов, следует остановиться на принципах длительного наблюдения за больными стенокардией. Как часто эти пациенты должны приходить на осмотр? Какие лабораторные и инструментальные методы нужны для объективного контроля? Выбор зависит от уровня коронарного риска, исходной тяжести симптомов, успешности их коррекции (медикаментозной или в результате реваскуляризации миокарда). Частые осмотры (2-3 раза в год) необходимы в начале лечения для оценки его эффективности и безопасности. В дальнейшем для пациентов из группы низкого риска с хорошими результатами антиангинальной терапии приемлемо детальное обследование, возможно с использованием нагрузочных тестов, 1 раз в 2-3 года.

«Внеплановый» осмотр и инструментальные (как минимум регистрация ЭКГ) и/или лабораторные исследования необходимы при изменении лечения и безотлагательно - если ухудшилось самочув-

18

Повторное обследование пациентов при стабильном течении КБС

Рекомендации	класс	уровень
Контрольные осмотры каждые 4-6 мес. в 1-й-2 -й год после начала лечения. Проводятся врачом общей практики. Включают расспрос, биохимическое исследование- если необходимо	I	C
Ежегодно- ЭКГ в покое, дополнительно- при изменении клинической картины, появлении симптомов аритмии, изменении лечения	I	C
Стресс-ЭКГ или стресс-визуализирующее исследование (если приемлемо) при возобновлении или усилении стенокардии, если нестабильность исключена	I	C
Повторная оценка прогноза с использованием нагрузочных проб м.б. рассмотрено у бессимптомных пациентов , если срок «валидности» предыдущих тестов истек	IIb	C
Повторение стресс-тестов м.рассматриваться не ранее, чем через 2 года (если нет изменений в клинических проявлениях)	IIb	C

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

ствие пациента. Более строгий график наблюдения (подробное обследование не реже 1 раза в год) предусмотрен для больных с высоким риском осложнений КБС, у которых в силу каких-либо причин не выполнена реваскулярзация миокарда (рис. 17 и 18). Кратность и объем обследования пациентов, перенесших процедуры реваскуляризации миокарда (по завершении ближайшего послеоперационного периода) также определяется видом и успешностью вмешательства (рис. 19). Если синдром стенокардии устранен, достаточно наблюдения и неинвазивного тестирования с использованием визуализирующих методов для исключения рецидива ишемии миокарда. Более тщательно следует контролировать состояние пациентов с неполной реваскуляризацией. В случае возобновления стенокардии выбор между неинвазивными методами обследования и КАГ определяется видом выполненной операции, временем, прошедшим от момента вмешательства до рецидива стенокардии, тяжестью симптоматики, уровнем коронарного риска. Рутинно для контроля состояния больных, перенесших операции ко-

19

Наблюдение пациентов со стабильной КБС после плановых операций реваскуляризации миокарда

Показания : визуализация	класс	уровень
При наличии симптомов визуализирующее исследование (стресс ЭХО, МРТ, сцинти-) предпочтительно вместо стресс ЭКГ	I	C
Поздние (через 6 мес. после реваскуляризации) визуализирующие исследования м.б. рассмотрены для выявления пациентов с рестенозом после стентирования или окклюзией шунта после АКШ независимо от симптоматики	IIb	C
После ЧКВ высокого риска (например, на стволе ЛКА) контрольная ангиография через 3-6 мес. м.б. рассмотрена независимо от симптомов	IIb	C
Систематическая контрольная ангиография в любые сроки после ЧКВ не рекомендована	III	C

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

ронарного шунтирования или внутрисосудистые вмешательства, повторные КАГ проводить не следует.

Итак, стратегия обследования пациента с преполагаемым или установленным диагнозом КБС может быть представлена следующим образом: анализ клинической симптоматики, исключение острых коронарных синдромов и «несердечных» причин жалоб, оценка дотестовой вероятности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Выявление ишемии миокарда в ходе неинвазивных функциональных тестов и/или исследование морфологии коронарных артерий при неинвазивной (МСКТ) или инвазивной КАГ. Подтверждение диагноза КБС и стратификация риска тяжелых сосудистых осложнений на основании результатов инструментальных исследований. Выбор оптимальной лечебной тактики, исходя из тяжести симптомов и уровня коронарного риска. Объективная оценка успешности лечения, динамическое наблюдение с использованием преимущественно неинвазивных функциональных методов, коррекция терапии.

И.Е.Михайлова

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕРЫ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Начиная лечение пациента со стенокардией, мы ставим перед собой 2 задачи: 1) улучшение прогноза, то есть уменьшение риска развития острых атеротромботических событий, смерти вследствие обострений коронарной болезни сердца (КБС) и прогрессирования заболевания до стадии дисфункции миокарда и сердечной недостаточности (СН), и 2) улучшение качества жизни за счет устранения или уменьшения частоты приступов стенокардии. Для достижения этих целей используются меры немедикаментозной коррекции факторов риска (ФР) и фармакологические средства, способные замедлять рост атеросклеротической бляшки, стабилизировать ее за счет уменьшения выраженности воспаления и сохранения нормальной функции эндотелия, препятствовать развитию тромбоза, устранять ишемию миокарда и уменьшать выраженность симптомов. В ряде случаев для улучшения прогноза и/или качества жизни необходима реваскуляризация миокарда в сочетании с медикаментозным лечением.

Немедикаментозные меры

Прежде чем приступить к обсуждению лекарственной терапии, остановимся на немедикаментозной коррекции ФР, которая является обязательной частью вторичной профилактики у пациентов с КБС. Основные модифицируемые ФР и цели, к которым необходимо стремиться в процессе лечения, представлены на рис. 1 и 2 (цитируется версия Рекомендаций по вторичной профилактике у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и других локализаций Американской ассоциации сердца, опубликованная в 2011 году, в полной мере сохраняющая свою актуальность). Обсудим их более подробно.

Следует настоятельно рекомендовать пациентам полный отказ от всех видов курения (в том числе избегание пассивного курения) - одного из самых сильных модифицируемых ФР смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Прекращение курения представляется едва ли не самой действенной из всех профилактических мер.

Диетические рекомендации должны способствовать коррекции метаболических нарушений и достижению идеальной для пациента массы тела. Ожирение у больных КБС ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности, а снижение массы тела способствует контролю артериального давления (АД), нормализации липидного и углеводного обмена. Рекомендуется низкохолестериновая диета с содержанием насыщенных жирных кислот не более 10% потребленных калорий в день. Предлагается также сократить количество поваренной соли до 5 г в день и увеличить содержание в пище растительных волокон за счет цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей (не менее 4-5 порций в день). Желательно присутствие в меню рыбы не реже 2 раз в неделю.

Известно, что сахарный диабет (СД) многократно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острых коронарных синдромов (ОКС) и смерти. Лабораторный скрининг нарушений углеводного обмена обязателен для пациентов с КБС. Важно добиваться устойчивого контроля гликемии с достижением гликозилированного

1

Вторичная профилактика и снижение риска у пациентов с коронарным атеросклерозом и атеросклерозом иных локализаций

Фактор риска	Рекомендации
Курение	Полный отказ Избегать пассивного курения
Физическая активность: не менее 30 мин 7 дней в неделю (мин. 5 дней)	30-60 мин. умеренной аэробной активности 2 дня в неделю- дополнительные тренировки
Контроль веса тела ИМТ 18.5-24.9 кг/м2 ОТ: женщины <89 см мужчины <102 см	Контроль на каждом визите. Начальная цель- снижение веса на 5-10% от исходного

AHA/ACCF Guidelines: Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update Circulation 2011;124: 2458-2473

гемоглобина менее 7,0% (в ряде случаев возможен более строгий подход со снижением этого показателя до значений менее 6,5-6,9%). Необходимо индивидуализировать сахароснижающую терапию с учетом возраста пациента, длительности СД, наличия и риска осложнений (в первую очередь, гипогликемии).

Интенсивность физических тренировок, которым отводится важная роль в программах реабилитации при КБС, определяется функциональными возможностями пациента. Расширение физической активности и определение допустимого уровня нагрузок - нелегкая тема для обсуждения, особенно у пациентов со стенокардией, которая провоцируется физическими усилиями. Первым шагом, например, для пожилых людей и лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, может быть простое увеличение уровня бытовой активности, пешая ходьба в комфортном для пациента темпе. Регулярные тренировки вносят свой вклад в контроль массы тела, коррекцию инсулинорезистентности и метаболических нарушений, что приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции,

2 Вторичная профилактика и снижение риска у пациентов с коронарным атеросклерозом и атеросклерозом иных локализаций

Фактор риска	Рекомендации
СД 2 типа (для профилактики сердечно-сосудистых осложнений)	Метформин - препарат первого выбора Цель: HbA1c< =7%. Индивидуальный подход- исходя из вероятности гипогликемии и наличия диабетического поражения органов-мишеней
Вакцинация против гриппа	Ib: ежегодная вакцинация
Депрессия	IIa: скрининг целесообразен у пациентов, перенесших АКШ или ИМ
Реабилитация	Ia: Амбулаторная программа реабилитации - для всех пациентов после ИМ, АКШ, ЧКВ сразу после выписки из стационара

AHA/ACCF Guidelines: Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update Circulation 2011;124: 2458-2473

замедлению прогрессирования атеросклероза, снижению тромбогенного потенциала. Известно об увеличении количества коллатералей в миокарде в результате регулярных тренировок. В клинических исследованиях было продемонстрировано не только уменьшение выраженности одышки, утомляемости, увеличение мышечной силы и сокращение числа приступов стенокардии, но уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с КБС на фоне регулярных физических упражнений. Оптимальны непрерывные нагрузки средней интенсивности: ходьба, прыжки, велосипед, плаванье, подъем по ступеням, эллиптические тренажеры. Безусловно, физические упражнения не должны провоцировать никаких болезненных ощущений. Наилучшим объективным способом определения максимально допустимой нагрузки является проведение стресс-теста до начала тренировок. Безопасны занятия на уровне 50-80% от максимального потребления кислорода или максимальной достигнутой частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Спортивные занятия способствуют также снижению уровня тревоги и депрессии у больных стенокардией, однако в ряде случаев для коррекции психологического статуса требуется психотерапевтическое или медикаментозное лечение. Анксиолитики и антидепрессанты помогают устранить симптомы аффективных нарушений, но, по-видимому, не оказывают влияния на прогноз пациентов с КБС.

Очень показательны в контексте обсуждения мер вторичной профилактики результаты последнего (IV) этапа исследования ASPIRE, опубликованные в материалах Европейского кардиологического конгресса 2013 года. С мая 2012 по апрель 2013 года в этот проект было включено 7998 жителей Западной, Центральной и Восточной Европы моложе 80 лет с установленной КБС и предшествующей госпитализацией в связи с проявлениями ишемии миокарда. Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2) было выявлено у 38% пациентов (среди российских участников - у 45%), причем более чем в половине случаев это было центральное ожирение. Примечательно, что проблемы с весом далеко не всегда признавались самими пациентами - более трети из них (38%) не планировали снижения массы тела, а 20% вовсе не считали свой вес избыточным. СД был диагностирован у 40% больных, что существенно превысило ожидания исследователей, причем в 13% случаев глюкоза плазмы крови натощак более 7,0 ммоль/л была выявлена во время госпитализации в связи

с обострением КБС. Курили до госпитализации (по данным анкетирования или по высокому уровню СО в выдыхаемом воздухе) 18% обследованных пациентов и каждый второй из них (51%) продолжил курить и после перенесенного острого коронарного эпизода.

Весьма знаменательно, что подавляющее большинство опрошенных полагало, что полностью (74%) или частично, но в достаточном объеме (20%) соблюдает рекомендации своего лечащего врача, однако контроль основных ФР существенно не улучшился по сравнению с результатами первых трех этапов исследования, которое проводилось на протяжении 15 лет, начиная с 1999 года. Наибольшие успехи (по результатам программы ASPIRE) достигнуты за эти годы в коррекции повышенного АД и нарушений липидного обмена. В большой мере это обеспечивается фармакологическими средствами.

Коррекция дислипидемий у пациентов с КБС осуществляется не только с помощью диетических ограничений, но с обязательным использованием липиднижающих препаратов. Пациенты с КБС относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, поэтому назначение статинов рассматривается как терапия первого выбора (класс показаний I, уровень доказанности А), независимо от исходного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Цель лечения - снижение ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л или на 50% и более от исходного. Известно, что высокое содержание триглицеридов и низкое - липопротеидов высокой плотности ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском, однако оснований для установления каких-либо специфических целевых значений этих показателей при проведении липиднижающей терапии у пациентов с КБС нет. Основные принципы гиполипидемического лечения у пациентов с КБС в соответствии с Национальными рекомендациями (V пересмотр, 2012 г.) представлены на рис. 3.

Артериальная гипертензия - еще один очень важный модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования КБС, а также цереброваскулярных осложнений, СН и нарушения функции почек. В 80% случаев отмечается сочетание КБС с артериальной гипертензией. «Целевыми» для пациентов со стабильной КБС в настоящее время признаны систолическое АД ниже 140 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 90 мм рт.ст. Оптимальным считается удержание АД в диапазоне

130-139/80-85 мм рт.ст. Избыточное снижение АД у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий нежелательно и опасно, так как может привести к уменьшению перфузии и усугублению симптомов ишемии миокарда. Для контроля АД у больных стенокардией могут использоваться любые классы антигипертензивных препаратов, но патогенетически наиболее оправдано назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) или антагонистов кальция (АК) и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Фармакотерапия для вторичной профилактики

Теперь перейдем к обсуждению фармакологических средств, позволяющих снизить риск сердечно-сосудистых осложнений за счет замедления прогрессирования атеросклероза, уменьшения риска острых атеротромботических событий, развития дисфункции миокарда (рис. 4). Лекарства, обладающие доказанным положительным влиянием на прогноз, должны назначаться всем пациентам с КБС, если нет противопо-

казаний. Сегодня обязательными (класс показаний I, уровень доказанности А) составляющими вторичной профилактики являются препараты трех классов: антиагреганты, статины, ингибиторы РААС. Рассмотрим их применение для лечения пациентов со стабильными формами КБС более подробно.

Средства, подавляющие функциональную активность тромбоцитов (антиагреганты)

Результаты мета-анализа, опубликованные в 2002 году Группой совместных исследований по антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration), на основании данных о лечении 220000 пациентов убедительно показали, что применение антиагрегантов у лиц с высоким риском атеротромботических событий приводит к уменьшению общей смертности, числа инсультов и инфарктов миокарда (ИМ). Редукция относительного риска составила 16%, 25%, 34%, соответственно.

Обратной стороной предотвращения тромбозов очевидно является увеличение числа кровотечений, но для пациентов с высоким сердеч-

но-сосудистым риском абсолютная польза лечения антиагрегантами достоверно превосходила риск больших геморрагических осложнений, который составил 1,13% на фоне применения антиагрегантов и 0,71% в группе без лечения ($p<0,0001$). Две трети больных, участвовавших в исследованиях, вошедших в мета-анализ, принимали аспирин или в режиме монотерапии, или в составе комбинированного антитромбоцитарного лечения.

Адгезия и активация тромбоцитов представляют собой физиологические реакции на разрыв или повреждение атеросклеротической бляшки, необходимые для ее заживления. Однако неконтролируемое развитие этих процессов может приводить к формированию внутрисосудистого тромба, окклюзии коронарной артерии, транзиторной ишемии или ИМ. При физиологических условиях в организме человека ежедневно образуется до 10^{11} тромбоцитов, которые представляют собой безъядерные клетки, циркулирующие в периферической крови 9-11 дней и являющиеся источником хемокинов, цитокинов и факторов роста. Активированные тромбоциты синтезируют, прежде всего, тромбоксан A_2, а также сигнальные белки, участвующие в запуске воспалительных и пролиферативных процессов. Препятствуют адгезии и агрегации тромбоцитов многие факторы, в числе основных следует назвать оксид азота (NO) и простагландины.

Учитывая значение активации тромбоцитов и внутриартериального тромбообразования в патогенезе ишемических атак, антиагрегантная терапия (ААТ) должна рекомендоваться всем больным с установленным атеросклерозом коронарных артерий. Применяемые в клинической практике антитромбоцитарные средства относятся к нескольким фармакологическим группам и блокируют отдельные этапы формирования внутриартериального тромба за счет взаимодействия с разнообразными мишенями - рецепторами на мембране тромбоцитов, ферментами, гликопротеинами. Для лечения больных стабильной КБС сегодня используются ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) и блокаторы индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов.

Представителем первой группы является ацетилсалициловая кислота (АСК), влияние которой на функциональные свойства тромбоцитов было обнаружено еще в 1967 году. Как известно, механизм действия аспирина заключается в необратимой неизбирательной инактивации

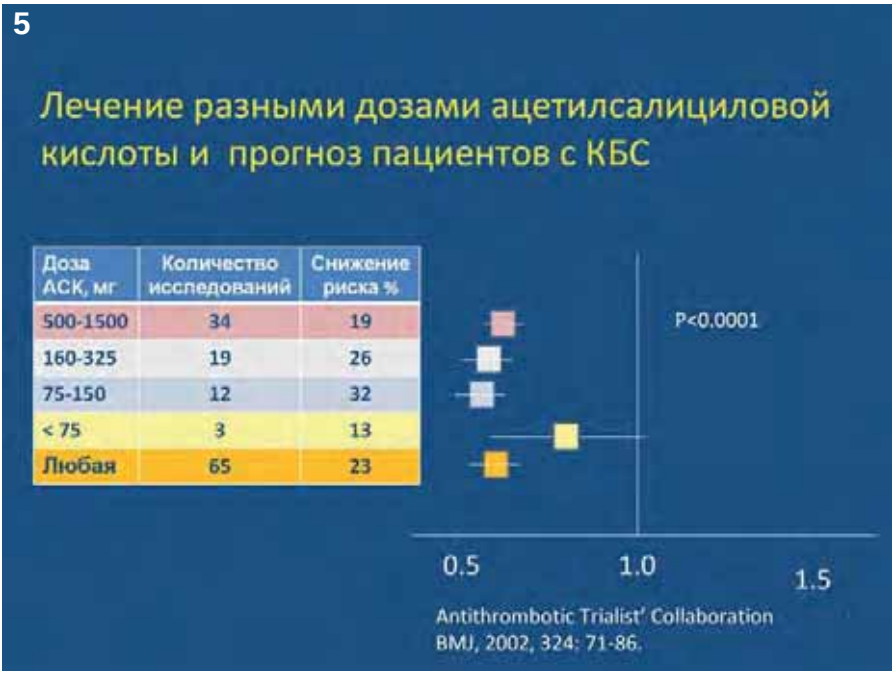
ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты - ЦОГ 1 типа тромбоцитов. Именно этот энзим обеспечивает конечный этап синтеза тромбоксана A_2. Тромбоцит - безъядерная клетка, неспособная к синтезу ферментов, поэтому внутриклеточные запасы ЦОГ в течение его циркуляции в сосудистом русле не восполняются, и однажды попав под действие аспирина, тромбоцит теряет способность к агрегации до окончания жизненного цикла. Уменьшение продукции тромбоксана A_2 и подавление агрегации тромбоцитов - основной эффект АСК, кроме того, малые (75 мг в сутки) дозы аспирина могут улучшать эндотелиальную функцию за счет блокады зависимого от ЦОГ высвобождения эндотелиальных вазоконстрикторов.

Клинические исследования продемонстрировали достоверное улучшение прогноза больных КБС при лечении АСК по сравнению с плацебо. Назначение аспирина в минимальной действующей дозе (75 мг в день) больным стабильной стенокардией в плацебо-контролируемом исследовании SAPAT приводило к достоверному снижению риска ИМ или внезапной смерти в течение 50 месяцев наблюдения на 34% ($p<0,003$), что соответствует снижению абсолютного риска на 1% в год. Также наблюдалось достоверное (на 22-32%) уменьшение числа фатальных и нефатальных сосудистых осложнений, инсультов и общей смертности на фоне лечения аспирином по сравнению с группой больных, принимавших плацебо. Подтверждена эффективность используемых в настоящее время для первичной и вторичной профилактики атеротромботических осложнений малых (от 75 до 150 мг в сутки) доз АСК (рис. 5). Аспирин в дозах от 75 до 100 мг в день рекомендован как антиагрегант первого выбора для улучшения прогноза при любых формах КБС, в том числе и при стабильной стенокардии (класс показаний I, уровень доказанности А).

Основные побочные эффекты АСК хорошо известны - это повышенная кровоточивость, диспептические расстройства, аллергические реакции, бронхоспазм. Возможно обострение подагры вследствие нарушения выведения мочевой кислоты. Увеличение частоты кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта обусловлено не только подавлением агрегации тромбоцитов, но и нарушением синтеза цитопротективного простагландина H_2 из-за подавления активности ЦОГ 2 типа в клетках слизистой оболочки. Антиагрегантный эффект АСК дозонезависим (по крайней мере, при дозах более 30 мг в сутки) и достигает макси-

мума при использовании 75-100 мг в сутки, тогда как степень подавления синтеза простагландинов прямо зависит от дозы АСК. Индуцируемая изоформа ЦОГ 2 типа менее чувствительна к действию аспирина и для ее ингибирования необходимы более высокие дозы, чем для подавления активности ЦОГ 1 типа. Для уменьшения риска гастро-интестинальных осложнений при длительном лечении используются минимальные дозы и специальные лекарственные формы аспирина (кишечно-растворимые или забуференные). Зависимость частоты кровотечений от дозы АСК демонстрирует диаграмма на рис. 6.

Тиенопиридиновые производные (тиклопидин, клопидогрель и празугрель) осуществляют свое антиагрегантное действие посредством связывания с цистеиновой единицей АДФ-чувствительных рецепторов $P2Y_{12,}$ представленных преимущественно на мембране тромбоцитов, и необратимого их модифицирования. Подавление АДФ-индуцированной агрегации является дозо-зависимым, кумулируется при длительном лечении и продолжается в течение всей жизни тромбоцита. Устойчивый

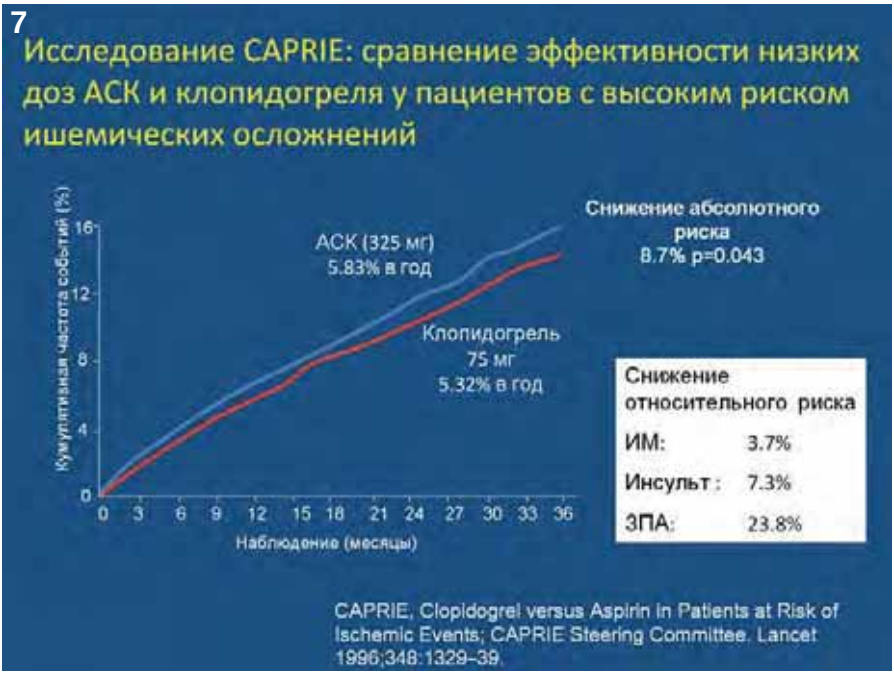


уровень подавления агрегации (на 50-60%) достигается на 4-7 день лечения клопидогрелем при использовании поддерживающей дозы 75 мг в сутки. Функциональное состояние тромбоцитов возвращается к исходному через 7 дней после приема последней дозы. Тикагрелор, представитель химического класса циклопентилтриазоло-пиримидинов, является селективным неконкурентным обратимым антагонистом рецепторов $P2Y_{12}$. Препарат взаимодействует с рецепторами в зоне, отличной от места связывания АДФ, обратимо модифицируя их конфигурацию. Полный антитромбоцитарный эффект тикагрелора разворачивается через 1-3 часа и сохраняется менее 48 часов после приема последней дозы.

Снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией на фоне терапии тиклопидином отмечено не было, в то же время тяжелые побочные эффекты, в первую очередь нейтропения, зарегистрированная в 8% случаев, существенно ограничили клиническое использование препарата. В настоящее время тиклопидин не применяется для длительного лечения. Клопидогрель существенно

реже вызывает серьезные нежелательные реакции (тяжелая нейтропения зарегистрирована всего в 0,5‰ случаев).

В рандомизированном сравнительном исследовании аспирина и клопидогреля CAPRIE (Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) было показано, что лечение клопидогрелем у больных с установленными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями сопряжено с несколько меньшим риском осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ишемического инсульта) по сравнению с лечением аспирином (5,32 и 5,83% соответственно, снижение относительного риска на 8,7%, p= 0,043). Основной результат исследования иллюстрирует рис. 7. Частота развития побочных эффектов в группах аспирина и клопидогреля достоверно не различалась. Результаты исследования позволили сделать вывод о близкой эффективности и безопасности клопидогреля и АСК у пациентов с атеросклерозом различных локализаций. Пациентам со стабильными проявлениями КБС клопидогрель в дозе 75 мг в сутки в режиме монотерапии может назна-



чаться в случаях противопоказаний к аспирину или непереносимости последнего (класс показаний I, уровень доказанности А).

Надо иметь в виду, что данные об эффективности и безопасности тикагрелора и празугреля в лечении стабильных форм КБС, в том числе при плановых вмешательствах на коронарных артериях, отсутствуют и вне ОКС применение новых антиагрегантов не рекомендуется.

Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ), включающая аспирин и блокатор АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, является стандартом лечения при ОКС и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В исследовании CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) не было продемонстрировано преимуществ ДААТ у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза или риском атеротромботических осложнений. Только у больных с документированным атеротромбозом, в частности, перенесших ИМ, проведение ДААТ приносило дополнительную пользу. Комбинированное антитромбоцитарное лечение при стабильном течении КБС также тестировалось в исследовании с антагонистом активируемых протеазами рецепторов 1 типа ворапаксаром. Хотя на фоне комбинированного лечения и было отмечено снижение суммарной частоты смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсультов (особенно у пациентов, перенесших ранее ИМ), увеличение числа умеренно-тяжелых и серьезных кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний, нивелировало этот эффект. В настоящее время ДААТ при стабильном течении КБС если и может обсуждаться, то лишь как исключение у отдельных пациентов крайне высокого риска сосудистых осложнений и не рекомендуется рутинно. Также необходимо обратить внимание на то, что при лечении пациентов со стабильным течением КБС (отсутствие ОКС и ЧКВ в течение года**)** не рекомендуется использовать комбинации нескольких препаратов, влияющих на процессы свертывания крови. Так, если у пациента со стенокардией имеются показания к антикоагулянтной терапии (например, при сочетании с фибрилляцией предсердий или при наличии искусственного механического клапана сердца), рекомендовано назначение одного только антикоагулянта. Выбор конкретного препарата и режима антикоагуляции определяется клинической ситуацией.

Известна широкая вариабельность ответа на антитромбоцитарное лечение. В последние годы много внимания уделяется лабораторным

функциональным или генетическим исследованиям и значению их результатов для коррекции ААТ. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне лечения аспирином или клопидогрелем может быть связана с множеством причин, в том числе с плохой приверженностью лечению, ускоренным обновлением пула тромбоцитов, лекарственными взаимодействиями, особенностями пациента (пол, возраст, наличие СД, статус курения) и генетическим полиморфизмом, определяющим метаболизм лекарств или особенности взаимодействия с рецепторами. Зависимость реакции на антитромбоцитарные препараты (преимущественно клопидогрель) от генетических особенностей хорошо изучена для пациентов с ОКС и после ЧКВ, но не при стабильной КБС. В настоящее время не рекомендуется выполнять генетическое тестирование или рутинно проводить лабораторные исследования функциональной активности тромбоцитов при лечении антиагрегантами, так как имеющиеся методики не стандартизованы и корректировать терапию на основании результатов этих исследований не представляется возможным.

Гиполипидемические средства

Исследования по вторичной профилактике у больных КБС, многие из которых имели стенокардию, показали, что при умеренном влиянии лечения статинами на степень сужения коронарных артерий происходит значительное (в среднем на 30%) уменьшение общей смертности, риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе риска ОКС и потребности в реваскуляризации миокарда.

Известно, что клинические эффекты статинов опосредованы не только гипохолестеринемическим действием. Препараты этого класса оказывают положительное влияние на морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки при атеросклерозе: продемонстрировано улучшение эндотелиальной функции коронарных и системных артерий, подавление пролиферации гладкомышечных клеток медии, стабилизация атеросклеротических бляшек, антитромбоцитарное, фибринолитическое и противовоспалительное действие статинов. В конечном итоге эти процессы приводят к улучшению перфузии и уменьшению индуцируемой ишемии миокарда и снижению риска острых атеротромботических событий.

Как уже обсуждалось, в соответствии с действующими в настоящее время международными и национальными Российскими рекомендаци-

ями при проведении гиполипидемической терапии «целевым» для пациентов с установленной КБС является уровень общего холестерина не выше 4,0 ммоль/л и ХС ЛНП не выше 1,8 ммоль/л. Как правило, для достижения таких показателей приходится назначать высокие дозы статинов или прибегать к комбинированному лечению низкими дозами статина (10-20 мг) с эзетимибом.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Самым очевидным механизмом кардиопротекторного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) являются их гемодинамические эффекты - снижение коронарного и периферического сосудистого сопротивления без рефлекторной тахикардии за счет угнетения выработки ангиотензина II и вазопрессина. Имеет значение также стимуляция высвобождения NO и простациклина и нормализация секреторной и сосудодвигательной функции эндотелия, торможение адгезии и агрегации форменных элементов крови и уменьшение адгезивности сосудистой стенки. Нормализация метаболизма кардиомиоцитов, усиление опосредуемой брадикинином цитопротекции, задержка калия в организме - наиболее вероятные механизмы антиаритмического действия и снижения частоты внезапной сердечной смерти на фоне лечения больных КБС ИАПФ. В реализации кардиопротекторного эффекта ИАПФ играет роль и уменьшение активности симпатической нервной системы. Замедление прогрессирования коронарного атеросклероза на фоне лечения ИАПФ связано, по-видимому, с антиатерогенными свойствами последних: нормализацией эндотелиальной функции, антимитогенным и антитромботическим действием, стабилизацией структуры атеросклеротической бляшки, антиоксидантным эффектом. Также имеет значение регресс гипертрофии левого желудочка и замедление сосудистого ремоделирования.

Снижение риска острых атеротромботических осложнений на фоне подавления активности ангиотензин-превращающего фермента было продемонстрировано в исследованиях у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и СН ишемического и неишемического генеза, а также у больных с острым ИМ. Улучшение прогноза пациентов с клинически манифестирующим атеросклерозом разных локализаций также подтверждено в клинических исследованиях. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HOPE

назначение ИАПФ рамиприла больным с установленными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями без систолической дисфункции левого желудочка и СН (80% включенных пациентов имели КБС) приводило к снижению риска развития ИМ на 20%, смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 25%, потребности в реваскуляризации миокарда на 15%. В исследовании EUROPA у больных стабильной стенокардией без проявлений СН присоединение периндоприла к антиангинальной терапии значительно (на 20%, P=0,0003) снижало суммарную частоту смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального ИМ и остановки сердца с последующей успешной реанимацией по сравнению с плацебо. Таким образом, применение ИАПФ в лечении пациентов с КБС, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, систолической дисфункцией левого желудочка, СД или хронической болезнью почек, является вполне обоснованным (класс показаний I, уровень доказанности А).

Блокаторы рецепторов I типа к ангиотензину II вызывают сопоставимое с ИАПФ снижение АД, обладают выраженной ангио-, кардио- и нефропротективной активностью и могут рассматриваться как альтернативный вариант лечения в ситуации, когда пациенту с КБС необходимо назначение ИАПФ, но имеются противопоказания или плохая переносимость последних. Надо иметь в виду, что преимуществ сартанов перед ИАПФ в лечении стабильной КБС продемонстрировано не было.

Бета-адреноблокаторы

Наиболее бурные дискуссии в последние несколько лет происходят вокруг места БАБ в лечении пациентов с разными клиническими вариантами КБС. В классических клинических исследованиях 80-х - 90-х годов XX века было показано, что назначение БАБ пациентам, перенесшим острый ИМ, сопровождалось в среднем 30% снижением риска смерти (в том числе внезапной сердечной смерти) и повторных ИМ. Польза лечения БАБ пациентов с СН и систолической дисфункцией левого желудочка, в том числе ишемического генеза, также подтверждена в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и не подвергается сомнению. Распространение этих результатов на более широкую популяцию больных хронической КБС привело к тому, что в течение длительного времени БАБ рассматривались не только в качестве надежных антиангинальных средств, но как постоянная составляющая терапии для улучшения про-

гноза. В настоящее время происходит существенная переоценка места этого класса препаратов в лечении КБС. Что же изменилось?

Доказательная база антиангинальной и антиишемической эффективности БАБ достаточно надежна и здесь ими уверенно сохраняется лидирующая позиция. Речь идет о том, что кардиопротективное действие БАБ у пациентов со стабильными проявлениями КБС не оценивалось в больших контролируемыми клинических исследованиях, а основные результаты, подтвердившие прогностическую пользу БАБ у больных с ОКС получены давно, когда еще не применялись такие средства вторичной профилактики, как статины, ИАПФ, агрессивная ААТ, не выполнялись широко процедуры реваскуляризации миокарда. Польза длительного лечения БАБ при использовании современных технологий не доказана. Опубликованы результаты нескольких эпидемиологических исследований и регистров, которые ставят под сомнение способность БАБ влиять на прогноз на фоне применения современных методов лечения КБС. Так, исследователи регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) заключили, что лечение БАБ не приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов и инсультов, госпитализаций в связи с атеротромботическими событиями и реваскуляризаций ни у пациентов с перенесенным ранее ИМ, ни у больных стабильной КБС без ОКС в анамнезе. Хотя в исследовании были проанализированы данные большого числа пациентов (более 21000 участников), к результатам регистра следует относиться с определенной долей осторожности.

Во-первых, речь идет о ретроспективном анализе, при котором не проводилась рандомизация. Кроме того, в материалах регистра отсутствует информация о клинических вариантах болезни (например, выполненная реваскуляризация миокарда, функциональный класс стенокардии, сроки после перенесенного ИМ, наличие миокардиальной дисфункции и СН не учитывались). Не анализировались данные о том, какие именно БАБ и в каких дозах применялись, достигалась ли целевая ЧСС, какова была приверженность лечению. Те же ограничения присущи и исследованию, результаты которого опубликованы совсем недавно - летом 2014 года. В анализ были включены данные 26793 пациентов, госпитализированных в связи с ОКС (80% больных) или для плановой реваскуляризации миокарда (остальные 20%) в период с 2004 по 2008 год. Лечение БАБ

в течение 3,5 лет ассоциировалось с уменьшением смертности и суммарного риска смерти или нефатального ИМ лишь у пациентов, имевших ОКС в ближайшем анамнезе. В исследование не включались пациенты со стабильной, подлежащей медикаментозному лечению стенокардией и, по-видимому, результаты анализа не могут быть применены к таким больным. Как и в регистре REACH, неизвестно, какие именно БАБ назначались, как долго и в каких дозах их принимали пациенты, достигалась ли целевая ЧСС. Согласитесь, без этих деталей достаточно трудно делать обоснованные выводы о результатах лечения.

Как бы то ни было, исследования продолжаются, но сегодня БАБ не рассматриваются как средства с доказанной эффективностью для улучшения прогноза больных стабильными формами КБС. В то же время, их антиангинальная, антиишемическая эффективность сомнению не подвергается.

И.Е.Михайлова

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ, АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ И АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ни в коей мере не умаляя значения вторичной профилактики, надо признать, что об успешности лечения стенокардии наши пациенты (да и мы сами) все же судим не по достижению целевых уровней тех или иных показателей, но по надежности устранения ангинозных приступов или других проявлений ишемии миокарда. Обратимся к рассмотрению симптоматической терапии.

Для немедленного устранения проявлений ишемии - купирования приступа стенокардии - применяются короткодействующие сублингвальные формы нитроглицерина или изосорбида динитрата. Эти же препараты можно использовать для профилактики ангинозных приступов «по требованию» - когда обстоятельства, провоцирующие боль, стандартны и предсказуемы.

Для долгосрочной профилактики и лечения стенокардии применяются средства, предотвращающие возникновение ишемии миокарда и/или уменьшающие последствия гипоксии. В настоящее время имеется несколько классов фармакологических препаратов для постоянного лечения стенокардии. Гемодинамически активные средства уменьшают потребность миокарда в кислороде и/или увеличивают кровоснабжение сердечной мышцы и тем самым препятствуют возникновению ишемии миокарда. Препараты, не обладающие гемодинамическим действием, способны влиять на внутриклеточный метаболизм и энергетические процессы в кардиомиоцитах, устранять или уменьшать последствия гипоксии. Механизмы действия основных классов антиангинальных лекарственных средств представлены на рис. 1. В качестве антиангинального лечения первой линии (класс показаний I, уровень доказанности А) рассматриваются бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК) и комбинация БАБ и дигидропиридиновых АК (рис. 2).

Бета-адреноблокаторы

Эффективность БАБ в устранении стенокардии, предотвращении эпизодов безболевой ишемии миокарда и улучшении переносимости фи-

зических нагрузок не вызывает сомнений. Остановимся на механизмах действия и особенностях клинического применения этого класса антиангинальных препаратов.

Механизм действия

Активация β-адренорецепторов приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышению артериального давления (АД), усилению сократимости миокарда и, в итоге, к увеличению потребности миокарда в кислороде. БАБ осуществляют высокоспецифическую конкурентную обратимую блокаду β-адренергических рецепторов миокарда, сосудов, других органов и тканей. Блокада β_1-адренорецепторов миокарда приводит к снижению сократимости, угнетению возбудимости водителя ритма и уменьшению ЧСС, замедлению скорости атрио-вентрикулярного проведения, подавлению эктопической активности.

Кардиопротекторное и антиишемическое действие БАБ реализуется в основном за счет взаимодействия с β_1-рецепторами миокарда. Центральную роль играет предотвращение кардиотоксического действия

1 **Механизмы действия основных групп антиангинальных препаратов**

Механизм действия	Класс препаратов				
	Нитровазодилататоры	β-адреноблокаторы	Антагонисты кальция	Ингибиторы синусового узла	Миокардиальные цитопротекторы
Снижение потребности миокарда в O_2	++	+++	+ или ++	++	++
Увеличение коронарного кровотока	+++	0 или +	++или +++	0 или +	0
Предотвращение коронароспазма	++	0 или –	++ или+++	0	0
Уменьшение степени стеноза коронарной артерии	++	0 или +	+ или++	0	0
Сократимость левого желудочка	+	– или 0	– или 0	0	+
Другие	Коррекция эндотелиальной дисфункции	Электрическая стабилизация Антиаритмическое действие	Коррекция эндотелиальной дисфункции		Оптимизация синтеза энергии в миокарде; уменьшение образования свободных радикалов

катехоламинов. Имеет значение также антигипертензивное действие, обусловленное снижением сердечного выброса, подавлением высвобождения ренина за счет блокады β_1-рецепторов юкстагломерулярного аппарата почек, уменьшением продукции ангиотензина II и альдостерона, блокадой пресинаптических α-адренорецепторов. Снижение ЧСС, сократимости миокарда, систолического АД приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Увеличение длительности диастолы увеличивает время диастолического наполнения левого желудочка и длительность коронарной перфузии. Антиангинальное и антиишемическое действие БАБ осуществляется за счет уменьшения несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Имеет значение также улучшение энергетики миокарда, обусловленное подавлением индуцируемого катехоламинами высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, уменьшение миокардиального оксидативного стресса.

Антиаритмическое действие БАБ является результатом прямых кардиальных электрофизиологических эффектов (уменьшения ЧСС,

подавления спонтанной активности эктопических водителей ритма, замедления проведения и увеличения рефрактерного периода атрио-вентрикулярного соединения), а также уменьшения катехоламиновой стимуляции и ишемии миокарда, восстановления функции барорецепторов, предотвращения индуцированной катехоламинами гипокалиемии.

Прочие кардиопротективные механизмы действия БАБ включают в себя ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление индуцированной катехоламинами агрегации тромбоцитов, уменьшение механического стресса стенки артерии и предотвращение разрыва атеросклеротических бляшек, ресенситизацию β-адренергических рецепторов и изменения экспрессии миокардиальных генов. Кроме того, некоторые БАБ обладают антиоксидантной активностью и подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

БАБ рассматриваются как средство первого выбора в лечении симптомных больных стабильной КБС, преимущественно стенокардией напряжения, а также при наличии артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и систолической дисфункции левого желудочка. Положительный терапевтический эффект на фоне лечения БАБ достигается у 65-70% больных стенокардией. БАБ надежно предотвращают как болевые, так и безболевые ишемические эпизоды и улучшают переносимость физических нагрузок. В плацебо-контролируемом исследовании ASIST было продемонстрировано значимое уменьшение количества эпизодов и сокращение общей длительности ишемии миокарда по данным Холтеровского мониторирования (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) на фоне лечения атенололом в дозе 100 мг в день. Через год в основной группе число смертей, ИМ, госпитализаций, эпизодов нестабильной стенокардии или операций реваскуляризации оказалось достоверно меньше, чем в контрольной группе. В исследовании TIBBS также было показано достоверное уменьшение числа эпизодов транзиторной ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией на фоне лечения бисопрололом. Оказалось также (что не удивительно), что снижение риска смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, потребности в операциях реваскуляризации прямо коррелировало с эффективностью устранения стенокардии.

Остановимся на фармакологических характеристиках отдельных представителей класса БАБ (рис. 3).

Классификация бета-адреноблокаторов

В основе классификации БАБ лежат особенности их взаимодействия с рецепторами: наличие или отсутствие кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1-адренорецепторы миокарда) и наличие или отсутствие внутренней (собственной) симпатомиметической активности (способности наряду с блокадой активировать β-адренорецепторы).

Селективная блокада β_1-адренорецепторов приводит к снижению сердечного выброса на 20-25%. При этом периферическое сосудистое сопротивление возрастает в незначительной степени, так как отсутствует блокада периферических β_2-адренорецепторов. Кардиоселективность обеспечивает несколько более выраженное влияние БАБ на диастолическое АД. В то же время отрицательный хронотропный эффект в покое и при физической нагрузке, а также подавление инотропизма при селективной и неселективной блокаде β-адренорецепторов выражены примерно в одинаковой степени.

3

Фармакокинетические характеристики некоторых бета-блокаторов

Соединение	β_1-селективность	ССМА	T1/2	Липофильность	Вазодилатация
Пропранолол	–	–	3-4	+++	-
Атенолол	+	–	6-9	–	–
Бетаксолол	++	–	14-20	+	-
Бисопролол	++	–	10-12	+	–
Карведилол	–	–	7	++	+
Метопролол	+	–	3-4	+	–
Небиволол	++	–	10-14	++	+
Соталол	–	–	15	–	–

Клиническая фармакология под ред. А.Г.Гилмана; М., 2006 г.

К подгруппе неселективных БАБ относятся пропранолол, надолол, соталол и др. Свойством кардиоселективности обладают бисопролол, небиволол, метопролол, атенолол, бетаксолол. Селективные БАБ существенно реже вызывают внесердечные побочные эффекты и поэтому могут более широко применяться у больных с патологией бронхо-легочной системы и нарушениями периферического кровообращения. По степени селективности БАБ распределяются примерно в следующем порядке: небиволол > бисопролол = бетаксолол > атенолол >= талинолол > метопролол > ацебутолол = целипролол. Нельзя забывать, что свойство селективности является относительным и дозозависимым - по мере увеличения дозы селективного БАБ соотношение заблокированных β_1 и β_2-адренорецепторов сокращается.

Некоторые БАБ в небольшой степени обладают парадоксальной агонистической активностью в отношении β-рецепторов (собственной или внутренней симпатомиметической активностью). Такие препараты вызывают меньшую брадикардию в состоянии покоя. Так как способность улучшать прогноз больных, перенесших ИМ, определяется прежде всего отрицательным хронотропным действием БАБ, препараты с внутренней симпатомиметической активностью (окспренолол, пиндолол, ацебутолол) не оказывают значимого влияния на риск сердечно-сосудистой смерти, и в настоящее время практически не используются.

Несколько современных БАБ способны вызывать периферическую вазодилатацию. Механизмы сосудорасширяющего действия различаются: карведилол приводит к снижению тонуса сосудов за счет блокады α_1-адренорецепторов, целипролол вызывает стимуляцию β_2-адренорецепторов, небиволол стимулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелии.

БАБ существенно различаются по фармакокинетическим характеристикам. Жирорастворимые препараты быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте, метаболизируются в печени и хорошо проникают через биологические мембраны, что определяет, в частности, их кардиопротективное действие. Липофильность позволяет БАБ проникать через гематоэнцефалический барьер, блокировать центральные β_1-адренорецепторы, а следовательно увеличивать тонус блуждающего нерва. Повышение тонуса вагуса под влиянием липофильных БАБ играет важную роль в формировании их антифибриллярного эффекта. Водорастворимые БАБ в меньшей степени способны

связываться с тканевыми структурами и не проникают через гематоэнцефалический барьер, мало метаболизируются в печени и выделяются в основном почками, поэтому при почечной недостаточности их лучше не использовать.

Несмотря на то, что прямых доказательств преимущества какого-либо БАБ нет, в клинической практике предпочтение отдается липофильным препаратам без внутренней симпатомиметической активности, а также соединениям с большой продолжительностью действия, за счет которой обеспечивается более надежная антиишемическая защита в течение суток.

Побочные эффекты бета-адреноблокаторов

Побочные эффекты лечения БАБ хорошо известны. Сердечно-сосудистые осложнения (брадикардия вследствие угнетения функции синусового узла или атрио-вентрикулярного соединения, ухудшение сократимости левого желудочка, артериальная гипотензия) как правило, являются проявлениями избыточного действия препаратов и развиваются в случаях передозировки или повышенной чувствительности (например, у пожилых пациентов). С блокадой β_2-адренорецепторов связаны главным образом внесердечные нежелательные эффекты терапии: периферическая вазоконстрикция, повышение тонуса мускулатуры бронхов. За счет блокады β_2-рецепторов сосудов и усиления стимуляции α-адренорецепторов уменьшается тканевой кровоток, поэтому на фоне лечения БАБ может развиваться зябкость конечностей, феномен Рейно, ухудшение симптоматики у больных с атеросклерозом периферических артерий.

Эти нежелательные реакции реже встречаются при назначении селективных и вазодилатирующих препаратов. Из-за беспрепятственной стимуляции α-адренорецепторов на фоне блокады β-рецепторов у пациентов со склонностью к вазоконстрикции может увеличиваться тонус коронарных артерий и развиваться вазоспазм, поэтому БАБ не следует использовать в лечении вариантной стенокардии и при доказанном динамическом компоненте коронарной обструкции.

БАБ могут приводить к выраженному, жизнеопасному увеличению сопротивления дыхательных путей и противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких с бронхоспастическим компонентом. У пациентов с

КБС и заболеваниями легких без бронхоспазма потенциальная польза лечения селективными БАБ превышает риск ухудшения функции внешнего дыхания.

Неселективные БАБ могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) у пациентов с инсулин-зависимым диабетом. В ряду других метаболических эффектов, свойственных неселективным БАБ первого поколения, традиционно перечисляют уменьшение чувствительности тканей к инсулину и атерогенные изменения липидного спектра. Назначение селективных, метаболически нейтральных БАБ или абсолютно неселективного карведилола не только безопасно в этом отношении, но и метаболически выгодно. В эксперименте и клинических исследованиях продемонстрирована способность карведилола улучшать чувствительность тканей к инсулину, уменьшать инсулинорезистентность и благотворно влиять на контроль гипергликемии. Эти эффекты связывают со свойственным препарату мощным α-блокирующим действием, улучшением кровоснабжения и функции поджелудочной железы, а также выраженной антиоксидантной активностью.

Нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы (утомляемость, изменение скорости психомоторных реакций, головные боли, расстройства сна и кошмарные сновидения, депрессия) обусловлены взаимодействием с центральными адренэргическим системами и менее часты при назначении гидрофильных препаратов, не проникающих через гематоэнцефалический барьер. Утомляемость при физических нагрузках может быть связана как с центральными эффектами, так и со снижением кровотока в скелетных мышцах. БАБ могут вызывать или усугублять нарушения потенции или либидо. Частота этих осложнений при назначении селективных препаратов не велика и, по-видимому, в большой мере связана с психологическими причинами, а не с истинными побочными эффектами фармакотерапии. Основные противопоказания, побочные эффекты, наиболее значимые лекарственные взаимодействия БАБ перечислены в таблице на рис. 4.

Доза БАБ устанавливается индивидуально в пределах терапевтического диапазона. Признаком достаточной блокады β-адренергических рецепторов считается уменьшение ЧСС до 50-55 ударов в минуту в покое. При физической нагрузке на фоне лечения БАБ ЧСС не должна превышать 75% от пороговой.

Внезапное прекращение приема БАБ (особенно короткого действия) чревато возникновением синдром отмены, который связан с up-регуляцией β-адренорецепторов при длительном лечении и проявляется тахикардией, повышением АД и усугублением ишемии миокарда вплоть до развития острых коронарных синдромов. При лечении БАБ с большим периодом полувыведения концентрация препарата в плазме снижается постепенно и риск развития синдрома отмены минимален. Если требуется прекратить прием БАБ, следует проводить понижающую титрацию и/или назначить другие антиангинальные средства.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Механизм действия и классификация

АК (или блокаторы, ингибиторы медленных кальциевых каналов) вызывают дозозависимое подавление трансмембранного тока кальция внутрь клеток через медленные потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа за счет неконкурентного связывания со структурной α-1

4 Основные противопоказания, побочные эффекты и предостережения при назначении бета-блокаторов

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия
Слабость, депрессия	Брадикардия	Пульсзамедляющие АК
Брадикардия	АВ блокады II-III ст	Препараты, угнетающие функцию СУ или АВУ
Нарушения АВ проведения	Кардиогенный шок	
Бронхоспазм	Бронхиальная астма, осторожно - при ХОБЛ (кардиоселективные)	
Периферическая вазоконстрикция	Тяжелое течение ЗПА	
Гипотензия	Декомпенсация СН	
Гипогликемия/ маскирование симптомов	Вазоспастическая стенокардия	
Снижение потенции		

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

субъединицей этих каналов и модулирования так называемых «ворот активации и инактивации». АК в большей степени снижают способность каналов открываться, чем препятствуют ионному току через открытые каналы. В результате предотвращается возрастание внутриклеточной концентрации ионизированного (свободного) кальция или устраняется его действие на функции клеток. В кардиологической практике в настоящее время используются АК, блокирующие кальциевые токи в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. АК подавляют сопряжение процессов возбуждения и сокращения мышечной клетки, уменьшают силу мышечного сокращения, при этом ограничивается потребление макроэргических фосфатов. Под действием АК нормализуется процесс расслабления сердечной мышцы, нарушенный в условиях ишемии, и снижается конечное диастолическое давление в левом желудочке, в результате уменьшается потребность миокарда в кислороде. К уменьшению потребности в кислороде приводит также вазодилатация и снижение постнагрузки совместно с отрицательным инотропным действием, выраженным у ряда препаратов. Из-за угнетения тока кальция в пейсмекерных клетках развивается отрицательный хронотропный эффект, максимально выраженный у верапамила и дилтиазема. Улучшение коронарной перфузии происходит за счет прямого коронаролитического действия, свойственного всем препаратам данной группы. Коронарная и периферическая вазодилатация развивается как в силу прямого миотропного действия, так и благодаря усилению высвобождения NO и нормализации функции эндотелия.

Используемые в клинической практике АК различаются по химической структуре, длительности действия, селективности и тканевой специфичности, определяемой особенностями взаимодействия с рецепторами. Классификация АК представлена на рис. 5. Дигидропиридиновые производные обладают высокой сосудистой селективностью, обеспечивая периферическую и коронарную вазодилатацию и в терапевтических дозах мало влияют на миокард. Фенилалкиламины и бензотиазепины примерно в равной мере воздействуют на миокард, проводящую систему сердца и гладкие мышцы сосудов. Отрицательный инотропный эффект в наибольшей степени выражен у верапамила и в наименьшей - у дигидропиридиновых производных. Основные гемодинамические эффекты АК отражены на рис. 6. АК I поколения свойственны короткий период дей-

ствия, недостаточная тканевая специфичность, рефлекторная активация симпатической нервной системы и тахикардия в ответ на вазодилатацию (нифедипин). Всем АК I поколения присуща высокая скорость метаболизма при первом прохождении через печень и низкая биодоступность - от 13 до 52%. АК II и III поколений обладают большей специфичностью и продолжительностью действия. Дигидропиридиновые производные II-III поколений не влияют на сократимость миокарда, высоко селективны в отношении коронарных артерий, не вызывают рефлекторной нейрогуморальной активации. Большая продолжительность действия дигидропиридиновых АК III поколения обеспечивается свойствами молекулы и механизмом связывания с рецепторами. Максимальными вазоселективностью и продолжительностью действия характеризуются лацидипин и лерканидипин.

Показания к применению антагонистов кальция

По антиангинальной эффективности АК сопоставимы с БАБ и могут применяться при любых формах стенокардии. АК являются препа-

5

Классификация антагонистов кальция

Химическая группа	Тканевая специфичность	I поколение (короткого действия)	II поколение (среднего/ длительного действия)		III поколение (длительного действия)
			IIa	IIb	
Дигидропиридины	Артерии > миокард	Нифедипин	Нифедипин SR|GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Фелодипин Никардипин Исрадипин Нитрендипин Нисолдипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Артерии ≤ миокард	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил	
Бензотиазепины	Артерии = миокард	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

ратами выбора для лечения стенокардии Принцметала. При спонтанных ангинозных приступах, протекающих без увеличения потребности миокарда в кислороде, патогенетически оправдано и эффективно назначение дигидропиридиновых производных. Пульсзамедляющие препараты - дилтиазем и верапамил - используются для лечения стенокардии напряжения при неэффективности БАБ (особенно, если присутствует динамический компонент коронарной обструкции) или в случае противопоказаний к их применению (например, у пациентов с бронхиальной астмой, выраженным атеросклерозом периферических артерий, склонностью к вазоспазму). У пациентов со стенокардией высокого функционального класса (ф.к.) может использоваться комбинация БАБ и дигидропиридинов III поколения.

Побочные эффекты антагонистов кальция

Побочные эффекты при применении АК возникают примерно с той же частотой, что и при лечении БАБ. Наиболее распространенными являются артериальная гипотензия, головная боль, головокружение,

6

Гемодинамические эффекты антагонистов кальция II-III поколения

Препарат	ЧСС	СА, АВ	Сократимость миокарда	Перифер. вазодил.	Сердечный выброс	Коронарный кровоток
Нифедипин SR	↑	↔	↓↔	↑↑	↑↔	↑↑
Верапамил SR	↓	↓	↓↓	↑↑	+/-	↑
Дилтиазем SR	↓	↓	↓	↑	+/-	↑↑
Фелодипин	↔	↔	↔	↑↑	↑↑	↑
Амлодипин	↔	↔	↔	↑↑	↑	↑
Лацидипин	↔	↔	↔	↑↑	↑	↑
Лерканидипин	↔	↔	↔	↑↑	↑	↑

тахикардия, гиперемия кожи и претибиальные отеки при применении дигидропиридинов, запоры при приеме верапамила. Дилтиазем и верапамил могут вызывать угнетение функции синусового узла и замедление атрио-вентрикулярного проведения, угнетение сократимости левого желудочка и усугубление симптомов сердечной недостаточности (СН). Парадоксальное усугубление стенокардии, увеличение числа эпизодов безболевой ишемии миокарда у пациентов с выраженным стенозированием коронарного русла может развиться вследствие синдрома обкрадывания или избыточной периферической вазодилатации и падения АД при лечении дигидропиридиновыми АК. Кроме того, возможны нарушения сна, усугубление депрессии, гепатотоксичность. На фармакокинетику АК влияют заболевания печени, сниженный сердечный выброс и прием препаратов, активирующих или ингибирующих ферментные системы гепатоцитов. Перечень лекарственных взаимодействий, которые следует принимать во внимание, особенно широк для верапамила и дилтиазема. Наиболее выгодные параметры фармакокинетики и минимум нежелательных лекарственных взаимодействий присущи амлодипину.

Противопоказания к назначению антагонистов кальция

Верапамил и дилтиазем противопоказаны пациентам с выраженной брадикардией, синдромом слабости синусового узла, атрио-вентрикулярной блокадой II-III степени, систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40%) и СН II ф.к. и более, при синдроме WPW, серьезном нарушении функции печени. Даже пролонгированные формы нифедипина не следует назначать при тахикардии и артериальной гипотонии, а также больным с систолической дисфункцией левого желудочка и симптомами СН. Противопоказаниями к применению дигидропиридиновых производных являются гемодинамически значимый аортальный стеноз и гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией. На рис. 7 приведены основные противопоказания, побочные эффекты и лекарственные взаимодействия АК.

К средствам второго выбора (второй линии) для лечения стенокардии отнесены препараты, антиангинальная / антиишемическая активность которых не столь уверенно подтверждена в контролируемых клинических исследованиях или отсутствуют сведения о влиянии лечения на прогноз пациентов с КБС. Эти препараты могут использоваться как составляющие комбинированного лечения при недостаточной эффектив-

ности терапии первого выбора или в качестве монотерпии при абсолютных противопоказаниях или непереносимости основных антиангинальных средств (класс показаний I, уровень доказанности C). К препаратам второй линии (рис. 8) отнесены ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин (класс показаний IIa, уровень доказанности B) и триметазидин (класс показаний IIв, уровень доказанности B).

Нитровазодилататоры

К этой группе антиангинальных средств относятся органические нитраты и производные сиднониминов.

Механизм действия органических нитратов

Все наиболее часто применяемые в клинике органические нитраты являются пролекарствами. В результате биотрансформации в присутствии сульфгидрильных групп высвобождается NO - вещество, структурно идентичное эндотелийзависимому фактору релаксации. NO стимулирует фермент гуанилатциклазу, которая превращает гуанозин-

7 Основные противопоказания, побочные эффекты и предостережения при назначении антагонистов кальция

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия
Пульсзамедляющие АК		
Брадикардия Нарушения проводимости Снижение ФВ Запоры Гиперплазия слизистой десен	Брадикардия СССУ СН III-IV ф.к. Гипотензия	ББ, флекаинид Субстраты CYP3A4
Дигидропиридиновые АК		
Головная боль Отеки голеней Слабость Приливы Рефлекторная тахикардия	Кардиогенный шок Тяжелый АС Обструктивная ГКМП	Субстраты CYP3A4

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

трифосфат в циклический гуанозин-монофосфат, который в свою очередь и вызывает расширение сосудов. Как известно, NO также угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствует ремоделированию сосудов и влияет на сократимость миокарда. Известно, что биодоступность NO снижена у пациентов с КБС, и органические нитраты, выступая в качестве экзогенных доноров этой субстанции, могут уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции.

Все нитропрепараты быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, а также через кожу и слизистые. В ходе биотрансформации изосорбид-динитрата образуются два основных биологически активных метаболита - изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат, с периодами полужизни около 2-х и 4-х часов, соответственно. Изосорбид-5-мононитрат полностью всасывается независимо от приема пищи, не метаболизируется в печени и полностью (100%) биодоступен.

Гемодинамические эффекты и антиангинальное действие нитратов определяется их способностью расширять вены и кондуктивные

артерии. Увеличение емкости венозного русла приводит к снижению преднагрузки и конечно-диастолического давления в левом желудочке, а значит, к уменьшению потребности миокарда в кислороде и улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев. В силу системной артериальной вазодилатации уменьшается постнагрузка - вторая детерминанта потребности миокарда в кислороде. Нитраты расширяют субэпикардиальные коронарные артерии и коллатерали, улучшая кровоснабжение ишемизированного миокарда, но не влияют на тонус резистивных сосудов и не вызывают синдрома обкрадывания. Таким образом, органические нитраты уменьшают несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой и, в силу механизма действия, высокоэффективны для лечения стенокардии напряжения и покоя. Нитраты являются наиболее «дружелюбными» с точки зрения межлекарственных взаимодействий и могут сочетаться практически с любыми другими антиангинальными средствами. Наиболее выгодными с гемодинамической точки зрения будут комбинации нитратов с БАБ, ивабрадином или пульсзамедляющими АК.

Для длительного лечения используются пролонгированные формы изосорбид-динитрата и изосорбид-5-мононитрата внутрь. Эритритил тетранитрат и пентаэритритол тетранитрат сегодня практически не применяются, так как первый доступен только в виде короткодействующей формы (эринит), а второй в нашей стране не зарегистрирован. Трансдермальные формы нитроглицерина (пластыри и мази) чрезвычайно быстро (в течение 24 часов) вызывают развитие толерантности и поэтому в настоящее время также не используются. Развитие резистентности с частичной или полной утратой антиангинального эффекта остается проблемой при регулярном приеме нитратов. В качестве основного механизма развития нитратной толерантности рассматривается ухудшение эндотелиальной функции из-за усиления продукции супероксидного аниона, ускоренного разрушения NO, а также увеличения локальной продукции эндотелина-1 в сосудистой стенке и увеличение чувствительности артерий к сосудосуживающим стимулам при длительном непрерывном лечении.

Уменьшить вероятность развития толерантности к нитратам можно единственным способом: использовать лекарственные формы замедленного высвобождения в «асимметричной» манере с интервалом

между первой и второй дозами не более 7-8 часов, что обеспечивает длительный промежуток времени с низкой концентрацией препарата в плазме. Нельзя забывать, что в свободные от нитратов часы у пациентов с высоким ф.к. стенокардии отмечается ухудшение переносимости физических нагрузок и увеличение риска развития ангинозных приступов, что по сути своей является частным случаем синдрома отмены. Ребаунд-эффект объясняется повышением чувствительности к вазоконстрикторным стимулам из-за усиления выработки катехоламинов, ренина, ангиотензина II, эндотелина-1 на фоне приема нитратов с одной стороны, и исчезновением вазодилатации, существовавшей в период действия препарата, с другой.

Побочные эффекты органических нитратов

Побочные эффекты, общие для всех нитровазодилататоров, немногочисленны, хорошо известны, довольно часто предсказуемы и, как правило, не представляют серьезной опасности для пациента. Избыточная вазодилатация может приводить к развитию головной боли, шума в ушах, тошноты, тахикардии, ортостатической гипотензии, синкопальных эпизодов. Парадоксальные эффекты - брадикардия, тяжелая гипотония, резкое угнетение коронарного и церебрального кровотока - описаны только для короткодействующих нитратов. Риск развития побочных эффектов дозозависим, увеличивается при артериальной гипотонии, повышенном внутричерепном давлении, одновременном приеме диуретиков, блокаторов α-адренорецепторов или алкоголя, других венозных вазодилататоров (категорически запрещен одновременный прием нитратов и селективных ингибиторов фосфодиэстеразы-5). Устойчивая артериальная гипотензия, гиповолемия также являются противопоказаниями к назначению нитратов. Кроме того, нитраты не следует назначать в ситуациях, сопряженных с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока - при тяжелой цереброваскулярной недостаточности, в остром периоде геморрагического инсульта, у пациентов с повышением внутричерепного давления. С осторожностью следует использовать нитровазодилататоры у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, выраженным стенозом аортального или митрального клапана.

Сходное с нитратами гемодинамическое действие оказывает молсидомин - непосредственный донор NO. Молсидомин преимущественно расширяет венозное русло, а также ингибирует агрега-

цию тромбоцитов и уменьшает выделение серотонина, тромбоксана и других проагрегантных факторов. К сожалению, чаще назначаются короткодействующие низкодозовые формы препарата, хотя существуют и пролонгированные 8-ми и 16-ти миллиграммовые формулы для одно-двухкратного приема.

Активаторы (открыватели) калиевых каналов

Единственный представитель этой группы - никорандил, нитратный дериват никотинамида. Его антиангинальная эффективность была обнаружена около 30 лет назад, но в клиническую практику препарат вошел существенно позже. Никорандил обладает двойным механизмом действия: усиливает действие циклического гуанозин-монофосфата и способствует открыванию митохондриальных аденозин-трифосфат-зависимых калиевых каналов в мембранах гладкомышечных клеток. Это приводит к выходу ионов калия из клетки и гиперполяризации мембраны, препятствующей поступлению ионов кальция внутрь клетки. В результате расширяются системные вены и эпикардиальные коронарные артерии, потребность миокарда в кислороде снижается за счет уменьшения пред- и постнагрузки без изменения сократимости, увеличивается коронарный кровоток. Также описана кардиопротективная активность, способность никорандила «адаптировать» миокард к продолжительным эпизодам ишемии.

В проспективном плацебо-контролируемом клиническом исследовании IONA с участием более 5000 пациентов, результаты которого были опубликованы в 2002 году, было показано уменьшение относительного риска развития острых коронарных синдромов и любых сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией на 14% (ОР 0,86, Р=0,027) при назначении 20 мг никорандила дважды в день в дополнение к обычной антиангинальной и гиполипидемической терапии. Однако уменьшения смертности и преимуществ в устранении симптомов стенокардии продемонстрировано не было. Побочные эффекты никорандила вытекают из механизма его действия - это снижение АД, проаритмическое действие, головные боли и головокружения, желудочно-кишечные расстройства. Описаны редкие случаи изъязвления слизистой желудочно-кишечного тракта. Препарат не используется для лечения больных стенокардией при

наличии систолической дисфункции левого желудочка или СН в связи с отсутствием данных о безопасности.

Ингибиторы синусового узла

Этот класс также представлен единственным препаратом. Ивабрадин - специфический ингибитор синусового узла - селективно подавляет входящий ток через ионные каналы I_f в пейсмекерных клетках синусового узла, замедляет раннюю фазу спонтанной диастолической деполяризации и генерацию потенциалов действия. Это приводит к уменьшению ЧСС в покое и во время нагрузки, снижению потребности миокарда в кислороде без влияния на сократимость, атрио-вентрикулярное проведение и АД. Ивабрадин обладает доказанным антиангинальным действием, и может использоваться как альтернативный препарат при непереносимости БАБ или в комбинации с БАБ, особенно у пациентов с ЧСС $\geq$ 70 ударов в минуту в покое, что позволяет достичь целевой ЧСС без избыточного снижения АД.

У пациентов со стабильной КБС, систолической дисфункцией левого желудочка и лимитирующей стенокардией лечение ивабрадином приводило к уменьшению числа больших сосудистых осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализаций, связанных с фатальными и нефатальными ИМ или СН) и потребности в реваскуляризации миокарда. Влияние лечения ивабрадином на прогноз пациентов со стабильной КБС без СН изучалось в масштабном исследовании SIGNIFY, в котором приняли участие 19102 пациента старше 55 лет. Исследование закончилось «нейтрально»: уменьшения риска сосудистых катастроф при дополнении антиангинальной терапии ивабрадином продемонстрировано не было. Наиболее частым побочным эффектом лечения ивабрадином (по разным данным, от 10-14 до 25%) является транзиторное повышение чувствительности к яркому свету. Основные сведения о безопасности при назначении нитратов, никорандила, ивабрадина представлены на рис. 9.

Миокардиальные цитопротекторы

Действие миокардиальных цитопротекторов направлено на изменение внутриклеточного метаболизма, оптимизацию синтеза энергии в клетке и устранение или уменьшение последствий гипоксии. В клини-

ческих исследованиях подтверждена антиангинальная эффективность двух препаратов этой группы - триметазидина и ранолазина.

Триметазидин стимулирует потребление глюкозы кардиомиоцитами за счет ингибирования окисления жирных кислот, в результате увеличивается синтез аденозин-трифосфата и поддерживается внутриклеточный гомеостаз во время ишемии: уменьшается ацидоз, ингибируется накопление кальция и натрия, сохраняется калий. Также препарат препятствует свободнорадикальному повреждению клеточных мембран, образованию тромбоксана A_2 и активации нейтрофилов в ишемизированном миокарде. Действуя как цитопротектор, триметазидин не оказывает системного гемодинамического воздействия и не влияет на коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Клинически подтверждена эффективность препарата при стабильной стенокардии в сравнении с плацебо как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами (класс показаний IIb, уровень доказанности B). Доказательств влияния триметазидина на смертность, риск серьезных сердеч-

9 Основные противопоказания, побочные эффекты и предостережения при назначении препаратов 2-й линии

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия	Предосторожности
Нитраты			
Головная боль Приливы Гипотензия Синкопы Рефлекторная тахикардия Метгемоглобинемия	Обструктивная ГКМП	ИФДЭ Альфа-АБ АК пульсзамедляющие	
Ивабрадин			
Нарушения зрения Головная боль, Головокружение Брадикардия, ФП Нарушения проведения?	Брадикардия, нарушения ритма Аллергия Тяжелая дисфункция печени	Лекарства, удлиняющие QT Макролиды Анти- ВИЧ Противогрибковые АБ	Возраст > 75 лет Тяжелая почечная дисфункция
Никорандил			
Головная боль Приливы Головокружение, Слабость Тошнота Гипотензия Изъязвление слизистой	Кардиогенный шок СН Гипотензия	ИФДЭ	

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

но-сосудистых осложнений не получено. При длительном применении возможно улучшение систолической функции левого желудочка. Препарат может безопасно комбинироваться с любыми гемодинамически активными антиангинальными средствами. Триметазидин противопоказан пациентам с болезнью Паркинсона, тремором и мышечной ригидностью, нарушениями двигательной активности, синдромом беспокойных ног.

Ранолазин для лечения стабильной стенокардии в европейских странах был зарегистрирован в 2009, а в России - в 2013 году, и его можно рассматривать как относительно новый препарат. Ранолазин оказывает антиишемическое и метаболическое действие за счет селективного ингибирования позднего входящего натриевого тока, активирующегося при ишемии, и предотвращает перегрузку ишемизированных кардиомиоцитов кальцием. Препарат также уменьшает выраженность нарушений реполяризации и сократимости, обусловленных ишемией, без влияния на ЧСС и АД. В исследованиях у пациентов с хронической КБС была подтверждена способность ранолазина уменьшать количество приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах, увеличивать толерантность к физическим нагрузкам. Препарат может использоваться в случаях неэффективности или непереносимости антиангинальных средств первого выбора. Подобно триметазидину, в клинических исследованиях ранолазин вызывал некоторое улучшение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом и исходно повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина. Следует учитывать, что клиренс ранолазина падает при почечной и печеночной недостаточности, уровень препарата в плазме также растет при совместном назначении с сильными ингибиторами цитохрома Р3А - дилтиаземом, верапамилом, макролидными антибиотиками, употреблении большого количества грейпфрутового сока. При проведении комбинированной терапии следует помнить, что препарат вызывает увеличение длительности интервала QTc. Ранолазин не рекомендуется назначать пациентам со стенокардией и тяжелой СН из-за отсутствия данных о безопасности.

Препараты метаболического действия могут использоваться в комбинации с гемодинамически активными средствами, при недостаточной эффективности или плохой переносимости традиционных антиангинальных лекарств (в случаях рефрактерной стенокардии), наличии противопоказаний к их применению, а также при сочетании КБС с

сахарным диабетом. Триметазидин может оказаться полезен при лечении хронической СН ишемического генеза. Нет доказательств влияния препаратов метаболического действия на прогноз больных стенокардией. Основные сведения о безопасности триметазидина и ранолазина представлены на рис. 10.

Выбор антиангинального средства определяется ведущим патогенетическим механизмом развития транзиторной ишемии миокарда, характером течения и клинической формой заболевания, функцией левого желудочка, сопутствующей патологией, реакцией на тестовый прием препарата. Несколько слов следует сказать о лечении отдельных форм транзиторной ишемии миокарда.

Лечение пациентов с микроваскулярной стенокардией

Прогноз пациентов с микроваскулярной дисфункцией, который ранее расценивался как благоприятный, зависит от степени снижения резерва коронарного кровотока. Довольно часто симптомы неуклонно

10

Основные противопоказания, побочные эффекты и предостережения при назначении антиангинальных препаратов 2-й линии

Побочные эффекты	Противопоказания	Лекарственные взаимодействия	Предосторожности
Триметазидин			
Желудочный дискомфорт Тошнота Головная боль Двигательные расстройства	Аллергия Тяжелая ПН Б-нь Паркинсона Тремор и двигательные расстройства	Не известны	Старики Умеренная ПН
Ранолазин			
Головокружение Запоры Тошнота Удлинение QT	Цирроз печени К Кр< 30 мл/мин	Субстраты CYP450 (дигоксин, симвастатин, циклоспорин) Удлиняющие QT препараты	

G. Montalescot, U. Sechtem et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

прогрессируют и плохо поддаются лечению. Рассматривается несколько направлений терапии, и все эти варианты эмпирические. Результаты клинических исследований не могут помочь нам в лечении пациентов с микроваскулярной стенокардией из-за малого числа участвовавших пациентов, отсутствия единых критериев включения и методов выявления микроваскулярной дисфункции. Предполагается, что модификация образа жизни и коррекция традиционных факторов сердечно-сосудистого риска способствуют уменьшению склонности к вазоспастическим реакциям. Прежде всего, речь идет об отказе от курения. Средиземноморская диета в сочетании с регулярными физическими нагрузками также может помочь в нормализации микроваскулярной эндотелиальной функции. Кроме того, возможно уменьшение болевого синдрома за счет модуляции адренергической активности на фоне физических тренировок.

Для устранения микроциркуляторной дисфункции у пациентов с упорными симптомами могут назначаться статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторы ксантиноксидазы. ИАПФ (возможно, и блокаторы рецепторов анигиотензина - БРА) могут улучшать реактивность сосудов микроциркуляторного русла за счет блокирования сосудосуживающего эффекта ангиотензина II. В нескольких небольших исследованиях было продемонстрировано улучшение переносимости физических нагрузок и уменьшение степени стресс-индуцированной депрессии сегмента ST у пациентов с микроваскулярной стенокардией на фоне лечения эналаприлом, цилазаприлом. Особенно оправданным назначение ИАПФ выглядит у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом. Некоторое симптоматическое улучшение, возможно, за счет противовоспалительного и антиоксидантного действия, нормализации функции эндотелия, было продемонстрировано в небольших исследованиях с симвастатином, правастатином, на фоне лечения комбинацией рамиприла и аторвастатина. Обсуждается возможность использования бигуанидов и проведение заместительной терапии эстрогенами. Так как α-адреноблокаторы могут предотвращать стимулированную катехоламинами вазоконстрикцию, они также рассматриваются как потенциально возможное лечение, однако клинического подтверждения их эффективности нет.

Антиангинальная терапия, направленная на устранение провоцируемых нагрузкой симптомов и улучшение качества жизни, проводится

по общим принципам. Лечение микроваскулярной стенокардии - довольно трудная задача, так как традиционные антиишемические средства часто оказываются неэффективными и вызывают много побочных эффектов.

Патогенетически оправдано назначение БАБ, особенно если симптомы провоцируются нагрузкой и есть признаки повышенной симпатической активности. Клиническая эффективность БАБ была подтверждена в исследованиях с атенололом и пропранололом. Небиволол, усиливающий высвобождение NO из эндотелиальных клеток, способен увеличивать коронарный резерв. Можно ожидать большей эффективности БАБ по сравнению с нитратами и АК, но реакция на лечение очень индивидуальна и, по разным данным, монотерапия оказывается успешной в 19-60% случаев. Лечение АК и нитратами также не представляется достаточно надежным. В одном из клинических исследований дигидропиридины (нисолдипин и нифедипин) уменьшали выраженность ишемии и устраняли симптомы, а дилтиазем и верапамил оказались совершенно бесполезны. Возможно, перспективнее использовать АК не в режиме монотерапии, а в комбинации с БАБ. В качестве лечения первой линии АК могут быть выбраны у пациентов с выраженной изменчивостью пороговой нагрузки. Эффективность нитратов при микроваскулярной стенокардии также невелика. Даже короткодействующие формы позволяют купировать приступы менее, чем у половины (42%) пациентов, не увеличивают толерантность к физическим нагрузкам и вызывают массу побочных эффектов. Рекомендации по лечению стабильной КБС 2013 года предлагают меры вторичной профилактики (назначение статинов и антиагрегантов) и БАБ в качестве лечения первого выбора (класс показаний I, уровень доказанности B), при неэффективности последних - АК (класс показаний I, уровень доказанности B).

У пациентов с рефрактерными симптомами как дополнительные варианты лечения могут рассматриваться производные ксантинов, ранолазин, ивабрадин, антидепрессанты. В одном из исследований внутривенное введение никорандила во время перфузионной стресс-сцинтиграфии миокарда с таллием приводило к существенному уменьшению площади и выраженности гипоперфузии у пациентов со стенокардией без значимых стенозов коронарных артерий. В дру-

гом исследовании при 2-х недельном лечении никорандилом пациентов с микроваскулярной стенокардией также отмечено уменьшение стресс-индуцированной ишемии миокарда по сравнению с плацебо. Симптоматический эффект у пациентов с микроваскулярной стенокардией отмечен при дополнении стандартного антиангинального лечения ивабрадином. Механизм возможного действия ранолазина в данном контексте не вполне ясен, но в ходе 4-х недельного лечения женщин с микроваскулярной стенокардией было отмечено уменьшение количества болевых приступов и эпизодов ишемии миокарда. В другом исследовании также подтвержден антиангинальный эффект ранолазина при микроваскулярной стенокадии без влияния на резерв коронарного кровотока или функцию эндотелия. В двух небольших проектах обнаружено увеличение физической работоспособности и уменьшение числа приступов стенокардии у пациентов с индуцируемой ишемией и интактными коронарными артериями при лечении триметазидином.

У части пациентов с микроциркуляторной дисфункцией отмечается повышенная чувствительность к болевым стимулам, которая может быть следствием избыточного высвобождения аденозина - основного медиатора «коронарной» боли. Это рассматривается как потенциальный механизм рефрактерности симптомов к лечению, а воздействие на процессы восприятия, передачи и распознавания болевых стимулов - как вариант патогенетической терапии. Дериват ксантина аминофиллин оказывает аналгезирующее действие за счет блокады аденозиновых рецепторов. У пациентов с микроваскулярной дисфунцией на фоне лечения аминофиллином наблюдалось не только увеличение порога чувствительности к стресс-индуцированной боли, но и улучшение перфузии миокарда за счет перераспределения кровотока в зоны ишемии.

В резистентных случаях в качестве дополнительной терапии могут использоваться также некоторые антидепрессанты, например, серотонин- и норадреналин-эргический ингибитор имипрамин, известный способностью устранять хроническую висцеральную боль. Эффективность его у пациентов со стенокардией и нормальными коронарными артериями подтверждена клинически, но применение ограничено многочисленными побочными эффектами. Надо отметить, что опыт использования всех этих вариантов лечения микроваскулярной стенокардии очень невелик.

Лечение вазоспастической стенокардии

Коррекция основных факторов сердечно-сосудистого риска проводится по общим принципам. Очень важно устранить все провоцирующие вазоспазм причины, прежде всего добиться прекращения курения**.** У пациентов с клиническими и инструментальными признаками динамического коронарного стеноза БАБ эффективны не более, чем в 25% случаев и могут приводить к ухудшению состояния в связи с повышением активности симпатической нервной системы во время физической нагрузки, усилением симуляции α_1-адренорецепторов крупных коронарных артерий, вазоконстрикцией и увеличением функциональной значимости органического стеноза. При доказанном вазоспастическом варианте стенокардии БАБ назначать не следует.

У больных с преобладанием динамического компонента коронарной обструкции препаратами выбора являются АК - верапамил, дилтиазем или пролонгированные формы дигидропиридинов, но они позволяют полностью устранить симптомы менее, чем в половине случаев, даже при назначении максимальных терапевтических доз. Есть данные о снижении риска развития ИМ у пациентов с вариантной стенокардией на фоне лечения АК. Второй вариант терапии - нитраты пролонгированного действия. Чаще приходится проводить комбинированное лечение (пульсзамедляющие АК и нитраты), а в случаях особенно упорного болевого синдрома может рассматриваться присоединение второго кальциевого антагониста другого класса. В некоторых случаях могут оказаться эффективны α-адреноблокаторы. Открыватель калиевых каналов никорандил эффективен в предотвращении коронарного вазоспазма и потенциально также может использоваться для лечения вариантной стенокардии. Спонтанное уменьшение склонности к спастическим реакциям наблюдается примерно у 50% больных в течение года терапии. При полной безуспешности консервативного лечения, которая встречается не более, чем в 10% случаев, должны обсуждаться показания к стентированию коронарной артерии в зоне спазма. Чрескожное коронарное вмешательство может оказаться полезным даже в отсутствии органического поражения сосуда.

Подведем итог обсуждению медикаментозного лечения пациентов со стабильным течением стенокардии. В общем виде эти положе-

ния представлены на рис. 11. Антиангинальная терапия должна выбираться в соответствии с патогенетическим и клиническим вариантом болезни, с учетом сопутствующей патологии, противопоказаний, переносимости лечения и предпочтений пациента. Оптимальная медикаментозная терапия сочетает в себе средства для устранения стенокардии и для улучшения прогноза. Уменьшение риска острых атеротромботических осложнений обеспечивается назначением статинов и антиагрегантов. В отдельных случаях может рассматриваться также терапия ИАПФ или БРА. Помимо нитратов короткого действия для купирования приступов, рекомендуется применять БАБ или АК для контроля ЧСС и длительного устранения симптомов. Если исходно выбранный вариант лечения неэффективен, целесообразно назначить препарат из другого класса (заменить БАБ на АК или наоборот), или перейти к комбинированному лечению БАБ и дигидропиридиновым АК. Прочие антиангинальные средства могут служить дополнением к БАБ и АК в качестве лечения второй линии. У отдельных пациентов

11

Фармакотерапия у пациентов с СКБС

Показания: устранение стенокардии /ишемии	класс	уровень
Короткодействующие нитраты	I	B
Лечение первой линии: бета-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Лечение второй линии: присоединение пролонгированных нитратов или ивабрадина, никорандила, ранолазина в зависимости от ЧСС, АД, переносимости	IIa	B
В качестве лечения второй линии м. рассматриваться триметазидин	IIb	B
В зависимости от сопутствующих заболеваний/переносимости возможно использовать лечение второй линии как терапию первого выбора у отдельных пациентов	I	C
У бессимптомных пациентов с большой площадью ишемии (> 10%) д.б. рассмотрено назначение бета-блокаторов	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны использоваться антагонисты кальция и нитраты, бета-блокаторов следует избегать	IIa	B

G. Montalescot, U. Sechtem et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eht296

при непереносимости всех БАБ и АК препараты второй линии могут назначаться исходно.

Эффективность антиангинального лечения оценивается по полноте и надежности элиминации приступов стенокардии, степени уменьшения суммарной выраженности ишемии миокарда (что особенно важно у пациентов с безболевой ишемией), а также по изменению переносимости физических нагрузок. Клинический показатель эффективности лечения - полное устранение ангинозных приступов или существенное уменьшение их частоты с увеличением переносимости физических нагрузок - переход в I или II ф.к. в соответствии с Канадской классификацией. Однако этот критерий недостаточно надежен. Изменение толерантности к физическим нагрузкам объективно может быть подтверждено в ходе выполнения стресс-тестов или при амбулаторном мониторировании ЭКГ. Объективными критериями эффективности антиангинального лечения могут считаться увеличение более чем на 2 минуты (на 1 ступень) времени выполнения нагрузки до достижения идентичного смещения сегмента ST; увеличение порогового объема выполненной работы более чем на 50% по сравнению с исходным; уменьшение степени смещения сегмента ST при достижении идентичного объема выполненной работы. Об эффективности лечения будет также свидетельствовать уменьшение в 2 раза и более числа эпизодов ишемии миокарда за сутки, суммарной длительности ишемии миокарда и суммарного индекса ишемии по данным ХМ ЭКГ.

Оценка эффективности и переносимости терапии должна быть выполнена непосредственно после начала лечения и повторяться с определенной периодичностью. При стабильном состоянии пациента целесообразно проводить клиническое обследование 1-2 раза в год и нагрузочные пробы 1 раз в 2-3 года.

Если комбинированное фармакологическое лечение с использованием максимально возможных доз антиангинальных препаратов все же не приводит к надежному результату, следует обсудить возможность реваскуляризации миокарда для устранения симптомов.

И.Е.Михайлова

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Эта лекция посвящена рассмотрению показаний к реваскуляризации миокарда у больных с хронической, стабильно протекающей коронарной болезнью сердца (КБС), предоперационному обследованию, лечению и наблюдению пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операций коронарного шунтирования (КШ).

Современные инструменты оценки периоперационного риска, усовершенствование техники внутрисосудистых процедур, достижения кардиохирургии и анестезиологии делают вмешательства на коронарных артериях приемлемыми для большого числа пациентов с КБС. Инвазивное лечение сегодня возможно для больных с высоким операционным риском, в том числе для лиц старшего возраста, с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ), тяжелой сопутствующей патологией, перенесенными ранее кардиохирургическими операциями. В случаях стабильного течения КБС выбор между консервативным, исключительно лекарственным лечением, ЧКВ или операцией КШ в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) определяется соотношением пользы (возможность устранения симптомов, улучшения ближайшего и отдаленного прогноза) и риска (вероятность смерти, инфаркта миокарда или инсульта) при выбранной стратегии лечения.

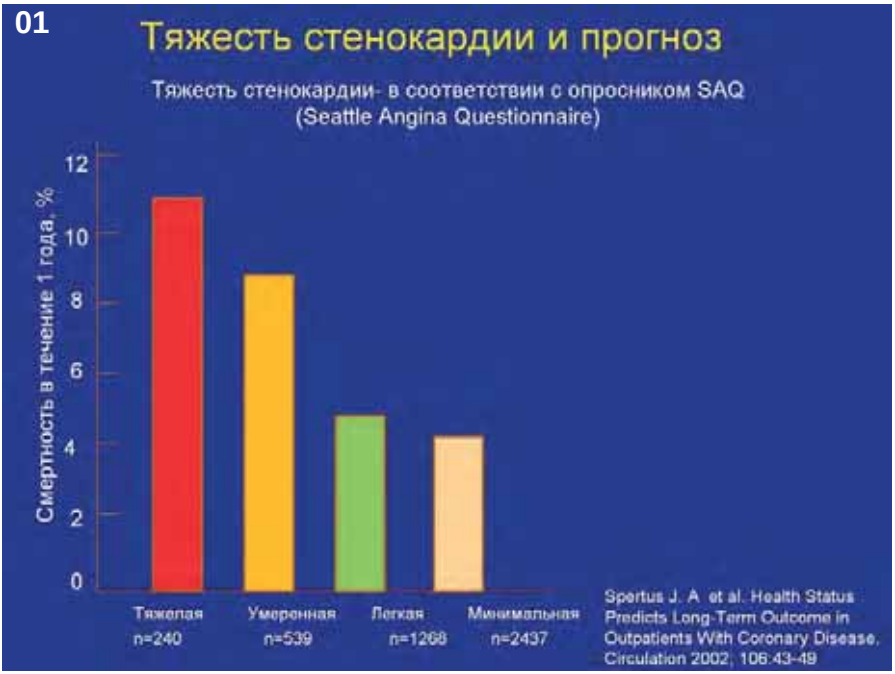
Определение показаний к реваскуляризации миокарда

Стратификация риска при стабильной КБС и уточнение показаний к оперативному лечению проводится на основании клинических данных, результатов функционального тестирования и исследования анатомии коронарного русла. Показаниями к оперативному лечению являются стенокардия высокого функционального класса или выраженная ишемия миокарда, рефрактерные к ОМТ, выявление признаков высокого риска смерти при неинвазивных исследованиях или прогностически неблагоприятных стенозов по ангиографическим критериям. Реваскуляризация миокарда в подавляющем большинстве случаев приводит к устранению или существенному уменьшению симптомов ишемии. Влияние инвазивного лечения на прогноз пациентов с хроническими формами КБС зави-

сит от исходного риска коронарных осложнений. Наибольшую пользу инвазивные вмешательства приносят «самым больным» пациентам.

Тяжесть стенокардии является самостоятельным критерием выбора лечебной тактики. Сохранение симптомов, соответствующих III и выше функциональному классу на фоне ОМТ свидетельствует о плохом прогнозе (рис. 1) и служит достаточным основанием для выполнения коронароангиографии (КАГ) с последующей реваскуляризацией миокарда. Для стабильных пациентов с менее тяжелой симптоматикой до выполнения КАГ рекомендуется проведение визуализирующих провокационных тестов - стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ) или перфузионной сцинтиграфии миокарда с физической или фармакологической нагрузкой.

Индукция ишемии, особенно при небольшой пороговой частоте сердечных сокращений (ЧСС) или низком уровне нагрузки свидетельствует о повышенном риске инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых причин. Имеет значение также площадь ишемизированного миокарда. В обсервационном исследовании с участием 13 969 пациентов



со стенокардией при длительном (в среднем 8,7±3,3 года) наблюдении было продемонстрировано преимущество реваскуляризации перед ОМТ в случаях выявления нарушений перфузии миокарда, занимающих более 10% площади левого желудочка. У пациентов без индуцируемой ишемии или с небольшой ее площадью хирургическое лечение не приводило к уменьшению смертности. Большая площадь миокарда «в зоне риска» (даже при отсутствии симптомов) - показание к инвазивному лечению, которое позволяет не только надежно устранить ишемию, но и улучшить прогноз пациента.

КБС является наиболее частой причиной развития СДЛЖ и сердечной недостаточности (СН). Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и появление признаков СН существенно ухудшают прогноз пациентов. Наиболее очевидное показание к реваскуляризации - сочетание СН ишемического происхождения со стенокардией или подтвержденной транзиторной ишемией миокарда. Для выбора тактики у больных с СН, СДЛЖ и большими зонами акинетичного миокарда важно исследовать жизнеспособность кардиомиоцитов в зоне рубцов. Для выявления жизнеспособной ткани используются методы оценки контрактильного резерва (стресс-ЭхоКГ с добутамином), перфузии миокарда и метаболизма кардиомиоцитов (позитронно-эмиссионная томография или перфузионная сцинтиграфия миокарда). С высокой точностью оценить объем трансмурального рубцового поражения позволяет магнитно-резонансная томография, однако по возможности исследования жизнеспособности миокарда и прогнозирования восстановления сократимости она не имеет преимуществ перед другими визуализирующими методам. У пациентов с жизнеспособным миокардом при восстановлении перфузии можно рассчитывать на улучшение региональной и глобальной сократительной функции, уменьшение выраженности симптоматики, расширение функциональных возможностей и снижение риска неблагоприятных исходов. При мета-анализе 24 исследований, включавших в общей сложности 3088 больных с тяжелой СДЛЖ ишемического генеза (ФВЛЖ 32±8%), было показано, что у пациентов с признаками жизнеспособного миокарда по данным стресс-ЭхоКГ с добутамином, позитронно-эмиссионной томографии или сцинтиграфии миокарда, оперативное лечение существенно улучшало прогноз. При проведении ОМТ смертность достигала 16% в год,

успешная реваскуляризация приводила к ее снижению до 3%, что соответствует уменьшению относительного риска на 80% (цитируемые результаты опубликованы в обзоре R.Hachamovitch и соавторов, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1151-1158). Данные отдельных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с СДЛЖ и СН шунтирование коронарных артерий (если таковое возможно) имеет преимущества перед ЧКВ. Соотношение пользы и риска реваскуляризации у пациентов с СН, но без симптомов стенокардии, признаков ишемии или жизнеспособного миокарда оценивается неоднозначно. При отсутствии жизнеспособного миокарда восстановление коронарного кровоснабжения не влияет на прогноз.

Распространенность, локализация, степень стенозирования коронарных артерий - самостоятельные критерии, влияющие на выбор метода лечения. Прогностические преимущества реваскуляризации перед ОМТ реализуются в первую очередь у пациентов со стенозами высокого риска: ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или трехсосудистого поражения с вовлечением проксимальных сегментов передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). Результаты инвазивного лечения и ОМТ при разной локализации и распространенности атеросклеротических бляшек представлены на рис. 2.

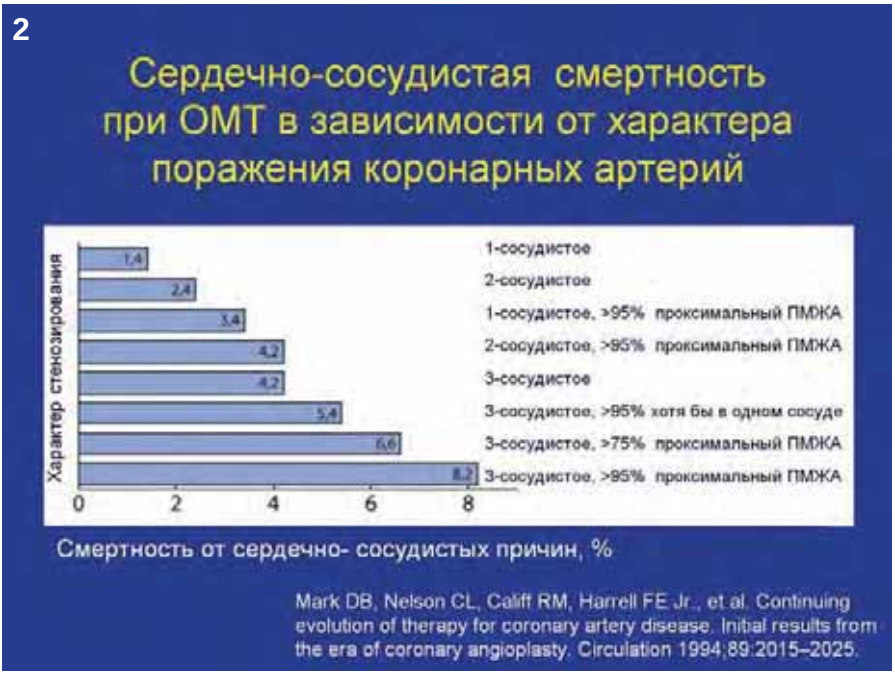
Но и исследование коронарной анатомии имеет известные ограничения - до последнего времени в ходе КАГ было невозможно оценить функциональную значимость выявленных сужений, особенно в случаях так называемых «пограничных» стенозов. Если выполнение неинвазивных провокационных тестов невозможно или их результаты неоднозначны, для уточнения гемодинамической значимости стеноза, его причастности к возникновению симптомов, может потребоваться инвазивное (во время КАГ) исследование фракционного резерва кровотока (ФРК). Этот показатель рассчитывается как отношение дистального интракоронарного давления к давлению в аорте во время максимальной гиперемии и в норме составляет 1.0. Эффективность консервативной и интервенционной стратегий лечения стабильной стенокардии, выбранных на основании оценки ФРК, сравнивались в исследовании FAME 2. В группе пациентов с ФРК менее 0,80 стентирование соответствующей коронарной артерии приводило к улучшению прогноза и снижению потребности в последующих реваскуляризациях по сравнению с ОМТ (рис. 3 и 4).

Свидетельством функциональной значимости стеноза и основанием для инвазивного вмешательства принято считать снижение ФРК менее 0,80. При ФРК 0,80 и более у пациентов с хронической КБС представляется оправданным и безопасным проведение ОМТ.

Итак, показания к плановой реваскуляризации (рис. 5) определяются на основании 1) тяжести стенокардии или ее эквивалентов, степени ограничения физической активности на фоне ОМТ; 2) уровня риска коронарных осложнений по результатам неинвазивных тестов; 3) прогностической информации, имеющейся для определенных анатомических вариантов стенозирования коронарных артерий (ЛКА или сужение проксимальной части ПМЖА, особенно при многососудистом поражении).

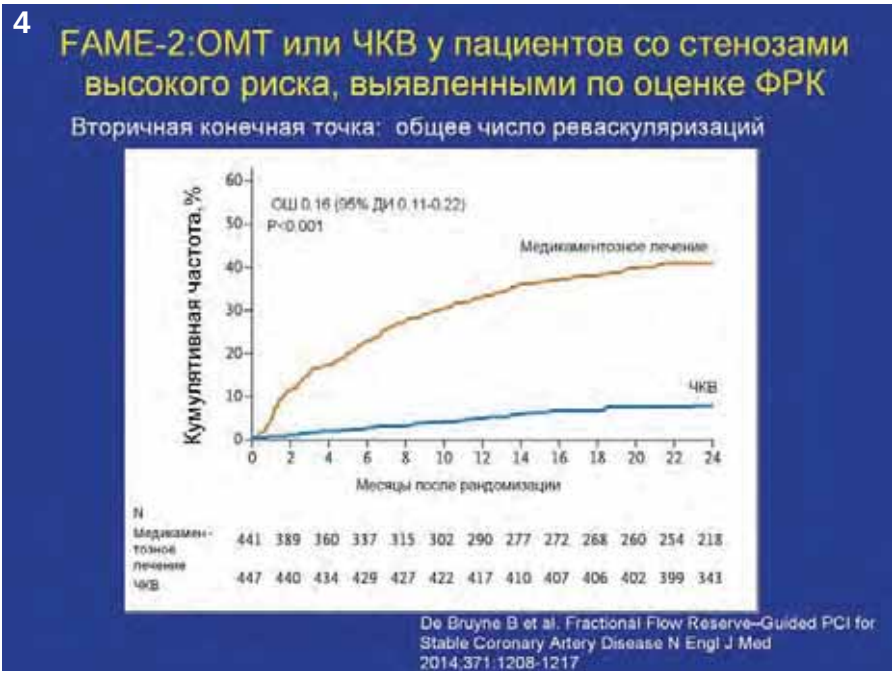
Оценка операционного риска

Другая сторона медали - это риск хирургического вмешательства, о котором следует задуматься еще в период подготовки к диагностической



КАГ, так как это инвазивное исследование само сопряжено с определенной, пусть и незначительной, вероятностью осложнений. Абсолютных противопоказаний к КАГ в настоящее время не существует, кроме отказа пациента от исследования или инвазивного лечения. Среди относительных противопоказаний - неконтролируемые желудочковые аритмии, гипокалиемия или дигиталисная интоксикация, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), активные инфекции, лихорадочные состояния, декомпенсированная СН, поражение паренхиматозных органов с тяжелым нарушением их функции, патология свертывающей системы крови, непереносимость йода и аллергические реакции на рентген-контрастные препараты. Риск осложнений во время и после КАГ больше у пациентов старших возрастных групп, при тяжелом ожирении или кахексии, неконтролируемом сахарном диабете, дыхательной недостаточности, стенокардии высокого функционального класса, СДЛЖ, сочетании КБС с врожденными или приобретенными пороками сердца, атеросклерозом в других сосудистых бассейнах.

Плановые операции на коронарных артериях приемлемы в тех случаях, когда предполагаемая прогностическая или симптоматическая польза перевешивает потенциальный риск вмешательства. Последний определяется состоянием сердечно-сосудистой системы, видом планируемой процедуры, наличием и тяжестью сопутствующих заболеваний и степенью ограничения функциональных возможностей пациента. Для стратификации непосредственного (госпитальный и 30-ти дневный) и отдаленного (1 год и более) операционных рисков и выбора оптимального метода реваскуляризации разработано несколько прогностических моделей, учитывающих как количество и сложность стенозов, так и клинические факторы. Надо учитывать, что все базы данных, на основании которых разрабатывались шкалы оценки риска, имели те или иные ограничения, что может повлиять на точность прогноза у конкретного пациента. Безусловно, исход операции зависит и от множества технических аспектов (использование артериальных шунтов, проведение операций



на работающем сердце, минимально инвазивные вмешательства) и не может быть определен с абсолютной точностью.

Выбор предпочтительного метода реваскуляризации в первую очередь определяется морфологией поражения коронарного русла. При стенозировании нескольких коронарных артерий КШ имеет преимущества перед ЧКВ по влиянию на выживаемость и потребность в повторных реваскуляризациях, но ассоциируется с более высоким риском нарушений мозгового кровообращения, особенно у пациентов с поражением ствола ЛКА. Для ранжирования стенозов по анатомической сложности у пациентов с вовлечением ствола ЛКА или трехсосудистым поражением была разработана шкала SYNTAX, которая обладает независимой предсказательной ценностью в отношении больших сердечных и цереброваскулярных осложнений при ЧКВ и позволяет выявить пациентов с максимальной вероятностью этих событий. Локализация стенозов и количество вовлеченных коронарных артерий влияют на выбор метода реваскуляризации (рис. 6). При использовании шкалы SYNTAX II, в ко-

5 Показания к реваскуляризации миокарда у больных стабильной стенокардией или безболевой ишемией

Тяжесть КБС (анатомическая и/или функциональная)	Класс	Уровень
Для улучшения прогноза		
При стенозе ствола ЛКА>50%*	I	A
Любой проксимальный стеноз ПМЖА > 50%*	I	A
2-3 сосудистое поражение со стенозами > 50% * и ФВЛЖ< 40%*	I	A
Ишемия большой площади (> 10% ЛЖ)	I	B
Стеноз > 50% единственной проходимой артерии *	I	C
Для устранения симптомов		
Любые стенозы> 50%* с лимитирующей стенокардией/эквивалентами и неуспешностью ОМТ	I	A

** При документированной ишемии или ФРК< 0.80 для стенозов < 90%*

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

торой учитываются не только анатомические, но и клинические факторы (возраст, пол, клиренс креатинина, функция левого желудочка, наличие сопутствующих заболеваний) может быть проведено более точное прогнозирование отдаленной послеоперационной летальности у пациентов с трехсосудистым поражением или стенозами ствола ЛКА. Шкала EuroSCOREII, принятая в 2011 году, валидизирована для оценки риска периоперационной летальности при АКШ на основании только клинических критериев. Среди основных факторов, определяющих ближайший прогноз - пол и возраст, заболевания легких, сахарный диабет, неврологическая патология, нарушение функции почек, атеросклероз периферических артерий, состояние сократительного миокарда, функциональный класс стенокардии и сердечной недостаточности, нарушения ритма и проводимости сердца и характер предстоящего оперативного вмешательства. Этот алгоритм применяется для стратификации операционного риска независимо от ангиографических данных и доступен в on-line режиме (www.euroscore.org/calc.html).

6 Выбор метода реваскуляризации у больных стабильной КБС

Коронарная анатомия, позволяющая оба вмешательства, низкий хирургический риск

Рекомендации в зависимости от тяжести КБС	АКШ		ЧКВ	
	класс	уровень	класс	уровень
1- или 2-х сосудистое поражение без проксимального стеноза ПМЖА	IIb	C	I	C
1-сосудистое поражение с проксимальным стенозом ПМЖА	I	A	I	A
2-х сосудистое поражение с проксимальным стенозом ПМЖА	I	B	I	C
Стеноз ствола ЛКА SYNTAX <=22	I	B	I	B
Стеноз ствола ЛКА SYNTAX 23-32	I	B	IIa	B
Стеноз ствола ЛКА SYNTAX >32	I	B	III	B
3-х сосудистое поражение SYNTAX<=22	I	A	I	B
3-х сосудистое поражение SYNTAX 23-32	I	A	III	B
3-х сосудистое поражение SYNTAX >32	I	A	III	B

S. Windecker, Ph Kolh et al 2014 ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Предоперационное обследование

В определенной мере снизить риск, связанный с КАГ и хирургическим лечением, позволяет целенаправленное предоперационное обследование и коррекция выявленных нарушений. Остановимся на предупреждении наиболее частых осложнений: кровотечений во время КШ или после ЧКВ, инфекционно-септических заболеваний, нарушений функции почек и внешнего дыхания, неврологических катастроф.

Для предупреждения повышенной кровоточивости необходимо лабораторное исследование функции печени, состояния свертывающей системы крови и предоперационная коррекция антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Сроки отмены лекарственных препаратов, уменьшающих свертываемость крови, перед операциями КШ варьируют в различных клинических рекомендациях. Прежде всего, это относится к антиагрегантам. На основании результатов клинических исследованиях конца 80-х годов было сформулировано правило отмены аспирина за 7 дней перед КШ для уменьшения объема кровопотери по дренажам и потребности в гемотрансфузиях. К настоящему времени изменились техники консервации крови, искусственного кровообращения, больше стало выполняться операций off-pump, рутинно используются меньшие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК). Более поздние наблюдения показали, что продолжение лечения АСК в течение 5-7 дней до операции на половину уменьшает послеоперационную летальность, а также снижает риск ИМ, повторных вмешательств и инсультов без значимого увеличения кровопотери, объема гемотрансфузий и связанных с ними осложнений. Современные клинические рекомендации предлагают отменять аспирин за 3-5 суток до операции у пациентов с высоким риском кровотечений или при отказе от переливания крови, в остальных случаях продолжать лечение до дня операции. Ингибиторы тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ клопидогрель и тикагрелор должны быть отменены за 5-7 дней, а празугрель - за 7 дней до КШ. Особенно трудно принять решение об отмене антиагрегантов, если КШ планируется в ранние сроки после острого коронарного синдрома или стентирования. У больных со столь высоким риском внутрикоронарного тромбоза после отмены антиагрегантов до момента операции в качестве переходной терапии возможно применение гепарина или внутривенное введение

короткодействующих ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Варфарин отменяют за 4-5 дней до шунтирования. Сроки отмены новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) с коротким периодом полувыведения (блокаторов Ха фактора ривароксабана и апиксабана или ингибитора тромбина дабигатрана) зависят от скорости почечного клиренса препарата и составляют обычно для ксабанов 24-48 часов, для дабигатрана - до 96 часов. У пациентов с высоким риском венозных тромбозов, например, с механическими искусственными клапанами сердца, лечение антикоагулянтами или не прерывается, или после отмены варфарина и снижения МНО до 2,0 проводится переходная терапия с использованием низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в терапевтических дозах.

С целью профилактики эрозивно-язвенных и геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта обязательно превентивное выполнение фиброгастродуоденоскопии, для оценки риска ишемических желудочно-кишечных осложнений в послеоперационном периоде может понадобиться также ультразвуковое исследование брюшной аорты и ее ветвей.

Для уточнения вероятности неврологических осложнений у всех пациентов старше 60 лет, а если имеется более 1 фактора риска - старше 40 лет до операции выполняется ультразвуковое исследование аорты и экстракраниальных брахиоцефальных артерий. При отягощенном неврологическом анамнезе (перенесенные инсульты или транзиторные ишемические атаки) дополнительно необходимы компьютерная или магнитно-резонансная томография.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких надо исследовать функцию внешнего дыхания, провести санацию дыхательных путей, наладить бронхолитическую терапию. Для уменьшения риска пневмонии, дыхательной недостаточности, снижения потребности в длительной искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде также важен отказ пациента от курения до операции. Безусловно, для предотвращения септических осложнений и инфицирования послеоперационных ран должна проводиться санация всех очагов хронической инфекций: мочевыводящих путей, кожных покровов, полости рта.

Остановимся подробнее на оценке и снижении риска контраст-индуцированной нефропатии. Увеличивают вероятность ее развития та-

кие факторы, как старший возраст пациента, женский пол, сахарный диабет, АГ и СН, заболевания периферических артерий, патология почек, альбуминурия. Среди наиболее важных модифицируемых факторов риска - анемия, гипоальбуминемия, гиповолемия, нефротоксичные лекарства. Увеличивают риск развития контраст-индуцированной нефропатии и обстоятельства, связанные с самим исследованием, такие как массивная кровопотеря и перипроцедурная гипотензия, большой объем и повторные введения контраста, использование высокоосмолярных, ионных рентген-контрастных веществ.

До выполнения КАГ необходимо исследовать электролиты и креатинин сыворотки, рассчитать клиренс креатинина или скорость клубочковой фильтрации, своевременно отменить нефротоксичные лекарства - аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), цитостатики. Лечение бета-блокаторами, антагонистами кальция, антиаритмическими препаратами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, статинами, начатое до операции, способствует снижению риска периоперационных осложнений и не должно прерываться. В частности, в клинических исследованиях продемонстрировано нефропротективное действие высоких доз статинов, назначенных непосредственно перед КАГ. Может потребоваться коррекция доз или отмена диуретиков, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, верапамила и дилтиазема для предотвращения гипотензии в послеоперационом периоде.

У пациентов с хронической болезнью почек для профилактики контраст-индуцированной нефропатии в течение 12-24 часов до КАГ проводится гидратация физиологическим раствором хлорида натрия и контроль диуреза, во время КАГ применяются низкоосмолярные рентген-контрастные вещества в минимально возможном объеме. После КАГ необходима повторная оценка функции почек, продолжение гидратации, возможно - форсированный диурез. Пациентам очень высокого риска может потребоваться гемофильтрация или гемодиализ, но и в этих случаях экстракорпоральные методы используются не с целью профилактики, а для коррекции или разрешения азотемии после исследования. Подробный протокол профилактики и коррекции контраст-индуцированной нефропатии представлен на рис. 7.

Послеоперационное лечение и вторичная профилактика

Антитромботическая терапия

Успешно выполненные операции реваскуляризации у большинства пациентов приводят к устранению или существенному уменьшению тяжести стенокардии, ишемии миокарда, а в ряде случаев - к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Однако атеросклеротический процесс может прогрессировать как в оперированных, так и в нативных коронарных артериях. Специальными задачами после операций на коронарных артериях является предотвращение острого (тромбоз) или постепенного (рестеноз) закрытия просвета сосуда в оперированном сегменте. Наиболее актуальна профилактика внутрикоронарного тромбоза после стентирования коронарных артерий. Во время ЧКВ всегда происходит повреждение эндотелия и подлежащих слоев сосудистой стенки, вызывающее активацию тромбоцитов и плазменных компонентов свертывающей системы крови. Имплантация стента

7 Профилактика контраст-индуцированной нефропатии

Рекомендации	Доза, режим введения	Класс	Уровень
	Умеренная - до тяжелой ХБП		
Гидратация изотоническим раствором NaCl	1-1.5 мл/кг/час за 3-12 часа до КАГ и в течение 12-24 часов после КАГ	I	A
Низко- или изо-осмолярный РКП	< 350 мл или < 4 мл/кг или объем контраста/СКФ < 3.4	I	A
Д.б. рассмотрен короткий курс высоких доз статинов	Розувастатин 40/20 мг или Аторвастатин 80 мг или Симвастатин 80 мг	IIa	A
Фуросемид во время гидратации у пациентов с очень высоким риском КИН или в случаях, когда гидратация до КАГ не м.б. проведена	Исходно 250 мл физ.р-ра в\в болюс за 30 мин (снизить до <=150 мл при СДЛЖ), затем в\в болюс 0.25-0.5 мг/кг фуросемида. Коррекция скорости инфузии по уровню диуреза. При диурезе > 300 мл/час м.б. выполнена КАГ. Восполнение жидкости во время КАГ и в течение 4-х часов после процедуры	IIb	A
Тяжелая ХБП			
Профилактическая гемофильтрация за 6 часов до КАГ м.б. рассмотрена	Скорость введения жидкости 1000 мл/час в течение 24 часов после КАГ	IIb	B
Гемодиализ как превентивная мера не рекомендован		III	B

S. Windecker, Ph Kolh et al 2014 ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization

усугубляет операционную травму и усиливает локальное внутрисосудистое тромбообразование. После установки стентов выделяющих лекарства на сосудистую стенку воздействуют цитостатики, подавляющие эндотелизацию, а полимерное покрытие может индуцировать и поддерживать локальное воспаление, поэтому возможность образования тромба на свободной от эндотелия поверхности сохраняется в течение длительного времени. В соответствии с действующей классификацией по времени развития выделяют острые (0-24 часа после процедуры), подострые (от 24 часов до тридцатого дня), поздние (от 1 месяца до 1 года после операции) и очень поздние (после 1 года) тромбозы стентов. Суммарная частота тромбозов стента не велика - около 1,5%, но это всегда клинически значимые, представляющие угрозу жизни ситуации. Чаще случаются острые (32% от всех случаев) и подострые (41% случаев) тромбозы стента. Вероятность их развития не зависит от типа стента и в настоящее время не превышает 1%. Ранние тромбозы манифестируют тяжелым ангинозным приступом, как правило, с подъемом сегмента ST, и заканчиваются развитием ИМ или смертью. Абсолютная частота подострых и поздних тромбозов после имплантации выделяющих лекарства стентов 1 поколения составляет соответственно 1,1% и 0,4%. Очень поздние тромбозы регистрируются с частотой от 0,4 до 0,6% в год. Для предотвращения внутрисосудистого тромбообразования необходимо подавление свертываемости крови во время проведения ЧКВ и длительно после процедуры. Режим антитромботического лечения, выбор препаратов зависят от клинической ситуации (повода к реваскуляризации, сопутствующей патологии), экстренности и типа выполненного вмешательства. Для проведения максимально эффективного и безопасного лечения следует в каждом случае принимать во внимание индивидуальные риски атеротромботических и геморрагических осложнений. Риск тромбоза стента повышен у пациентов с сахарным диабетом, СДЛЖ, при протяженных, кальцинированных, бифуркационных стенозах, узких коронарных артериях, многососудистом стентировании, вследствие неточной установки или недостаточной экспансии стента. Схемы антитромботической терапии до и во время планового ЧКВ в соответствии с рекомендациями по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов 2014 года представлены на рис. 8 и 9. При пла-

новых ЧКВ «классическая» двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) предполагает применение АСК в дозе 150-350 мг внутрь или 250 (500 мг) внутривенно в виде болюса и клопидогреля в нагрузочной дозе 300 (600) мг непосредственно перед процедурой, а затем продолжение приема аспирина по 75-100 мг и клопидогреля по 75 мг в сутки у всех пациентов. Убедительных доказательств эффективности более высокой поддерживающей дозы клопидогреля (150 мг в день), обсуждавшейся для пациентов с высоким тромботическим риском (например, с сахарным диабетом, недавним ИМ, после тромбоза стента, при сложных стенозах) получено не было. В исследовании GRAVITAS также не удалось выявить никаких преимуществ кратковременного или длительного приема 150 мг клопидогреля у пациентов с предполагаемой генетически обусловленной низкой чувствительностью к препарату. Эффективность и безопасность тикагрелора и празугреля при плановых ЧКВ не изучались и эти препараты не должны использоваться у пациентов со стабильным течением КБС.

При анализе причин, влияющих на вероятность тромбоза стентов в коронарных артериях, было установлено, что отклонение от рекомендованного режима ДААТ - один из наиболее значимых факторов риска тромбоза. Необходимо предупреждать пациентов о недопустимости самостоятельного прекращения или изменения лечения. Очень показательны в этом контексте результаты регистра PARIS. Оказалось, что если ДААТ прерывалась «планово» по решению врача (что зарегистрировано в 50% случаев ранней отмены лечения), это не сопровождалось увеличением числа осложнений. А вот прекращение лечения самим пациентом из-за кровотечения или плохой приверженности ассоциировалось с повышенным риском больших сосудистых событий. В любом случае опасность осложнений была значительно меньше при прерывании ДААТ позже 30 дней от момента стентирования.

Надо признать, что необходимая продолжительность ДААТ определена не вполне строго и представления о ней меняются с течением времени. С одной стороны, досрочное прекращение ДААТ чревато

9 Антикоагулянты и антиагреганты во время плановых ЧКВ у пациентов со стабильной КБС

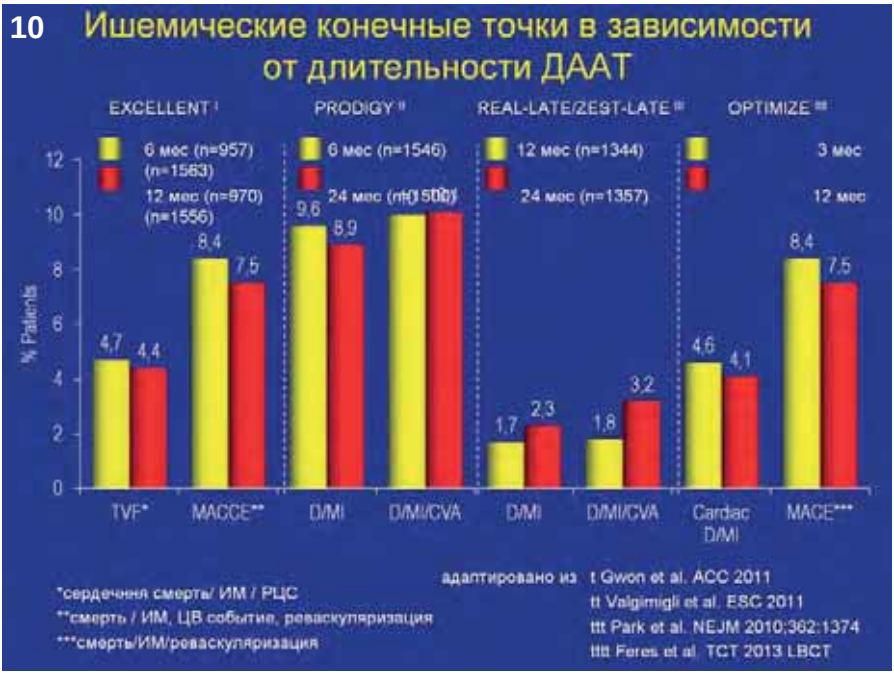
Рекомендации	Класс	Уровень
Антикоагулянты во время ЧКВ		
Нефракционированный гепарин 70-100 ЕД/кг	I	B
Бивалирудин 0.75 мг/кг болюс, 1.75 мг/кг/час в теч. 4-х час. после ЧКВ- в случае гепарин-индуцированной тромбоцитопении	I	C
Бивалирудин 0.75 мг/кг болюс, 1.75 мг/кг/час во время ЧКВ при высоком риске кровотечений	IIa	A
Эноксапарин в/в 0.5 мг/кг	IIa	B
Антиагреганты во время ЧКВ		
АСК до планового стентирования	I	B
Нагрузочная доза АСК 150-300 мг (или 80-150 мг в/в), если не было лечения до процедуры	I	C
Клопидогрель (нагрузочная доза 600 мг, поддерживающая - 75мг)	I	A
Антагонисты GP IIb/IIIa - только как «мера спасения»	IIa	C

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

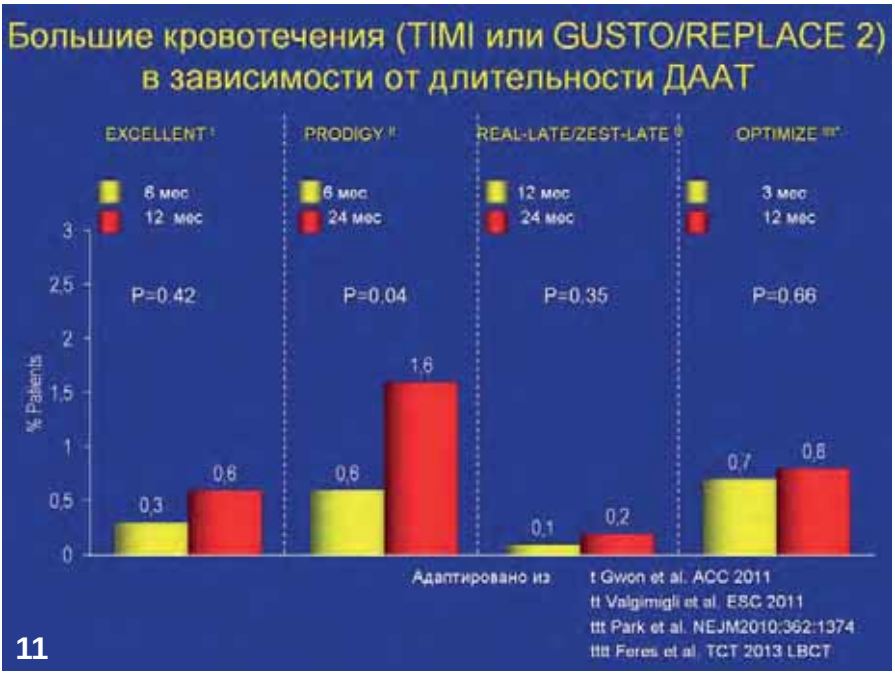
катастрофическими последствиями - развитием острого коронарного синдрома или внезапной смерти вследствие острого тромбоза стента. С другой стороны, тромбозы случаются через год и более после стентирования, и обсуждается целесообразность пролонгации ДААТ сверх 12 месяцев. Однако, чем длительнее период ДААТ, тем больше случается осложнений, связанных с лечением, и тем выше его стоимость. Детальный анализ (в том числе данных нескольких крупных международных регистров) не выявил значимых различий в результатах лечения при длительности ДААТ от 2-х месяцев до 1 года после имплантации как голометаллических стентов, так и выделяющих лекарства стентов 1 поколения. Хотя очень поздние тромбозы (через 1 год и более после ЧКВ) при имплантации стентов, выделяющих лекарства, возникали несколько чаще, влияние этих крайне редких событий на общие результаты лечения нивелировалось несколько меньшей частотой ранних тромбозов, повторных реваскуляризаций и ИМ. До настоящего времени общепринятая длительность ДААТ после имплантации стентов, выделяющих лекарства, составляла 12 месяцев. После установки голометаллических стентов оптимальным сроком ДААТ также считается 1 год. В случаях геморрагических осложнений или при высоком риске кровотечений, потребности в хирургическом вмешательстве или инвазивных диагностических процедурах длительность ДААТ может сокращаться, но не должна составлять менее 1 месяца. Этот минимальный срок определяется тем, что риск внутрикоронарного тромбоза после имплантации любых стентов наиболее высок в первый месяц после операции и прогрессивно убывает с течением времени.

За последние годы выполнено несколько открытых клинических исследований, направленных на поиск рациональных сроков ДААТ при имплантации современных усовершенствованных стентов. В исследованиях ZEST-LATE и REAL-LATE стабильные пациенты через 1 год после установки разных типов выделяющих лекарства стентов были разделены на 2 группы. В первой группе после 12 месяцев ДААТ была завершена и продолжено лечение одним антиагрегантом, как правило, аспирином. Во второй группе ДААТ продолжалась до 24 месяцев. В группе пролонгированной ДААТ зарегистрировано даже некоторое увеличение (статистически незначимое) ишемических событий: ИМ, инсультов и смертей. Таким образом, подтвердилась нецелесообразность

продления ДААТ сверх 1 года. В исследования EXCELLENT, RESET, OPTIMIZE, PRODIGY сравнивалась эффективность (риск «ишемических» событий, в том числе тромбозов стента, ИМ, цереброваскулярных осложнений и смерти) и безопасность (риск кровотечения) сокращенной до 3-6 месяцев и продленной до 12-24 месяцев ДААТ. Пациентам, участвовавшим в этих исследованиях, устанавливались выделяющие лекарства стенты 2 поколения. Основные результаты представлены на рис. 10 и 11. Сокращение ДААТ до 6-ти и даже 3-х месяцев в этих исследованиях не сопровождалось возрастанием числа тромбозов стента, смертельных исходов, острых коронарных синдромов, потребности в экстренной реваскуляризации. Продолжение ДААТ сверх 12 месяцев не приводило к дополнительному сокращению риска поздних тромботических осложнений, а вот кровотечения, как и следовало ожидать, регистрировались несколько чаще. На основании мета-анализа представленных и ряда других исследований было сделано заключение о том, что продолжение ДААТ сверх 6 месяцев не приносит дополнительной



пользы по уменьшению числа ишемических событий, но сопряжено с увеличением риска геморрагических осложнений. Эксперты Европейского общества кардиологов в 2014 году рекомендовали сократить обязательную длительность ДААТ после плановых ЧКВ до 6 месяцев и не проводить рутинного лечения двумя антиагрегантами сверх этого срока. Рекомендациям присвоен I класс показаний (рис. 12). Следует особо подчеркнуть, что это заключение имеет отношение только к пациентам со стабильным течением КБС после плановых ЧКВ с установкой выделяющих лекарства стентов 2 поколения, обладающих низкой тромбогенностью. Законченные к настоящему времени обсервационные программы позволяют предположить, что при использовании стентов с покрытием зотаралимусом и эверолимусом может оказаться приемлемым еще меньший срок ДААТ. В исследовании OPTIMIZE после имплантации стентов, покрытых зотаралимусом, ДААТ в течение 3 месяцев не уступала по эффективности и безопасности стандартному режиму лечения (12 месяцев). Зарегистрированное число нежелательных клинических



событий не различалось между группами (6,0% и 5,8%, соответственно; разница в риске 0,17; 95% ДИ 21,52-1,86). Такой сокращенный вариант ДААТ может оказаться выгодным у пациентов с высоким риском кровотечений или показаниями к дополнительному приему антикоагулянтов. По-видимому, нет какой-то одной «правильной» продолжительности ДААТ для всех случаев: кроме типа стента и цитостатического покрытия имеют значение характер и количество оперированных стенозов и технические аспекты вмешательства, клинические особенности пациента. Сокращенные сроки ДААТ не распространяются на больных с высоким тромбогенным потенциалом: после острых коронарных синдромов, при сахарном диабете, многососудистом стентировании, в случае повторных вмешательств после тромбоза или рестеноза стента или при рецидиве стенокардии после КШ рекомендуемая длительность ДААТ остается прежней - не менее 12 месяцев. По завершении необходимого срока ДААТ после ЧКВ рекомендован длительный прием одного антиагреганта, как правило, низкой дозы АСК.

12

Антитромботическая терапия у пациентов со стабильной КБС после планового ЧКВ

Рекомендации	Класс	Уровень
Назначение антиагрегантов после стентирования		
ДААТ по крайней мере 1 месяц после имплантации BMS	I	A
ДААТ 6 мес. после имплантации стентов, выделяющих лекарства	I	B
ДААТ < 6 мес. м.б. рассмотрена после имплантации DES при высоком риске кровотечений	IIb	A
Пожизненный прием антиагреганта , обычно АСК	I	A
Инструктирование пациента о важности соблюдения режима ААТ	I	C
ДААТ > 6 мес. при высоком ишемическом риске и низком риске кровотечений	IIb	C

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

Отдельного внимания заслуживают ситуации, когда ЧКВ выполняются у пациентов, нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтов - антагонистов витамина К или новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (рис. 13). Это происходит в 6-8% случаев плановых интервенционных вмешательств. Среди основных показаний к длительному приему антикоагулянтов - фибрилляция предсердий (ФП) с высоким риском тромбоэмболических осложнений (сумма баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc≥2), наличие механических искусственных клапанов сердца, недавно перенесенные или рецидивирующие венозные тромбоэмболии. В таких случаях даже кратковременный перерыв в приеме антикоагулянтов увеличивает опасность венозных эмболических осложнений. Выполнение ЧКВ возможно без отмены антикоагулянтов. Если же пероральные антикоагулянты в периоперационном периоде отменяются, в качестве переходной терапии (так называемой «терапии моста») используют нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах. Выбор режима лечения зависит от опыта и

13 Лечение пациентов, перенесших плановое ЧКВ и нуждающихся в антикоагулянтах

Рекомендации после ЧКВ	класс	уровень
У пациентов с ФП и CHA2DS2-VASC>=2, искусственными клапанами сердца, тромбами ЛЖ, ТЭЛА АК назначаются в дополнение к антиагрегантам	I	C
Стенты новых поколений предпочтительны при HAS-BLED<=2	IIa	C
Стабильная КБС и CHA2DS2-VASC>=2 и HAS-BLED<=2: (Н)ОАК+АСК 75-100 мг+ клопидогрель 75 мг мин. 1 мес (голометаллические и стенты новых поколений). Затем (Н)ОАК+АСК или + клопидогрель до 1 года	IIa	C
АСК+ клопидогрель при стабильной КБС и ФП с CHA2DS2-VASC<=1	IIa	C
HAS-BLED>=3 : (Н)ОАК+АСК 75-100 мг+ клопидогрель 75 мг 1 мес (независимо от типа стентов и клинической ситуации - ОКС или СКБС) Затем- (Н)ОАК+АСК или +клопидогрель до 1 года	IIa	C
Двойная терапия- (Н)ОАК+ клопидогрель 75 мг может рассматриваться у отдельных пациентов	IIa	B
Тикагрелор и празугрель не рекомендованы в составе тройной терапии	III	C

S. Windecker, Ph Kolh et al 2014 ESC /EACTS Guidelines on myocardial revascularization

предпочтений хирурга, но сегодня считается, что использование гепаринов в качестве «терапии моста» сопряжено с увеличением риска перипроцедурных кровотечений. После ЧКВ такие пациенты нуждаются в приеме как антикоагулянтов, так и антиагрегантов. Очевидно, что прием трех препаратов, влияющих на свертываемость крови, сопряжен со значительным увеличением риска геморрагических осложнений. Наиболее частыми и опасными являются кровотечения из желудочно-кишечного тракта и внутричерепные геморрагии. При проведении «тройной» терапии варфарин назначается в дозе, позволяющей поддерживать МНО не выше 2,0-2,5, а НОАК - в минимальных эффективных дозах (дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 15 мг 1 раз в день, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день). Аспирин также используется в минимальной дозировке. Длительность такого агрессивного лечения должна быть строго ограничена, она определяется вероятностью кровотечений, оцененной по шкале HAS-BLED. В случае низкого геморрагического риска (менее 3 баллов по шкале HAS-BLED) пациентам со стабильной КБС и ФП, имеющим 2 и более балла по шкале CHA_2DS_2-VASc тройную терапию (варфарин или НОАК, аспирин в дозе 75-100 мг и клопидогрель в дозе 75 мг) назначают по крайней мере на 1 месяц после установки голометаллического стента или выделяющего лекарство стента 2 поколения, затем до 1 года должно проводиться лечение антикоагулянтом в сочетании с АСК или клопидогрелем в стандартных дозах.

Если стентирование выполнено по поводу острого коронарного синдрома, при низком риске кровотечений длительность тройной антитромботической терапии должна быть не менее 6 месяцев независимо от типа установленного стента, затем до 12 месяцев следует проводить лечение антикоагулянтом в сочетании с АСК или клопидогрелем.

В случае повышенного риска кровотечений (3 и более баллов по шкале HAS-BLED) длительность тройной терапии сокращается до 1 месяца независимо от клинической ситуации (плановое или экстренное ЧКВ) и типа стента, затем до 1 года продолжается лечение антикоагулянтом и одним из антиагрегантов. На период тройной терапии для обеспечения гастропротекции всем пациентам нужны ингибиторы протонной помпы в профилактической дозе. В отдельных случаях при очень высоком риске кровотечений в качестве альтернативы трем препаратам допустимо назначение антикоагулянта в комбинации с одним из антиагрегантов.

Следует подчеркнуть, что в комбинации с антикоагулянтами не могут применяться ни тикагрелор, ни празугрель, так как отсутствует какая-либо информация об их преимуществах перед клопидогрелем в данной ситуации, а риск больших геморрагических осложнений при назначении более мощных антиагрегантов вместе с антикоагулянтами повышен (отношение шансов 4,6; 95% CI 1,9-11,4; P>0,001).

По завершении 12 месяцев после стентирования при сохраняющихся показаниях к антикоагуляции достаточно рекомендовать прием только антикоагулянта - варфарина или одного из НОАК в стандартной дозе.

После КШ режим антиагрегантной терапии определяется клиническими критериями. Антитромбоцитарные средства препятствуют острому тромбозу и способствуют сохранению длительной проходимости шунтов, особенно венозных. Лечение АСК рекомендуется возобновить через 24 часа, а если возможно, то и раньше - через 6 часов после КШ для предотвращения тромбоза шунтов. Если аспирин противопоказан, после достижения надежного гемостаза может быть назначена первая нагрузочная (300 мг) доза клопидогреля, затем продолжается лечение в обычной поддерживающей дозе. У пациентов, которым КШ выполнено в течение первого года после острого коронарного синдрома или после ЧКВ, так быстро, как это возможно, должна быть возобновлена ДААТ на срок до 12 месяцев. Доказательства пользы долгосрочной (более 1 года) комбинированной терапии клопидогрелем и аспирином после КШ отсутствуют, неопределенно долго должно продолжаться лечение одним антиагрегантом, как правило, АСК.

Вторичная профилактика

Меры вторичной профилактики - модификация образа жизни и лекарственная коррекция факторов риска - в полной мере относятся к пациентам, перенесшим ЧКВ или КШ, и должны применяться в послеоперационном периоде для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности, риска развития ИМ, инсульта, СН, рецидива стенокардии.

Для снижения вероятности «ишемических» осложнений и смерти от них надо продолжить (или начать, если по каким-то причинам это не было сделано ранее) лечение статинами. Выбор препарата и доза определяются исходным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности и должны приводить к достижению целевого значения этого показателя - не выше 1,8 ммоль/л или снижению на 50% и более по сравнению с ис-

ходным. При проведении антигипертензивной терапии необходимо достигать целевого уровня артериального давления менее 140/90 мм рт.ст. Антидиабетическое лечение должно приводить к достижению HbA1c не выше 7,0%. Обязательная антиагрегантная терапия после инвазивного лечения КБС уже обсуждалась. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в послеоперационном периоде призваны обеспечивать контроль артериального давления и органопротекцию, что особенно актуально для пациентов с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, СДЛЖ, СН. Предпочтение отдается препаратам с доказанной при вторичной профилактике эффективностью (рамиприл, периндоприл, зофеноприл). При непереносимости ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в указанных ситуациях используются сартаны.

Бета-адреноблокаторы в раннем послеоперационном периоде компенсируют повышенную активность симпатической нервной системы, и, как уже упоминалось, предотвращают развитие опосредованных гиперсимпатикотонией нарушений ритма сердца, облегчают адаптацию гемодинамики в ходе послеоперационной реабилитации. Польза лечения бета-блокаторами для пациентов с СДЛЖ или СН не вызывает сомнений. В качестве одного из аргументов «за» использование бета-блокаторов у больных без СДЛЖ можно привести результаты исследования A.Y.Chan, F.A.McAlister, C.M.Norris, et al, опубликованные в 2010 году. Анализ данных 3102 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, показал ассоциированное с лечением бета-блокаторами уменьшение летальности в течение 75 месяцев послеоперационного наблюдения. Улучшение выживаемости было отмечено во всех группах, в том числе у больных без ишемии миокарда или СН до операции.

Антагонисты рецепторов альдостерона рекомендованы для пациентов с СН II-IV функционального класса и ФВЛЖ <35%, сохраняющейся на фоне лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или сартанами и бета-блокаторами.

Реабилитационные программы

Помимо ОМТ, неотъемлемой частью процесса послеоперационной кардиореабилитации является обучение пациентов и их родственников. Образовательные программы помогают адаптации в послеоперационном периоде, способствуют поддержанию здорового образа жизни и

соблюдению рекомендаций по лекарственному лечению. Каждого пациента, перенесшего кардиохирургическую операцию, волнуют вопросы о темпах расширения двигательной активности, допустимых физических нагрузках, сроках возвращения к привычному ритму жизни.

Как правило, после плановых ЧКВ возвращение к свойственному пациенту уровню нагрузок происходит достаточно быстро - через несколько дней после вмешательства, особенно если выполнена полная реваскуляризация миокарда. После КШ программа мобилизации и физических тренировок формируется индивидуально с учетом объема операции, наличия и тяжести ранних послеоперационных осложнений, выраженности болевого синдрома, состояния сократительного миокарда, устранения анемии. Если нет тяжелых осложнений, желательна ранняя мобилизация с выполнением малоинтенсивных нагрузок, соответствующих 2-3 МЕ, к моменту выписки из кардиохирургического стационара. При планировании физических тренировок приоритетом является безопасность, т.е. поддержание стабильности

клинических, гемодинамических показателей и ритма сердца. Принимается во внимание порог возникновения ишемии или стенокардии в случае неполной реваскуляризации, степень снижения ФВЛЖ и другие факторы (старческий возраст, малоподвижный образ жизни и детренированность при длительной госпитализации, ортопедические ограничения, профессиональная деятельность, уровень гемоглобина, состояние операционной раны, сопутствующие заболевания). Проведение активной реабилитации противопоказано при упорном болевом синдроме, выраженных симптомах СН, неконтролируемой АГ, гемодинамически значимых нарушениях ритма сердца и атриовентрикулярных блокадах II-III степени, любом активном воспалительном процессе, в том числе постперикардиотомном синдроме, некорригированных пороках сердца, а также текущем остром тромбофлебите, недавно перенесенных тромбоэмболических осложнениях, двигательных нарушениях, вызванных неврологическими расстройствами или патологией опорно-двигательного аппарата.

Проведение пробы с дозированной нагрузкой - самый надежный способ объективной оценки функциональных возможностей пациента и определения допустимого уровня физической активности в ходе тренировок. Алгоритмы функционального тестирования после ЧКВ и КШ приведены на рис. 14 и 15. Хотя симптом-лимитированный тест с физической нагрузкой можно безопасно выполнить уже через 7-14 дней после первичного ЧКВ у больных ИМ и через 24 часа после планового ЧКВ, исследования редко выполняются ранее месяца после процедуры. После КШ нагрузочные тесты, как правило, назначаются через 3-4 месяца после операции. Альтернативой стандартной пробе с физической нагрузкой могут служить тест с субмаксимальной нагрузкой и проба с 6-минутной ходьбой. В ходе тренировок ЧСС должна увеличиваться до 70-85% от максимальной. Если во время исследования индуцируется ишемия или возникает приступ стенокардии, ЧСС во время занятий не должна превышать 70-85% от пороговой. В рамках реабилитационных программ рекомендуются аэробные нагрузки средней интенсивности по 30-60 минут ежедневно, но если такой «график» тренировок невыполним, могут быть рассмотрены занятия 2 раза в неделю и приветствуется любое увеличение физической активности.

Медицинское наблюдение в поздние сроки после реваскуляризации направлено на контроль функционального статуса пациента, поддержание мер по коррекции факторов сердечно-сосудистого риска и выявление признаков рестеноза или окклюзии шунта.

И.Е.Михайлова

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Вероятность тех или иных осложнений хирургического лечения коронарной болезни сердца (КБС) зависит от состояния сердечно-сосудистой системы до операции, сопутствующих заболеваний, вида выполненного вмешательства.

Периоперационный инфаркт миокарда

При чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) развивается, главным образом, вследствие острого тромбоза стента. Это очень редкое осложнение, но оно может приводить к катастрофическим клиническим последствиям. Другими причинами ИМ могут служить окклюзия боковой ветви, длительный спазм коронарной артерии, нарушение коллатерального кровотока, дистальная эмболизация тромботическими или атероматозными массами.

Причинами повреждения миокарда при коронарном шунтировании (КШ) могут быть неполная реваскуляризация, распространенный атеросклероз коронарных артерий с поражением дистальных сегментов, спазм, эмболия, тромбоз нативных сосудов или шунтов, технические проблемы в месте наложения анастомоза, неадекватная кардиопротекция во время операции. К ишемии и некрозу кардиомиоцитов могут приводить также повышенная потребность миокарда в кислороде, например, при выраженной его гипертрофии, артериальная гипо- или гипертензия, тахиаритмии в послеоперационном периоде. Факторами риска развития интраоперационного ИМ считают экстренный характер операции и повторные вмешательства, КШ в ранние сроки после перенесенного ИМ, большое время пережатия аорты, тахикардию, анемию, гипертрофию левого желудочка.

Диагностика ИМ в ранние сроки после КШ затруднена сохраняющимся болевым синдромом, неспецифическими изменениями сегмента ST-T, практически всегда повышенными уровнями МВ КФК и сердечных тропонинов после операции. Достоверными признаками ИМ являются новые зубцы Q на электрокардиограмме и закономерная динамика

сегмента ST-T. Наиболее точным инструментом диагностики ИМ в послеоперационном периоде считается эхокардиография (ЭхоКГ). Появление новых зон нарушения сократимости подтверждает диагноз в случае неспецифических изменений электрокардиограммы и недостоверного изменения активности маркеров некроза миокарда.

В соответствии с универсальным определением ИМ, принятым экспертами Европейского общества кардиологов в 2012 году, диагноз ИМ, связанного с ЧКВ, устанавливается при повышении сердечных тропонинов более, чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы у пациентов с исходно нормальными их значениями. Если тропонин был повышен до ЧКВ, диагностически значимым считается подъем более, чем на 20% от исходного значения. Кроме лабораторных критериев требуется или появление симптомов ишемии миокарда, или новые изменения ишемического характера на электрокардиограмме, или ангиографическое подтверждение осложнений во время процедуры, или данные визуализирующих исследований, демонстрирующие потерю жизнеспособного миокарда или новые нарушения локальной сократимости. Тромбоз стента ассоциируется с развитием ИМ, если выявляется ангиографически или при аутопсии в сосуде, соответствующем зоне повреждения миокарда, или при закономерном изменении активности биомаркеров, если значение хотя бы одного показателя превышает верхнюю границу лабораторной нормы. ИМ, связанный с КШ, диагностируется при подъеме активности биомаркеров более, чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы у пациентов с исходно нормальными значениями тропонинов. Дополнительно требуется появление на электрокардиограмме новых патологических зубцов Q или полной блокады левой ножки пучка Гиса, или подтверждение новой окклюзии шунта или нативной артерии при ангиографии, или выявление в ходе визуализирующих исследований потери жизнеспособного миокарда или нарушения сократимости в новых сегментах.

С периоперационным ИМ связано развитие миокардиальной слабости и злокачественных желудочковых аритмий, увеличение госпитальной летальности. Отдаленный прогноз определяется полнотой реваскуляризации и состоянием сократимости миокарда. Консервативное лечение периоперационного ИМ проводится по общим правилам. Рецидивирующая ишемия или гемодинамическая нестабильность могут в отдельных случаях послужить показаниями к повторной операции или ЧКВ.

Неврологические осложнения

После ЧКВ частота развития инсульта не превышает 0,1-0,4%, вероятность ишемических и геморрагических инсультов примерно одинакова. Основными факторами риска служат пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, осложненный неврологический анамнез, повторные, длительные вмешательства. Основной механизм развития ишемических инсультов при ЧКВ - микроэмболизация атероматозным содержимым атеросклеротических бляшек аорты, которые могут повреждаться во время манипуляции. Геморрагические инсульты являются следствием агрессивной антитромботической терапии.

Неврологические нарушения разной тяжести после КШ выявляются нередко и, по понятным причинам, чаще у пожилых пациентов. Это могут быть преходящие когнитивные (снижение памяти, способности к концентрации) и аффективные (депрессия, тревога, чувство зависимости) расстройства, не требующие дополнительного лекарственного лечения и разрешающиеся в течение нескольких недель или месяцев после операции. Периферические нейропатии верхних конечностей связаны со сдавлением плечевого сплетения во время операции. На фоне стандартного лечения, включающего препараты альфа-липоевой кислоты, витамины группы В, анальгетики, симптомы устраняются в течение нескольких месяцев, реже сохраняются до 1 года. Более тяжелые осложнения (транзиторные ишемические атаки, инсульты) возникают в 1-5% случаев, но могут развиваться чаще (до 8%) в старших возрастных группах, при распространенном атеросклерозе, сахарном диабете. Причинами таких осложнений при КШ служат эмболии атероматозными массами из восходящей аорты или воздушные эмболы, гипотония и снижение перфузии головного мозга во время искусственного кровообращения. Факторами риска ишемического инсульта являются атеросклероз каротидных артерий, перенесенные ранее цереброваскулярные события, фибрилляция предсердий (ФП), в том числе, впервые возникшая в послеоперационном периоде, тромбы в полостях сердца, длительный период искусственного кровообращения.

Нарушения периферического кровоснабжения

У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей после КШ могут возникать или усугубляться симптомы, обусловленные ухуд-

шением периферического кровотока, эмболиями или тромбозом in situ. В качестве консервативного лечения применяются антикоагулянты. Тромбэктомия или экстренная реваскуляризация могут рассматриваться как меры спасения при острой критической ишемии нижних конечностей. Для профилактики тромбоза глубоких вен у пациентов, перенесших аутовенозное шунтирование, до периода активизации используются стандартные дозы низкомолекулярного или нефракционированного гепарина. Симптомы венозной недостаточности корректируются назначением венотоников и ношением компрессионного трикотажа. При длительной лимфорее из места забора венозного шунта применяется тугое бинтование конечности.

Нарушение функции внешнего дыхания

Ту или иную степень респираторных нарушений сразу после операций на открытом сердце испытывает большая часть пациентов. Это объясняется изменениями вентиляции и легочного кровотока в период интубации и искусственного кровообращения. В дальнейшем вентиляция страдает из-за ограничения экскурсий грудной клетки, связанного с болью в области послеоперационной раны, плевральным выпотом. У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) могут сформироваться застойные явления в легких. Среди причин дыхательной недостаточности в послеоперационном периоде при хронической обструктивной болезни легких следует рассматривать ателектазы, бронхоспазм, пневмонию. Дыхательные нарушения могут быть вызваны также диафрагмальной дисфункцией из-за повреждения n. phrenicus. Релаксация купола диафрагмы выявляется примерно у каждого четвертого пациента на рентгенограммах после кардиохирургических вмешательств. В большинстве случаев восстановление происходит в течение 1-2 лет. Для коррекции описанных респираторных нарушений требуется адекватное обезболивание, в ряде случаев проведение бронхолитической, антибактериальной терапии, лечение сердечной недостаточности (СН). Обязательна дыхательная гимнастика, для активизации диафрагмальной составляющей полезно дыхание с сопротивлением на выдохе.

Артериальная гипертензия

По литературным данным артериальная гипертензия (АГ) в послеоперационном периоде регистрируется в 40-60% случаев. Чаще это

случается у пациентов с повышением артериального давления до операции и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Среди основных причин послеоперационной АГ - отмена антигипертензивных препаратов, принимавшихся до операции, повышенная симпатическая активность и высокий уровень циркулирующих катехоламинов в плазме, прессорные сигналы от рецепторов, находящихся в сердце, магистральных и коронарных артериях, стимуляция ренин-ангиотензиновой системы и увеличение периферического сосудистого сопротивления. Кроме того, следует учитывать испытываемые пациентами боль, тревогу, гипоксию. Высокое артериальное давление в послеоперационном периоде чревато кровотечением, расхождением швов, нарушением функционирования аортокоронарных шунтов, увеличением постнагрузки на левый желудочек и снижением сердечного выброса, развитием инсульта. В раннем послеоперационном периоде быстрое снижение давления могут обеспечить внутривенная инфузия нитроглицерина или введение бета-блокатора ультракороткого действия эсмолола. Для длительного антигипертензивного лечения приемлемы препараты всех классов, наиболее целесообразно использование бета-блокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, антагонистов кальция.

Сердечная недостаточность

Гемодинамическими особенностями левожелудочковой недостаточности в ранние сроки после КШ являются повышенное давление заклинивания легочных капилляров, низкий сердечный индекс и нормальное или повышенное системное сосудистое сопротивление. При ЭхоКГ обнаруживается расширенный гипоконтрактильный левый желудочек, возможно с локальными нарушениями движения стенки. Причинами СН в послеоперационном периоде могут быть декомпенсация ранее существовавшей СН, интраоперационные осложнения, сохраняющаяся в силу неполной реваскуляризации ишемия миокарда, нескорректированная анемия и электролитные нарушения, избыточная симпатическая активность, приводящая к повышению артериального давления, тахикардии, нарушениям ритма сердца. Следует учитывать кардиодепрессивное действие ряда лекарств (например, антиаритмиков), задержку жидкости при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и кортикостероидами. Довольно

стандартной причиной декомпенсации сердечной деятельности при расширении двигательного режима является неполная адаптация сердечно-сосудистой системы к послеоперационным условиям и избыточная физическая активность пациента.

Для успешного устранения СН в послеоперационном периоде в первую очередь требуется коррекция перечисленных выше нарушений. В дальнейшем лечение проводится по общим правилам и складывается из назначения лекарственных препаратов для стабилизации гемодинамики, устранения симптомов и улучшения прогноза. Пациентам с СДЛЖ следует начать (или возобновить) прием бета-блокатора из числа рекомендованных для лечения СН, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента или сартана, при снижении ФВЛЖ менее 35% показано использование антагонистов минералкортикоидных рецепторов. Начинать лечение надо с минимальных рекомендованных доз, чтобы избежать артериальной гипотензии и ухудшения функции почек. Для устранения гипергидратации, как правило, требуются петлевые диуретики, иногда в сочетании с гипотиазидом. При сохранении симптомов декомпенсации у пациентов с синусовым ритмом и тахикардией в дополнение к бета-блокатору может быть рассмотрено назначение ивабрадина, а при мерцательной аритмии возможно присоединение сердечных гликозидов.

Нарушение функции почек

В период анестезии и искусственного кровообращения у всех пациентов происходит уменьшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации. Большая часть случаев острой почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде обусловлена ишемией почек во время операции. Мерами коррекции почечной дисфункции являются стабилизация сердечного выброса и оптимизация объема внутрисосудистой жидкости, при олигурии - использование петлевых диуретиков. Факторами риска устойчивого нарушения функции почек считаются хроническая болезнь почек или СДЛЖ до операции, длительность искусственного кровообращения более 180 минут и пережатия аорты более 60 минут, периоперационная гипотензия, возраст старше 70 лет. Дополнительными отягощающими обстоятельствами могут служить нефротоксичные лекарства, гемолиз во время работы аппарата искусственного кровообращения.

Постперикардиотомный синдром

Постперикардиотомный синдром представляет собой вариант системного неспецифического воспалительного ответа организма на операционную травму с формированием выпота в плевральной и (или) перикардиальной полостях. Частота его после кардиохирургических вмешательств по разным данным варьирует от 16 до 68%. Среди факторов риска развития этого осложнения перенесенный в течение полугода до КШ острый коронарный синдром, экстренный характер операции, массивные гемотрансфузии, прием антикоагулянтов в дооперационном периоде. Обычно постперикардиотомный синдром манифестирует на 7-10 сутки после операции. Около 80% случаев приходится на первый послеоперационный месяц, реже осложнение развивается в течение второго месяца и позже. Рецидивы описывают примерно в 4% случаев. Мало- или асимптомное течение со спонтанным разрешением бывает редко. В типичных случаях осложнение манифестирует болевым синдромом, признаками острого воспаления и интоксикации, реже возникают нарушения гемодинамики (в 0,8-6% случаев) и в 1% случаев развивается тампонада перикарда. Основными симптомами являются повышение температуры тела после 7-го послеоперационного дня без признаков инфекции (встречается у 54% больных), «плевральные» боли, связанные с дыханием и положением тела, описывают более половины (55,6%) пациентов. Могут выслушиваться шумы трения плевры и перикарда, в подавляющем большинстве случаев определяется повышение активности маркеров воспаления, почти всегда выявляется выпот в плевральной полости (в 92,6% случаев) и в полости перикарда (в 88,9% случаев). Для подтверждения диагноза постперикардиотомного синдрома и контроля лечения необходимо выполнение ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки, среди лабораторных показателей наиболее информативна динамика СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена.

Лечение пациентов с постперикардиотомным синдромом должно проводиться (особенно в начале заболевания) в условиях стационара. Для купирования боли и подавления воспаления могут использоваться НПВП в высоких дозах (в связи с малой токсичностью предпочтительно назначение ибупрофена по 300-800 мг 3 раза в сутки) или преднизолона по 0,5-1 мг на 1 кг веса тела. Основными причинами,

приводящими к длительному и рецидивирующему течению постперикардиотомного синдрома, следует считать использование недостаточных доз противовоспалительных препаратов и преждевременное завершение лечения. Первое снижение дозы возможно при уменьшении объема выпота в полости перикарда в 2 раза, каждое последующее осуществляется с интервалом в 1-2 недели и должно сопровождаться лабораторным (динамика маркеров воспаления) и ультразвуковым (объем выпота в перикардиальной и плевральной полостях) контролем. Лечение может занимать от нескольких недель до нескольких месяцев. Рандомизированные клинические исследования последних лет (COOPS, CORP) продемонстрировали преимущество колхицина перед НПВП и стероидами в лечении постперикардиотомного синдрома и профилактике его рецидивов.

Фибрилляция предсердий

Самая частая форма нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде - это ФП. Впервые возникшая ФП после ЧКВ регистрируется в 2-6% случаев, частота ее больше у пожилых пациентов, больных с СН, АГ, после ИМ. Как правило, речь идет о пароксизмальной форме ФП. Не вполне ясно, представляется ли ФП в данных обстоятельствах самостоятельным фактором, отягощающим прогноз после ЧКВ.

В ранние сроки после КШ пароксизмы мерцательной аритмии возникают у 27-40% больных, что ассоциируется с возрастанием ближайшей и отдаленной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в частности, неврологическими осложнениями, СН, а также увеличением длительности госпитализаций и затрат на лечение.

Среди факторов, увеличивающих вероятность ФП после КШ - пожилой возраст, хроническая обструктивная болезнь легких, длительная (более 24 часов) искусственная вентиляция легких, операции с искусственным кровообращением, аритмии до операции. Способствуют развитию ФП также выраженный воспалительный ответ на операционную травму, гиперсимпатикотония и электролитные нарушения.

Профилактика послеоперационной ФП заключается в коррекции анемии, электролитного дисбаланса, устранении гипоксии, нормализации артериального давления. Бета-блокаторы, соталол и амиодарон уменьшают вероятность развития ФП после КШ и эффективны в купи-

ровании пароксизмов. Бета-блокаторы в данной ситуации являются препаратами выбора не только в связи с высокой эффективностью, но и как наиболее безопасный вариант лечения. С целью снижения риска развития ФП рекомендуется назначение бета-блокаторов всем пациентам без противопоказаний по крайней мере за 24 часа до КШ и возобновление их приема в послеоперационном периоде так скоро, как это возможно. Амиодарон как средство профилактики рассматривается у пациентов с высоким риском послеоперационной ФП и противопоказаниями к приему бета-блокаторов. В двух рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано уменьшение частоты ФП после КШ на фоне назначения статинов до операции, возможно, за счет их противовоспалительного действия. Антиаритмический эффект наблюдался также при лечении пациентов с постперикардиотомным синдромом колхицином (снижение относительного риска ФП на 45% продемонстрировано в исследовании COOPS).

Развитие послеоперационной ФП в 2-4 раза увеличивает риск эмболических осложнений. Кумулятивный риск смерти от системных тромбоэмболий и кардиоэмболических инсультов неуклонно растет в течение первого года после КШ и остается повышенным на протяжении второго года. Назначение антикоагулянтов для профилактики инсультов и венозных тромбоэмболий вне центральной нервной системы в случае послеоперационной ФП должно проводится по общим правилам. Лечение гепарином или НОАК следует начинать, если ФП сохраняется более 48 часов, и продолжать не менее 4 недель после восстановления синусового ритма. При ФП, развившейся после ЧКВ, в соответствии с действующими рекомендациями антикоагулянтная терапия должна назначаться в дополнение к двойной антиагрегантной терапии (ДААТ). При проведении такого «тройного» лечения варфарин применяется в дозе, откорректированной для поддержания МНО 2,0-2,5, а новые антикоагулянты для перорального приема (НОАК) - в минимальных эффективных дозах (дабигатран 110 мг 2 раза в день, ривароксабан 15 мг 1 раз в день, апиксабан 2,5 мг 2 раза в день). Аспирин также используется в минимальной дозировке 75-100 мг в сутки. Следует помнить, что из блокаторов тромбоцитарных рецепторов $P2Y_{12}$ в комбинации с антикоагулянтами может применяться только клопидогрель в стандартной дозе 75 мг в сутки. Ни тикагрелор, ни празугрель назначать не следует, так как никаких данных

о преимуществах этих препаратов в данной ситуации нет, а риск геморрагических осложнений очевидно повышается.

Рассмотреть возможность отмены антиаритмиков и антикоагулянтов можно, если ФП не рецидивирует в течение 3-х месяцев после вмешательства. С учетом высокой частоты бессимптомной ФП такое решение может быть принято только после тщательного инструментального обследования, включающего амбулаторное (желательно, многосуточное) мониторирование электрокардиограммы.

Рецидив стенокардии

Появление болей в грудной клетке в любые сроки после инвазивного лечения всегда настораживает и требует активной диагностической и терапевтической тактики.

В первую очередь нас интересует происхождение симптомов - связаны ли они с транзиторной ишемией миокарда или генез жалоб иной. Следует исключить патологию других органов в качестве причины болевого синдрома в грудной клетке. Это могут быть заболевания желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и плевры, опорно-двигательного аппарата. Упорными кардиалгиями сопровождаются тревожно-депрессивные и астенические расстройства, нередкие в послеоперационном периоде. Оценка болевого синдрома осуществляется в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями.

Возобновление стенокардии и (или) ишемии миокарда не равнозначно диагнозу «рестеноз» или «окклюзия шунта». Среди возможных функциональных причин рецидива стенокардии - спазм магистральных субэпикардиальных артерий, дисфункция микроваскулярных сегментов коронарного русла. В ранние сроки после ЧКВ боль в грудной клетке может быть также вызвана нарушениями сосудодвигательных реакций в стенке артерии на границе со стентом. Структурные причины раннего возобновления стенокардии - острые или подострые тромбозы стента, осложнения при наложении анастомоза во время КШ или ранняя несостоятельность шунтов, неполная реваскуляризация. Более поздние (в течение года после вмешательства) рецидивы могут быть связаны с развитием рестеноза в оперированном сегменте артерии или сужения в месте анастомоза, неполной реваскуляризацией. Отдаленные рецидивы, как правило, обусловлены дегенерацией венозных шунтов и прогрессирую-

щим атеросклеротическим поражением новых сегментов коронарного русла. Рестеноз после ЧКВ, как правило, манифестирует клинической картиной стабильной стенокардии напряжения, реже развивается нестабильная стенокардия или ИМ. Примерно у 25% бессимптомных пациентов после ЧКВ признаки ишемии миокарда выявляются только при проведении нагрузочных проб. В большом числе случаев рестенозирование не сопровождается никакими симптомами. Сохраняется открытым вопрос о том, имеют ли рестенозы только «симптоматическое» значение, или сказываются на прогнозе пациентов. Все больше данных свидетельствует об увеличении отдаленной смертности после ЧКВ даже в случае бессимптомных рестенозов.

Рестеноз определяется как сужение диаметра артерии более, чем на 50% в зоне стентирования и 5-ти миллиметровых сегментах дистальнее и проксимальнее границ стента. После баллонной ангиопластики коронарных артерий частота рестенозов, в основном обусловленных эластическим спадением просвета артерии в месте воздействия, в первые 6 месяцев достигает 30-40%. Применение голометаллических стентов уменьшает вероятность развития рестеноза на 30-40%. Основной механизм рестенозирования в стенте - миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, продукция ими экстрацеллюлярного матрикса и образование неоинтимы. После аутовенозного КШ в течение первого года закрывается от 12 до 20%, а через 10 лет проходимыми остается не более 50% венозных шунтов. Применение стентов, выделяющих лекарства, и использование артериальных графтов при КШ существенно уменьшили частоту развития рестенозов, но полностью исключить возобновление стенокардии из-за сужения в оперированном сегменте, дегенерации венозных шунтов или прогрессирования атеросклероза в нативных артериях невозможно.

Для обследования пациентов, перенесших операции на коронарных артериях, могут использоваться функциональные тесты выявления ишемии миокарда или методы, позволяющие оценить проходимости стентов и шунтов.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий (компьютерная ангиография) позволяет с высокой точностью обнаружить окклюзированные или стенозированные венозные шунты, но исследование нативных артерий бывает затруднено из-за распростра-

ненного атеросклероза и высокой степени кальцинирования коронарного русла. Возможность выявления рестенозов после ЧКВ зависит от диаметра и типа стента. Точность диагностики ограничивается артефактами из-за металлического каркаса стента и отложений кальция в стенке артерий. Кроме того, при МСКТ нельзя оценить функциональную значимость стенозов, что принципиально для выбора лечебной тактики.

Практика рутинного выполнения контрольной КАГ через 3-12 месяцев после ЧКВ не является общепринятой, и, главным образом, обсуждается в случаях стентирования ствола левой коронарной артерии. Выполнение систематических контрольных КАГ для выявления рестенозов или окклюзии шунтов у бессимптомных пациентов не рекомендуется. В настоящее время показания к контрольной КАГ после реваскуляризации ограничиваются возобновлением симптомов стенокардии или признаков ишемии миокарда.

Тактика в случае возобновления стенокардии зависит от вида выполненного вмешательства, сроков, прошедших после операции, и риска развития серьезных осложнений. Чем раньше возникает рецидив стенокардии, тем большую опасность он представляет и тем определеннее аргументы в пользу повторной КАГ. К клиническим признаками высокого коронарного риска относятся симптоматика, соответствующая критериям нестабильной стенокардии, появление или выраженное усугубление СН или СДЛЖ, регистрация отсутствовавших ранее нарушений ритма и проводимости сердца, особенно у пациентов с сахарным диабетом или хронической болезнью почек, а также сведения о нарушении режима лечения. Появление таких симптомов в первые дни - недели после реваскуляризации является показанием к экстренной КАГ. Основаниями для выполнения КАГ являются также рецидив болей после стентирования ствола ЛКА или проксимальных сегментов других магистральных артерий, ЧКВ при бифуркационных, протяженных, множественных стенозах, неполная реваскуляризация, СДЛЖ. После КШ риск ишемических событий выше в случае использования только венозных шунтов.

Проведение стресс-тестов для выявления ишемии миокарда и определения дальнейшей тактики оправдано, если жалобы соответствуют критериям стенокардии и нет признаков высокого коронарного риска. Для обследования пациентов после реваскуляризации предпочтительно использовать визуализирующие функциональные методы исследо-

вания, например, стресс-ЭхоКГ или стресс-сцинтиграфию миокарда. Рутинная нагрузочная проба с электрокардиографическим контролем не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в послеоперационном периоде.

У бессимптомных пациентов плановые нагрузочные тесты имеет смысл выполнять через 1-2 года после ЧКВ и через 5 лет после КШ. В более ранние сроки (через 1-6 месяцев после реваскуляризации) проведение стресс-теста рекомендуется в следующих ситуациях: после первичного ЧКВ или экстренного КШ, выполненного при лечении ИМ; после неполной или субоптимальной реваскуляризации, при многососудистом поражении с промежуточными стенозами или безболевой ишемией для уточнения функциональной значимости оставшихся стенозов; после реанимации в связи с первичной остановкой кровообращения; в случае перенесенных в ходе операции осложнений; по профессиональным показаниям у лиц, чья работа связана с ответственностью за жизнь людей и у спортсменов высокого уровня; у лиц, принимающих инги-

1

Наблюдение пациентов после операций реваскуляризации миокарда

Рекомендации	Класс	Уровень
Бессимптомные пациенты		
Раннее визуализирующее исследование в особых группах пациентов	IIa	C
Рутинные нагрузочные пробы м.б. рассмотрены через 2 и более года после ЧКВ и 5 и более лет после КШ	IIb	C
После ЧКВ высокого риска (например, стеноз ствола ЛКА) контрольная КАГ (через 3-12 мес) м.б. рассмотрена независимо от симптомов	IIb	C
При появлении симптомов		
Усилить медикаментозное лечение и модификацию образа жизни у пациентов с признаками низкого риска по результатам стресс-теста	I	C
При среднем- высоком риске по результатам стресс-теста - КАГ	I	C

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

биторы 5-фосфодиэстеразы; у пациентов, склонных к деятельности с большой потребностью миокарда в кислороде; при сахарном диабете, особенно инсулинпотребном.

Если в ходе нагрузочной пробы ишемия миокарда не подтверждается, прогноз пациента можно считать благоприятным. При провокации транзиторной ишемии тактика определяется уровнем коронарного риска. Если риск оценивается как низкий (зона ишемии <5% площади миокарда левого желудочка), возможно назначение или коррекция антиангинальной терапии. При выявлении критериев среднего или высокого риска (площадь индуцируемой ишемии >10% площади миокарда левого желудочка) показано проведение КАГ и обсуждение повторной реваскуляризации (рис. 1). Повторная реваскуляризация должна рассматриваться также в случаях тяжелой, рефрактерной к медикаментозному лечению симптоматики.

Для устранения провоцирующих стенокардию или ишемию рестенозов методом выбора является повторное ЧКВ (если процедура технически возможна). При окклюзии венозных шунтов предпочтение также отдается стентированию, так как смертность при повторных КШ в 4 раза выше, чем при первичных операциях, а на успех ЧКВ можно рассчитывать более, чем в 90% случаев. Показания к реваскуляризации в случае распространения атеросклероза на новые сегменты коронарного русла определяются по обычным правилам.

При отсутствии показаний или возможности для инвазивного лечения продолжается медикаментозное лечение стенокардии. Должно быть откорректировано базовое лечение средствами вторичной профилактики атеросклероза - статинами, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антиагрегантами. В качестве антиишемической / антиангинальной терапии первой линии используются препараты гемодинамического действия - бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция. При сохранении симптомов может быть рассмотрено назначение никорандила и использование миокардиальных цитопротекторов ранолазина и триметазидина.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Н.Б.Перепеч

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Общеизвестно, что в структуре причин смерти населения индустриальных стран преобладают заболевания системы кровообращения. В Российской Федерации на протяжении последних десятилетий заболеваниями сердечно-сосудистой системы были обусловлены 54-56% смертельных исходов. Около половины случаев смерти от болезней системы кровообращения приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС). Значительная часть этих смертей произошла в период обострения ИБС, клинические варианты которого объединяются термином «острый коронарный синдром» (ОКС). Введение этого термина в практику обусловлено не столько общностью патофизиологических механизмов различных вариантов ОКС, сколько частой невозможностью их уверенного разграничения в первые часы после появления клинической симптоматики и в то же время - необходимостью проведения экстренных лечебных мероприятий, улучшающих прогноз больных с этой крайне опасной формой ИБС.

Определение понятий и клинические варианты ОКС

Термины, которые используются в клинической практике для обозначения периода обострения ИБС - разнообразны. Некоторые из них в прошлом имели официальный статус, но устарели, другие - применяются локально, не имея официального статуса. В настоящее время для обозначения периода обострения ИБС в медицинских документах рекомендуется применение трех основных терминов: «острый коронарный синдром», «инфаркт миокарда» и «нестабильная стенокардия».

Острый коронарный синдром - это любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС).

К основным клиническим вариантам ОКС относятся:

- Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST;
- Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST;
- Инфаркт миокарда, диагностированный по изменениям ферментов или биомаркерам;
- Инфаркт миокарда, диагностированный по поздним ЭКГ-признакам;
- Нестабильная стенокардия.

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST - острый процесс ишемии миокарда, сопровождающийся формированием очага некроза в сердечной мышце. На ЭКГ, зарегистрированных непосредственно после появления клинической симптоматики ОКС, отмечается подъем сегмента ST. Впоследствии на ЭКГ у большинства больных формируются патологические зубцы Q. Имеется диагностически значимое повышение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови.

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST - острый процесс ишемии миокарда, в результате которого развивается некроз участка сердечной мышцы. На ЭКГ, зарегистрированных непосредственно после появления клинической симптоматики ОКС, подъема ST нет. Впоследствии патологические зубцы Q не формируются. Отмечается диагностически значимое повышение содержания биохимических маркеров некроза миокарда в крови.

Нестабильная стенокардия - острый процесс ишемии миокарда, сопровождающийся клинической симптоматикой, но не приводящий к формированию очага некроза в сердечной мышце. На ЭКГ нет подъема сегмента ST. Содержание биохимических маркеров некроза миокарда в крови либо остается нормальным, либо несколько повышается, но не достигает диагностически значимого уровня.

Важно подчеркнуть, что диагноз ОКС по определению синдромальный, он является временным, «рабочим», и используется для выделения категории больных с высокой вероятностью ИМ или НС при первом контакте с ними. Лечение больных с ОКС начинают до получения информации, необходимой и достаточной для уверенной постановки нозологического диагноза. После идентификации какого-либо из клинических состояний, объединяемых термином «острый коронарный синдром», на основе результатов диагностических тестов, производится коррекция терапии.

В соответствии с принципами формулировки диагноза, изложенными в Международной классификации болезней (МКБ) десятого пересмотра, к понятию «острый ИМ» относятся случаи заболевания с установленной продолжительностью менее 4 недель (28 дней) от начала. ИМ, развившийся в сроки, превышающие 4 недели (28 дней) от момента развития первого ИМ, расценивается как повторный. Из МКБ десятого пересмотра исключены термины «крупноочаговый ИМ» и «мелкоочаговый ИМ», что отличает данную классификацию от рабочей классификации ИБС, которая была предложена сотрудниками ВКНЦ АМН СССР в 1989 г.

В клинической практике иногда используются термины «острая коронарная недостаточность» и «очаговая дистрофия миокарда», которыми обычно обозначают ангинозный приступ, более сильный и/или продолжительный, чем обычные приступы стенокардии, но не соответствующий в полной мере критериям диагноза ИМ - в частности, не сопровождающийся повышением содержания биохимических маркеров некроза сердечной мышцы в крови до диагностически значимого уровня, а также стойкими изменениями ЭКГ. Применение данных терминов как компонентов нозологического диагноза в настоящее время не рекомендуется, поскольку все клинические варианты ОКС и даже обычный приступ стенокардии, в сущности, обусловлены острой коронарной недостаточностью и приводят к выраженным в той или иной мере морфофункциональным изменениям в миокарде. Для обозначения затяжных приступов стенокардии покоя без значимого повышения содержания маркеров некроза миокарда в крови и стойких изменений ЭКГ возможно применение термина «промежуточный коронарный синдром», который включен в МКБ десятого пересмотра в качестве варианта НС.

Эпидемиология ОКС

Заболеваемость ИМ варьирует в широких пределах в зависимости от возраста и пола. Так, у мужчин 30-39 лет регистрируется около 1 случая ИМ на 1000 человек, а в возрастной группе 60-64 лет заболеваемость ИМ возрастает до 18 случаев на 1000 человек. У женщин до 50 лет ИМ встречается в 5 раз реже, чем у мужчин того же возраста. В группе 51-60 лет это различие сокращается до 2 раз. В группе лиц пожилого и старческого возраста частота ИМ у мужчин и женщин становится одинаковой. В современной России ежегодно регистрируется 520 тыс. ОКС, из них 36% случаев приходится на ИМ и 64% - на НС.

Смертность от ИМ также зависит от возраста и половой принадлежности, составляя в среднем по России 45-47 случаев на 100 000 населения. На долю ИМ приходится 5-6% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и около 3% от общей смертности населения Российской Федерации.

В медицинской статистике имеется такой показатель как «потерянные годы потенциальной жизни». ИБС определяет потерю от 700 до 900 тыс. лет жизни наших соотечественников в трудоспособном возрасте. В связи с ИМ ежегодно теряется 100-120 тыс. лет потенциально активной жизни. 90% потерянных лет обусловлены смертью мужчин, у которых средний возраст наступления смерти от ИМ меньше, чем у женщин. Ежегодный экономический ущерб, ассоциированный с ОКС, составляет около 75 млрд. рублей.

Больничная летальность от ИМ за последние десятилетия значительно сократилась и в настоящее время в большинстве индустриальных стран Европы и Америки составляет 5-7%. Еще 4-6% больных умирают в течение года после развития ИМ. Существенных различий по риску смерти между больными ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST не отмечается, хотя у пациентов, перенесших ИМ без подъема сегмента ST (главным образом, за счет больных, у которых не выполнялась реваскуляризация миокарда), риск смерти все же несколько больше в связи с повышенной вероятностью повторных ОКС. При других формах ОКС больничная летальность, по данным зарубежных регистров, составляет 1,5-4,2%.

В Российской Федерации больничная летальность от ИМ составляет в среднем 15-16%. Около 30% случаев ИМ заканчиваются летально на догоспитальном этапе в течение первого часа после появления симптомов. 80% смертельных исходов регистрируется в первые сутки после развития ИМ.

Прогноз больных ИМ ухудшается с увеличением возраста: в группе лиц старше 65 лет летальность в течение первого месяца после развития ИМ составляет около 20%, а в течение первого года - 35-40%.

Таким образом, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных с ОКС, и сегодня каждый третий случай развития ИМ в остром или подостром периоде заболевания заканчивается летальным исходом.

Связанные с ИМ медико-социальные и экономические потери в современной России столь значительны, что даже многократное увеличение затрат на разработку и внедрение в практику эффективных методов профилактики и лечения этого заболевания можно считать абсолютно оправданным.

Этиология и патогенез ОКС

В основе ОКС лежит критическое несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям миокарда. Главными причинами этого несоответствия являются тромбоз и спазм пораженной атеросклерозом коронарной артерии. К факторам, провоцирующим ОКС, относят физическое и психоэмоциональное напряжение, резкое повышение системного артериального давления (АД), пароксизмальные нарушения ритма сердца. Большое значение в формировании острой коронарной недостаточности имеет активация симпатико-адреналовой системы. Гиперкатехоламинемия стимулирует адгезию и активацию тромбоцитов, способствует вазоконстрикции и увеличивает потребность миокарда в кислороде.

Процесс тромбообразования инициируется разрывом атеросклеротической бляшки, вследствие чего возникает контакт протекающей по сосуду крови с тромбогенным содержимым атеромы и компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. Тромбогенность содержимого бляшки определяется главным образом наличием в ядре тканевого фактора - субстанции, которая синтезируется в пенистых клетках и высвобождается после их разрушения. При связывании тканевого фактора с VII активированным фактором образуется комплекс, который в присутствии ионов кальция активирует X фактор свертывания крови, вследствие чего резко ускоряется процесс образования тромбина.

Одной из причин повреждения капсулы атеросклеротической бляшки является местная воспалительная реакция. Клетки воспаления - макрофаги и Т-лимфоциты - выделяют ферменты, разрушающие коллагеновый каркас капсулы атеросклеротической бляшки. Кроме того, активированные Т-лимфоциты, входящие в состав липидного ядра, продуцируют воспалительные цитокины, угнетающие синтез коллагена. В патогенезе ОКС немаловажную роль играет дисфункция эндотелия, которая характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации

сосудов, повышением склонности коронарной артерии к вазоспазму и усилением адгезивных свойств эндотелия.

Следствием разрыва оболочки атеросклеротической бляшки и/или образования дефекта эндотелия становится взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и субэндотелиальным фактором Виллебранда, что вызывает их адгезию к сосудистой стенке в месте повреждения эндотелия. Связывание фактора Виллебранда с гликопротеиновыми рецепторами Ib мембраны тромбоцита сопровождается формированием сигнала, который передается внутрь клетки и вызывает экспрессию на мембране тромбоцита гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Агонистами активации тромбоцитов, т.е. соединениями, которые, воздействуя на специфические рецепторы, через посредство вторичных мессенджеров вызывают экспрессию на мембране клетки гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, помимо фактора Виллебранда, являются коллаген субэндотелиального матрикса, тромбин, тромбоксан A_2, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, норадреналин. Активированные гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa имеют повышенное сродство к молекулам адгезивных белков (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), которые образуют белковые мостики между клетками, вследствие чего формируется тромбоцитарный агрегат. В активированном тромбоците увеличивается содержание ионов кальция, что стимулирует секрецию АДФ, серотонина и образование тромбоксана A_2. Высвобождение этих соединений из гранул активированных тромбоцитов вызывает активацию других клеток и вовлечение их в процесс формирования первичного тромбоцитарного или «белого» тромба.

При ослаблении проагрегантного воздействия тромбоцитарные агрегаты могут распадаться, трансформируясь в мобильные клетки. Распаду тромбоцитарного агрегата препятствует образующийся в месте повреждения сосудистой стенки тромбин, который не только потенцирует агрегацию тромбоцитов, но и преобразует растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. При выраженном замедлении кровотока в формирующемся тромбе накапливается полимерный фибрин, вследствие чего происходит улавливание эритроцитов и формирование «красного» тромба.

Если процесс тромбообразования ограничивается формированием тромбоцитарного агрегата, а также в случаях, когда основным механизмом острой коронарной недостаточности является вазоспазм, развива-

ется клиническая картина НС. Образование «красного» тромба с полной окклюзией коронарной артерии, как правило, приводит к некрозу участка сердечной мышцы, расположенного в бассейне кровоснабжения пораженного сосуда, то есть развитию ИМ. Основные этапы патогенеза ОКС представлены на рис. 1.

В клетках миокарда при острой ишемии резко сокращается синтез макроэргических фосфатов и формируется состояние внутриклеточного энергодефицита. Развитие острой ишемии миокарда сопровождается выходом изоферментов креатинкиназы из поврежденных кардиомиоцитов и прогрессирующим снижением активности миозиновой АТФ-азы, а следовательно - повреждением механизмов утилизации энергии. Таким образом, при ишемии сердечной мышцы даже недостаточное для обеспечения ее сократительной функции количество аденозинтрифосфата (АТФ) не усваивается полностью.

Активация анаэробного синтеза АТФ не только не компенсирует торможение аэробного пути образования энергии, но и влечет за собой накопление в кардиомиоцитах лактата, а следовательно - развитие ацидоза. Следствием дефицита макроэргичеких фосфатов и внутриклеточ-

ного ацидоза является нарушение АТФ-зависимых механизмов ионного транспорта, ответственных за удаление ионов кальция из кардиомиоцитов. Накопление ионов кальция в митохондриях приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и усилению дефицита энергии. Увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме при недостатке АТФ способствует образованию прочных актино-миозиновых мостиков, что препятствует расслаблению миофибрилл, вследствие чего уменьшается растяжимость (податливость) миокарда. Возникновение структурных изменений сарколеммы, вследствие которых клеточная мембрана утрачивает способность регулировать ионные потоки, делает ишемическое повреждение кардиомиоцитов необратимым. При повреждении сарколеммы ионы кальция начинают входить в клетку по градиенту концентрации из внеклеточного пространства. В связи с этим их содержание в клетке резко возрастает, что приводит к контрактуре миофибрилл и их разрушению миофибриллярными протеазами, вызывает дополнительную стимуляцию процесса разрушения мембран саркоплазматического ретикулума и митохондрий. Дальнейшие деструктивные изменения клеточных структур в основном обусловлены действием литических ферментов, которые выходят в саркоплазму вследствие разрушения мембран лизосом. В результате необратимого повреждения органелл клетки миокарда утрачивают функциональную активность и погибают, что влечет за собой снижение сократимости сердечной мышцы.

Развитие патофизиологических изменений в клетках ишемизированного миокарда не ограничивается периодом ишемии. Функциональные расстройства, обусловленные окклюзией коронарной артерии, прогрессируют после восстановления коронарного кровотока. Являясь необходимым условием сохранения жизнеспособности ишемизированного миокарда, реперфузия влечет за собой и негативные последствия. Механизмы реперфузионного повреждения сердечной мышцы сходны с механизмами ишемического повреждения. Реперфузия приводит к относительной локальной гипероксии сердечной мышцы, что сопровождается усилением продукции свободных кислородных радикалов, активацией перекисного окисления липидов и фосфолипаз, вследствие чего прогрессирует процесс деструкции мембран кардиомиоцитов. Восстановление кровотока в сочетании с повреждением сарколеммы приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция, что усили-

вает деградацию мембранных фосфолипидов, способствует контрактуре и разрушению миофибрилл. Усиление продукции свободных радикалов в связи с их активирующим воздействием на генетические программы самоуничтожения клеток индуцирует процесс апоптоза - программируемой гибели кардиомиоцитов.

Даже после кратковременной ишемии, не завершившейся развитием некроза, в течение некоторого времени сохраняется угнетение региональной сократимости миокарда. Этот феномен впервые был описан в 1975 г. G.Heyndrickx и соавт. Позднее, в 1982 г., E.Braunwald и R.Kloner предложили термин "оглушенный миокард" (stunning myocardium). Данным термином обозначают состояние повреждения миокарда вследствие острой ишемии, сохраняющееся после реперфузии и характеризующееся обратимой локальной дисфункцией миокарда продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток.

Взаимосвязи морфофункциональных изменений в миокарде, развивающихся при острой коронарной недостаточности, представлены на рис. 2.

Формирование очага некроза в сердечной мышце запускает процесс постинфарктного ремоделирования сердца. H.Weismann и соавт. предложили данный термин в 1985 г. для обозначения процесса изменения структуры, формы и функции камер сердца, инициируемого утратой части жизнеспособного миокарда или повреждающей перегрузкой и обеспечивающего вначале адаптацию сердца к изменившимся условиям, а затем - его прогрессирующую функциональную неполноценность.

ИМ приводит к растяжению и истончению пораженной зоны вследствие некротизации части сердечной мышцы, резорбции некротических масс макрофагами и снижения сопротивления инфарцированного участка миокарда внутрижелудочковому давлению. С первых часов после окклюзии коронарной артерии начинается процесс экспансии ИМ. Увеличение площади несокращающегося участка миокарда продолжается до окончания первой недели заболевания. Одновременно с этим происходит повышение конечно-диастолического давления в левом желудочке и его прогрессирующая дилатация, которые тесно коррелируют с размером очага некроза. Увеличение объема левого желудочка наблюдается в течение нескольких недель после развития ИМ, а при обширных некрозах сердечной мышцы - продолжается спустя месяцы и даже годы после перенесенного ИМ. Вначале дилатация левого желудочка носит

2
Механизмы повреждения сердечной мышцы при острой коронарной недостаточности
Ишемия
Стресс-синдром
Реперфузия
Выключение дых. цепи митохондрий
Повышение продукции катехоламинов
Вазоспазм, отек эндотелия
Накопление жирных кислот
Активация липаз и фосфолипаз
Детергентное действие жирных кислот
Активация ПОЛ
Увеличение содержания свободных радикалов
Снижение содержания АТФ и ФК
Торможение АТФ-зависимых ионных насосов
Деструкция митохондрий
Активация гликолиза
Повреждение липидного бислоя клеточных мембран
Деструкция лизосом
Накопление лактата, протонов, ацидоз
Избыток ионов Са в клетке
Выход протеаз в цитоплазму
Контрактура миофибрилл
Активация митохондриальных фосфолипаз
Активация миофибриллярных протеаз
Необратимое повреждение клетки

компенсаторный характер, так как в соответствии с законом Франка-Старлинга это позволяет сохранить ударный объем при меньшей степени систолического укорочения волокон миокарда. Для поддержания на необходимом уровне разовой производительности желудочек вынужден развивать большее напряжение. Гиперфункция непораженных отделов сердечной мышцы обеспечивается их постепенной гипертрофией, которая является физиологическим ответом на выключение части миокарда из работы по перемещению крови.

С течением времени процесс постинфарктного ремоделирования левого желудочка утрачивает адаптационный характер и переходит в патологическую фазу. Прогрессирование гипертрофии исходно непораженных отделов сердечной мышцы сопровождается усилением энергетического дефицита, что приводит к снижению их сократительной способности. Нарастает стимуляция апоптоза. Усиливается процесс образования соединительной ткани, причем не только в поврежденном участке сердечной мышцы, но и вне зоны инфаркта - прогрессирует кардиосклероз. Перечисленные изменения влекут за собой усиление систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, дальнейшую его дилатацию и сферификацию. Вследствие истощения сократительного резерва миокарда развивается застойная сердечная недостаточность. Ключевую роль в ремоделировании сердца и его переходе в дезадаптивную фазу играет генерализованная нейрогуморальная активация и прежде всего - гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы.

Таким образом, ремоделирование сердца, представляя собой комплекс адаптационных изменений, обусловленных развитием ИМ, в то же время оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания, способствуя прогрессированию функциональной неполноценности левого желудочка.

Двухфазность этого процесса отражает некий общебиологический закон: нередко мы видим, что одна и та же реакция организма на повреждающее воздействие до определенного этапа играет защитную роль, а затем сама становится дополнительным повреждающим фактором. В качестве примера можно привести лихорадку. Повышение температуры тела в ответ на инфекцию - исходно защитная реакция, т.к. вызывает гибель патогенных микроорганизмов. С другой стороны, это - и проверка макроорганизма на прочность. Выдержал проверку гипертермией - живи

дальше, нет - уступи место другим. К двухфазным адаптационно-патологическим реакциям относятся увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение сосудистого тонуса и задержка жидкости при хронической сердечной недостаточности, централизация кровообращения при острой кровопотере и др. В процессе ремоделирования сердца дилатация левого желудочка и гипертрофия миокарда дают возможность организму приспособиться к уменьшению массы сокращающегося миокарда, но лишь до некоего биологически детерминированного рубежа. Эту закономерность подметил и осмыслил на философском уровне Пауло Коэльо, который в одном из своих романов высказал такую мысль: добро и зло, в сущности, имеют одно и то же лицо - важно, на каком жизненном этапе мы с ними встречаемся.

Клинические проявления ОКС

Ангинозная боль обычно имеет сжимающий или жгучий характер и локализуется за грудиной. Типичная иррадиация боли - в левую половину грудной клетки, левую руку, левую лопатку, левую половину шеи и нижнюю челюсть. Болевой синдром может развиваться при физической нагрузке и в покое. Приступ стенокардии отличается от болевого синдрома при ИМ меньшей продолжительностью (ориентировочно до 20 минут). Чем больше времени сохраняется ангинозная боль, тем выше вероятность ее связи с некрозом миокарда. При тяжелом приступе стенокардии боль может быть довольно интенсивной, но ее характер в большинстве случаев не отличается от предыдущих приступов. ИМ проявляется, как правило, не только более сильным болевым синдромом, но и дополнительными, непривычными для больного ощущениями: иной распространенностью или иррадиацией боли, перебоями в работе сердца, чувством нехватки воздуха, удушьем и др. Согласно классическим представлениям, во время приступа стенокардии больной замирает, как «соляной столб». Для больного ИМ напротив - характерно двигательное и эмоциональное возбуждение. Прием нитроглицерина если не купирует болевой синдром, то ведет к его ослаблению при стенокардии. Интенсивность инфарктной боли после приема нитроглицерина обычно не изменяется.

Спонтанная (вариантная) стенокардия или стенокардия Принцметала, ведущим патогенетическим механизмом которой является спазм коронарной артерии, по своим клиническим проявлениям близка к ИМ.

Боль возникает ночью или в ранние утренние часы, приступы часто сопровождаются вегетативной симптоматикой (гиперемия кожных покровов, потливость, тахикардия, тремор), нарушениями ритма сердца, психическими реакциями (беспокойство, страх смерти), двигательным возбуждением. Нитроглицерин не всегда оказывается эффективным. Клинические проявления спонтанной стенокардии сохраняются, как правило, 10-15 минут.

Для промежуточного коронарного синдрома характерна интенсивная ангинозная боль, продолжительность которой может превышать 30 минут. Прием нитроглицерина часто не купирует боль, а лишь вызывает ее временное ослабление. Болевой приступ может сопровождаться нарушениями ритма сердца, снижением или повышением АД, двигательным и эмоциональным возбуждением. Клинические проявления данного варианта ОКС весьма близки к таковым при ИМ. Дифференциальная диагностика этих состояний возможна только на основании результатов инструментального и лабораторного исследований.

Основными клиническими вариантами НС являются:

- впервые возникшая стенокардия (de novo);
- прогрессирующая стенокардия напряжения (crescendo) в виде нарастания функционального класса стенокардии, увеличения частоты и выраженности ангинозных приступов или увеличения потребности в нитроглицерине для купирования и предупреждения приступов;
- впервые возникшая стенокардия покоя;
- ранняя постинфарктная стенокардия (в пределах 2-х недель после развития ИМ).

Диагноз НС правомерен, если с момента возникновения первого приступа ангинозных болей или начала прогрессирования стенокардии прошло не более 4-х недель.

В некоторых случаях у больных с НС на первый план выступает не болевой синдром, а другие клинические проявления: нарушения ритма сердца, возникновение или усиление симптомов сердечной недостаточности (одышка, сердечная астма, отек легких), эпизоды общей слабости. Жалобы неспецифического характера - на повышенную утомляемость, нетипичные для ИБС болевые ощущения - часто расцениваются как проявления расстройства нервной системы, грудного радикулита, межреберной невралгии, гастрита и других, прогностически гораздо менее опас-

ных, чем НС, состояний. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что сам факт наличия ИБС у больного должен рассматриваться врачом как основание для внимательного и насторожненного отношения к любым его новым жалобам.

При физикальном исследовании у ряда больных НС могут регистрироваться повышенная влажность кожных покровов, тахикардия, артериальная гипотензия, преходящий шум митральной регургитации, обусловленный транзиторной ишемией сосочковой мышцы. Однако у большинства больных, особенно в межприступный период, какого-либо усугубления патологической клинической симптоматики, по сравнению с этапом стабильного течения ИБС, выявить не удается.

Клинические проявления ИМ определяются обширностью и локализацией очага некроза, темпом его формирования, выраженностью предшествующего кардиосклероза, функциональным состоянием сердечной мышцы, индивидуальными особенностями регуляции сердечно-сосудистой системы, характером сопутствующей патологии.

Выделяют типичный (болевой) и атипичные (астматический, абдоминальный, аритмический, цереброваскулярный, малосимптомный) варианты ИМ.

Классический болевой вариант ИМ наблюдается в среднем у 85% больных. Интенсивность боли, как правило, превосходит силу привычных для больного ангинозных приступов. Нередко инфарктная боль становится чрезвычайно сильной, нестерпимой. Локализуясь за грудиной, боль может распространяться на левую и правую половины грудной клетки, эпигастральную область. Наряду с типичной иррадиацией влево, боль иногда иррадиирует в правую руку, правое плечо и правую лопатку. Продолжительность болевого приступа составляет от 20-30 минут до нескольких часов. В некоторых случаях болевой синдром приобретает волнообразный характер - периоды усиления болевых ощущений чередуются с периодами их ослабления и даже исчезновения. Характерным признаком болевого синдрома при ИМ является отсутствие эффекта перорального применения нитроглицерина и других антиангинальных средств. Инфарктная боль, как правило, купируется лишь парентеральным введением наркотических аналгетиков. В большинстве случаев болевой синдром сопровождается эмоциональным и двигательным возбуждением, страхом смерти, чувством нехватки воздуха.

При физикальном исследовании больных обычно обнаруживаются бледность и повышенная влажность кожных покровов. ЧСС у многих больных сохраняется в нормальных пределах, однако нередко наблюдается умеренная тахикардия, обусловленная эмоционально-болевым стрессом. В первые часы заболевания часто обнаруживается умеренная артериальная гипертензия. Границы относительной сердечной тупости могут быть умеренно расширены влево, I тон ослаблен. Однако эти признаки не являются специфичными - даже в сочетании со слабым систолическим шумом на верхушке сердца и в точке Боткина, а также акцентом II тона на легочной артерии, они могут быть связаны с предшествующим развитию ИМ кардиосклерозом. Несколько более специфичным симптомом является протодиастолический галоп (III тон), но и этот признак свидетельствует лишь о снижении сократительной функции левого желудочка, которое не обязательно вызвано развитием ИМ. Диагностическая значимость перечисленных признаков существенно возрастает, если врачом отмечено не просто наличие, а их появление у больного. В связи с этим оценка физикальных данных в динамике, доступная для врача, осуществляющего диспансерное наблюдение за больным, приобретает особое значение для диагностики ИМ.

Весьма частым симптомом ИМ является аритмия. Нарушения ритма сердца рассматриваются как осложнение ИМ. Вместе с тем одиночные монотопные желудочковые экстрасистолы в первые сутки заболевания регистрируются более чем у 90% больных, что позволяет считать данный вид аритмии одним из признаков неосложненного ИМ. С этих же позиций целесообразно расценивать и появление шума трения перикарда на 2-е - 3-и сутки заболевания. Данный симптом, если он регистрируется в течение короткого времени (от нескольких часов до 2-3 суток) лишь подтверждает наличие обширного трансмурального ИМ, эволюционирующего естественным образом.

В первые несколько дней заболевания (при неосложненном течении не более недели) регистрируется повышение температуры тела до субфебрильного уровня, обусловленное развитием резорбционно-некротического синдрома и асептического воспаления в тканях сердца.

Клиника болевого варианта ИМ нередко дополняется разнообразными симптомами, появление которых определяется характером и вы-

раженностью осложнений заболевания. Для атипичных форм ИМ (за исключением малосимптомной) характерно выраженное преобладание комплекса клинических признаков, соответствующих определенному осложнению, над типичным болевым синдромом.

Астматический вариант проявляется приступом сердечной астмы или отеком легких при отсутствии или малой интенсивности ангинозных болей. Данный клинический вариант ИМ наблюдается преимущественно при повторных ИМ, особенно у больных с аневризмой левого желудочка, у лиц пожилого и старческого возраста. Развитие отека легких в первые часы после развития ИМ при отсутствии признаков выраженного кардиосклероза нередко бывает обусловлено поражением сосочковых мышц и возникновением относительной недостаточности митрального клапана, вследствие чего происходит быстрое повышение давления в системе легочной артерии. В этих случаях помимо клинической картины острой левожелудочковой недостаточности при физикальном исследовании выявляется расширение левого предсердия, ослабление I тона и грубый систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина.

Для абдоминальной или гастралгической формы ИМ характерна боль в эпигастральной области или правом подреберье с иррадиацией в межлопаточное пространство и вдоль грудины. Болевой синдром сочетается с тошнотой, многократной, не приносящей облегчения рвотой, отрыжкой воздухом, икотой, метеоризмом, парезом желудочно-кишечного тракта. Если парез желудочно-кишечного тракта прогрессирует, развиваются симптомы «перитонизма»: появляются болезненность при пальпации живота и напряжение верхних отделов брюшной стенки. Наиболее часто абдоминальная форма отмечается у больных с диафрагмальным ИМ.

При аритмическом варианте ИМ нарушения ритма сердца превалируют над всеми другими симптомами заболевания. Болевые ощущения в грудной клетке либо отсутствуют, либо выражены незначительно. Клиническая картина определяется главным образом характером нарушений ритма и проводимости сердца. Обычно аритмический вариант ИМ проявляется пароксизмами желудочковой и наджелудочковой тахикардии, фибрилляцией предсердий, частой экстрасистолией, полной атриовентрикулярной блокадой.

Диффузная ишемия мозга, обусловленная острым уменьшением сердечного выброса, проявляется в виде обморока, общемозговых симптомов (головокружение, тошнота, рвота) и нарушений психики: ослабления памяти, расстройства ориентировки во времени, апатии, психозов. Локальная ишемия мозга возникает вследствие одновременного с ИМ тромбоза или спазма склерозированной церебральной артерии и проявляется симптоматикой мозгового инсульта. Развитие гемипареза может сопровождаться и появлением общемозговых симптомов. В ряде случаев снижение АД с соответствующими клиническими проявлениями вплоть до обморока бывает обусловлено не развитием ИМ, а передозировкой сосудорасширяющих лекарственных препаратов, в частности, нитроглицерина. Возникновение медикаментозного коллапса не является основанием для диагностики цереброваскулярного ИМ.

К малосимптомному варианту относят случаи со скудной клинической симптоматикой - например, учащением обычных для больного приступов стенокардии, появлением эпизодов аритмии, одышки, общей слабости, недомогания и пр. Незначительная выраженность симптомов заболевания часто является причиной того, что больной вовремя не обращается к врачу и диагноз ИМ устанавливается post factum - при очередном электрокардиографическом исследовании. По данным Фремингемского исследования, в связи с отсутствием клинических проявлений болезни не распознается около 25% ИМ.

Клинические классификации НС и ИМ

В 2000 г. C.Hamm и E.Braunwald опубликовали классификацию НС, в которой распределение больных по классам тяжести основывается на двух признаках - времени, прошедшем с начала дестабилизации ИБС, и связи стенокардии с физической нагрузкой (рис. 3). К I классу относятся больные с прогрессирующей стенокардией напряжения, ко II классу - больные со стенокардией покоя, появившейся в интервале от 48 часов до 4 недель, и к III классу - больные со стенокардией покоя, развившейся в пределах 48 часов. Кроме того, авторы выделяют вторичную НС, которая развивается в присутствии экстракардиальных факторов, усиливающих ишемию миокарда, первичную НС, развивающуюся без экстракардиальных факторов, и постинфарктную НС. Классификацией предусмотрено

выделение НС IIIB класса с нормальным и повышенным уровнем тропонина (Т или I) в крови. Термин «НС IIIB класса, тропонин-положительная» расценивается как синоним термина «ИМ без подъема сегмента ST». Прогностически наиболее неблагоприятными являются первичная и постинфарктная НС II - III классов.

По замыслу авторов, эта классификация позволяет при постановке диагноза НС пользоваться символами, состоящими из цифры и буквы. Но в реальной клинической практике она не прижилась.

В течении ИМ эксперты международных кардиологических сообществ выделяют 3 периода:

- развивающийся ИМ (первые 6 ч после появления клинической симптоматики), острый ИМ (от 6 ч до 7 сут),
- заживающий или рубцующийся ИМ (от 7-х до 28-х сут),
- заживший ИМ (начиная с 29-х сут).

Развивающийся ИМ характеризуется появлением и расширением зоны ишемии сердечной мышцы в бассейне окклюзированной коронарной артерии. Во время острого периода образуется участок некроза и миомаляции, происходит резорбция некротических масс макрофагами. Характер-

3 Классификация нестабильной стенокардии (C. W. Hamm, E. Braunwald, 2000)

	A – развивается в присутствии экстракардиальных факторов, которые усиливают ишемию миокарда. *Вторичная НС*	B – развивается без экстракардиальных факторов. *Первичная НС*	C – возникает в пределах 2-х недель после инфаркта миокарда. *Постинфарктная НС*
I – Первое появление тяжелой стенокардии, прогрессирующая стенокардия, без стенокардии покоя	I A	I B	I C
II – Стенокардия покоя в предшествующий месяц, но не в ближайшие 48 час (стенокардия покоя, подострая)	II A	II B	II C
III – Стенокардия покоя в предшествующие 48 час (стенокардия покоя, острая)	III A	III B III B – Тропонин – III B – Тропонин +	III C

ный признак острого периода - появление в зоне повреждения миокарда полиморфноядерных лейкоцитов. В течение периода рубцевания некротические массы полностью удаляются из зоны инфаркта, на периферии очага некроза появляется молодая грануляционная ткань, в поврежденном участке сердечной мышцы происходит рост соединительной ткани. Для периода рубцевания характерно наличие в зоне ИМ мононуклеарных клеток и фибробластов. К исходу 5-й - 8-й недели от момента развития ИМ эти процессы завершаются образованием фиброзного рубца.

Относительность деления течения ИМ на периоды очевидна, однако оно, как отмечают эксперты, может оказаться полезным для статистических и исследовательских целей. В соответствии с современной периодизацией ИМ болевой эпизод с признаками повреждения сердечной мышцы, развившийся до 28-х сут. после формирования очага некроза в миокарде должен расцениваться как рецидив ИМ, а спустя 29 и более сут. - как повторный ИМ.

С учетом вероятных механизмов и условий развития острой ишемии выделяют 5 типов ИМ.

Тип 1. ИМ, развившийся без видимых причин (спонтанно) в результате первичного нарушения коронарного кровотока.

Тип 2. ИМ - в результате ишемии, связанной с повышением потребности миокарда в кислороде или уменьшения его доставки к миокарду вследствие анемии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии и пр.

Тип 3. Внезапная сердечная смерть (часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда), наступившая до забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня маркеров некроза.

Тип 4а. ИМ, непосредственно связанный с процедурой чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированным при коронароангиографии или патолого-анатомическом исследовании.

Тип 5. ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования (КШ).

Диагностика ОКС

Электрокардиография - важнейший метод диагностики ИМ. У больных с ОКС первую ЭКГ в 12 стандартных отведениях рекомендуется регистрировать как можно раньше (желательно на догоспитальном этапе)

и затем осуществлять повторные записи с интервалами в несколько часов и даже минут, особенно у пациентов с рецидивирующим болевым синдромом.

Для ИМ с подъемом сегмента ST характерна элевация ST, как минимум, в двух последовательных отведениях ЭКГ. Положение сегмента ST относительно изоэлектрической линии оценивается на уровне точки J. Диагностически значимым является повышение сегмента ST на 0,2 мВ и более у мужчин и на 0,15 мВ и более у женщин в отведениях V_2-V_3 и/или на 0,1 мВ и более у пациентов обоих полов в других отведениях (при отсутствии блокады левой ножки пучка Гиса и признаков гипертрофии левого желудочка). Типичные изменения ЭКГ в остром периоде ИМ с подъемом сегмента ST представлены на рис. 4 и 5.

Монофазная кривая обычно регистрируется в течение 24-72 часов после окклюзии крупной коронарной артерии. Этот период времени называют острейшей стадией ИМ. Впоследствии (иногда через очень короткое время) формируется патологический зубец Q, что расценивается как признак следующей - острой - стадии. Появление, углубление и расширение зубца Q сочетается с постепенным сниже-

нием сегмента ST и образованием отрицательного зубца T. Продолжительность острой стадии составляет 5-7 дней. В подострой стадии происходит окончательное формирование комплекса QS, сегмент ST приближается к изоэлектрической линии, образуется глубокий равносторонний зубец T. Эти изменения регистрируются в сроки от 2-х до 5-и недель от момента возникновения ИМ. Основными признаками рубцовой стадии являются комплекс QS и отрицательный зубец T. Сегмент ST расположен на изоэлектрической линии. Эти признаки сохраняются в течение многих лет. В некоторых случаях спустя длительное время после возникновения ИМ (месяцы, годы) наблюдаются некоторые изменения конфигурации ЭКГ: трансформация QS в Qr, уменьшение амплитуды отрицательного зубца T и даже его реверсия. Указанные изменения объясняют компенсаторной гипертрофией миокарда в зоне рубца и развитием коллатералей. С другой стороны, «положительные» изменения ЭКГ в рубцовой стадии нередко бывают обусловлены развитием повторного ИМ.

По данным ЭКГ определяется характер поражения сердечной мышцы и локализация ИМ. С учетом терминологии МКБ десятого пе-

ресмотра при формулировке диагноза ИМ на основе результатов ЭКГ целесообразно использовать следующие термины: трансмуральный ИМ (при наличии патологического зубца Q в отведениях над зоной некроза), нетрансмуральный ИМ (при стойких изменениях конечной части желудочкового комплекса без формирования патологического зубца Q в отведениях над зоной некроза) и субэндокардиальный ИМ (при смещении сегмента ST книзу от изолинии в отведениях над зоной некроза в острой стадии заболевания). У больного с подозрением на ОКС рекомендуется регистрировать ЭКГ несколько раз в течение первых суток заболевания. По результатам первичного ЭКГ-исследования все больные с подозрением на ОКС могут быть разделены на 2 группы: с наличием и отсутствием подъема сегмента ST. Больные с подъемом сегмента ST разделяются на пациентов со стойким и преходящим подъемом сегмента ST, а больные без подъема сегмента ST - на пациентов с наличием и отсутствием изменений конечной части желудочкового комплекса.

Стойкий подъем сегмента ST рассматривается как признак сохраняющейся окклюзии крупной коронарной артерии. В подавляющем большинстве случаев у таких больных развивается ИМ с патологическим зубцом Q. У больных с преходящим подъемом сегмента ST или изменениями конечной части желудочкового комплекса (депрессия сегмента ST, формирование отрицательного зубца Т или его псевдонормализация), как правило, формируется ИМ без патологического зубца Q или НС. Окончательным диагнозом пациентов с клинической симптоматикой ОКС и неизмененной ЭКГ чаще всего становится НС. Отсутствие патологических изменений ЭКГ, даже зарегистрированной на фоне болевого приступа, не исключает ОКС. Вместе с тем нормальная ЭКГ должна служить основанием для более подробного исследования больного с целью выявления других, в том числе и несердечных, причин ухудшения его самочувствия (рис. 6).

Из некротизированных кардиомиоцитов в кровь поступают миокардиальные ферменты. По активности и изменению содержания ферментов в сыворотке крови судят о наличии ИМ и сроках его возникновения. Помимо ферментов при ИМ в кровь поступают и другие содержащиеся в кардиомиоцитах соединения - в частности, миоглобин. Из 5 рекомендуемых для клинического применения маркеров некроза миокарда наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают сердечные тропонины.

Если для биохимической диагностики ИМ с подъемом сегмента ST, который характеризуется большой массой некротизированной сердечной мышцы, в большинстве случаев достаточно чувствительности МВ-КФК, то при меньшем объеме поражения миокарда существенно возрастает диагностическая значимость определения содержания в крови сердечных тропонинов. В связи с тем, что после развития ИМ повышенная концентрация в крови сердечных тропонинов (особенно тропонина Т) сохраняется продолжительное время, с помощью данного теста возможно подтверждение диагноза ИМ спустя неделю после его развития. В то же время для диагностики повторных ИМ в ближайшие 2 недели после развития первого ИМ целесообразно применять тесты с определением «краткосрочных» маркеров некроза - МВ-КФК и миоглобина. Временные показатели, характеризующие динамику концентрации маркеров некроза миокарда у больных с ОКС, представлены в таблице (рис. 7).

Взятие крови для определения уровня биохимических маркеров некроза миокарда рекомендуется производить в первые часы после появления клинических симптомов ОКС или при поступлении больного в стационар. Если уровень МВ-КФК не достигает диагностического зна-

чения, а тест на содержание в крови сердечных тропонинов негативен, и прошло менее 6 часов от начала острого события, осуществляют повторные анализы крови через 6-12 часов после появления симптоматики ОКС. Достаточным для диагностики некроза миокарда считается уровень общей КФК и МВ-КФК, более чем в 2 раза превышающий верхнюю границу нормальных значений.

При анализе результатов биохимических тестов необходимо иметь в виду, что даже сердечные тропонины не обладают абсолютной специфичностью в отношении некроза миокарда. Их концентрация в крови может повышаться при поражениях миокарда неишемического генеза (травма сердца, воспалительные и инфильтративные заболевания миокарда, тахи- или брадиаритмии, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиотоксическое действие медикаментов, кардиохирургические вмешательства, застойная сердечная недостаточность различного происхождения), а также при заболеваниях других органов (расслаивающая аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии, выраженная анемия, почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, обширные ожоги, сепсис).

7

Биохимические маркеры некроза миокарда (динамика содержания в сыворотке крови)

Показатель	Начало (часы)	Максимум (часы)	Продолжительность (сутки)
КФК	4-6	16-18	3-5
МВ-КФК	3-5	10-14	2-3
Миоглобин	2-4	4-8	0,5-1,5
Тропонин Т	3-8	12-28	5-14
Тропонин I	2-6	10-24	5-7

Важнейшим дополнительным методом диагностики ОКС является эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая выявить локальное нарушение сократимости миокарда, которое возникает вследствие некроза, ишемии участка сердечной мышцы и формирования очагового кардиосклероза после перенесенного ИМ. К числу методов, которые используются для дифференциальной диагностики ИМ, относятся сцинтиграфия миокарда с 99mTc-пирофосфатом и мультиспиральная компьютерная томография.

Термин «инфаркт миокарда» правомочен в случаях сочетания клинических признаков ишемии миокарда с одним из следующих критериев.

1. Повышение и/или последующее снижение уровня биохимических маркеров некроза миокарда в крови (предпочтительно сердечных тропонинов), если их концентрация превышает верхнюю границу нормы и имеется как минимум одно из следующих свидетельств ишемии миокарда:
- клиническая картина ОКС,
- изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда (смещение ST-T, блокада левой ножки пучка Гиса - БЛНПГ),
- появление патологического зубца Q,
- появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.

2. Внезапная непредвиденная сердечная смерть, включая остановку сердца, часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда, у больных с предположительно остро возникшим подъемом ST, остро возникшей БЛНПГ или свидетельством свежего тромба в коронарной артерии при коронароангиографии и/или патологоанатомическом исследовании.

3. При ЧКВ - у больных с исходно нормальным уровнем биохимических маркеров некроза миокарда в крови в случае повышения активности сердечных тропонинов более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормальных значений.

4. При операциях КШ - у больных с исходно нормальным уровнем биохимических маркеров некроза миокарда в крови в случае повышения активности сердечных тропонинов более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормальных значений в сочетании с одним из следующих признаков:
- появление новых патологических зубцов Q,
- появление БЛНПГ,

• получение ангиографического подтверждения тромбоза шунта, либо коронарной артерии,
• обнаружение с помощью визуализирующих методик новой потери жизнеспособного миокарда.
5. Признаки острого ИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Диагноз рецидива ИМ, развившегося до нормализации значений биохимических маркеров некроза миокарда, считается обоснованным в случаях, если концентрация сердечных тропонинов или масса МВ-КФК возрастают не менее чем на 20% от уровня, отмеченного сразу после ангинозного приступа, при условии, что интервал времени до повторного забора крови составляет, как минимум, 3-6 час.

В некоторых случаях имеется необходимость определить, переносил ли пациент ИМ ранее. С этой целью используются следующие критерии.
1. Появление новых патологических зубцов Q, вне зависимости от того, помнит или не помнит больной соответствующую ИМ клиническую симптоматику.

2. Получение с помощью визуализирующих методов свидетельства потери жизнеспособного миокарда, локальное истончение стенки и нарушение локальной сократимости миокарда при отсутствии указаний на их неишемическую природу.
3. Признаки заживающего или зажившего ИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Устанавливая диагноз НС, рекомендуется после данного термина в скобках указывать клинический вариант НС (впервые возникшая или прогрессирующая, напряжения или покоя), затем - дату стабилизации состояния (если таковое наступило) и функциональный класс стабильной стенокардии. При формулировке диагноза ИМ необходимо указать его тип, дату развития, локализацию и характер поражения сердечной мышцы (трансмуральный, нетрансмуральный, субэндокардиальный). Применение терминов «ИМ с зубцом Q» и «ИМ без зубца Q» возможно, но предпочтительно для дифференцировки больных с исследовательской целью, а не для клинического диагноза. В случае рецидивирующего течения заболевания указываются даты рецидивов ИМ.

9

Оценка прогноза в ранние сроки ИМ по критериям группы TIMI (2)

Сумма баллов	Риск наступления летального исхода в ближайшие 30 суток (%)
0	0,8
1	1,6
2	2,2
3	4,4
4	7,3
5	12,4
6	16,1
7	23,4
8	26,8
> 8	35,9

Оценка прогноза и стратификация риска

В течение первых часов после появления клинической симптоматики ОКС необходимо обеспечить сбор диагностической информации в объеме, достаточном для стратификации риска. Прогноз больного ИМ на госпитальном этапе определяется многими факторами, к которым относятся возраст и пол пациента, масса тела, наличие и характер сопутствующих заболеваний, размеры, локализация и осложнения ИМ, осложнения, обусловленные ятрогенными воздействиями, время, прошедшее от начала ангинозного приступа, сроки выполнения и эффективность лечебных мероприятий.

Для прогнозирования течения ИМ с подъемом сегмента ST российские эксперты рекомендуют использовать индекс группы TIMI (рис. 8, 9). С применением прогностического индекса группы TIMI по сумме баллов можно оценить риск смерти больного в течение ближайших 30 суток при условии проведения тромболитической терапии (ТЛТ).

Результаты анализа клинической симптоматики, данных инструментальных и лабораторных исследований позволяют выявить среди паци-

10 Шкала GRACE (1)

Клинические признаки		Баллы
Возраст (лет)	≤30	0
	30-39	8
	40-49	25
	50-59	41
	60-69	58
	70-79	75
	80-89	91
	≥90	100
Частота сердечных сокращений (ударов/минуту)	≤50	0
	50-69	3
	70-89	9
	90-109	15
	110-149	24
	150-199	38
	≥200	46
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	≤80	58
	80-99	53
	100-119	43
	120-139	34
	140-159	24
	160-199	10
	≥200	0

ентов с ОКС без подъема сегмента ST лиц с высоким непосредственным риском смерти и развития ИМ. Европейские эксперты разделяют критерии высокого непосредственного риска смерти и развития ИМ у больных с ОКС без подъема сегмента ST на первичные и вторичные.

К первичным критериям относятся:

- повышение и/или снижение содержания сердечных тропонинов в крови;
- динамические изменения сегмента ST как сопровождающиеся, так и не сопровождающиеся симптомами ишемии миокарда.

Вторичные критерии:

- сахарный диабет;
- почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2);
- снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса - ФВ < 40%);
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- недавно выполненное ЧКВ;
- предшествующая операция КШ;
- промежуточный или высокий риск по шкале GRACE.

Клинические признаки		Баллы
Уровень креатинина сыворотки (мкмоль/л)	0-35,3	1
	35-70	4
	71-105	7
	106-140	10
	141-176	13
	177-353	21
	≥354	28
Класс сердечной недостаточности (по классификации Killip)	I	0
	II	20
	III	39
	IV	59
Остановка сердца (на момент поступления пациента)	Да	39
Девиация сегмента ST	Да	28
Наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов	Да	14

Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) позволяет оценить риск смерти и/или развития ИМ на госпитальном этапе медицинской помощи и в течение ближайших 6 месяцев при условии выбора консервативной стратегии лечения на основании анализа данных, полученных при поступлении больного с ОКС без подъема сегмента ST в стационар (рис. 10, 11).

Риск, оцениваемый по шкале GRACE, принято интерпретировать как:

- низкий - смертность менее 1%, количество баллов менее 109;
- средний - смертность от 1% до 3%, количество баллов от 110 до 139;
- высокий - смертность более 3%, количество баллов более 140.

Применительно к больным ИМ с подъемом сегмента ST шкала GRACE позволяет рассчитать риск смерти в стационаре при консервативном лечении:

- низкий - смертность менее 1%, количество баллов менее 125;
- средний - смертность от 1% до 3%, количество баллов от 126 до 154;
- высокий - смертность более 3%, количество баллов более 155.

Н.Б.Перепеч

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ(ОБЕЗБОЛИВАНИЕ,АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ, АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ)

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

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

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

Купирование болевого синдрома

В ряде случаев у больных с ОКС обезболивающий эффект достигается применением нитратов и бета-адреноблокаторов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Во введении наркотических аналгетиков нуждаются главным образом пациенты, у которых при электрокардиогра-

фическом исследовании обнаруживается стойкий подъем сегмента ST над изоэлектрической линией, то есть имеются признаки развивающегося инфаркта миокарда (ИМ). Обезболивание при ИМ рекомендуется выполнять с помощью наркотических аналгетиков (предпочтительно, морфина). В дополнение к прямому эффекту наркотические аналгетики вызывают ослабление нейрогуморальной стимуляции, снижение постнагрузки и преднагрузки за счет расширения периферических артерий и вен. Вследствие этого снижается потребность миокарда в кислороде. Кроме того, наркотические аналгетики обладают седативным действием, уменьшают чувство тревоги, страх. Предпочтительным путем их введения является внутривенный, что обеспечивает быстрое достижение желаемого эффекта.

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

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

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

Торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии

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

Антиагреганты

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

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

Антиагрегационное действие аспирина обусловлено его ингибирующим воздействием на циклооксигеназу-1, вследствие чего блокируется образование тромбоксана A_2. Влияние аспирина на функциональную активность тромбоцитов проявляется очень быстро - в течение первого часа после приема внутрь. Антиагрегационный эффект аспирина является необратимым и сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита (9-11 суток). Разовая доза аспирина, которую рекомендуется принять при появлении клинической симптоматики ОКС, составляет 160-325 (обычно -

250) мг. Применяются таблетки без кишечнорастворимой оболочки. Для ускорения всасывания таблетку следует разжевать. В последующем, до стабилизации состояния больного, рекомендуется принимать аспирин в дозе 75-160 (обычно 100) мг, не разжевывая, один раз в сутки после еды.

Лечебный эффект клопидогрела и других производных тиенопиридина обусловлен их блокирующим влиянием на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов за счет блокады $P2Y_{12}$-рецепторов. Препараты данной фармакологической группы обладают сильным антиагрегационным действием, однако этот эффект развивается медленно, в связи с чем лечение клопидогрелом начинают с нагрузочной дозы 300-600 мг. Поддерживающая доза клопидогрела составляет 75 мг/сут.

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

Средства, блокирующие рецепторы к тромбоксану A_2 и тромбину, исследуются в клинических условиях и в настоящее время к практическому применению не рекомендуются.

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

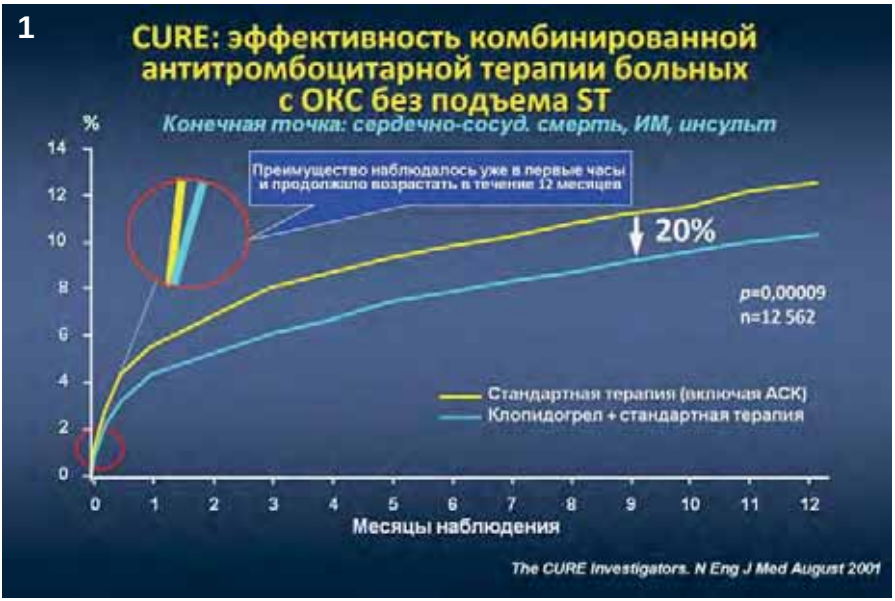
В исследовании CURE сравнивались результаты лечения 2-х групп больных с ОКС без подъема сегмента ST: пациенты 1-й группы получали стандартную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту, пациентам 2-й группы в дополнение к стандартной терапии назначался клопидогрел. Однократно применялаясь нагрузочная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

Наилучшие результаты применения комбинированной антитромботической терапии были получены у больных, которым в остром периоде

заболевания выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). У данной категории пациентов разница по частоте развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти за год наблюдения составила 31% (рис. 2).

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

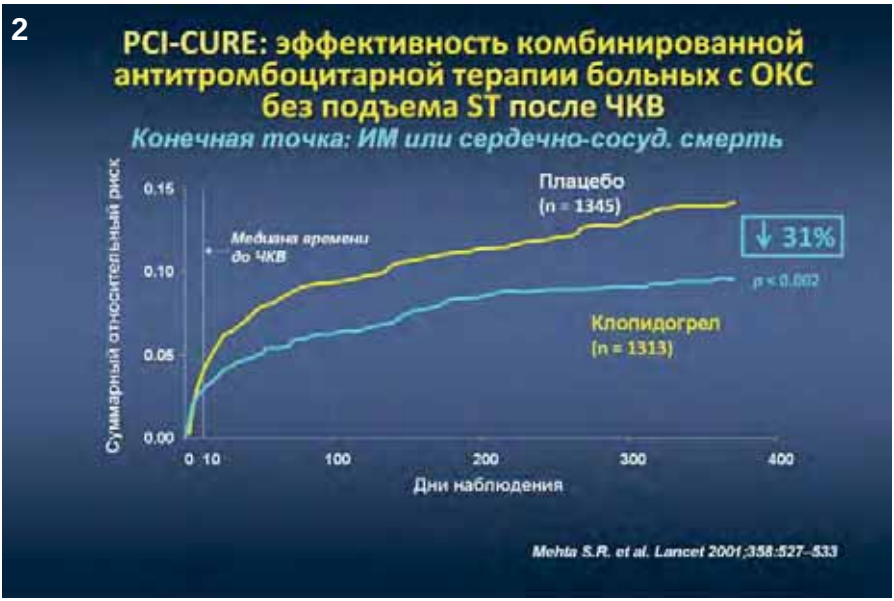
Позднее положительное влияние комбинированной антитромботической терапии на прогноз было доказано и для больных ИМ с подъемом сегмента ST. Так, по данным исследования CLARITY-TIMI-28, на фоне терапии клопидогрелом в сочетании с аспирином комбинированная конечная точка (внезапная сердечная смерть, ИМ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



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

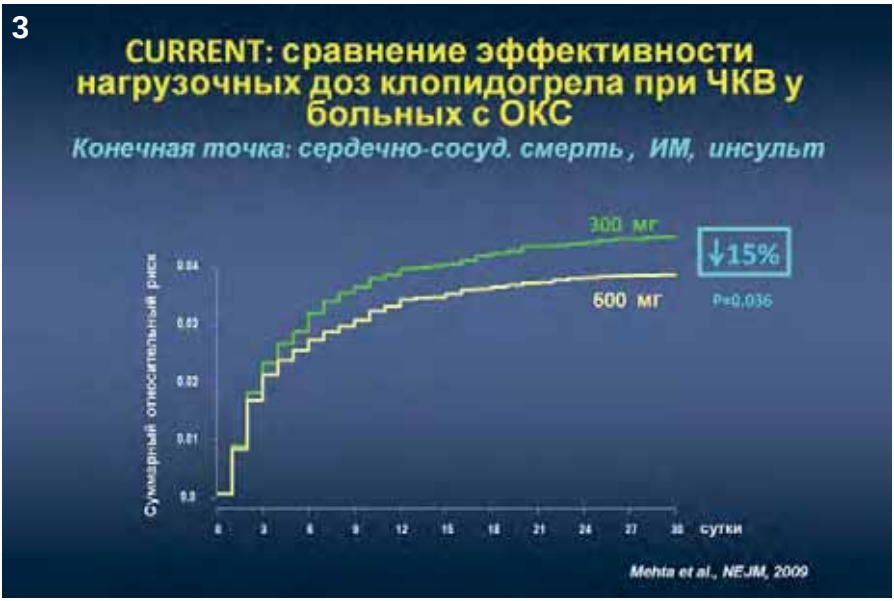
В исслендовании TRITON-TIMI 38 оценивалась эффективность еще одного препарата из группы тиенопиридинов - прасугрела в сравнении с клопидогрелом. У пациентов с ОКС, получивших ЧКВ, комбинированный критерий оценки, включавший сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт, достоверно реже отмечался на фоне терапии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

Все более широко в клинической практике применяется новый ингибитор $P2Y_{12}$-рецепторов - тикагрелор. Этот препарат относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов В отличие от тиенопиридинов



тикагрелор обратимо связывается с $P2Y_{12}$-рецепторами и воздействует на них непосредственно, т.к. не требует метаболической активации. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор обладает более быстро развивающимся и более продолжительным антиагрегационным эффектом. Клинические преимущества тикагрелора перед клопидогрелом в лечении больных с ОКС были показаны в исследовании PLATO. Это исследование включало 18 624 пациентов с ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST включались в исследование вне зависимости от фактически выбранной - инвазивной или консервативной - стратегии лечения. В случаях ИМ с подъемом сегмента ST включались лишь те пациенты, у которых планировалось проведение первичного ЧКВ. Сравнивались больные, получавшие тикагрелор (90 мг х 2 раза в сут, нагрузочная доза - 180 мг) и клопидогрел (75-100 мг в сут, нагрузочная доза - 300-600 мг). Всем пациентам назначался аспирин в дозе 75-100 мг/сут. Наблюдение продолжалось 12 мес.

Комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) через 12 мес наблюдения составила 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% в группе клопидогрела ($p < 0,0001$) (рис. 5). В группе больных,



получавших тикагрелор, частота ИМ и сердечно-сосудистая смертность были достоверно меньше - на 16% и 21% соответственно. Смерть от любых причин зарегистрирована у 4,5% больных в группе тикагрелора и 5,9% больных в группе клопидогрела ($p < 0,001$). Частота инсультов у больных сравниваемых групп была одинаковой (рис. 6). По частоте больших кровотечений сравниваемые группы больных, получавших тикагрелор и клопидогрел, не различались.

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

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST 2011 г. отмечается необходимость проведения комбинированной антитромботической терапии аспирином и ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов при отсутствии высокого риска кровотечений в течение года после обострения ИБС. Перерыв комбинированной антитромботической терапии считается оправданным только

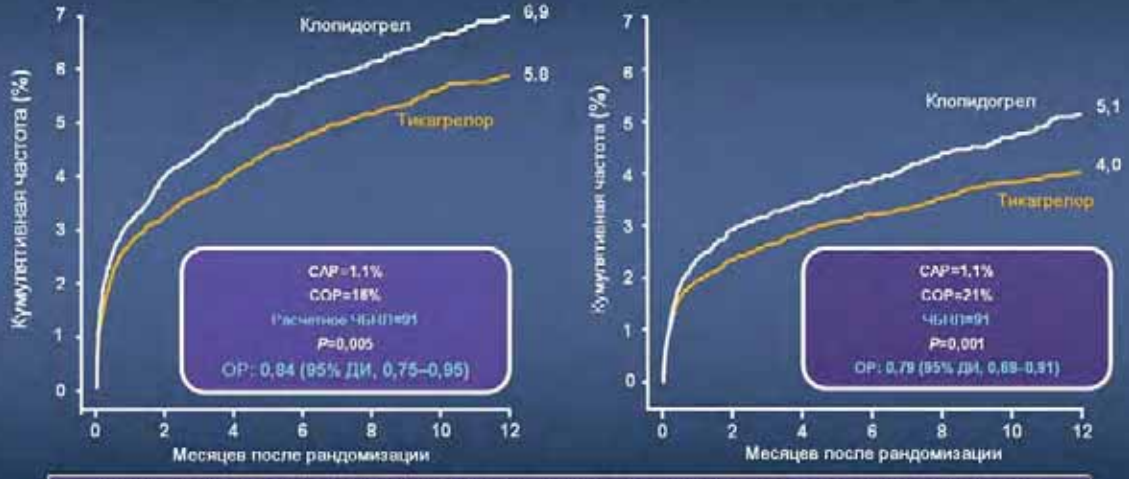
в случаях выполнения хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском кровотечения. Ингибиторы протонной помпы (предпочтительно не омепразол) рекомендуется комбинировать с двойной антитромботической терапией у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением или пептической язвой в прошлом.

По мнению европейских экспертов, среди ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов наивысшим уровнем доказанности клинической эффективности обладает тикагрелор. Этот препарат рекомендуется назначать для длительного приема даже пациентам, получившим нагрузочную дозу клопидогрела. Прасугрел рекомендуется больным с известной анатомией коронарных артерий в случаях запланированной инвазивной стратегии лечения. Клопидогрел рекомендуется к применению в тех случаях, когда отсутствует возможность лечения больных с ОКС тикагрелором или прасугрелом. У пациентов с имплантированным стентом (вне зависимости от его типа) длительность применения двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота + блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов) должна составлять не менее 12 месяцев.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST, направляемых на первичное ЧКВ

6

PLATO: вторичные конечные точки



Частота инсультов при применении Тикагрелора не отличалась от таковой при использовании клопидогрела (1,3% и 1,1%), *P*=0,225.

(редакция 2012 г.), блокаторы $P2Y_{12}$-рецепторов рекомендуется применять в дополнение к ацетилсалициловой кислоте. Ацетилсалициловая кислота, прасугрел и тикагрелор имеют одинаковый класс показаний и уровень доказанности - IB. Клопидогрел рекомендуется в случаях, если тикагрелор и прасугрел недоступны или имеются противопоказания к их применению. Двойная антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой в сочетании с ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов показана всем больным, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST, вне зависимости от начальной стратегии лечения. У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом или тикагрелором (IA). Рекомендуемая продолжительность двойной антитромботической терапии - до 12 мес., минимальная продолжительность - 1 мес. у пациентов, которым установлен металлический стент, и 6 мес. у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием.

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской Ассоциации сердца по ведению больных ИМ с подъемом ST, которое было опубликовано в начале 2013 г., продолжительная, в течение 12 мес., комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой и ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов рекомендуется всем больным, у которых выполнялось первичное ЧКВ. Класс рекомендаций и уровень доказательности для клопидогрела, прасугрела и тикагрелора одинаковый - IB. Если ЧКВ выполнялось после фибринолитической терапии, рекомендуется комбинировать ацетилсалициловую кислоту с клопидогрелом или прасугрелом (т.к. положительное влияние тикагрелора на прогноз данной категории больных не доказано).

В В Российских рекомендациях по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST 2013 г. назначение комбинированной антитромботической терапии рекомендуется всем больным без противопоказаний вне зависимости от применения других медикаментозных и немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечений возможно сокращение длительности сочетания ацетилсалициловой кислоты с блокатором $P2Y_{12}$-рецепторов до 3-6 месяцев. При использовании голометаллических стентов минимальная длительность применения комбинированной антитромботической терапии может составлять 1 мес. Подчеркивается необходимость как можно более раннего начала терапии с нагрузочных доз препаратов.

Во всех рекомендациях и инструкциях по применению ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов во избежание повышенного риска кровотечений при коронарном шунтировании клопидогрел рекомендуется отменять за 5 сут., прасугрел - за 7 сут., тикагрелор - не менее чем за 96 ч до операции.

Антикоагулянты

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

Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST гепарин вводится внутривенно болюсом 60-80 МЕ/кг (но не более 5000 МЕ), а затем - с помощью инфузомата со скоростью 12-18 МЕ/кг/час (но не более 1250 МЕ/час) в течение 2-7 суток. Оптимальная скорость введения гепарина определяется по величине активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Использование с этой целью времени свертывания крови не рекомендуется. Условием результативности гепаринотерапии считается увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. АЧТВ рекомендуется определять через 6 часов после начала инфузии и затем - через 6 часов после каждого изменения скорости введения гепарина. Если при двух последовательных определениях АЧТВ сохраняется в желаемых пределах, следующий анализ может быть выполнен через 24 часа. Определение АЧТВ перед началом гепаринотерапии необязательно.

В случаях ОКС со стойким подъемом сегмента ST при отсутствии противопоказаний гепарин показан всем больным, не получившим тромболитическую терапию (ТЛТ), и как сопровождение ТЛТ, а также всем больным, у которых планируется проведение ЧКВ или хирургической реваскуляризации миокарда. При лечении пациентов без применения механической реваскуляризации гепарин рекомендуется вводить внутривенно сначала болюсом 60 МЕ/кг (но не более 4000 МЕ), а затем путем инфузии 12 МЕ/кг/час (но не более 1000 МЕ/час) в течение 24-48 часов под контролем АЧТВ, которое должно превышать верхнюю границу нормы для данной лаборатории в 1,5-2 раза. Затем возможно продолжение гепаринотерапии путем подкожного введения по 7500-12500 МЕ 2 раза в день на протяжении 3-5 суток. При первичной ЧКВ доза гепарина, вводимого болюсом, составляет 70-100 МЕ/кг, если больной не получает блокаторы IIb-IIIa гликопротеиновых рецепторов, и 50-70 МЕ/кг, если

лечение включает препараты этой группы. Введение гепарина прекращается после успешного окончания ЧКВ.

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

Из низкомолекулярных гепаринов в лечении больных с ОКС наиболее широко применяется эноксапарин. В отличие от надропарина и дальтепарина этот препарат имеет доказанные преимущества перед нефракционированным гепарином при обострении ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно совокупным данным сравнительных исследований нефракционированного гепарина и эноксапарина у больных с ОКС без подъема ST, главным преимуществом эноксапарина является более выраженное снижение риска повторных ишемических событий и неотложной реваскуляризации миокарда.

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

то непосредственно перед ЧКВ эноксапарин вводится внутривенно в дозе 0,3 мг/кг. В ходе терапии эноксапарином и другими низкомолекулярными гепаринами нет необходимости в регулярном определении АЧТВ.

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

В исследовании OASIS-5 проводилось сравнение эффективности и и безопасности фондапаринукса и эноксапарина у 20 078 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (рис. 7). Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг один раз в сутки подкожно в течение 8 дней или до выписки из стационара. Эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в сутки в течение 2-8 дней или до достижения клинической стабилизации. Результаты исследования показали, что фондапаринукс не менее эффективен, чем эноксапарин, в предотвращении смерти, повторного ИМ и рефрактерной ишемии к 9 суткам от момента рандомизации и более эффективен в уменьшении смертности на 30-й день. Количество больших кровотечений было значительно ниже в группе фондапаринукса на протяжении всего исследования.

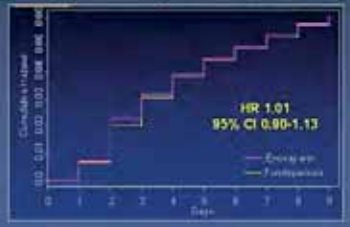
Исследование OASIS-6, которое включало 12 092 пациента, было посвящено сравнительной оценке эффективности и безопасности фондапаринукса и нефракционированного гепарина у больных с ОКС с подъемом сегмента ST (рис. 8). В целом, введение фондапаринукса по сравнению с применением нефракционированного гепарина достоверно снизило количество смертельных исходов и ИМ через 9 суток, 1 месяц и 3-6 месяцев после рандомизации без увеличения количества случаев кровотечений. Наилучший эффект фондапаринукса отмечался у больных высокого риска.

Снижение риска смерти и развития повторного ИМ в этом исследовании было статистически значимым у пациентов без абсолютных показаний к гепаринотерапии, т.е у больных, которым вводились не-

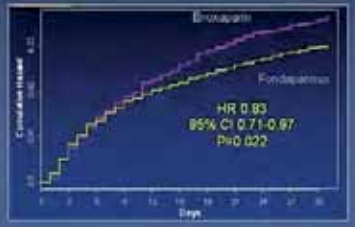
7

OASIS-5: эффективность и безопасность фондапаринукса и эноксапарина в лечении больных с ОКС без подъема ST

Первичная конечная точка: смерть, ИМ, рефрактерная ишемия к 9-м сут

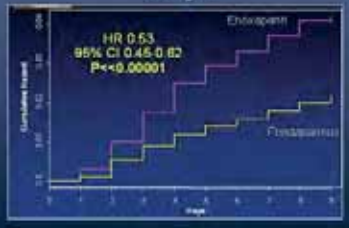


Смертность в течение 30 сут

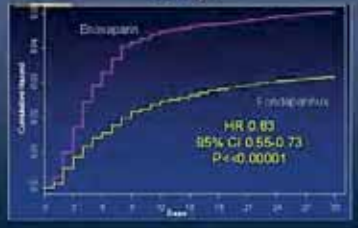


Большие кровотечения

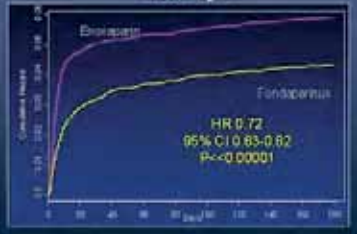
9 сут



30 сут



180 сут



Mehta S.R. et al. J Am Coll Cardiol 2007;50918):1742-1751

специфичные тромболитики и не выполнялась ЧКВ. В группе больных с показаниями к гепаринотерапии, т.е. при применении специфичных тромболитиков и ЧКВ различие между пациентами, которым вводились фондапаринукс и нефракционированный гепарин, было недостоверным.

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

Результаты OASIS-5 и OASIS-6 демонстрируют, что соотношение польза/риск при применении фондапаринукса лучше, чем при использовании эноксапарина у больных с ОКС без элевации сегмента ST. Однако применение этого препарата для лечения больных с ОКС с подъемом сегмента ST, отобранным для проведения первичного ЧКВ, нецелесообразно.

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

Эксперты Европейского общества кардиологов считают фондапаринукс предпочтительным антикоагулянтом для лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST. При отсутствии фондапаринукса рекомендуется применение эноксапарина, при отсутствии эноксапарина - нефракционированного гепарина. При ОКС с подъемом сегмента ST предпочтительны эноксапарин, а при его отсутствии - нефракционированный гепарин. Фондапаринукс применяется как сопровождение ТЛТ стрептокиназой или при отсутствии реперфузионного лечения. Препарат не рекомендуется применять в случаях первичного ЧКВ.

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

Экспертами Европейского общества кардиологов бивалирудин рекомендуется к применению в случаях выбора ранней инвазивной стратегии и у пациентов с высоким риском кровотечений.

Восстановление кровотока по коронарной артерии и профилактика ее ретромбоза

Восстановление кровотока по коронарной артерии у больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST позволяет предотвратить развитие

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

Результаты экспериментальных исследований, выполненных в 60-х - 70-х годах прошлого века, показали, что после окклюзии коронарной артерии очаг некроза миокарда формируется в течение нескольких часов. Реперфузия позволяет восстановить жизнеспособность ишемизированного миокарда, однако этот эффект зависит от продолжительности ишемии: чем меньше времени прошло от окклюзии коронарной артерии до восстановления кровотока, тем большая часть миокарда, расположенного в бассейне пережатой артерии, может быть спасена. Данные, полученные в экспериментах на собаках, дают основание полагать, что уменьшение величины очага некроза достигается лишь в тех случаях, когда реперфузия ишемизированного миокарда происходит не позже 6 часов после коронарной окклюзии.

В исследовании MITI сопоставлялись результаты ТЛТ, выполненной на догоспитальном этапе и после доставки больного с развивающимся ИМ в стационар. У больных, которым фибринолитики вводились в первые 70 мин после появления клинической симптоматики ИМ, 30-суточная летальность и объем поражения сердечной мышцы были достоверно меньше, чем у больных, получивших ТЛТ более чем через 70 мин от начала заболевания (рис. 9).

В среднем, ТЛТ снижает больничную летальность при ИМ на 21%. Максимальный эффект достигается в первый час от появления симптомов ИМ. Выполненная в первые 60 минут заболевания, ТЛТ позволяет спасти дополнительно 65 жизней на каждую 1 тыс. леченных больных. По мере увеличения интервала времени от появления клинических симптомов ИМ до проведения тромболизиса его влияние на прогноз уменьшается. Применение ТЛТ в сроки, превышающие 12 часов от момента развития ИМ, уже не оказывает положительного влияния на прогноз. В связи с этим системный тромболизис больным ИМ рекомендуется выполнять как можно раньше, по возможности на догоспитальном этапе (рис. 10).

Мета-анализ 6 исследований (6434 больных), в которых сравнивалась эффективность ТЛТ, выполненной на догоспитальном и стационарном этапах лечения больных ИМ, показал, что при различии среднего времени начала реперфузионной терапии от появления симптомов ИМ всего лишь на 1 час количество летальных исходов в ближайший месяц различалось на 17%.

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

При отсутствии противопоказаний ТЛТ проводится больным, у которых:

• ангинозная боль длительностью более 30 мин сохраняется несмотря на прием нитроглицерина;

• имеется подъем сегмента ST на 1 мм и более не менее чем в 2-х смежных грудных отведениях ЭКГ или появление блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), или электрокардиографические признаки истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекордиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом Т);

• время от начала болевого приступа не превышает 12 час.

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются:

• ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;

• ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;

• повреждения центральной нервной системы или ее новообразования, или артериовенозные мальформации;

• недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3-х недель);

• желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);

• кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструаций);

• расслоение аорты;
• пункция некомпрессируемых сосудов, биопсия печени, спинно-мозговая пункция в течение предыдущих 24 часов.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

• транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 месяцев;
• наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации - систолическое артериальное давление (АД) >180 мм рт.ст., диастолическое АД >110 мм рт.ст.);
• деменция или внутричерепная патология, не указанная в перечне абсолютных противопоказаний;
• травматичная или длительная (>10 мин), сердечно-легочная реанимация;
• для стрептокиназы - введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
• беременность и 1 неделя после родов;
• обострение язвенной болезни;
• лечение оральными антикоагулянтами.

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

Тромболитические препараты подразделяются на неспецифичные (стрептокиназа, анистреплаза, урокиназа) и специфичные (альтеплаза, ланотеплаза, ранотеплаза) фибринолитики. Неспецифичные фибринолитики, в частности

стрептокиназа, оказывают системное фибринолитическое действие. При взаимодействии стрептокиназы с плазминогеном образуется комплекс, обладающий способностью активировать плазминоген, то есть преобразовывать его в плазмин, который и вызывает фибринолиз. Специфичные фибринолитики представляют собой синтетические или созданные с применением генной инженерии препараты человеческого тканевого активатора плазминогена. Это соединение активируется фибрином и вызывает активацию плазминогена непосредственно в тромбе. Влияние специфичных фибринолитиков на активность циркулирующего в крови плазминогена и, следовательно, уровень фибриногена в крови, выражено значительно слабее, чем у неспецифичных фибринолитиков. В связи с этим специфичные фибринолитики теоретически являются более безопасными препаратами - их применение сопряжено с меньшим риском кровотечения, чем применение неспецифичных фибринолитиков. Однако по мере увеличения доз специфичных фибринолитиков и их приближения к необходимым для эффективного лизиса тромба в коронарной артерии, влияние этих препаратов на активность циркулирующего плазминогена и уровень фибриногена в крови возрастает.

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

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

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

Альтеплаза вводится внутривенно по схеме «болюс + инфузия». Предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной

воды или 0,9% раствора хлорида натрия. Доза препарата - 1 мг/кг (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; при последующей инфузии вводят 0,75 мг/кг (но не более 50 мг) за 30 мин, затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин. Общая продолжительность инфузии составляет 1,5 часа.

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

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

Как отмечалось выше, ТЛТ должна сочетаться с парентеральным введением антикоагулянта. При применении стрептокиназы возможно введение фондапаринукса, эноксапарина или нефракционированного гепарина, при применении алтеплазы или тенектеплазы - эноксапарина или нефракционированного гепарина, при применении пуролазы - нефракционированного гепарина.

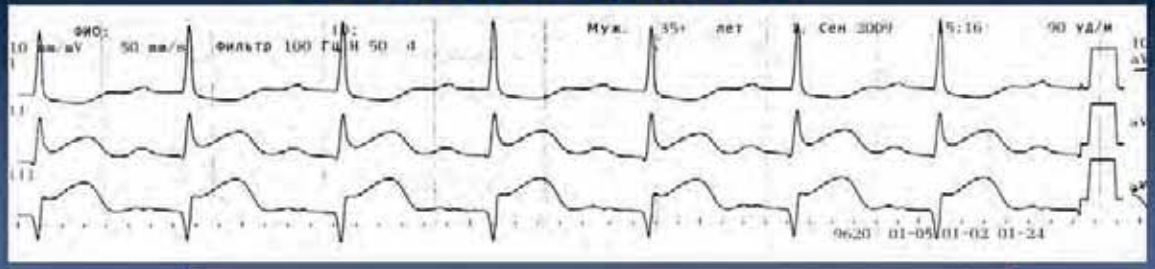
Как определить, восстановился ли коронарный кровоток после ТЛТ? Точный ответ на этот вопрос может дать коронароангиография. В случаях, когда выполнение данного исследования невозможно, об успехе ТЛТ судят по косвенным признакам реперфузии, к которым относятся:

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

На рис. 11 представлена ЭКГ больной 58 лет, зарегистрированная в стационаре, спустя 4,5 часа после появления загрудинной боли, иррадиирующей в эпигастральную область. Неоднократый прием нитроглицерина на догоспитальном этапе боль не купировал. На ЭКГ - типичные признаки

11

ЭКГ до проведения ТЛТ



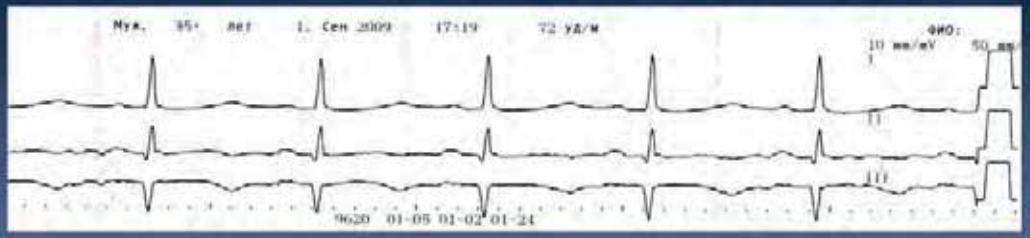
острой фазы нижнего ИМ. У пациентки не было противопоказаний к проведению ТЛТ. На фоне введения 80 мг альтеплазы и инфузии нитроглицерина интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. После окончания введения альтеплазы была вновь зарегистрирована ЭКГ (рис. 12). В сравнении с первой ЭКГ отмечается снижение сегмента ST до изоэлектрической линии в отведениях II, III, avF и соответствующие реципрокные изменения сегмента ST в отведениях от передней стенки сердца. Исчезновение ангинозной боли и динамика ЭКГ позволяют считать, что в результате ТЛТ произошла реканализация инфаркт-ответственной коронарной артерии.

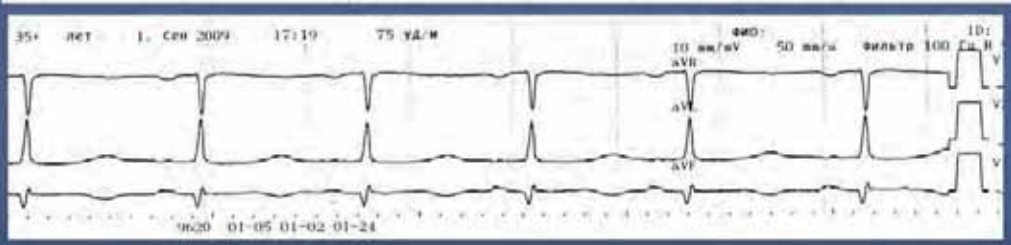
Наиболее частое осложнение ТЛТ - кровотечения (большие и малые). Самое тяжелое осложнение - геморрагический инсульт на фоне ТЛТ развивается в среднем у 1,2% больных. К факторам риска геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую массу тела (<70 кг), систолическое АД >180 мм рт.ст. Риск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

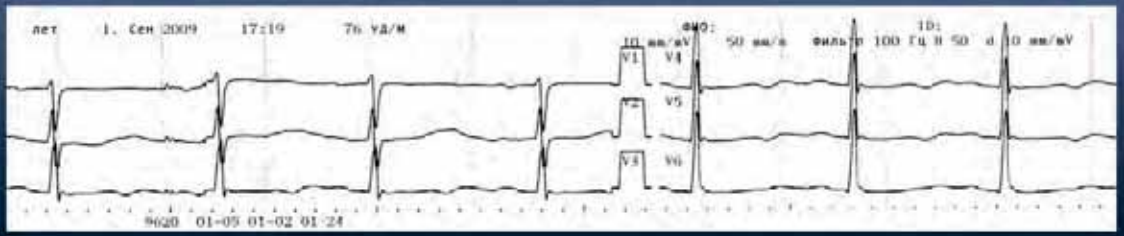
По сравнению с ТЛТ, первичное (т.е. выполненное вместо или раньше ТЛТ) ЧКВ обеспечивает более частое восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии - в 90-95% случаев. Механическое восстановление кровотока позволяет устранить остаточный стеноз коронарной артерии и тем самым уменьшить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

12

ЭКГ после введения 80 мг альтеплазы







13

Рекомендации по реваскуляризации при ОКС без подъема сегмента ST (ESC, EACT, 2010)

	Класс	Уровень
Инвазивная стратегия показана у пациентов с: · числом баллов по шкале GRACE >140 · по крайней мере одним критерием высокого риска · возобновляющимися симптомами · индуцированной ишемии во время стресс теста	I	A
Ранняя инвазивная стратегия (<24 час) показана у пациентов с числом баллов по шкале GRACE >140 или с множественными другими факторами риска	I	A
Поздняя инвазивная стратегия (в пределах 72 час) показана пациентам с числом баллов по шкале GRACE <140 или не имеющим множественных других факторов риска, но с возобновляющимися симптомами или индуцированной ишемией во время стресс теста	I	A
Пациенты с очень высоким ишемическим риском (рефрактерная стенокардия, аритмии или гемодинамическая нестабильность) должны рассматриваться как кандидаты для неотложной коронарной ангиографии	IIa	C
Инвазивная стратегия не должна осуществляться у пациентов · с низким общим риском · с особенно высоким риском для инвазивной диагностики или выполнения вмешательства	III	A

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

В процессе ЧКВ большинству больных проводится стентирование коронарной артерии. После этого назначается двойная антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота в сочетании с тикагрелором или клопидогрелом. Риск тромбоза стента снижается, если при проведении ЧКВ применяются блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Значение этих препаратов несколько уменьшилось после внедрения в практику двойной антитромботической терапии, но они продолжают использоваться в случаях высокого риска развития тромботических осложнений. При ИМ с подъемом сегмента ST чаще других блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов применяется абциксимаб. Препарат вводится внутривенно болюсом 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимальная скорость - 10 мкг/мин). Введение абциксимаба начинают за 10-60 мин до процедуры, продолжают во время вмешательства и в течение 12 час. после ЧКВ.

Дозы нефракционированного гепарина и эноксапарина, применяемые как сопровождение ЧКВ, обсуждались в предыдущей лекции.

Решение о необходимости и экстренности проведения коронарографии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST определяется после проведения стратификации риска по шкале GRACE. В соответствии с Европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда при ИМ без подъема сегмента ST в редакции 2010 г., инвазивная стратегия лечения показана в случаях высокого риска, рассчитанного по шкале GRACE, либо при наличии клинико-инструментальных критериев вы-

14

Инвазивное обследование и реваскуляризация при ОКС без подъема сегмента ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Ургентная КАГ (<2 час) при очень высоком ишемическом риске: рефрактерный болевой синдром, ассоциированный с СН, КШ, жизнеопасными ЖА, гемодинамической нестабильностью	I	C
Ранняя инвазивная стратегия (< 24 час) рекомендована пациентам с по крайней мере 1 первичным критерием высокого риска	I	A
Инвазивная стратегия (< 72 час от начала заболевания) показана пациентам с по крайней мере 1 критерием высокого риска или рецидивирующими симптомами	I	A
Неинвазивное подтверждение индуцируемой ишемии рекомендовано пациентам низкого риска без рецидивирующих симптомов до принятия решения об инвазивном обследовании	I	A
Рекомендуется выбирать способ реваскуляризации (одномоментное ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, многососудистое ЧКВ/АКШ) с учетом клинического статуса, сопутствующих заболеваний, тяжести поражения, ангиографических данных (SYNTAX) в соответствии с локальным протоколом	I	C
DES нового поколения показаны для ЧКВ у пациентов с ОКС	I	A

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

15

Рекомендации по ЧКВ при ИМ с подъемом сегмента ST (ESC, EACT, 2010)

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

ПМК – первый медицинский контакт

16

Первичное ЧКВ при ИМ с подъемом сегмента ST – показания

Рекомендации	класс	уровень
Реперфузионная терапия показана всем пациентам в период < 12 часов от начала симптомов и устойчивым подъемом ST или впервые возникшей ПБЛНПГ	I	A
Первичное ЧКВ –рекомендуемая реперфузионная терапия, если выполняется вовремя и опытным персоналом	I	A
У пациентов с временем от начала симптомов > 12 час. первичное ЧКВ показано при сохранении ишемии, жизнеопасных аритмий, или если боль и изменения ЭКГ	I	C
Первичное ЧКВ показано при тяжелой ОСН или КШ, осложнивших ИМпST , независимо от времени с момента появления симптомов	I	B
Первичное ЧКВ д.б. рассмотрено при позднем (12-48 часов от появления симптомов) поступлении пациента	IIa	B

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

сокого и очень высокого риска, которые указывались выше. Наличие одного вторичного критерия является показанием для ЧКВ в сроки до 72 час. При наличии одного первичного критерия или высокого риска по шкале GRACE (более 140 баллов) ЧКВ рекомендуется выполнить в течение первых 24 час. заболевания. Больным с рефрактерной стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью, жизнеугрожающей аритмией или гемодинамической нестабильностью показано экстренное ЧКВ в сроки до 2-х час. от появления симптомов ОКС. Инвазивная стратегия лечения не рекомендуется только пациентам с низким общим риском или очень высоким риском осложнений самого вмешательства (рис. 13). В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 г. показания к ЧКВ и оптимальные сроки его выполнения у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST не изменились (рис.14).

При ИМ с подъемом сегмента ST, согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2010 г., первичное ЧКВ абсолютно показано пациентам с болью или дискомфортом в груди давностью менее 12 часов и сохраняющимся подъемом сегмента ST или наличием ранее недокументированной БЛНПГ. ЧКВ после успешного тромболизиса показано всем пациентам в пределах ближайших 24 часов от момента обращения пациента за медицинской помощью в связи с появлением клинической симптоматики ИМ. Применение инвазивной стратегии считается нецелесообразным лишь у больных, которые доставляются в стационар более чем через сутки от появления симптомов ОКС, с полностью сформировавшимся ИМ с зубцом Q, отсутствием признаков продолжающейся ишемии сердечной мышцы и признаков жизнеспособного миокарда (рис. 15). В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 г. отмечается, что у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST первичное ЧКВ следует считать предпочтительным методом реперфузионной терапии. Возможность осуществления этого вмешательства должна быть рассмотрена и при поздней (12-48 часов от начала заболевания) госпитализации больного (рис. 16).

Таким образом, по современным представлениям, ЧКВ должно быть выполнено большинству больных с ОКС без подъема и с подъемом сегмента ST, вне зависимости от того, проводилась ли ТЛТ, в сроки до 2-х - 72-х часов от появления симптомов заболевания.

Н.Б.Перепеч

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РАЗГРУЗКА СЕРДЦА), ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ФИЗИЧЕСКАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Гемодинамическая разгрузка сердца

Цель данного направления лечения - оптимизировать гемодинамические условия работы сердца как насоса и тем самым уменьшить потребность ишемизированного миокарда в кислороде. Уменьшение пред- и постнагрузки достигается применением периферических вазодилататоров.

Мета-анализ результатов контролируемых исследований клинической эффективности нитратов, выполненных до середины 80-х годов, показал, что внутривенное введение нитроглицерина в первые часы инфаркта миокарда (ИМ) позволяет снизить риск смерти на 1/3. Более поздние исследования, выполненные после внедрения в клиническую практику тромболитической терапии - ТЛТ (ISIS-4 и GISSI-3), уже не выявили достоверного влияния нитратов на летальность в течение 4-5 недель после развития ИМ. В ургентной терапии ОКС нитроглицерин является препаратом выбора для коррекции повышенного артериального давления (АД) и лечения сердечной недостаточности. При отсутствии противопоказаний органические нитраты (сублингвально, внутрь или внутривенно) применяются для лечения большинства больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема и с подъемом сегмента ST.

Снижение постнагрузки, то есть улучшение условий изгнания крови левым желудочком, может быть достигнуто применением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Однако, по данным ряда исследований, применение нифедипина короткого действия в терапии ОКС сопряжено с увеличением вероятности смерти больных. Это объясняется дополнительной активацией симпатико-адреналовой системы в ответ на периферическую артериолодилатацию, что приводит

к возрастанию частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличению потребности миокарда в кислороде, а тем самым - нивелирует эффект снижения постнагрузки. В связи с этим нестабильную стенокардию (НС) и острый период ИМ считают противопоказанием к применению антагонистов кальция, вызывающих увеличение ЧСС. Недигидропиридиновые антагонисты кальция, по данным мета-анализов выполненных к настоящему времени исследований, не снижают риска развития ИМ и смерти у больных НС и не оказывают значимого влияния на прогноз больных ИМ с зубцом Q. Вместе с тем в исследованиях DAVIT-II и MDPIT было показано, что верапамил и дилтиазем предупреждают рецидивы ИМ и стенокардии у больных, перенесших ИМ без зубца Q, при отсутствии сердечной недостаточности, хотя их влияние на летальность - незначительно. Недигидропиридиновые препараты рекомендуются главным образом для лечения больных, которым противопоказаны бета-адреноблокаторы, а также больных с вариантной стенокардией. Основными противопоказаниями к их применению при ОКС являются выраженная систолическая дисфункция левого желудочка и нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Для купирования ангинозной боли нитроглицерин применяется сублингвально (в виде таблеток, капсул или аэрозоля) по 0,5 мг до 3 раз с интервалом 5-10 минут. При сохранении болевого синдрома, наличии застоя в легких, артериальной гипертензии препараты нитроглицерина (перлинганит, нирмин и др.) или изосорбида динитрата (изокет, изодинит) вводят внутривенно.

Рекомендуемая начальная скорость внутривенной инфузии нитроглицерина - 5-10 мкг/кг. Каждые 5-10 мин скорость увеличивают на 5-10 мкг/кг под контролем АД. Изосорбида динитрат начинают вводить со скоростью 25 мкг/кг и так же, как при веедении нитроглицерина, скорость увеличивают на 5-10 мкг/кг каждые 5-10 мин. При подборе дозы (скорости введения) нитропрепаратов систолическое АД не рекомендуется снижать более чем на 15% от исходного уровня. В случае исходной артериальной гипертензии возможно снижение систолического АД на 25-30%. Минимальный уровень систолического АД, при достижении которого инфузия должна быть остановлена, составляет 90 мм рт.ст. Несоблюдение этого требования сопряжено с опасностью усиления коронарной недостаточности и ухудшения кровоснабжения головного мозга.

При неосложненном течении ИМ и отсутствии болевого синдрома внутривенная инфузия нитроглицерина или изосорбида динитрата ограничивается первыми 6-12 часами от момента появления клинических симптомов ОКС. В остальных случаях инфузия органических нитратов может продолжаться до 48 часов от начала заболевания. При более продолжительной инфузии значительно возрастает риск развития толерантности к нитратам. После завершения инфузионной терапии у больных с повторяющимися ангинозными приступами или сохраняющимися электрокардиографическими признаками ишемии миокарда лечение нитратами может быть продолжено. Для терапии per os с целью предупреждения стенокардии применяются препараты изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата. Препараты целесообразно назначать по асимметричной схеме (т.е. не через равные промежутки времени, с обеспечением продолжительного ночного безнитратного интервала), что позволяет предотвратить развитие толерантности к нитратам. Однако наилучшим способом лечения больных, у которых спустя несколько суток от развития ИМ сохраняются ангинозные боли, является реваскуляризация миокарда путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ).

Нейрогуморальная разгрузка сердца

Своевременное торможение активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, ослабление повреждающего воздействия нейрогормонов на сердце и сосуды - одна из важнейших задач лечения больных с ОКС, успешное решение которой позволяет значимо улучшить прогноз. В терапии НС и ИМ применяются 4 группы нейрогуморальных модуляторов - бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты альдостерона.

Основными эффектами бета-адреноблокаторов, благодаря которым они применяются в терапии ОКС, являются: уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и отрицательного инотропного действия; ослабление кардиотоксического действия катехоламинов; улучшение перфузии субэндокардиальных отделов миокарда за счет удлинения диастолы; антиаритмическое (в том числе антифибрилляторное) действие.

Теоретической предпосылкой к применению ингибиторов АПФ (а при их непереносимости - БРА) и антагонистов альдостерона в лечении больных ИМ является важная роль активации ренин-ангиотензиновой системы в процессе постинфарктного ремоделирования сердца. С учетом того, что ремоделирование сердца начинается с первых суток заболевания и продолжается в течение многих месяцев, считается обоснованным раннее назначение и продолжительное применение ингибиторов АПФ/БРА в составе комплексной терапии ИМ.

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов больным с развивающимся ИМ позволяет значимо улучшить прогноз за счет снижения риска смерти, рецидива ИМ и жизнеугрожающих аритмий. Продолжительное применение бета-адреноблокаторов в составе комплексной терапии ИБС у больных, перенесших ИМ, сопровождается существенным снижением смертности, в том числе и на фоне терапии с доказанным положительным влиянием на прогноз (фибринолитики, аспирин, ингибиторы АПФ).

Однако следует отметить, что благоприятное влияние на течение ИБС в постинфарктном периоде показано только для липофильных препаратов этого класса. Кроме того, по данным недавно опубликованного регистра REACH, длительное лечение больных, перенесших ИМ, бета-адреноблокаторами в амбулаторных условиях, сопровождается снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин не на 23-25%, как считалось ранее, а всего лишь на 10%, и это различие с пациентами, не получавшими бета-адреноблокаторы, статистически незначимо (рис. 1).

Тем не менее в современных руководствах бета-адреноблокаторы рекомендуется применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний. Оптимальным временем начала терапии считают первые 12 часов от момента появления клинической симптоматики. У больных с высоким риском развития неблагоприятных событий предпочтителен внутривенный путь введения бета-адреноблокаторов с последующим переходом на прием внутрь в течение неопределенно долгого времени. Предпочтительны кардиоселективные препараты без внутренней симпатикомиметической активности.

Метопролол вводят болюсом в дозе 5 мг за 5 мин трижды. Интервал между инъекциями составляет 5 мин. Эсмолол (препарат, обладающий

коротким периодом полувыведения) рекомендуется сначала ввести в дозе 0,5 мг/кг за одну мин, затем вводить со скоростью 0,05-0,1 мг/кг/мин с последующим увеличением дозы на 0,05 мг/кг/мин каждые 10 мин до достижения эффекта или дозы 0,3 мг/кг/мин. Во время инфузии необходимо обеспечить контроль АД и мониторирование ЭКГ. Предельно допустимое снижение ЧСС во время парентерального введения бета-адреноблокаторов составляет 44-46 в мин.

При отсутствии критериев высокого риска и/или наличии относительных противопоказаний внутривенное введение бета-адреноблокаторов не выполняется - препараты сразу назначаются внутрь с повышающей титрацией в течение нескольких суток. В первые часы после появления клинической симптоматики ОКС, а также при наличии относительных противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов следует назначать препараты короткого действия.

Дозы бета-адреноблокаторов для приема внутрь, рекомендованные в Американском и Европейском руководствах по лечению ОКС, для российских больных подчас оказываются избыточными. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что снижение ЧСС до 55-60 в минуту

является не побочным эффектом, а целью терапии бета-адреноблокаторами и, таким образом, не требует уменьшения дозы. Однако достижение целевой ЧСС не должно сопровождаться снижением систолического АД до значений менее 100 мм рт.ст. Лечение метопролола тартратом (препаратом короткого действия) рекомендуют начинать с 12,5-25 мг два раза в день с последующим переходом на прием метопролола сукцината и постепенным повышением дозы до 200 мг в день или бисопролола, начальная доза которого составляет 2,5-5 мг в день, а терапевтическая - 10 мг в день. Начальная доза карведилола составляет 3,125-6,25 два раза в день, при хорошей переносимости дозу постепенно увеличивают до 25 мг два раза в день.

Абсолютными противопоказаниями к применению бета-адреноблокаторов являются:

- кардиогенный шок;
- бронхиальная астма или тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения;
- атриовентрикулярная блокада II-III степени.

Относительные противопоказания:

- систолическое АД < 100 мм рт.ст.;
- ЧСС < 60 в мин;
- атриовентрикулярная блокада I степени (интервал PQ > 0,24 сек);
- обструктивная болезнь легких;
- выраженный атеросклероз или облитерирующий эндартериит артерий нижних конечностей.

Важнейшим эффектом ингибиторов АПФ у больных ИМ является торможение ремоделирования сердца. Влияние препаратов этого класса на летальность больных ИМ изучалось в многочисленных контролируемых исследованиях. Наиболее выраженное снижение смертности было обнаружено при продолжительном применении ингибиторов АПФ в лечении больных, у которых после развития ИМ отмечались симптомы застойной сердечной недостаточности или снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка до значений менее 35-40%, а также у пациентов с сахарным диабетом. Однако и при неосложненном течении заболевания польза ингибиторов АПФ не вызывает сомнений. При отсутствии противопоказаний лечение ингибиторами АПФ продолжают неопределенно долго.

В исследованиях, упомянутых выше, ингибиторы АПФ назначались не ранее 3-х суток заболевания. Позитивное влияние препаратов этого класса на выживаемость больных ИМ отмечалось и при кратковременном наблюдении (4-6 недель) в исследованиях, предусматривавших применение ингибиторов АПФ с первых суток заболевания. В то же время нельзя не отметить, что исследование CONSENSUS-II, по условиям которого терапия эналаприлом начиналась в первые сутки ИМ с внутривенного введения препарата, было прервано досрочно, так как в основной группе летальность оказалась больше, чем в контрольной. Полагают, что основной причиной этого явилось усугубление ингибитором АПФ исходной гемодинамической нестабильности.

Безусловными показаниями к применению ингибиторов АПФ являются застойная сердечная недостаточность и/или снижение ФВ левого желудочка. При непереносимости ингибиторов АПФ, а также при ИМ, осложненном систолической дисфункцией левого желудочка возможно применение БРА (в частности, валсартана, эффективность которого была продемонстрирована в исследовании VALIANT).

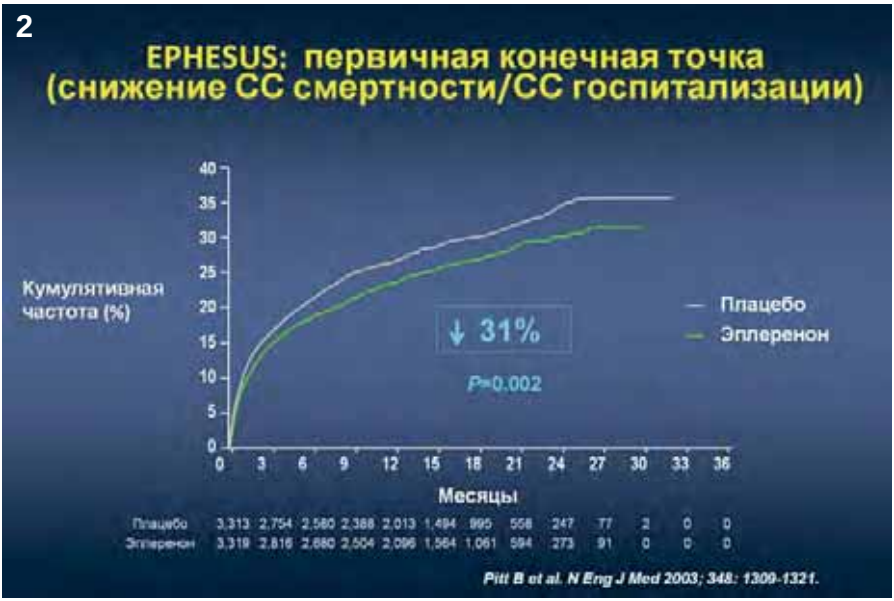
Начинать лечение блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы рекомендуют с первых суток заболевания, при отсутствии артериальной гипотензии. Лечение начинают с малых доз препаратов, постепенно увеличивая их до терапевтических. Для эналаприла и лизиноприла начальная доза составляет 5 мг/сут, для рамиприла и периндоприла - 2,5 мг/сут, для зофеноприла - 7,5 мг/сут, для валсартана - 20 мг/сут.

Больным с низкой ФВ и клиническими признаками сердечной недостаточности при отсутствии повышения содержания креатинина в крови в дополнение к аспирину, бета-адреноблокаторам и ингибиторам АПФ или БРА с целью улучшения прогноза рекомендуется длительный прием блокаторов рецепторов альдостерона - в частности, эплеренона. В исследовании EPHESUS было показано, что применение эплеренона в дозе 25-50 мг/сут у больных ИМ с ФВ < 40% и значениями креатинина < 220 мкмоль/л для мужчин и < 177 мкмоль/л для женщин обеспечивает снижение риска смерти и госпитализации по причинам сердечно-сосудистого характера в течение 3-х лет наблюдения на 13% (рис. 2). На фоне терапии эплереноном по сравнению с контрольной группой больных снижение смертности от любых причин составило 15% и снижение риска внезапной смерти - 21%.

Профилактика обострений ишемической болезни сердца

Основой вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) после завершения периода ее обострения является воздействие на модифицируемые факторы риска. Больные должны прекратить курение, соблюдать диету, направленную на нормализацию массы тела, предотвращение или уменьшение выраженности нарушений обмена жиров и углеводов, заниматься лечебной гимнастикой по индивидуальной программе (для большинства больных - аэробная физическая активность умеренной интенсивности в течение 30 мин 5 раз в неделю). Индекс массы тела должен составлять 18,5-24,9 кг/кв.м, АД с помощью медикаментозных средств следует поддерживать на уровне менее 140/90 мм рт.ст., содержание в крови общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) необходимо снизить до значений менее 4,5 и 1,8 ммоль/л соответственно, величина гликированного гемоглобина не должна превышать 6,5%.

Медикаментозная профилактика обострений ИБС включает 4 класса препаратов (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ,

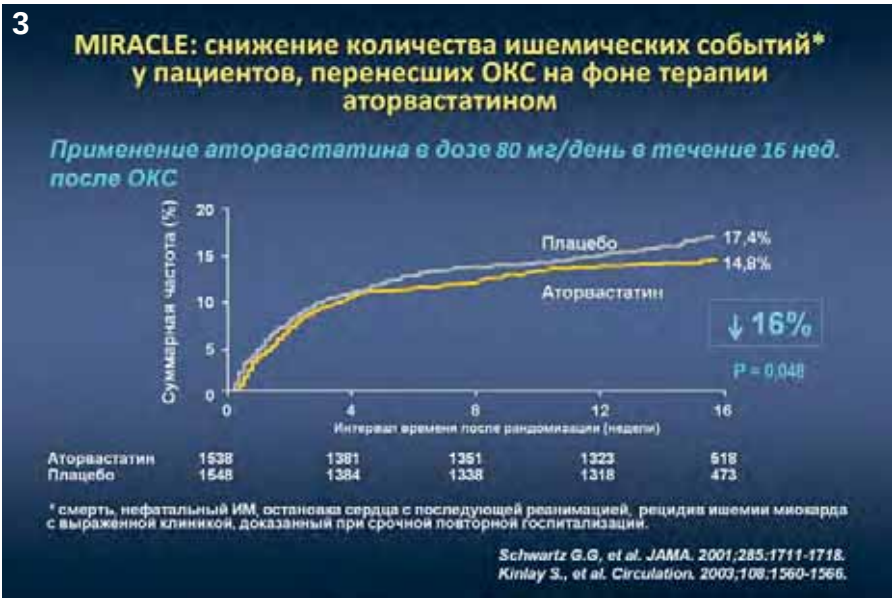


статины) лечение которыми при отсутствии противопоказаний должно начинаться на этапе стационарного лечения и затем продолжаться неопределенно долго. Оптимальные сроки начала терапии антиагрегантами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ обсуждались выше. А когда следует начинать терапию статинами?

Целесообразность раннего назначения статинов больным ИМ была подтверждена данными Шведского регистра RIKS-HIA, содержащего информацию о 19 599 пациентах, госпитализированных с диагнозом ОИМ в больницы Швеции за период 1995-1998 гг., и результатами наблюдения за 300 823 пациентами, включенными в Национальный регистр США в 2000-2002 гг. (National Registry of Myocardial Infarction-4). По данным Шведского регистра, в группе больных, которых начинали лечить статинами в первые 2 недели от момента развития ИМ, смертность в течение 1 года была достоверно меньше, чем в группе пациентов, не получавших статинов.

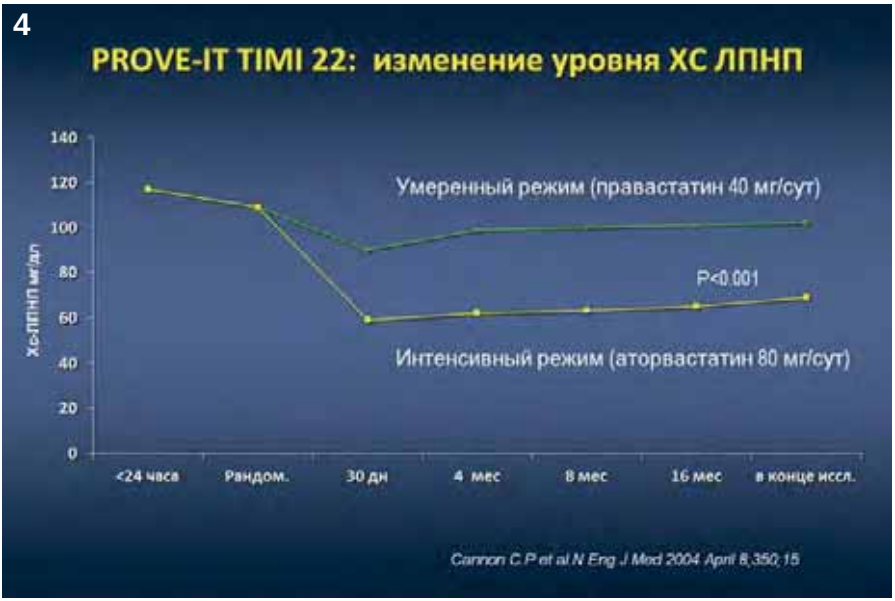
Первым крупным рандомизированным исследованием эффективности раннего назначения статинов больным с ОКС стало исследование MIRACLE. В исследование были включены 3 086 пациентов в первые 24-96 часов после появления симптомов ОКС (НС или ИМ без зубца Q). Все участники исследования получили рекомендации по диете и были рандомизированы в группы плацебо и аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Через 16 недель наблюдения первичной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, остановку сердца с последующей реанимацией, рецидив ишемии миокарда с выраженной клинической симптоматикой) достигли 228 (14,8%) пациентов в группе аторвастатина и 269 (17,4%) пациентов в группе плацебо. Снижение риска ишемических событий на фоне терапии аторвастатином составило 16% и было статистически значимым (рис. 3). Различие между группами по частоте развития нефатального ИМ, остановки сердца с последующей реанимацией и смерти не достигало статистической значимости, однако снижение риска рецидива ишемии миокарда с выраженной клинической симптоматикой на фоне терапии аторвастатином составляло 26%, риска фатального инсульта - 50%, риска нефатального инсульта - 59% по сравнению с группой плацебо. И эти различия были достоверны. Несмотря на то, что аторвастатин назначался в дозе 80 мг/сут, частота побочных эффектов терапии была крайне редкой.

То, что больной с ОКС должен принять первую дозу статина, еще находясь в палате интенсивной терапии, сегодня сомнений не вызывает. Но какой должна быть эта доза? В исследовании PROVE-IT TIMI 22, включавшем 4162 пациента с ОКС (в том числе с подъемом сегмента ST), сравнивались интенсивная терапия статинами (аторвастатин 80 мг/сут) и умеренный режим терапии (правастатин 40 мг/сут). Первичная конечная точка включала смерть от любой причины, ИМ, развитие НС, потребовавшее госпитализации, реваскуляризацию миокарда, инсульт. В группе больных с умеренным режимом терапии уровень ХС ЛПНП снизился с 2,74 до 2,46 ммоль/л, а в группе больных с интенсивным режимом с 2,74 до 1,60 ммоль/л, достоверно больше (рис. 4). Через 2 года частота неблагоприятных исходов в группе больных, получавших интенсивную терапию статинами была достоверно, на 16% меньше, чем в группе больных с умеренным режимом терапии (рис. 5). Снижение частоты сердечно-сосудистых событий в группе аторвастатина наблюдалось уже через 4 месяца терапии. При этом значимое повышение уровней трансаминаз, креатинфосфокиназы и развитие миалгии отмечались всего у 3,3% больных.



Мета-анализ 2 крупных рандомизированных клинических исследований показал, что у больных с ОКС интенсивный режим липидснижающей терапии по сравнению с умеренным режимом обеспечивает снижение смертности от всех причин на 25% и снижение риска больших сердечно-сосудистых событий на фоне интенсивного режима липидснижающей терапии - на 14% (рис. 6).

Основными эффектами раннего назначения статинов больным с ОКС являются стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное действие и восстановление функции эндотелия. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, больным с ОКС, не имеющим противопоказаний, следует назначать статины независимо от уровня ОХ, в ранние сроки после поступления в стационар (1-4-й день). В процессе терапии рекомендуется добиваться снижения ХС ЛПНП до значений менее 1,8 ммоль/л или на 50%, если не удалось достичь целевого уровня. Для решения этой задачи статины должны назначаться сразу в высокой или среднетерапевтической дозе с возможной последующей (через 16 недель терапии) понижающей титрацией под контролем уровня ХС ЛПНП в крови. Эксперты отме-



чают, что назначение статинов с первых дней заболевания повышает готовность пациентов продолжать их прием после завершения стационарного периода лечения.

В последней редакции Европейских рекомендаций по лечению больных ИМ с подъемом сегмента ST к лекарственным препаратам, имеющим I класс показаний, отнесены аспирин в сочетании с блокаторами $P2Y_{12}$-рецепторов, т.е. двойная антиагрегантная терапия, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, а при их непереносимости - блокаторы рецепторов ангиотензина II, и антагонисты альдостерона.

Дополнительным средством вторичной профилактики обострений ИБС у больных, перенесших ИМ, могут служить препараты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Их влияние на прогноз у данной категории больных было показано в исследовании GISSI-Prevenzione. Для участия в исследовании было отобрано 11 324 больных с недавно (не более 3-х месяцев назад) перенесенным ИМ и относительно низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты были рандомизированы на 4 группы. В дополнение к базовой терапии больные получали либо высокоочищенные омега-3-

полиненасыщенные жирные кислоты (n=2830), либо их комбинацию с витамином Е (n=2830), либо не получали этих препаратов (группа контроля, n=2828). Длительность наблюдения составляла 3-5 лет (в среднем 42 месяца). На протяжении всего периода наблюдения больные, включенные в исследование, соблюдали «средиземноморскую» диету и получали традиционные средства профилактики обострений ИБС (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, гиполипидемические средства), по частоте назначения которых сравниваемые группы не различались.

Применение высокоочищенных омега-3-потиненасыщенных жирных кислот сопровождалось снижением относительного риска достижения основной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 15% и дополнительной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 20% (рис. 7). В группе больных, получавших омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, по сравнению с контрольной группой, общая смертность была меньше на 20%, сердечно-сосудистая смертность на 30%, смерт-

ность от ИБС на 32% и частота внезапной смерти на 45%. Различия между группой больных, получавших омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, и контрольной группой по общей смертности становились достоверными с 3-го месяца, по сердечно-сосудистой смертности - с 6-го месяца, по смертности от ИБС - с 8-го месяца и по частоте внезапной смерти - с 4-го месяца наблюдения (рис. 8). Доказательств позитивного влияния витамина Е на изучаемые показатели получено не было. Побочные эффекты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, послужившие причиной отмены терапии, регистрировались у 3,8% больных. Наиболее часто в качестве нежелательных явлений, связанных с лечением, отмечались желудочно-кишечные расстройства.

Основным механизмом положительного влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на прогноз больных, перенесших ИМ, по-видимому, является предотвращение жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Итак, медицинская помощь пациенту с ОКС в стационаре должна включать ряд последовательных действий.

После поступления больного в блок интенсивной терапии необходимо:

- провести диагностические мероприятия, позволяющие конкретизировать клиническую форму ОКС;
- обеспечить постельный режим и мониторирование ЭКГ;
- больным с признаками артериальной гипоксемии (цианоз, низкое насыщение артериальной крови кислородом) дать кислород через носовые катетеры;
- начать или продолжить двойную антитромботическую терапию (аспирин + блокатор $P2Y_{12}$-рецепторов), введение гепарина или фондапаринукса;
- при наличии стойкого подъема сегмента ST и отсутствии противопоказаний для реваскуляризации провести ТЛТ или обеспечить выполнение коронарографии и ЧКВ;
- при отсутствии стойкого подъема сегмента ST провести стратификацию риска, после чего пациентам с высоким и очень высоким риском ИМ и смерти обеспечить выполнение коронарографии и ЧКВ;
- при отсутствии противопоказаний начать или продолжить лечение органическими нитратами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, статинами.

После стабилизации состояния и перевода больного из блока интенсивной терапии в кардиологическое (терапевтическое) отделение, рекомендуется:

• завершить гепаринотерапию, продолжить применение антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и статинов, при необходимости - симптоматическую терапию;

• выполнить мероприятия по физической и психологической реабилитации;

• пациентам с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, у которых по причине невысокого риска развития ИМ и смерти не выполнялось ЧКВ, а также пациентам, у которых ЧКВ не выполнялось по причине недоступности этого метода лечения, провести стресс-тест с физической или фармакологической нагрузкой (стресс-тест, проводимый с целью определения прогноза, прекращают при достижении мощности нагрузки 75 Вт или ЧСС 120 в мин, или при появлении признаков ишемии миокарда);

• при отрицательном результате стресс-теста (отсутствие признаков ишемии миокарда) - продолжить медикаментозное лечение, при положительном результате стресс-теста (наличие признаков ишемии миокарда) - обеспечить проведение коронарографии и реваскуляризации миокарда.

В дальнейшем необходимо обеспечить контроль факторов риска (достижение целевых уровней АД, нормализация массы тела, прекращение курения и т.д.) Медикаментозное лечение больных, перенесших ОКС, при отсутствии противопоказаний должно включать, как минимум, 4 класса лекарственных препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз.

Реабилитация больных, перенесших ОКС

Реабилитация представляет собой комплекс координированно проводимых мероприятий медицинского, физического, психологического, педагогического, социального характера, направленных на наиболее полное восстановление здоровья, психологического статуса и трудоспособности лиц, утративших эти способности в результате заболевания. Реабилитация больных с НС, в лечении которых не применялось ЧКВ, осуществляется главным образом во время стационарного лечения и включает постепенное расширение дви-

гательной активности, а также разъяснение пациенту сущности его заболевания, обоснование необходимости медикаментозных и немедикаментозных мероприятий по вторичной профилактике ИБС. Реабилитация больных ИМ и пациентов с ОКС, перенесших процедуру (операцию) реваскуляризации миокарда, проводится в течение более продолжительного времени и включает, помимо стационарного, санаторный и поликлинический этапы. Эффективность реабилитационных мероприятий определяется полнотой выполнения задач всех видов реабилитации и степенью соблюдения преемственности между ее этапами.

Физическая реабилитация

Выбор темпа физической активизации больного ИМ представляет собой одну из важнейших задач стационарного этапа реабилитации. С одной стороны, ограничение физической активности создает благоприятные условия для течения процесса репарации и восстановления функции ишемизированного миокарда. С другой стороны, соблюдение постельного режима в течение продолжительного времени увеличивает риск венозного тромбоза и тромбоэмболических осложнений, застойной пневмонии, пареза желудочно-кишечного тракта, гипотрофии скелетных мышц. Длительная гиподинамия отрицательно влияет на регуляцию сердечно-сосудистой системы и психику больного.

Целесообразность ранней физической активизации больных ИМ подтверждена результатами многочисленных исследований. Вместе с тем, оптимальный темп расширения физической активности должен определяться с учетом индивидуальных особенностей пациента. По предложению Д.М.Аронова (1982 г.), программа физической реабилитации на этапе стационарного лечения должна составляться на основании оценки принадлежности больного ИМ к одному из 4-х классов тяжести состояния. Определение класса тяжести проводится на 2-3-й день заболевания после купирования болевого синдрома и таких осложнений, как кардиогенный шок, отек легких, тяжелые аритмии. При определении класса тяжести учитываются глубина и обширность поражения миокарда, наличие осложнений, разделенных на 3 группы тяжести, выраженность коронарной недостаточности.

К осложнениям первой группы относятся:

- редкая экстрасистолия (не более одной за минуту) или частая экстрасистолия, прошедшая как эпизод;
- атриовентрикулярная блокада I степени, предшествующая развитию данного ИМ, или при нижнем ИМ;
- синусовая брадикардия;
- сердечная недостаточность без застоя в малом и большом кругах кровообращения;
- эпистенокардический перикардит;
- блокада ножек пучка Гиса при отсутствии атриовентрикулярной блокады.

К осложнениям второй группы относятся:

- болевой шок (артериальная гипотензия);
- атриовентрикулярная блокада I-II степени при нижнем ИМ;
- атриовентрикулярная блокада I степени при переднем ИМ или в сочетании с блокадой ножек пучка Гиса;
- пароксизмальные нарушения ритма, за исключением пароксизмальной желудочковой тахикардии;
- миграция водителя ритма;
- частая экстрасистолия (более одной в минуту), политопная, групповая, типа «R на T», длительная (в течение всего периода наблюдения) или часто повторяющиеся эпизоды;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А стадии;
- синдром Дресслера;
- гипертонический криз по истечении острейшего периода заболевания;
- стабильная артериальная гипертензия (систолическое АД более 200 мм рт. ст., диастолическое АД более 100 мм рт. ст.).

К осложнениям третьей группы относятся:

- рецидивирующее или затяжное течение ИМ;
- состояние клинической смерти;
- атриовентрикулярная блокада выше I степени при переднем ИМ или III степени при любой локализации ИМ;
- пароксизмальная желудочковая тахикардия;
- острая аневризма сердца;
- тромбэндокардит или тромбоэмболические осложнения;
- кардиогенный шок;

- отек легких;
- ХСН, резистентная к лечению;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- сочетание двух и более осложнений второй группы.

Больные каждого класса тяжести проходят физическую реабилитацию по соответствующей программе. Перевод больного на каждую последующую ступень активности осуществляется с учетом времени, прошедшего от момента развития ИМ, и критериев расширения двигательного режима, включающих клинические характеристики (динамика симптомов осложнений, частота пульса, уровень АД), электрокардиографические показатели (отсутствие данных, указывающих на расширение зоны некроза, приближение сегмента ST к изоэлектрической линии, формирование отрицательного зубца Т). Рекомендуемые сроки выполнения больным нагрузок бытового характера в зависимости от класса тяжести представлены в табл. (рис. 9). Лечебная гимнастика начинается со 2-3-го дня болезни у всех категорий больных ИМ. Каждой ступени активности соответствует комплекс упражнений, разработанный с учетом физических возможностей больного. Переход к каждому последующему комплексу упражнений осуществляется в зависимости от класса тяжести и индивидуальной переносимости физических нагрузок.

В Российской Федерации, согласно приказу Министра здравоохранения РФ № 44 от 27.01.2006, перевод больных ИМ из стационара в санаторий или под наблюдение врача территориальной поликлиники допускается с 15 дня от начала болезни при нижнем и спустя 18-21 день - при переднем неосложненном ИМ. Таким образом, пациенты с I-II классами тяжести ИМ должны переводиться из стационара на последующий этап реабилитации, достигнув IIIБ-IVA ступени двигательной активности. В последние годы при неосложненном (и даже осложненном) течении ИМ перевод больных в отделения восстановительного лечения городских стационаров и загородные санатории осуществляется на 3-5 дней раньше, что обусловлено внедрением новых методов лечения - в первую очередь, обеспечивающих восстановление коронарного кровотока. В Российских рекомендациях по реабилитации больных ИМ с подъемом сегмента ST 2013 г. подчеркивается, что ранняя выписка из стационара

9 Бытовые нагрузки на этапах реабилитации больных инфарктом миокарда

Вид нагрузки	День заболевания в зависимости от класса тяжести			
	I	II	III	IV
I ступень				
А. Поворот на бок, движение конечностями, пользование подкладным судном с помощью персонала, умывание лежа на боку; пребывание в постели с поднятым головным концом 2-3 раза в день по 10 мин.	1	1	1	1
Б. То же + присаживание с помощью медсестры на постели,свесив ноги, на 5-10 мин 2-3 раза в день; бритье, чистка зубов, умывание; дефекация сидя на прикроватном стульчаке.	2	2	2-3	3
II ступень				
А. То же + более длительное (до 20 мин) сидение на краю кровати, свесив ноги, 2-3 раза в день; принятие пищи сидя; пересаживание на стул и выполнение того же объема нагрузки, сидя на стуле.	3-4	5-6	6-7	7-8
Б. То же + ходьба по палате, принятие пищи, сидя за столом; мытье ног с помощью постороннего лица.	4-5	6-7	7-8	8-9
III ступень				
А. Те же бытовые нагрузки, пребывание сидя без ограничений, выход в коридор, пользование общим туалетом, ходьба по коридору с 50 до 200 м в 2-3 приема.	6-10	8-13	9-15	Инд.
Б. Прогулки по коридору без ограничений, освоение одного пролета, позднее – одного этажа лестницы, полное самообслуживание, душ.	11-15	14-16	16-18	Инд.
IV ступень				
А. То же + прогулка, ходьба в темпе 70-80 шагов в мин на расстояние 500-800 м.	16-20	17-20	19-21	Инд.
Б. То же + ходьба по улице на расстояние 1000-1500 м в темпе 80-100 шагов в мин в 2 приема.	21-26	21-30	22-32	Инд.
В. То же + прогулки по улице на расстояние 2-3 км в оптимальном для больного темпе в 2 приема.	до 30	31-45	33-45	Инд.

допустима только для больных моложе 70 лет с низким риском по шкале GRACE, без тяжелых сопутствующих заболеваний, с нормальной сократительной функцией левого желудочка, без нарушений ритма и проводимости. К сожалению, нередко ранний перевод больных в санаторий обусловлен стремлением сэкономить на их лечении в стационаре. С одной стороны, сокращение длительности стационарного лечения, позволяет уменьшить связанные с ним затраты, но с другой - существенно затрудняет и замедляет проведение физической реабилитации на санаторном этапе в связи с тем, что неготовность многих больных к выполнению физических нагрузок требует увеличения периода адаптации. Поскольку длительность пребывания в санатории больных ИМ в настоящее время ограничена 21 днем, к окончанию этого срока в некоторых случаях, даже у пациентов с хорошим реабилитационным потенциалом, но преждевременно переведенных из стационара, не удается завершить полноценную программу реабилитации, что ведет к увеличению сроков временной нетрудоспособности.

Программа физической реабилитации больных, перенесших ИМ, на санаторном этапе, основывается на их стратификации по степени риска. Ключевыми элементами риск-стратификации являются:

- клиническое обследование;
- пробы с физической нагрузкой;
- оценка функции левого желудочка;
- оценка выраженности и распространенности коронарного атеросклероза;
- наличие и характер сопутствующей патологии.

При составлении индивидуальной программы физической реабилитации учитывается достигнутая к началу санаторного этапа ступень физической активности. У пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, дополнительно учитываются последствия оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

После периода адаптации переходят к постепенному повышению ступеней двигательной активности и нарастающим по интенсивности физическим тренировкам под контролем их переносимости, который осуществляется методистами лечебной физкультуры и кардиологом-реабилитологом. В условиях санатория в комплекс лечебной гимнастики

включается тренировочная ходьба, а при хорошей переносимости физических нагрузок - дозированный бег, тренировки на велоэргометре, плавание и спортивные игры.

Программы физической реабилитации больных, перенесших ИМ, на поликлиническом этапе различаются в зависимости от функционального класса ИБС. Принадлежность больного к одному из 4-х функциональных классов определяется на основании результатов спировелоэргометрии. Данный метод позволяет оценить степень увеличения потребления кислорода организмом в условиях возрастающей нагрузки. Уровень потребления кислорода - важнейший показатель жизнеобеспечения, отражающий состояние основных физиологических систем: сердечно-сосудистой, внешнего и тканевого дыхания, крови, кроветворной, эндокринной и др. Если определение максимального потребления кислорода недоступно, при оценке функционального класса ИБС может использоваться показатель «двойного произведения» или индекс «пульс-давление» (ЧСС х АД систолическое х 10^2), который в пределах субмаксимальных нагрузок тесно коррелирует с потреблением кислорода миокардом и величиной механической работы сердца.

К I функциональному классу относятся больные, способные увеличить потребление кислорода при возрастающей физической нагрузке в 7 раз и более. Мощность пороговой нагрузки составляет более 750 кгм/мин, значение индекса «пульс-давление» превышает 278. Приступы стенокардии у больных данного класса развиваются только при длительной нагрузке большой интенсивности, явления сердечной недостаточности отсутствуют. Ко II функциональному классу относятся больные, у которых потребление кислорода при нагрузке возрастает в 4-6 раз по сравнению с состоянием покоя, мощность пороговой нагрузки превышает 450 кгм/мин, индекс «пульс-давление» варьирует в пределах 218-277. Больные данного класса хорошо переносят физические нагрузки, свойственные повседневной жизни. Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе в гору, подъеме по лестнице, во время эмоционального стресса. ХСН отсутствует или соответствует I стадии. У больных, относящихся к III функциональному классу, потребление кислорода при нагрузке возрастает в 2-3 раза, мощность пороговой нагрузки не превышает

300 кгм/мин, индекс «пульс-давление» варьирует в пределах 151-217. Приступы стенокардии возникают при ходьбе в обычном темпе, подъеме по лестнице на один этаж и изредка в покое. Выраженность клинических признаков ХСН соответствует I-IIA стадии. Больные IV функционального класса способны выполнить лишь незначительную физическую нагрузку. При этом потребление кислорода возрастает не более чем в 2 раза, мощность пороговой нагрузки не превышает 150 кгм/мин, индекс «пульс-давление» составляет менее 150. Для больных данного класса характерна стенокардия малых напряжений и покоя, ХСН IIБ-III стадии.

В связи с тем, что между потреблением кислорода организмом и затратами энергии в покое и при физической нагрузке существует прямая связь, для больных каждого функционального класса могут быть установлены пределы энерготрат при выполнении различных видов работы.

Больным I функционального класса разрешается полное самообслуживание, выполнение основных видов бытовой работы, поднятие тяжестей до 15 кг, участие в несостязательных спортивных играх (волейбол, настольный теннис, бадминтон), плавание и ходьба на лыжах при наличии предшествующего опыта. Больные II функционального класса также способны полностью себя обслуживать, выполнять различные мелкие работы по дому и на приусадебном участке, но подъем тяжестей свыше 8 кг и обработка почвы лопатой исключаются. Допустимо кратковременное участие в несостязательных спортивных играх, плавание, дозированная ходьба на лыжах. Больным III функционального класса разрешаются полное самообслуживание, легкие работы по дому и на садовом участке, поднятие тяжестей не более 4 кг. Спортивные игры, плавание, ходьба на лыжах противопоказаны. Больные IV функционального класса не в состоянии полностью себя обслужить. Многие виды бытовых нагрузок и работа на садовом участке, а также бег и спортивные игры - противопоказаны.

Рекомендуемая скорость ходьбы составляет: для больных I функционального класса - до 5-6 км/ч (110-120 шагов в мин с короткими периодами до 130 шагов в мин), для больных II функционального класса - до 4 км/ч (110 шагов в мин с короткими периодами до 120-130 шагов в мин), для больных III функционального класса - до 2,5-3 км/ч (80-90

шагов в мин), для больных IV функционального класса - до 2 км/ч (60-70 шагов в мин).

Комплекс упражнений лечебной гимнастики на поликлиническом этапе реабилитации также определяется функциональным классом больного. У больных I функционального класса лечебная гимнастика проводится в тренирующем режиме, у больных II и III функционального класса - в щадяще-тренирующем режиме, у больных IV функционального класса - в щадящем режиме. Физические тренировки включают дозированную ходьбу и бег, плавание, упражнения на тренажерах.

Индивидуализация физической активности в зависимости от функционального класса ИБС применима и к реабилитации больных, перенесших период НС, особенно в тех случаях, когда по каким-либо причинам невозможно проведение механической реваскуляризации миокарда.

Психологическая реабилитация

Развитие ОКС всегда сопровождается выраженным в большей или меньшей степени эмоциональным стрессом. Сам факт заболевания, обстоятельства экстренной госпитализации, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии, осознание необходимости активного, в том числе, возможно, и хирургического лечения, изменения образа жизни и профессиональных планов, опасения за собственное будущее и благополучие близких людей становятся причинами неадекватных личностных реакций на болезнь. Профилактика их возникновения и прогрессирования - важная задача, которая должна решаться медицинскими работниками на всех этапах реабилитации.

Поведение врача и объем информации, сообщаемой больному, должны определяться личностными особенностями пациента, уровнем его интеллекта и медицинской грамотностью. Вместе с тем, каким бы ни был установленный диагноз прогноз больного, с первых дней лечения необходимо стремиться к формированию у пациента уверенности в благополучном исходе заболевания, оптимистического отношения к будущему. Большое значение имеют беседы врача с родственниками больного, которые должны располагать полной информацией о его состоянии и прогнозе. Вместе с тем врач дол-

жен предусматривать возможность передачи этих сведений пациенту. При общении с родственниками следует учитывать особенности семейных отношений и четко инструктировать близких пациента о том, как им следует вести себя при контакте с больным. Перед выпиской больного из стационара необходимо дать его родственникам конкретные рекомендации по формированию дальнейших отношений с пациентом, учитывая его состояние, особенности течения и прогноз заболевания.

Следует обратить особое внимание на соблюдение принципов деонтологии при общении с сослуживцами больного. Сведения о заболевании и прогнозе трудоспособности могут сообщаться сослуживцам больного, если это необходимо для корректировки производственных планов и создания благоприятных условий возвращения больного к трудовой деятельности, но лишь при условии, что данная информация не повредит его служебному положению. При адекватной психологической реакции на болезнь перспективы возобновления профессиональной деятельности лучше разъяснить непосредственно пациенту и предоставить ему возможность самому определять объем информации, передаваемой по месту работы.

На санаторном этапе психологическая реабилитация больного ИМ должна быть направления на преодоление страха перед увеличением физической активности, гимнастическими упражнениями и тренировками. С другой стороны, некоторые пациенты с неосложненным течением ИМ, испытывающие искушение «проверить себя», нуждаются в обратном изменении отношения к своим физическим возможностям. При выписке из санатория необходимо дать каждому пациенту рекомендации по допустимому уровню физических нагрузок в соответствии с функциональным классом ИБС.

Важнешей здачей врача, осуществляющего наблюдение за больным, перенесшим ОКС, на поликлиническом этапе реабилитации является создание доверительных отношений с больным, позволяющих ему обсудить различные аспекты своей настоящей и будущей жизни. Особого внимания требуют больные с психопатическими чертами характера, у которых в постинфарктном периоде наиболее часто развиваются неврозы. Хороший результат на поликлиническом

этапе реабилитации больных, перенесших ИМ, эпизод НС, а также эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, достигается при их коллективном общении в «коронарных клубах» с участием врачей и психологов.

Трудоспособность больных, перенесших ОКС

При соблюдении современных принципов реабилитации в специализированных отделениях стационаров, санаториев и поликлиник к труду возвращается около 85% больных, перенесших ИМ и около 100% больных, перенесших эпизод НС. Экспертиза трудоспособности данной категории больных проводится с учетом многих факторов медицинского, профессионального и социального характера, но в ее основе лежит сопоставление функционального состояния сердца с особенностями трудового процесса. Главными критериями оценки состояния больного после периода обострения ИБС являются функциональный класс ИБС и выраженность расстройств, обусловленных морфологическими изменениями миокарда (ХСН, тяжелые нарушения ритма и проводимости, аневризма сердца). При характеристике труда учитываются физическая и нервно-психическая нагрузка, рабочая поза, монотонность трудовой деятельности, напряжение зрения и слуха.

Больные, относящиеся к I функциональному классу, трудоспособны в полном объеме, за исключением любого труда в ночную смену и тяжелого физического труда. Больные II функционального класса трудоспособны в полном объеме при профессии, не связанной с тяжелым и средней тяжести физическим трудом, большим психическим напряжением. Больные III функционального класса, профессия которых связана с физической нагрузкой, преимущественно нетрудоспособны. Если профессия не связана с физической нагрузкой, трудоспособность ограничена. Больные IV функционального класса полностью нетрудоспособны.

Освидетельствованию (проведению врачебно-трудовой экспертизы) подлежат 3 категории больных, перенесших ИМ. К первой категории относятся пациенты, имеющие предикторы повышенного риска смерти в первые годы после развития ИМ. Ко второй категории относятся больные, нуждающиеся в трудоустройстве, т.е. пациенты, которым противо-

показано возвращение к труду, которым они занимались до заболевания. Третью категорию составляют больные, нуждающиеся в продлении лечения свыше 4-х месяцев при благоприятном прогнозе и наличии реальной перспективы возвращения к трудовой деятельности.

Инвалидность III группы устанавливают в случаях, когда требуются значительные изменения условий трудовой деятельности по профессии больного или при необходимости изменения профессии. Инвалидность II группы устанавливается при полной постоянной или длительной нетрудоспособности вследствие выраженных функциональных нарушений у больных, способных к самообслуживанию и не нуждающихся в посторонней помощи. Основанием для установления инвалидности I группы является наличие тяжелых функциональных расстройств, которые не только делают больного полностью нетрудоспособным, но и обусловливают необходимость постоянной посторонней помощи и ухода.

Н.Б.Перепеч

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ - ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - довольно часто встречающееся неотложное состояние, которое сопровождается острой правожелудочковой недостаточностью. Клиническая картина ТЭЛА неспецифична, что обусловливает сложность ее диагностики. Вместе с тем ранняя диагностика ТЭЛА имеет принципиальное значение, т.к. своевременно начатая терапия является высокоэффективной в плане восстановления кровотока через тромбированный сосуд, предотвращения рецидивов тромбообразования и спасения жизни пациента.

В США ежегодно регистрируется около 600 000 случаев ТЭЛА. В европейских странах, по данным различных источников, распространенность ТЭЛА варьирует от 0,5 до 2,0 случаев на тысячу населения в год. Риск ТЭЛА значительно возрастает у лиц, находящихся на стационарном лечении. Например, в США среди госпитализированных больных частота ТЭЛА достигает 0,4%. Распространенность ТЭЛА у умерших в стационарах больных, по данным аутопсии, составляет 12-15%. Каждый десятый больной погибает в течение 1 часа после появления симптомов ТЭЛА, и в большинстве летальных случаев диагноз остается клинически нераспознанным. В целом, смертность при ТЭЛА достигает 30%. Однако при своевременной диагностике и адекватном лечении смертность может быть уменьшена до 2-8%.

Факторы риска ТЭЛА

Как правило, ТЭЛА является последствием тромбоза глубоких вен (ТГВ). В сущности, эти состояния представляют собой клинические варианты синдрома венозной тромбоэмболии. У 70% больных с ТЭЛА при тщательной диагностике обнаруживается ТГВ нижних конечностей. Риск смерти у пациентов с ТЭЛА выше, чем у больных с ТГВ. Риск рецидива ТЭЛА в 3 раза выше, чем риск развития первичной ТЭЛА у больных с ТГВ. Обычно ТЭЛА возникает через 3-7 дней после ТГВ. По статистическим данным, у каждого четвертого жителя планеты в тот или иной период жизни возникает венозный тромбоз и/или легочная эмболия.

Факторы риска венозной тромбоэмболии разделяются на две группы: связанные с пациентом и внешние. Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, как правило, являются постоянными, а внешние предрасполагающие факторы - временными. В зависимости от вероятности развития ТЭЛА при наличии того или иного предрасполагающего фактора, их делят на три группы: высокого, умеренного и низкого риска.

К внешним предрасполагающим факторам относятся следующие.

Факторы высокого риска:

- перелом бедра или тазобедренного сустава,
- эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов,
- обширная хирургическая операция или травма,
- повреждение спинного мозга.

Факторы умеренного риска:

- артроскопическая операция на коленном суставе,
- установка центрального венозного катетера.

Факторы низкого риска:

- постельный режим более 3-х суток,
- ограничение движения в положении сидя (например, при длительных авиаперелетах или поездках на автомобиле),
- лапароскопические хирургические вмешательства.

Большинство предрасполагающих факторов, связанных с пациентом, относятся к категории умеренного риска. В их число входят:

- хроническая сердечная недостаточность,
- хроническая дыхательная недостаточность,
- злокачественные новообразования,
- химиотерапия,
- гормонзаместительная терапия,
- прием оральных контрацептивов,
- венозная тромбоэмболия в анамнезе,
- сепсис,
- врожденная или приобретенная тромбофилия.

К связанным с пациентом факторам низкого риска относятся:

- пожилой возраст,
- ожирение,
- беременность и послеродовое состояние,
- варикозное расширение вен.

Перечисленные предрасполагающие факторы ассоциированы с непосредственными причинами образования венозного тромба: гиперкоагуляцией, замедлением тока крови, повреждением внутренней поверхности сосудистой стенки.

Этиопатогенез ТЭЛА

В большинстве случаев начальным этапом тромбогенеза становится повреждение эндотелия. В нормальных условиях клетки эндотелия продуцируют простациклин и оксид азота - вещества, обладающие вазодилатирующим и антиагрегантным действием, а также тканевой активатор плазминогена, который инициирует фибринолиз и тем самым препятствует образованию тромба. Поврежденнный эндотелий не только утрачивает защитные свойства, но и начинает синтезировать соединения, обладающие прокоагулянтной активностью - в частности, фактор Виллебранда. При деэндотелизации участка сосудистой стенки возникает контакт протекающей по сосуду крови с субэндотелиальным слоем, что стимулирует процесс адгезии, активации тромбоцитов и запускает коагуляционный каскад, в результате которого происходит образование тромбина, трансформация фибриногена в фибрин и формирование красного тромба.

От места образования (обычно, из вен нижних конечностей и малого таза) тромб переносится кровью в правый желудочек, где нередко происходит его фрагментация. Затем с током крови фрагменты тромба попадают в малый круг кровообращения, вследствие чего развивается окклюзия нескольких разветвлений легочной артерии, обычно малого и среднего калибра. Реже наблюдается тромбоэмболия главных ветвей или ствола легочной артерии, что становится причиной внезапной смерти больного.

Патофизиологические механизмы формирования дыхательной и сердечной недостаточности при ТЭЛА представлены на рис. 1.

Обструкция артериальных сосудов малого круга кровообращения приводит к генерализованному спазму легочных артериол, в результате чего развивается легочная гипертензия, которая при массивной тромбоэмболии у ряда больных становится причиной острой правожелудочковой недостаточности. Чрезмерная нагрузка на правый желудочек и значительное уменьшение емкости легочного артериаль-

1

Патофизиологические механизмы дыхательной и сердечной недостаточности при ТЭЛА
ТЭЛА
Окклюзия ветвей ЛА
Спазм легочных артериол
Бронхоспазм
Легочная артериальная гипертензия
Снижение притока крови в малый круг кровообращения
Перегрузка и повреждение ПЖ
Артерио-венозное шунтирование крови в легких
Вентиляционно-перфузионный дисбаланс
Острая правожелудочковая недостаточность
Уменьшение притока крови к ЛЖ
Инфаркт легкого
Синдром малого сердечного выброса
Артериальная гипоксемия
Повышение ЦВД, застой в венах большого круга кровообращения
Нарушение периферического кровообращения
Дыхательная недостаточность
Шок

ного русла приводят к ограничению венозного возврата в левую половину сердца. Дилатация правого желудочка сопровождается выпячиванием межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка и уменьшением его полости, а также сжатием правой коронарной артерии с развитием ишемии (а в некоторых случаях и инфаркта) миокарда в бассейне ее кровоснабжения. Эти нарушения могут привести к значительному уменьшению ударного объема левого желудочка, формированию синдрома малого сердечного выброса и ухудшению кровоснабжения жизненно важных органов с развернутой клинической симптоматикой кардиогенного шока и быстрому прогрессированию правожелудочковой недостаточности.

Механизмы формирования дыхательной недостаточности и артериальной гипоксемии при ТЭЛА не ограничиваются ухудшением или полным прекращением кровотока в хорошо вентилируемых альвеолах. Важную роль в нарушении газообмена в легких у пациентов с ТЭЛА играет ухудшение вентиляции альвеол с сохраненной перфузией. Причинами этого являются бронхоспазм, который развивается вследствие воздействия на гладкую мускулатуру бронхов биологически активных соединений, секретируемых активированными тромбоцитами (серотонин, тромбоксан A_2) и развитие ателектазов вследствие нарушения выработки сурфактанта. Одним из компонентов вентиляционно-перфузионного дисбаланса при ТЭЛА является открытие артериально-венозных анастомозов и внутрилегочное шунтирование крови, развивающееся вследствие повышения давления в системе легочной артерии проксимальнее места окклюзии. Наконец, у части больных ишемия участка легочной ткани завершается формированием инфаркта легкого, что становится дополнительной причиной ухудшения вентиляционно-перфузионного соотношения.

Общие принципы диагностики ТЭЛА

Предположительный диагноз ТЭЛА устанавливается на основании анализа жалоб больного и симптомов, специфичность которых в целом является довольно низкой. Например, одышка, боль в груди и кашель - симптомы, которые отмечаются у многих больных с подтвержденной ТЭЛА, с такой же частотой встречаются в случаях неподтвержденного диагноза ТЭЛА (рис. 2).

Внезапно возникшая, изолированная, быстро прогрессирующая одышка возникает при эмболии проксимальных участков легочной артерии. Нередко одышка сопровождается болью за грудиной, которая может быть обусловлена ишемией миокарда правого желудочка. Боль в грудной клетке плеврального характера также является частым клиническим признаком ТЭЛА. Причиной этого симптома является раздражение плевры, обусловленное эмболией дистальных участков легочной артерии и инфарктом легкого. Особенностью плевральной боли является усиление при глубоком дыхании и кашле. В случаях, когда некроз легочной ткани сопровождается альвеолярным кровотечением, может появиться кровохарканье. Одышка при ТЭЛА обычно сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений до 100 в мин и более, снижением артериального давления. Редким, но важным симптомом ТЭЛА является обморок, возникновение которого свидетельствует о несостоятельности гемодинамики. В наиболее тяжелых случаях проявлениями расстройства гемодинамики становятся артериальная гипотензия и шок.

2

Частота симптомов и объективных признаков у пациентов с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом ТЭЛА

Симптомы	Подтвержденная ТЭЛА (n = 1880)	Неподтвержденная ТЭЛА (n = 528)
Одышка	50%	51%
Боль в груди (плевритоподобная)	39%	28%
Кашель	23%	23%
Загрудинная боль	15%	17%
Лихорадка	10%	10%
Кровохарканье	8%	4%
Обморок	6%	6%
Боль в ноге	6%	5%
Признаки ТГВ (периферический отек нижней конечности)	24%	18%

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

К электрокардиографическим признакам ТЭЛА относятся классический признак McGinn-Wihte S_I-Q_{III}-T_{III}, инверсия зубца Т в отведениях V_1-V_4, смещение сегмента ST (кверху от изолинии в отведениях III, aVF, V_{1-2} и книзу от изолинии в отведениях I, II, aVL, V_{5-6}), увеличение амплитуды зубца Р в отведениях II и III (P pulmonale), смещение переходной зоны влево, к отведениям V_5-V_6, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, остро возникшие наджелудочковые аритмии (рис. 3). Оценивая эти и другие электрокардиографические признаки, необходимо иметь в виду, что они отражают перегрузку правых камер сердца любого генеза. В такой же степени неспецифичны для ТЭЛА и «классические» рентгенографические признаки: выбухание конуса и дуги легочной артерии, ослабление сосудистого рисунка участка легочной ткани в зоне пораженного сосуда, затенение в форме треугольника, направленного основанием к плевре (рис. 4). Однако рутинные исследования, безусловно, вносят свой вклад в диагностику ТЭЛА, т.к. выявление соответствующих изменений ЭКГ и рентгенологической картины легких повышает обоснованность диагноза.

В соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА, алгоритм диагностики и тактика лечения больных должны базироваться на результатах оценки клинической вероятности ТЭЛА и риска развития неблагоприятного клинического исхода.

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Клиническая вероятность ТЭЛА оценивается по модифицированной Женевской шкале и шкале Wells. Оценив выявленные у пациента предрасполагающие факторы и симптомы в баллах, можно рассчитать клиническую вероятность ТЭЛА. Для оценки клинической вероятности ТЭЛА может использоваться трехуровневая схема (риск высокий, средний и низкий) или двухуровневая схема (ТЭЛА вероятна или маловероятна). В последней редакции европейских рекомендаций 2014 г. предлагается упрощенная версия балльной оценки клинической вероятности ТЭЛА (рис. 5, 6).

5

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по модифицированной Женевской шкале

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	3	1
ЧСС: 75-94 в мин ≥ 95 в мин	 3 5	 1 2
Хирургическое вмешательство или перелом в течение последнего месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Рак в активной стадии	2	1
Односторонняя боль в нижней конечности	3	1
Боль при пальпации и односторонний отек нижней конечности	4	1
Возраст ≥ 65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
По 3-х уровневой шкале:		
Низкая	0-3	0-1
Средняя	4-10	2-4
Высокая	≥ 11	≥ 5
По 2-х уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

6

Оценка клинической вероятности ТЭЛА по шкале Wells

Фактор	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в мин	1,5	1
Хирургическое вмешательство или иммобилизация в течение последнего месяца	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Рак в активной стадии	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
Клиническая вероятность		
По 3-х уровневой шкале:		
Низкая	0-1	-
Средняя	2-6	-
Высокая	≥ 7	-
По 2-х уровневой шкале:		
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1
ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

Д-димер плазмы крови - это продукт деградации фибрина. В острой фазе тромбообразования уровень Д-димера в плазме крови повышается, что обусловлено одновременной активацией коагуляции и спонтанного фибринолиза. Таким образом, нормальный уровень Д-димера обладает высокой отрицательной диагностической ценностью, т.е. свидетельствует о малой вероятности диагноза ТЭЛА или ТГВ. Специфичность Д-димера как диагностического критерия ТЭЛА неуклонно понижается с возрастом. Уровень Д-димера в плазме крови повышается при воспалении, инфекционных и онкологических заболеваниях, расслоении аорты, некрозе тканей, беременности. Отрицательный результат высокочувствительного определения Д-димера позволяет уверенно исключить ТЭЛА у больных с низкой и средней вероятностью ТЭЛА, а тест со средней чувствительностью - только у больных с низкой вероятностью. Определение уровня Д-димера в плазме крови у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА нецелесообразно, т.к. отсутствие его повышения не исключает ТЭЛА даже при применении высокочувствительного теста.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких - общепринятый метод диагностики ТЭЛА. Метод позволяет провести оценку вентиляции и перфузии легких на тканевом уровне, т.е. выяснить вентиляционно-перфузионное соответствие. Для ТЭЛА в пораженных сегментах легких характерно сочетание гипоперфузии с нормальной вентиляцией.

До недавнего времени «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА считалась ангиография легких. Обнаружение дефекта наполнения или полной обструкции («ампутации») сосуда позволяет диагностировать ТЭЛА с очень высокой вероятностью. При ангиографии легких могут быть выявлены и менее специфичные признаки ТЭЛА: расширение легочных артерий крупного и среднего калибра, уменьшение количества контрастированных периферических артерий, деформация легочного рисунка и др. Однако данный метод является инвазивным, его применение связано с определенным риском осложнений.

В настоящее время для визуализации сосудов легких рекомендуется применять более безопасный метод - компьютерную томографию (КТ). Однодетекторная спиральная КТ как метод диагностики ТЭЛА обладает довольно высокой чувствительностью и специфичностью. Однако отрицательный результат этого исследования не является основанием для уверенного исключения диагноза ТЭЛА. Предпочтительным методом

диагностики ТЭЛА является многодетекторная спиральная КТ. Чувствительность этого метода составляет 83%, специфичность - 96%. КТ-ангиография является более информативным и более безопасным методом исследования по сравнению с ангиопульмонографией. Отрицательный результат многодетекторной спиральной КТ является основанием для исключения диагноза ТЭЛА.

На рис. 7 представлены результаты сцинтиграфии легких, ангиопульмонографии и КТ-ангиографии легких у пациентов с ТЭЛА.

Диагностика перегрузки правого желудочка может быть выполнена с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). К эхокардиографическим признакам перегрузки правого желудочка относятся:

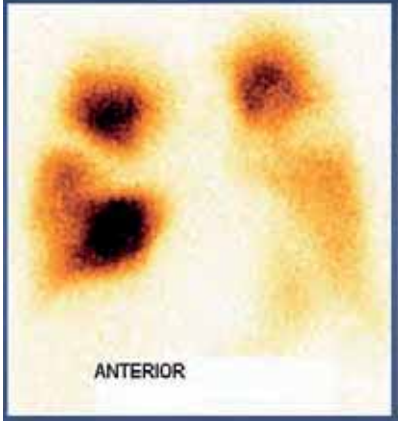
- тромб в правых отделах сердца,
- размер правого желудочка ПЖ в систолу (парастернальный доступ) >30 мм или соотношение размеров правый желудочек/левый желудочек >1,
- уплощение межжелудочковой перегородки в систолу,
- время ускорения <90 мс или градиент давления трикуспидальной регургитации >30 мм рт.ст. при отсутствии гипертрофии правого желудочка.

Перечисленные признаки не являются специфичными для ТЭЛА, но при их наличии вероятность этого диагноза возрастает. Кроме того, выявление признаков перегрузки правого желудочка помогает в стратификации риска. Более высокой прогностической значимостью обладают критерий нарушения выброса из правого желудочка (признак 60 / 60) и критерий снижения сократимости свободной стенки правого желудочка по сравнению с его верхушкой (признак McConnel). У пациентов с шоком или выраженной артериальной гипотензией отсутствие признаков перегрузки или дисфункции правого желудочка исключает ТЭЛА как причину нарушения гемодинамики.

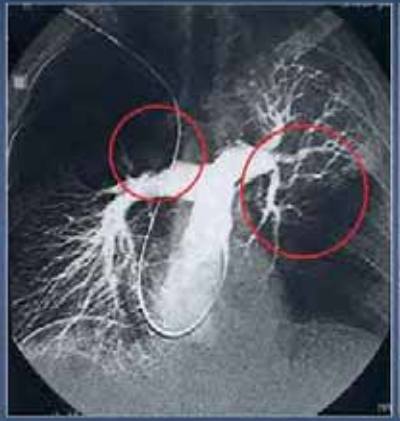
В 90% случаев ТЭЛА развивается у пациентов с ТГВ нижних конечностей. Для его диагностики применяется ультразвуковое исследование вен нижних конечностей с компрессионной пробой (КУЗИ). В случаях проксимального ТГВ нижних конечностей чувствительность и специфичность этого метода превышают 90%. В то же время КУЗИ выявляет ТГВ только у 30-50% больных с ТЭЛА. Единственным валидным критерием КУЗИ для ТГВ является неполная сжимаемость вены, указывающая на наличие тромба. Показатели, характеризующие кровоток, не считаются надежными диагностическими критериями тромбоза. В настоящее

7

Инструментальная диагностика ТЭЛА



Сцинтиграфия легких



Ангиопульмонография

КТ-ангиография легких

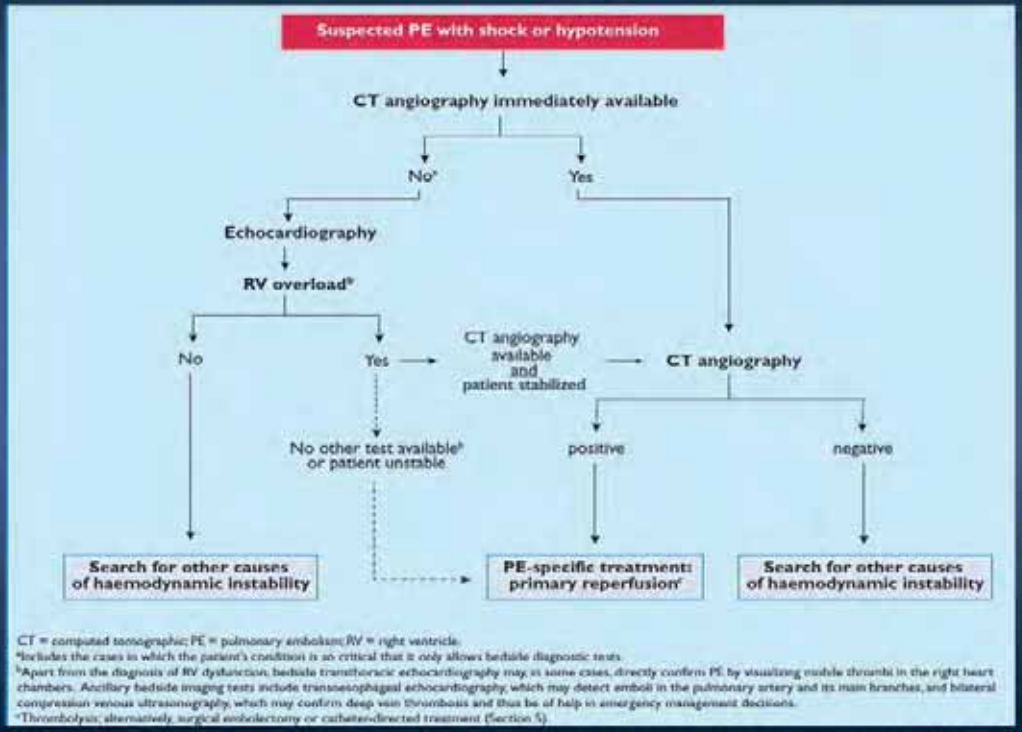
время КУЗИ применяется как вспомогательный метод диагностики ТГВ. Основным методом диагностики этого состояния является компьютерная томография вен нижних конечностей.

Стратегии диагностики в случаях подозрения на ТЭЛА с высоким риском и ТЭЛА с невысоким риском различаются. Главными клиническими критериями высокого риска являются шок и гипотензия. При наличии этих признаков у пациента с подозрением на ТЭЛА необходимо срочно выполнить КТ и в случае положительного результата провести неотложное лечение - тромболизис или эмболэктомию. Если диагноз ТЭЛА не подтверждается, следует искать иную причину гемодинамических расстройств (кардиогенный шок, острая дисфункция клапанов сердца, разрыв миокарда с тампонадой полости перикарда, расслоение аорты). В случаях, когда срочное выполнение КТ невозможно и состояние пациента нестабильно, определение лечебной тактики основывается на результатах ЭхоКГ. Если после выполнения ЭхоКГ появилась возможность проведения КТ и состояние пациента на фоне симптоматической терапии стабилизировалось, рекомендуется с помощью КТ установить точный диагноз, т.к. эхокардиографические признаки перегрузки правого желудочка недостаточно специфичны для ТЭЛА и могут служить основанием для принятия решения о соответствующем лечении только при отсутствии возможности выполнения КТ и нестабильном, несмотря на лечение, состоянии больного (рис. 8).

Пациентов с подозрением на ТЭЛА без выраженных расстройств гемодинамики следует разделять на больных с высокой клинической вероятностью и невыской клинической вероятностью (средней или низкой) ТЭЛА. У больных с высокой клинической вероятностью главным фактором, определяющим лечебную тактику, является результат многодетекторной спиральной КТ, которую рекомендуется выполнить сразу после установки предположительного диагноза ТЭЛА, без определения Д-димера. При невысокой клинической вероятности первым шагом диагностики является тест на Д-димер, который позволяет исключить ТЭЛА почти в 30% случаев. Если этот тест дал положительный результат, для подтверждения диагноза ТЭЛА следует выполнить многодетекторную спиральную КТ. Основанием для проведения тромболизиса или эмболэктомии у пациентов с невысокой клинической вероятностью ТЭЛА является подтверждение этого диагноза результатами КТ (рис. 9).

8

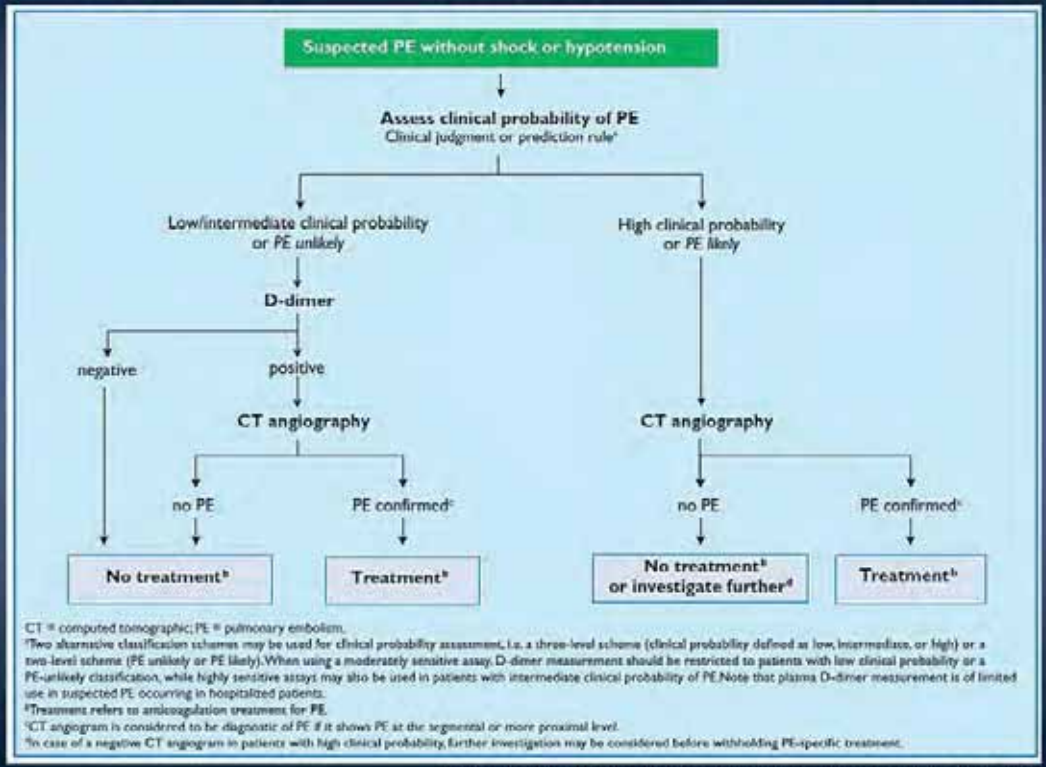
Алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов с высоким риском (шок, гипотензия)



CT = computed tomographic; PE = pulmonary embolism; RV = right ventricle.
*Includes the cases in which the patient's condition is so critical that it only allows bedside diagnostic tests.
[b]Apart from the diagnosis of RV dysfunction, bedside transthoracic echocardiography may, in some cases, directly confirm PE by visualizing mobile thrombi in the right heart chambers. Ancillary bedside imaging tests include transoesophageal echocardiography, which may detect emboli in the pulmonary artery and its main branches, and bilateral compression venous ultrasonography, which may confirm deep vein thrombosis and thus be of help in emergency management decisions.
[c]Thrombolysis; alternatively, surgical embolectomy or catheter-directed treatment (Section 5).

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, **2014 г.**

Алгоритм диагностики ТЭЛА у пациентов с невысоким риском (отсутствие шока, гипотензии)



Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

Оценка риска неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА рассматривают не как характеристику анатомического феномена, отражающую распределение внутрилегочных тромбов, а как индивидуальную оценку риска ранней смерти, связанного с ТЭЛА. Под ранней смертью понимается летальный исход, наступивший в течение 30 дней после ТЭЛА.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой ТЭЛА 2014 г. приводятся оригинальная и упрощенная методики расчета индекса тяжести ТЭЛА (рис. 10). По сумме баллов, рассчитанной с помощью оригинальной методики, пациентов с ТЭЛА можно разделить на 5 классов риска смерти по любой причине в течение 30 дней. Если для оценки риска смерти применяется упрощенная методика, то для отнесения пациента к категории очень высокого риска достаточно одного балла.

Для стратификации риска ранней смерти в связи с острой ТЭЛА применяются три группы маркеров: клинические маркеры, маркеры, отражающие дисфункцию правого желудочка, и маркеры повреждения миокарда. К клиническим маркерам относятся выраженные расстройства гемодинамики: шок, артериальная гипотензия. К маркерам поражения правого желудочка относятся признаки, обнаруживаемые с помощью инструментальных методов исследования (ЭхоКГ, КТ). К маркерам повреждения миокарда относят повышение уровня сердечных тропонинов, а также повышение содержания мозгового натрийуретического пептида в крови.

Выделяют высокий, промежуточный (средний) и низкий уровни риска ранней смерти в связи с острой ТЭЛА.

ТЭЛА с высоким риском - это неотложное состояние с угрозой жизни, требующее специфической диагностической и лечебной стратегии. ТЭЛА с промежуточным (средним) риском - состояние, при котором клинические маркеры риска отсутствуют. Выделяют промежуточно-высокий риск (при наличии маркеров поражения правого желудочка и маркеров повреждения миокарда) и промежуточно-низкий риск (при наличии либо маркеров поражения правого желудочка, либо маркеров повреждения миокарда). К категории низкого риска в основном относятся пациенты с подозрением на ТЭЛА без клинических маркеров, признаков дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда (рис. 11).

10

Индекс тяжести ТЭЛА

Признак	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
Возраст	Количество лет	1 (если возраст > 80 лет)
Мужской пол	10	-
Рак	30	1
Хроническая сердечная недостаточность	10	1
Хроническая дыхательная недостаточность	10	
Частота сердечных сокращений > 110 в мин.	20	1
Систолическое АД < 100 мм рт.ст.	30	1
Частота дыханий > 30 в мин	30	-
Температура тела < 36°	20	-
Нарушения психики	60	-
Снижение сатурации оксигемоглобина < 90%	20	1
Оценка риска смерти в течение 30 суток		
	- Класс I: < 65 баллов – очень низкий риск (0-1,6%); - Класс II: 66-85 – низкий риск (1,7-3,5%); - Класс III: 86-105 баллов – высокий риск (3,2-7,1%); - Класс IV: 106-125 баллов – средний риск (3,2-7,1%) - Класс V: > 125 баллов – очень высокий риск (10-24,5%)	0 баллов – риск смерти 1% > 1 балла – риск смерти 10,9%

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

11

Классификация риска ранней смерти пациентов с ТЭЛА

Риск ранней смерти		Маркеры риска			
		Клинические маркеры	Индекс тяжести ТЭЛА: III-IV класс по оригинальной версии или > 1 балла по упрощенной версии	Признаки дисфункции ПЖ	Маркеры повреждения миокарда
Высокий		+	(+)*	+	(+)*
Промежуточный	Промежуточно-высокий	-	+	Имеются оба маркера риска	
	Промежуточно-низкий	-	+	Имеется только один маркер риска	
Низкий		-	-	Оценка необязательна или оба маркера риска отсутствуют	

* - при наличии шока или гипотензии нет необходимости расчета индекса тяжести ТЭЛА и определения маркеров повреждения миокарда для подтверждения высокого риска ранней смерти.

Рекомендации **ESC** *по диагностике и лечению острой ТЭЛА,* **2014** *г.*

Формулировка диагноза ТЭЛА

При формулировке клинического диагноза ТЭЛА предлагается учитывать наличие или отсутствие прямых доказательств тромботической окклюзии легочной артерии. Если субстрат окклюзии верифицирован, в диагнозе констатируется ТЭЛА, указываются дата развития и анатомический уровень окклюзии легочной артерии, вариант течения заболевания, характер сердечной недостаточности (острая или хроническая, степень, функциональный класс) и риск ранней смерти. Если субстрат окклюзии легочной артерии не верифицирован, в диагнозе констатируется ТЭЛА, указываются дата ее развития и клиническая вероятность по Женевской шкале, вариант течения заболевания, характер сердечной недостаточности (острая или хроническая, степень, функциональный класс) и риск ранней смерти.

Примеры диагнозов.

ТЭЛА долевых ветвей правой легочной артерии (дата). Течение острое. Острое легочное сердце декомпенсированное (острая правожелудочковая недостаточность). Риск высокий.

ТЭЛА (дата). Клиническая вероятность средняя. Течение подострое. ХСН IIA, III ф.к. Риск невысокий.

Лечение пациентов с ТЭЛА

ТЭЛА приводит к развитию острой правожелудочковой недостаточности и быстро нарастающей гипоксемии. Правожелудочковая недостаточность усугубляется диастолической дисфункцией левого желудочка, развитием левожелудочковой недостаточности и артериальной гипотензией. У больных ИБС снижение артериального давления (АД), а также сжатие правой коронарной артерии могут привести к ухудшению коронарного кровотока и развитию инфаркта миокарда с последующим усилением сердечной недостаточности и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости.

Для предотвращения и уменьшения выраженности гипоксемии пациенту с ТЭЛА подается кислород через носовые катетеры, а при необходимости проводится вспомогательная вентиляция легких. Выбирая режим вентиляции легких, необходимо иметь в виду, что повышение внутригрудного давления, связанное с механической вентиляцией, осо-

бенно, если применяется режим положительного конечного давления на выдохе, у пациента с массивной ТЭЛА может усугубить правожелудочковую недостаточность в связи с уменьшением венозного возврата к сердцу (преднагрузки) и ухудшением оттока крови из правого желудочка.

При острой ТЭЛА нагрузка объемом может ухудшить функцию правого желудочка в связи с его чрезмерным механическим растяжением. В то же время у пациентов с низким сердечным индексом (СИ) и нормальным АД введение жидкости может привести к увеличению сердечного выброса. С учетом того, что у пациентов с ТЭЛА реакция на инфузионную терапию может быть различной, объем внутривенно вводимой жидкости не должен превышать 500 мл в сут.

Пациентам с низким СИ, умеренно сниженным АД и нормальным парциальным давлением кислорода в артериальной крови показано введение допамина или добутамина с начальной скоростью введения соответственно 1 мкг/кг/мин и 2,5 мкг/кг/мин. Эти препараты способствуют повышению сократимости миокарда и снижению давления в легочной артерии. При сочетании низкого СИ с выраженной артериальной гипотензией возможно внутривенное введение норадреналина со скоростью 2-10 мкг/мин. Для купирования бронхоспазма внутривенно вводится эуфиллин - 240-360 мг на 5% растворе глюкозы. У больных с тромбоэмболией легочного ствола, главных, долевых и сегментарных ветвей легочной артерии с целью профилактики бактериальной пневмонии применяются антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины 2,0-6,0 г/сут, полусинтетические пенициллины 2,0-6,0 г/сут, линкомицин до 1 г/сут, макролиды до 2 г/сут). Антибактериальная терапия проводится с первого дня болезни в течение 7-10 суток. При тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, а также в случаях, когда давность ТЭЛА неизвестна, лечение антибиотиками назначается в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания.

Парентеральная терапия антикоагулянтами считается целесообразной для пациентов с подозрением на ТЭЛА до подтверждения этого диагноза и для пациентов с невысоким риском неблагоприятного исхода.

Лечение нефракционированным гепарином рекомендуется начинать с внутривенного введения 80 ЕД/кг в виде болюса. В последующем проводится внутривенная инфузия гепарина со средней скоростью 18 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ, которое должно поддерживаться на

уровне в 1,5-2,5 раза выше нормы. Затем переходят к подкожному введению гепарина 2-4 раза в день в индивидуально подобранной дозе. Нефракционированный гепарин предпочтителен для пациентов с почечной недостаточностью и высоким риском кровотечения. В остальных случаях целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов. Эноксапарин вводится подкожно в дозе 1мг/кг 2 раза в день. Альтернативой эноксапарину может служить фондапаринукс, доза которого для подкожных инъекций 1 раз в день составляет 5, 7,5 и 10 мг мг/сут для больных с массой тела соответственно менее 50 кг, 50-100 кг и более 100 кг. Лечение парентеральными антикоагулянтами проводится в течение 5-7 дней (рис. 12).

Одновременно с гепаринотерапией или применением фондапаринукса начинается лечение варфарином. Рекомендуемая начальная доза - 10 мг/сут для пациентов моложе 60 лет и 5 мг/сут для пациентов старше 60 лет. Индивидуальная доза для длительного применения определяется по результатам исследования международного нормализованного отношения (МНО), терапевтический уровень которого составляет 2,0-3,0. Рекомендуемая продолжительность применения варфарина после ТЭЛА - не менее 3-х месяцев.

К настоящему времени у пациентов с ТЭЛА выполнены исследования клинической эффективности новых оральных антикоагулянтов - дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана. В целом, результаты выполненных исследований показали, что эти препараты не хуже варфарина предотвращают повторную ТЭЛА при таком же или меньшем риске кровотечений. Важным преимуществом этих препаратов перед варфарином является отсутствие необходимости контроля МНО.

Лечение ТЭЛА как показание к применению на сегодняшний день зарегистрировано для ривароксабана. Препарат может применяться вместо комбинации парентеральных антикоагулянтов и варфарина, начиная с острой фазы заболевания. Рекомендуемые дозы: 15 мг 2 раза в день в течение 3-х недель, затем - по 20 мг 1 раз в день в течение 3-х месяцев и более. Вторым препаратом, который также рекомендован в качестве альтернативы комбинации парентеральных антикоагулянтов и варфарина, является апиксабан. Рекомендуемые дозы: 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем затем - по 5 мг 2 раза в день. Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день (110 мг 2 раза в день у пожилых пациентов) и эдокса-

12

Тактика лечения ТЭЛА: низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс

НФГ предпочтителен для пациентов с почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) и высоким риском кровотечения – внутривенно болюсом 18 ЕД/кг, затем внутривенная инфузия со скоростью 18 ЕД/кг/час под контролем АЧТВ (целевой уровень - 2-2,5 раза выше нормы), затем – подкожно 2-4 раза в день в индивидуально подобранной дозе.

Препарат	Доза	Кратность введения
Эноксапарин	1 мг/кг или 1,5 мг/кг	Каждые 12 час 1 раз в день
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз в день
Дальтепарин	100 МЕ/кг или 200 МЕ/кг	Каждые 12 час 1 раз в день
Надропарин	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 час 1 раз в день
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела < 50 кг) 7,5 мг (при массе тела 50-100 кг) 10 мг (при массе тела > 100 кг)	1 раз в день

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

Тактика лечения ТЭЛА без шока и гипотензии (промежуточный или низкий риск): антикоагулянты

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
PE without shock or hypotension (intermediate-or low-risk)[d]			
Anticoagulation: combination of parenteral treatment with VKA			
Пациентам с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендуется безотлагательно начать парентеральное введение антикоагулянтов до завершения процесса диагностики.	I	C	352
Для парентеральной антикоагуляции в острой фазе ТЭЛА большинству пациентов рекомендованы низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс	I	A	273, 274, 281, 353
Одновременно с парентеральными антикоагулянтами рекомендовано применение антагонистов витамина К в дозе, обеспечивающей достижение МНО 2,0-3,0.	I	B	352, 354
Anticoagulation: new oral anticoagulants			
Альтернативой комбинации парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К является ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 3-х недель, затем – по 20 мг 1 раз в день.	I	B	296
Альтернативой комбинации парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К является апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем – по 5 мг 2 раза в день	I	B	297
Альтернативой антагонистов витамина К является дабигатран (150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день у пациентов > 80 лет или при комбинации с верапамилом) – вслед за применением парентеральных антикоагулянтов в острой фазе	I	B*	293, 294
Альтернативой антагонистов витамина К является эдоксабан – вслед за применением парентеральных антикоагулянтов в острой фазе	I	B	298
Новые оральные антикоагулянты не рекомендованы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин для ривароксабана и дабигатрана и < 25 мл/ мин для апиксабана)	III	A	293, 295–298

Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА, 2014 г.

бан рекомендуются к применению вместо варфарина, т.е. в острой фазе заболевания эти препараты применяются в сочетании с парентеральными антикоагулянтами, а затем - в режиме монотерапии. Новые оральные антикоагулянты не рекомендованы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин для ривароксабана и дабигатрана и < 25 мл/ мин для апиксабана) (рис. 13).

Минимальная продолжительность терапии оральными антикоагулянтами после эпизода ТЭЛА, связанной с временным (обратимым) фактором риска (травма, хирургическое вмешательство, острый тромбофлебит), составляет 3 месяца. Для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА следует рассмотреть возможность более продолжительного применения антикоагулянтов. К состояниям, обусловливающим высокий отдаленный риск рецидива ТЭЛА, относятся: один и более предшествующих эпизодов ТЭЛА, антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия, остаточный тромбоз в проксимальных венах, сохраняющиеся ЭхоКГ-признаки дисфункции правого желудочка. При определении индивидуальной длительности терапии оральным антикоагулянтом, помимо риска рецидива ТЭЛА, оценивается риск кровотечения. Пациентам с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется назначать оральные антикоагулянты на неопределенно долгое время. В ходе лечения должно регулярно оцениваться соотношение риска и пользы антикоагулянтной терапии.

Тромболитическая терапия позволяет устранить тромботическую обструкцию сосуда и быстро улучшить состояние гемодинамики. Данный метод лечения рекомендован пациентам с ТЭЛА промежуточно-высокого риска и больным с признаками гемодинамической декомпенсации. Рутинное применение тромболитической терапии у пациентов без шока и гипотензии не рекомендуется.

Общепринятые режимы тромболитической терапии при ТЭЛА представлены в таблице (рис. 14). Введение нефракционировнного гепарина должно быть остановлено при применении стрептокиназы и урокиназы, но может продолжаться при применении альтеплазы. Низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс в случае проведения тромболизиса следует заменить на нефракционированный гепарин, инфузия которого должна начинаться не менее, чем через 12 часов после последней инъекции низкомолекулярного гепарина и не менее, чем через 24 часа, после последней

инъекции фондапаринукса. Оптимальное время проведения тромболизиса - первые 12 часов после ТЭЛА. Тромболитическая терапия может проводиться в первые 24-48 часов после ТЭЛА. Определенная польза от этого вида лечения может быть получена у пациентов с сохраняющимися симптомами острой сердечной и дыхательной недостаточности и при выполнении тромболизиса через 6-14 суток от возникновения ТЭЛА.

Тромболитическая терапия связана с риском кровотечения, особенно у больных с предрасполагающими факторами.

Абсолютными противопоказаниями к проведению тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА являются:

- перенесенный геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения;
- ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев;
- повреждение или новообразование центральной нервной системы;
- недавние обширные травмы или хирургические операции или травмы головы (в течение предшествующих 3-х недель);

14

Режимы тромболитической терапии при ТЭЛА

Препарат	Схема введения
Стрептокиназа	250 000 МЕ за 30 мин, затем 100 000 МЕ /ч в течение 12-24 ч. Ускоренный режим: 1 500 000 МЕ за 2 ч.
Урокиназа	4400 МЕ/кг за 10 мин, затем 4400 МЕ/кг/ч за 12-24 ч. Ускоренный режим: 3 000 000 МЕ за 2 ч.
Альтеплаза	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг за 15 мин (максимальная доза - 50 мг)

• желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца;
• известное кровотечение.

Относительные противопоказания к проведению тромболитической терапии:

• транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев;
• пероральная антикоагулянтная терапия;
• беременность или состояние после родов (1 неделя);
• пункция несжимаемых кровеносных сосудов;
• рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт.ст.);
• прогрессирующее заболевание печени;
• инфекционный эндокардит;
• пептическая язва в стадии обострения.

При оценке пользы и возможного риска тромболитической терапии следует учитывать индивидуальный риск смерти пациента с ТЭЛА. И этот риск подчас превосходит риск кровотечения вследствие тромболитической терапии. В целом, несмотря на опасность кровотечения, тромболитическая терапия рассматривается как первоочередной метод лечения пациентов с ТЭЛА при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии.

Хирургическая легочная эмболэктомия рекомендуется пациентам с промежуточно-высоким риском при высоком риске кровотечения вследствие тромболитической терапии. Хирургическое удаление тромбоэмбола из легочного русла проводится пациентам, находящимся в критическом состоянии, либо при отсутствии клинического эффекта от проведенного тромболизиса. В качестве альтернативы тромболизису и хирургическому вмешательству может рассмативаться чрескожное катетерное вмешательство с фрагментацией и аспирацией тромба.

Имплантация кава-фильтра может обеспечить защиту от ТЭЛА, но связана с повышенным риском отсроченных осложнений в виде тромбоза фильтра, рецидива ТГВ, посттромботического синдрома, окклюзии полой вены. Фильтр нижней полой вены может применяться для лечения пациентов с ТЭЛА при наличии абсолютных противопоказаний к применению антикоагулянтов, а также при рецидивирующей ТЭЛА и достижении терапевтического уровня антикоагуляции. Рутинное применение

фильтра нижней полой вены не рекомендуется. Временные фильтры рекомендуется удалять в течение двух недель после имплантации.

В заключение следует подчеркнуть, что ТЭЛА относится к категории жизнеугрожающих состояний, поэтому прогноз пациента с ТЭЛА сильно зависит от того, насколько быстро после установки диагноза будут начаты полноценные лечебные мероприятия.

Н.Б.Перепеч

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКА И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Термином «острая сердечная недостаточность» (ОСН) обозначается клинический синдром, развивающийся вследствие возникновения и быстрого прогрессирования нарушения функции сердца как насоса в связи с систолической или диастолической дисфункцией и проявляющийся снижением сердечного выброса, недостаточной перфузией тканей, повышением давления в капиллярах легких, застоем в тканях.

Распространенность ОСН прогрессивно возрастает с возрастом. Частота ОСН в популяции за последние десятилетия значительно увеличилась. Так, по статистическим данным США, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, обусловленных либо усугублением хронической сердечной недостаточности (ХСН), либо возникновением новых случаев сердечной недостаточности, за период с 1979 по 2006 гг. возросло более чем в 2,5 раза.

Этиопатогенез ОСН

Причины ОСН разнообразны. Чаще всего ОСН является следствием декомпенсации ХСН. В ряде случаев ОСН развивается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без клинически выраженного нарушения функции сердца как насоса (например, у больных ишемической болезнью сердца - ИБС в случае развития острого коронарного синдрома - ОКС, или у пациентов, страдающих гипертонической болезнью на фоне гипертонического криза) и даже у лиц без предшествующего заболевания сердца - например, в случае острого миокардита. К развитию ОСН могут приводить повреждения сердца анатомического характера (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана) и тампонада полости перикарда вследствие наружного разрыва сердца. Выраженные расстройства системной гемодинамики с клинической картиной ОСН могут быть

обусловлены нарушениями ритма сердца: тахиаритмией с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), выраженной брадикардией или брадиаритмией - например, вследствие атриовентрикулярной блокады, и другими причинами.

К числу некардиальных факторов, способствующих развитию ОСН, относятся недостаточная приверженность лечению, перегрузка объемом, инфекции, тяжелый инсульт, обширное хирургическое вмешательство, почечная недостаточность, инфекция, анемия, токсические воздействия и другие (рис. 1).

Причины развития ОСН определяют особенности ее патогенеза. Острое нарушение функции сердца как насоса может быть обусловлено снижением сократимости сердечной мышцы при ее непосредственном повреждении, резким возрастанием пред- или постнагрузки при избыточном введении жидкости или увеличении периферического сосудистого сопротивления вследствие резкого повышения артериального давления (АД) соответственно, нарушениями внутрисердечной гемодинамики из-за анатомического повреждения внутрисердечных структур, укорочением диастолы при тахикардии или выраженным уменьшением ЧСС при брадикардии. При оценке механизмов развития ОСН необходимо определить преобладающий вариант дисфункции сердца: для систолической дисфункции характерно снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до значений менее 40%, преимущественно диастолическая дисфункция характерна для больных с сохраненной ФВ ЛЖ (более 40%).

Клинические варианты ОСН

Определение клинического варианта ОСН важно для правильного выбора лечения. Выделяют следующие клинические варианты ОСН.

- Впервые возникшая ОСН. Данный клинический вариант проявляется основными симптомами сердечной недостаточности (одышка, тахикардия), но выраженной задержки жидкости, как правило, не наблюдается. В большинстве случаев имеется явный провоцирующий фактор.
- Острая декомпенсированная сердечная недостаточность - это состояние, которое характеризуется наличием клинических симптомов сердечной недостаточности (включая выраженную задержку жидкости), не достигающих диагностических критериев отека легких и кардиогенного шока. В большинстве случаев удается выявить провоцирующий фактор.

1

Основные причины и факторы, приводящие к развитию ОСН

Обычно способствующие быстрому клиническому ухудшению
Тахиаритмия с высокой ЧСС или выраженная брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости
Острый коронарный синдром
Остро возникшие нарушения внутрисердечной гемодинамики (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана и другие)
Тромбоэмболия легочной артерии
Гипертензивный криз
Тампонада сердца
Расслоение аорты
Осложнение кардиохирургических операций
Кардиомиопатия при беременности
Обычно приводящие к не столь быстрому клиническому ухудшению
Инфекция (включая инфекционных эндокардит)
Обострение ХОБЛ/бронхиальной астмы
Анемия
Нарушение функции почек
Плохая приверженность к диете/медикаментозному лечению
Ятрогения (прием НПВС или кортикостероидов, введение избыточного количества жидкости, лекарственные взаимодействия)
Тахиаритмия, брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости, не приводящие к внезапному, выраженному изменению ЧСС
Неконтролируемая артериальная гипертензия
Гипо- или гипертиреоз
Злоупотребление алкоголем или наркотиками

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. М., 2013

• Гипертензивная ОСН - это состояние, для которого характерно сочетание симптомов застоя в малом круге кровообращения с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка (ФВ ЛЖ >40%) и повышенным систолическим АД.
• Отек легких (подтвержденный рентгенологически) - это тяжелый респираторный дистресс-синдром с влажными хрипами в легких, ортопноэ и снижением насыщения артериальной крови кислородом до 90% и менее при дыхании комнатным воздухом до начала лечения. ФВ ЛЖ может быть как сниженной, так и сохраненной.
• Кардиогенный шок - это клинический вариант ОСН, характеризующийся гипоперфузией тканей, которая сохраняется после коррекции преднагрузки и гемодинамически значимых аритмий. Для кардиогенного шока характерно снижение систолического АД до значений менее 90 мм рт.ст. или снижение среднего АД до значений менее 30 мм рт.ст. и/или снижение диуреза до 0,5 мл/кг х час.
• Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом - это состояние, для которого характерно сочетание застоя в легких и отсутствия признаков периферической гипоперфузии с повышением минутного объема кровообращения. Данный клинический вариант ОСН наблюдается при тиреотоксикозе, лихорадке, септическом шоке.
• Недостаточность правого желудочка характеризуется снижением сердечного выброса в сочетании с признаками застоя в большом круге кровообращения (набуханием яремных вен, увеличением печени) и артериальной гипотонией.

Классификации ОСН

Классификация T.Killip первоначально была предложена для клинической оценки состояния больных острым инфарктом миокарда. Но поскольку в основе этой оценки лежит выраженность симптомов сердечной недостаточности, данная классификация стала использоваться для оценки тяжести ОСН. В классификации выделены 4 класса тяжести ОСН.

Для 1-го класса характерно отсутствие признаков сердечной недостаточности. Ко 2-му классу тяжести относятся больные со слабо или умеренно выраженными явлениями сердечной недостаточности, наличием влажных хрипов не более чем над 50% поверхности легких. 3-й класс тя-

жести соответствует тяжелой сердечной недостаточности и развернутой клинической картине отека легких, влажные хрипы выслушиваются над всей поверхностью легких. К 4-му классу тяжести относятся больные с кардиогенным шоком, у которых систолическое АД, определенное аускультативным методом, составляет менее 90 мм рт.ст. и имеются признаки периферической гипоперфузии, включая снижение температуры и повышенную влажность кожных покровов, олигоурию, спутанное сознание.

Классификация J.S.Forrester основана на сопоставлении величин сердечного индекса (СИ) и давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). СИ - это удельный показатель, представляющий собой отношение величины минутного объема кровообращения к площади поверхности тела. ДЗЛА определяется путем катетеризации легочной артерии катетером Свана-Ганза. Баллончик на конце катетера, введенного в легочную артерию, раздувают до тех пор, пока не наступит обструкция кровотока. Прекращение кровотока свидетельствует о том, что давление в баллончике сравнялось с давлением в левом предсердии. К норме относят сочетание значений СИ не менее 2,2 л/мин/м² и ДЗЛА от 14 до 18 мм рт.ст. Для отека легких характерно сочетание повышенного ДЗЛА с нормальным или умеренно сниженным СИ. Гиповолемический шок характеризуется сочетанием низкого СИ и низкого ДЗЛА, кардиогенный шок - сочетанием низкого СИ и повышенного ДЗЛА (рис. 2).

Классификация «Клинической тяжести» предложена для оценки выраженности острой декомпенсации ХСН у госпитализированных больных. Для 1-го класса характерно отсутствие признаков периферической гипоперфузии и аускультативных признаков застоя в легких. Такие пациенты называются «теплыми и сухими». 2-й класс тяжести диагностируется при отсутствии признаков периферической гипоперфузии, но наличии влажных хрипов в легких. Эти больные называются «теплыми и влажными». К 3-му классу относятся больные с признаками периферической гипоперфузии без застоя в легких - «холодные и сухие». Наконец, 4-й класс тяжести диагностируется при сочетании признаков периферической гипоперфузии и застоя в легких. Такие больные называются «холодными и влажными».

Диагностика ОСН

Диагноз ОСН основывается на оценке клинической симптоматики, результатах инструментальных и лабораторных методов исследо-

вания (рис. 3). При физикальном исследовании необходимо сосредоточить внимание на признаках заболевания сердца и задержки жидкости в организме: определить размеры сердца, качество сердечных тонов и наличие дополнительных аускультативных феноменов (III и IV тонов, шумов, хрипов в легких), выяснить, нет ли у пациента периферических отеков, жидкости в плевральных полостях, гепатомегалии, а также оценить состояние периферической циркуляции по цвету и температуре кожных покровов.

К обязательным инструментальным исследованиям относятся электрокардиография в 12 стандартных отведениях, рентгенография легких и эхокардиография. Оценивая результаты ультразвукового исследования сердца, нельзя забывать, что величина ФВ ЛЖ, превышающая 40%, не исключает ОСН.

Лабораторные исследования при ОСН включают общий анализ крови, анализ мочи, определение содержания в крови калия, натрия, глюкозы, мочевины, креатинина, аланиновой и аспарагиновой ами-

нотрансфераз, МВ-фракции креатинфосфокиназы, сердечных тропонинов. В процессе терапии необходимо контролировать насыщение артериальной крови кислородом, а у тяжелых больных - оценивать динамику кислотно-основного состояния. Важное значение для диагностики ОСН имеет определение в плазме крови уровня мозгового натрийуретического гормона (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-pro-BNP), который повышается при усилении миокардиального стресса, т.е. повышении напряжения стенки желудочков в связи с перегрузкой объемом. Уровень BNP > 100 пг/мл и NT-proBNP > 300 пг/мл предложено использовать для подтверждения и/или исключения обострения ХСН у больных, госпитализированных в отделение неотложной терапии с одышкой. Вместе с тем надо иметь в виду, что при быстром развитии ОСН содержание мозгового натрийуретического гормона в крови может оставаться нормальным. Высокий уровень BNP или NT-proBNP свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

К дополнительным методам диагностики, которые применяются для уточнения причины ОСН и тактики лечения больных, относятся коронароангиография, компьютерная томография грудной клетки с контрастной ангиографией или без нее, сцинтиграфия легких, магнитно-резонансная томография. Катетеризация легочной артерии оправдана при ОСН, резистентной к медикаментозному лечению, стойкой артериальной гипотензии, планируемом кардиохирургическом вмешательстве и необходимости контроля давления заполнения левого желудочка в процессе терапии диуретиками, вазодилататорами и инотропными средствами.

Общие принципы лечения ОСН

Основная цель неотложного лечения ОСН - устранение или уменьшение выраженности симптомов и стабилизация гемодинамики. Дополнительными целями являются: улучшение оксигенации, защита органов (прежде всего, сердца и почек) от гипоксического повреждения, предотвращение тромбоэмболий. При положительном результате неотложного лечения достигается цель улучшения прогноза. Однако отдаленный прогноз пациента с ОСН в немалой степени зависит от лечебных мероприятий, осуществляемых после завершения краткосрочного воздействия. Поэтому на последующем этапе стационарного лечения необходимо обеспечить стабилизацию состояния больного (клинических, инструментальных, лабораторных параметров), выявление и, по возможности, устранение причин декомпенсации, подбор оптимальной терапии - в первую очередь, лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз, предназначенных для долговременного применения.

Для выбора терапии ОСН большое значение имеют результаты инвазивного мониторирования показателей центральной гемодинамики: АД, СИ и ДЗЛА. С учетом значений этих параметров определяются клинический вариант расстройства гемодинамики и оптимальное направление его фармакологической коррекции (рис. 4).

При низком СИ в сочетании с низким ДЗЛА показано применение плазмоэкспандеров. Сочетание низкого СИ с нормальным или повышенным ДЗЛА при уровне систолического АД более 85 мм рт.ст. является показанием для применения вазодилататоров и, при необходимости, диуретиков. Пациентам с низким СИ, высоким ДЗЛА и артериальной гипотензией показано введение инотропных средств в комбинации с ва-

4

Терапевтические подходы к лечению ОСН с учетом данных инвазивного мониторирования

Гемодинамические характеристики	Варианты лечения				
СИ	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен	Сохранен
ДЗЛА	Низкое	Высокое или норма	Высокое	Высокое	Высокое
САД, мм рт. ст.		>85	<85	>85	
Тип лечения	Нагрузка объемом	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), при необходимости нагрузка объемом	Возможно применение инотропных средств (добутамин, допамин) и диуретиков в/в	Вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид), диуретики внутривенно, возможно применение инотропных средств (добутамин, левосимендан, ИФДЭ)	В/в диуретики. Если САД низкое – вазоконстрикторные инотропные средства

Примечание: при ОСН снижение СИ – <2,2 л/мин • м2, низкое ДЗЛА – <14 мм рт. ст., высокое ДЗЛА – >18-20 мм рт. ст.

зодилататорами. При сохраненном СИ и повышенном ДЗЛА показано применение диуретиков, а в случаях с и низким АД возможно применение препаратов, обладающих вазоконстрикторным действием.

Вазодилататоры применяются для лечения ОСН главным образом у больных без артериальной гипотензии при высоком ДЗЛА, наличии застоя в легких и снижении диуреза. Необходимым условием применения вазодилататоров является отсутствие гиповолемии, т.е. достаточное давление заполнения правого желудочка. С осторожностью вазодилататоры должны применяться при наличии выраженного аортального, митрального и субаортального стеноза.

Нитраты обеспечивают уменьшение венозного застоя в легких без снижения сердечного выброса и повышения потребности миокарда в кислороде. Лечение обычно начинают с сублингвального применения нитроглицерина по 1 таблетке или 1-2 дозы (0,2-0,4 мг) аэрозоля каждые 5-10 мин. Начальная скорость внутривенной инфузии нитроглицерина составляет 20 мкг/мин с постепенным увеличением под контролем АД до 200 мкг/мин. Начальная скорость внутривенной инфузии изосорбида динитрата составляет 1 мг/час. В процессе лечения ее постепенно увеличивают до 10 мг/час. Проводя лечение органическими нитратами, необходимо иметь в виду, что их внутривенное введение в высоких дозах сопровождается быстрым развитием толерантности и риском артериальной гипотензии.

Нитропруссид натрия применяется в лечении пациентов с ОСН при преимущественном увеличении постнагрузки (например, при гипертоническом кризе), а также у пациентов с митральной регургитацией. В отличие от нитроглицерина, нитропруссид натрия и в малых дозах обладает не только венодилатирующим, но и артериодилатирующим эффектом. В связи с этим его положительное влияние на пропульсивную способность левого желудочка выражено сильнее. Начальная скорость внутривенной инфузии нитропруссида натрия составляет 0,3 мкг/кг/мин. В процессе лечения под контролем АД скорость инфузии может быть увеличена до 1-5 мкг/кг/мин. После достижения желаемого результата скорость инфузии нитропруссида натрия надо уменьшать постепенно во избежание синдрома отмены. Длительное применение этого препарата сопряжено с повышенным риском усугубления почечной и печеночной недостаточности вследствие накопления токсичных метаболитов, а также с развитием синдрома «коронарного обкрадывания».

Незиритид - это рекомбинантный BNP человека, идентичный эндогенному. Опыт клинического применения препарата невелик, но по предварительным данным, незиритид является более эффективным и более безопасным средством лечения больных с декомпенсацией ХСН, чем нитроглицерин. Препарат внутривенно болюсом 2 мкг/кг с последующей инфузией 0,015-0,03 мкг/кг/мин.

Показания к применению и дозы вазодилататоров при ОСН представлены на рис. 5.

Эффективность ингибиторов АПФ на начальном этапе лечения ОСН недостаточно изучена, поэтому препараты этого класса для широкого применения у данной категории больных не рекомендуются. Блокаторы медленных кальциевых каналов больным с ОСН противопоказаны.

Показанием к применению диуретиков у пациентов с ОСН является задержка жидкости. Петлевые диуретики при внутривенном введении в дополнение к мочегонному эффекту оказывают вазодилатирующее действие, которое проявляется быстрым снижением давления в правом предсердии и ДЗЛА. Основным препаратом группы петлевых диуретиков является фуросемид. Доза фуросемида подбирается индивидуально в зависимости от степени задержки жидкости. Лечение может начинаться с применения препарата per os, но в большинстве фуросемид вводят внутривенно. Начальная доза составляет 20-40 мг. В последующем препарат вводится со скоростью 5-40 мг/ч. Торасемид по сравнению с фуросемидом обладает более предсказуемым мочегонным действием и за счет блокады эффектов альдостерона в меньшей степени способствует экскреции калия. Поскольку торасемид метаболизируется главным образом в печени, нарушение функции почек практически не сказывается на его фармакодинамике. Доза торасемида составляет 10-20 мг/сут. Тиазидные диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) при ОСН применяются в сочетании с петлевыми диуретиками. Перед назначением антагонистов минералокортикоидных рецепторов следует убедиться в отсутствии у пациента выраженного нарушения функции почек и гиперкалиемии.

Рекомендуемые дозы и способ введения диуретиков при ОСН представлены на рис. 6.

У некоторых больных развивается устойчивость к диуретикам - состояние, при котором мочегонное действие препаратов ослабевает или

5

Показания к применению и дозы вазодилататоров при ОСН

Вазодилататор	Показания	Обычные дозы	Основные побочные эффекты	Комментарии
Нитроглицерин	ОСН при нормальном АД	Стартовая доза 20 мкг/мин, до 200 мкг/мин	Артериальная гипотония, головная боль	Толерантность при длительном применении
Изосорбида динитрат	ОСН при нормальном АД	Стартовая доза 1 мг/ч, до 10 мг/ч	Артериальная гипотония, головная боль	Толерантность при длительном применении
Нитропруссид	Гипертонический криз	0,3-5 мкг/кг • мин	Артериальная гипотония, токсическое действие изоцианата	Плохо управляем, часто требует инвазивного мониторирования АД
Незиритид	Острая декомпенсация ХСН	Болюс 2 мкг/кг + 0,015-0,03 мкг/кг • мин.	Артериальная гипотония	

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

6

Дозы и способ введения диуретиков при ОСН

Тяжесть задержки жидкости	Диуретик	Доза (мг)	Комментарии
Умеренная	Фуросемид, или Буметанид, или Торасемид	20-40 0,5-1,0 10-20	per os или в/в. Титрование дозы в зависимости от ответа Мониторирование содержания калия, натрия, креатинина и АД
Тяжелая	Фуросемид, или Фуросемид, инфузия Буметанид, или Торасемид	40-100 или 5-40 мг/ч 1-4 20-100	в/в. Инфузия фуросемида эффективнее, чем болюсное введение. per os или в/в. per os
Рефрактерность к фуросемиду	Добавить торасемид,	10-20 (до 100) однократно в сутки	Нарушение функции почек не сказывается на фармакологических свойствах торасемида, т.к. препарат метаболизируется на 80% в печени
	ГХТЗ, или	25-50 дважды в сутки	Комбинация с тиазидами лучше, чем только высокие дозы петлевых диуретиков
	Метолазон, или	2,5-0 однократно в сутки	Больший эффект достигается, при клиренсе креатинина <30 мл/мин
	Спиронолактон	25—50 однократно в сутки	Оптимальный выбор при отсутствии почечной недостаточности и гиперкалиемии
Рефрактерность к петлевым диуретикам и тиазидам	Добавление допамина для почечной вазодилатации или добутамина в качестве инотропного средства		При наличии почечной недостаточности рассмотреть вопрос о проведении ультрафильтрации или гемодиализа

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

прекращается полностью раньше, чем исчезают симптомы задержки жидкости. В большинстве случаев устойчивость к диуретикам развивается у больных, длительно принимающих препараты этого класса в связи с ХСН и у пациентов с острой гиповолемией после внутривенного введения петлевых диуретиков.

Основными причинами развития рефрактерности к диуретикам являются:

- уменьшение внутрисосудистого объема жидкости;
- нейрогуморальная активация;
- реабсорбция натрия при гиповолемии;
- снижение канальцевой секреции (в связи с почечной недостаточностью);
- снижение перфузии почек (в связи с низким сердечным выбросом);
- нарушение кишечного всасывания пероральных форм диуретиков;
- повышенное потребление натрия с пищей.

Для преодоления устойчивости к диуретикам рекомендуется:

- нормализация потребления натрия и контроль электролитного состава крови;
- восполнение дефицита жидкости при гиповолемии;
- повышение дозы и/или частоты введения диуретиков;
- переход от перорального применения к болюсному внутривенному введению или от болюсного введения к внутривенной инфузии;
- комбинированное применение петлевых, тиазидных диуретиков и спиронолактона;
- комбинация диуретиков с бета-адреностимуляторами (допамин, добутамин);
- отмена ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или напротив - назначение препаратов этого класса в низких дозах.

При неэффективности перечисленных способов применяются ультрафильтрация или гемодиализ.

К нежелательным явлениям, которые могут развиться вследствие применения диуретиков, относятся: нейрогуморальная активация, электролитные расстройства (гипомагниемия, гипокалиемия, гипохлоремия) и связанные с ними аритмии, прогрессирование почечной недостаточности. Избыточный диурез может привести к выраженному снижению наполнения желудочков сердца и уменьшению сердечного выброса, что

чаще наблюдается у больных с диастолической дисфункцией или правожелудочковой недостаточностью.

Бета-адреноблокаторы обладают отрицательным инотропным эффектом и поэтому при ОСН должны применяться с большой осторожностью. Основаниями для применения бета-адреноблокаторов могут служить тахикардия, ишемия миокарда, артериальная гипертензия, наджелудочковые и желудочковые аритмии. Главное условие безопасного применения бета-адреноблокаторов при ОСН - сохраненная ФВ ЛЖ. При декомпенсации ХСН у пациентов, постоянно получающих бета-адреноблокаторы, препараты этого класса рекомендуется не отменять - если ФВ ЛЖ > 40%, следует временно снизить дозу, а после стабилизации состояния начать повышающую титрацию по правилам, принятым для больных ХСН. Для внутривенного введения используются метопролол и эсмолол. Доза метопролола - 2,5-5 мг - вводится за 5 мин, при необходимости и хорошей переносимости возможна повторная инфузия препарата в той же дозе. Доза эсмолола - 0,5 мг/кг вводится в течение 1 мин, затем начинают инфузию со скоростью 0,05 мг/кг/мин. При необходимости и хорошей переносимости скорость инфузии увеличивают на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин до максимальной - 0,3 мг/кг/мин.

В Рекомендациях Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 г. сформулированы показания и противопоказания к применению лекарственных средств, обладающих инотропным действием. При решении вопроса о целесообразности применения инотропных препаратов рекомендуется учитывать уровень АД, выраженность признаков периферической гипоперфузии, характер предшествующей терапии (прием бета-адреноблокаторов), риск аритмии и ишемии миокарда (рис. 7). Основными признаками периферической гипоперфузии являются артериальная гипотензия, бледность и похолодание кожных покровов, нарушение или ухудшение функции почек. Улучшая состояние гемодинамики, инотропные средства в то же время могут вызвать тахикардию, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, ишемию миокарда. После окончания фармакологической инотропной стимуляции миокарда возможно нарастание систолической дисфункции вследствие чрезмерного возрастания потребления энергии. Уменьшение риска развития негативных следствий применения инотропных средств

7

Рекомендации по применению инотропных средств при ОСН

Пациенты с гипотензией, гипоперфузией или шоком	Класс[a]	Уровень[b]
Внутривенную инфузию инотропного средства (напр., добутамина) следует обсуждать у пациентов с гипотензией (систолическое АД <85 мм рт.ст.) и/или гипоперфузией с целью увеличения сердечного выброса, увеличения АД и улучшения перфузии периферических тканей. Следует непрерывно контролировать ЭКГ, поскольку инотропные средства могут вызвать аритмию и ишемию миокарда.	IIa	C
Внутривенную инфузию левосимендана (или ингибитора фосфодиэстераз) можно обсуждать для снятия блокады бета-адренорецепторов, если предполагается, что она послужила причиной гипоперфузии. Следует непрерывно контролировать ЭКГ, поскольку инотропные средства могут вызвать аритмию и ишемию миокарда и, поскольку эти средства также являются вазодилататорами, необходимо тщательно контролировать АД.	IIb	C
Вазопрессор (напр., добутамин или норадреналин) можно обсуждать у пациентов с кардиогенным шоком, несмотря на лечение инотропным препаратом, с целью увеличения АД и перфузии жизненно-важных органов. Следует непрерывно контролировать ЭКГ, поскольку эти средства могут вызвать аритмию и/или ишемию миокарда. Необходимо обсудить целесообразность измерения АД внутриартериально.	IIb	C
Инотропные средства НЕ рекомендуются, если у пациента нет гипотензии (систолического АД <85 мм рт.ст.), гипоперфузии или шока, в связи с вопросами безопасности (предсердные и желудочковые аритмии, ишемия миокарда и смерть).	III	C

*Рекомендации **ESC** по диагностике и лечению острой и хронической СН, 2012*

достигается контролем содержания калия в крови и индивидуальным подбором дозы вводимых препаратов.

Норадреналин - стимулятор альфа- и бета-адренорецепторов. Стимулируя бета-1-адренорецепторы, норадреналин вызывает повышение сократимости миокарда. По мере увеличения скорости введения препарата усиливается его стимулирующее влияние на альфа-адренорецепторы, что приводит к вазоконстрикции и увеличению постнагрузки. Норадреналин вызывает уменьшение кровотока в почечных и мезентериальных сосудах, обладает аритмогенным действием, повышая риск желудочковых аритмий. В связи с этим препарат редко применяется для лечения больных ИМ, осложненным ОСН. Показанием к его применению является кардиогенный шок при неэффективности добутамина и допамина. Начальная скорость инфузии - 0,2 мкг/кг/мин, максимальная скорость - 1 мкг/кг/мин.

Допамин - стимулятор альфа-, бета-адренорецепторов и дофаминергических рецепторов. Эффект препарата зависит от скорости его введения. При скорости инфузии 2-3 мкг/кг/мин происходит преимущественно стимуляция дофаминергических рецепторов, следствием чего являются улучшение почечного кровотока и усиление диуреза. Увеличение скорости инфузии до 3-5 мкг/кг/мин приводит к стимуляции бета-1-адренорецепторов, за счет чего развиваются положительный инотропный и положительный хронотропный эффекты. В диапазоне скорости инфузии от 5 до 10 мкг/кг/мин эффект стимуляции дофаминергических рецепторов ослабевает и наряду с усилением стимуляции бета-1-адренорецепторов развивается стимуляция альфа-адренорецепторов, что вызывает вазоконстрикцию. При скорости введения более 10 мкг/кг/мин допамин оказывает преимущественно вазопрессорное действие. Как и норадреналин, допамин обладает аритмогенным эффектом.

Добутамин обеспечивает преимущественно стимуляцию бета-1-адренорецепторов. Его стимулирующее влияние на бета-2 и альфа-адренорецепторы выражено слабее, чем у допамина. В отличие от допамина, добутамин вызывает умеренную периферическую вазодилатацию. Его аритмогенное действие выражено слабее, чем у допамина. Начальная скорость инфузии добутамина составляет 2-3 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения может быть увеличена до 20 мг/кг/мин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы III обладают инотропным действием и вызывают периферическую вазодилатацию. Препараты этого класса применяются для лечения ОСН при отсутствии артериальной гипотензии и предпочтительны для больных, которые до развития ОСН принимали бета-адреноблокаторы. Милринон вводят внутривенно в дозе 25 мкг/кг за 10-20 мин, после чего проводится длительная инфузия со скоростью 0,375-0,75 мкг/кг/мин. Эноксимон вводят внутривенно болюсом 0,25-0,75 мг, а затем - путем длительной инфузии со скоростью 1,25-7,5 мкг/кг/мин.

Левосимендан относится к классу сенситизаторов кальция. Механизм инотропного действия левосимендана заключается в повышении чувствительности сократительных белков миокарда к кальцию. Кроме того, левосимендан открывает калиевые каналы в клетках гладкой мускулатуры сосудистой стенки, вследствие чего происходит расширение кровеносных сосудов, в том числе и коронарных артерий. В отличие от допамина и добутамина, гемодинамический эффект левосимендана не ослабевает при одновременном применении бета-адреноблокаторов. Препарат не обладает выраженным проаритмическим действием и не вызывает повышение потребности миокарда в кислороде. Активный метаболит левосимендана имеет период полувыведения около 80 часов, поэтому гемодинамический эффект препарата сохраняется в течение нескольких суток после прекращения инфузии. Показанием к применению левосимендана является ОСН с систолической дисфункцией и низким сердечным выбросом при отсутствии выраженной гипотензии. Нагрузочная доза препарата 12-24 мг/кг вводится внутривенно за 10 мин, после чего переходят к длительной инфузии со скоростью 0,05-0,2 мкг/кг/мин.

Рекомендуемые дозы препаратов с положительным инотропным действием при ОСН представлены на рис. 8.

Сердечные гликозиды в настоящее время редко применяются для лечения больных с ОСН, т.к. препараты этого класса слабо влияют на сократимость миокарда и увеличивают риск желудочковых аритмий. Применение сердечных гликозидов возможно при декомпенсации ХСН у больных с дилатацией левого желудочка, а также у пациентов с тахисистолической фибрилляцией (трепетанием) предсердий. При необходимости дигоксин вводится внутривенно в дозе 0,25-0,5 мг.

8

Дозирование препаратов с положительным инотропным действием при ОСН

	Болюс	Инфузия
Добутамин	Нет	2-20 мкг/кг • мин
Допамин	Нет	< 3 мкг/кг • мин: почечный эффект 3-5 мкг/кг • мин: инотропное действие > 5 мкг/кг • мин: вазопрессорное действие
Левосимендан	12-24 мкг/кг в течение 10 минут*	0,1 мкг/кг • мин, может быть увеличена до 0,2 и уменьшена до 0,05 мкг/кг • мин
Норадреналин	Нет	0,2-1,0 мкг/кг • мин
Адреналин	1 мг в/в при реанимационных мероприятиях, при необходимости повторно через 3-5 минут. Эндотрахеальное введение не желательно.	0,05-0,5 мкг/кг • мин

Примечание: * при артериальной гипотонии лечение следует начинать с инфузии, минуя болюсное введение.

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

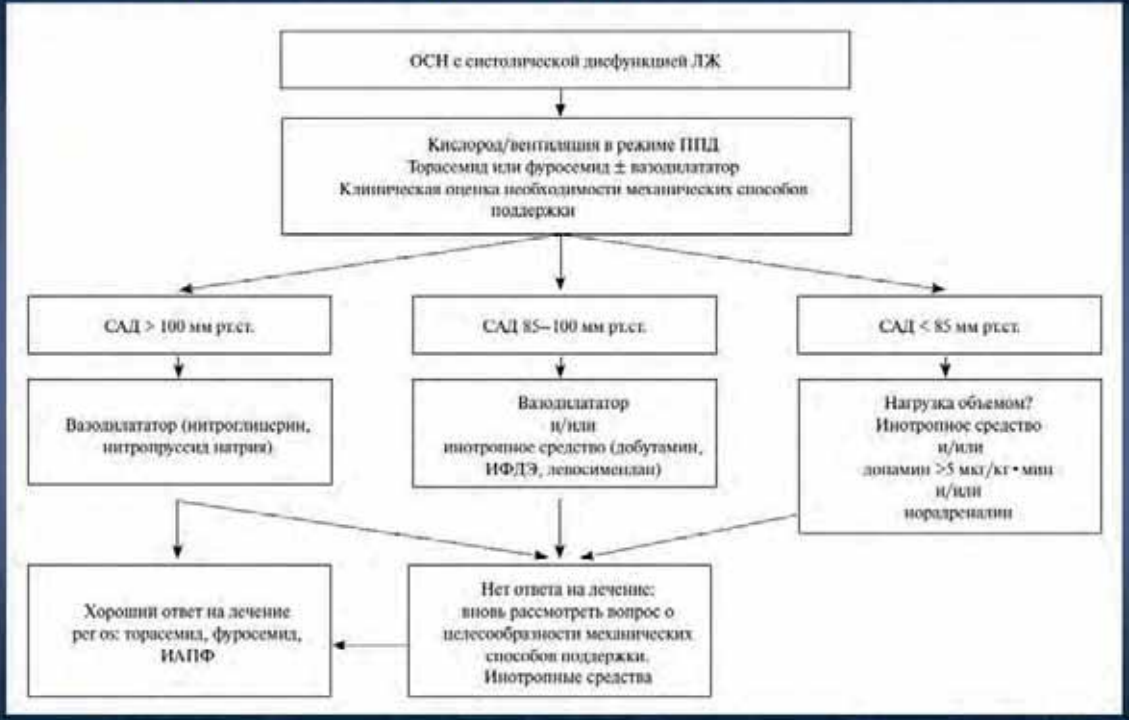
При наличии артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом <90%) больным с ОСН показана оксигенотерапия через маску или носовые катетеры. Дыхательная поддержка без интубации легких может осуществляться в двух режимах: режиме с постоянным положительным давлением и режиме с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях Поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях способствует улучшению податливости, повышению функционального остаточного объема и восстановлению функции легких. Более сложная методика вентиляции с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях дополнительно обеспечивает поддержку вдоха, что еще больше уменьшает энергетические затраты на дыхание и метаболические запросы организма. Этот режим вентиляции применяется у больных с выраженным застоем или отеком легких, тяжелой одышкой, при отсутствии ответа на медикаментозное лечение. В случаях, когда гипоксемию не удается устранить с помощью оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких или возникает потребность защиты дыхательных путей от желудочного содержимого и санации трахеобронхиального дерева, прибегают к интубации трахеи. Цель дыхательной поддержки - обеспечить насыщение артериальной крови кислородом более 95%.

К механическим способам поддержки кровообращения относятся внутриаортальная баллонная контрпульсация, экстракорпоральная мембранная оксигенация, искусственные желудочки сердца, миниинвазивные насосы. Применение этих методов оправдано в случаях гипоперфузии, сохраняющейся несмотря на медикаментозную инотропную поддержку у пациентов с потенциально устранимой причиной ОСН (в том числе и хирургическим путем), а также у больных с быстро усугубляющейся ОСН на этапе выявления ее причины до принятия обоснованного решения о дальнейшей лечебной тактике. Наиболее часто механические устройства применяются для стабилизации состояния больного в период времени, предшествующий трансплантации сердца.

На рис. 9 представлен алгоритм выбора средств лечения ОСН. В некоторых случаях, когда несмотря на увеличение сердечного выброса, достигнутого в результате введения инотропных препаратов и плазмоэкспандеров, перфузия органов остается неудовлетворительной и сохраняется угрожающая жизни гипотензия (систолическое АД менее 75

9

Алгоритм выбора средств лечения ОСН



Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

мм рт.ст.), возникает необходимость в применении вазопрессоров (например, норадреналина и допамина в соответствующих дозах). Следует подчеркнуть, что любые препараты вазопрессорного действия должны применяться с большой осторожностью в течение короткого времени, т.к. у пациентов с ОСН исходно имеется повышение постагрузки, и ее дополнительное увеличение может привести к еще более выраженному уменьшению сердечного выброса и ухудшению перфузии тканей.

Н.Б.Перепеч

ОТЕК ЛЕГКИХ И КАРДИОГЕННЫЙ ШОК - ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Частой причиной острой сердечной недостаточности (ОСН) является инфаркт миокарда (ИМ). Основными формами ОСН при этом заболевании, которые нередко становятся непосредственной причиной смерти больных, являются отек легких и кардиогенный шок. В данной лекции будут рассмотрены механизмы развития этих форм ОСН при ИМ, принципы их диагностики и лечения.

Отек легких

Отек легких - это синдром, обусловленный острой левожелудочковой недостаточностью. Вследствие снижения сократительной способности левого желудочка, обусловленного ИМ, происходит последовательное повышение давления в левом предсердии, венах, капиллярах и артериях малого круга кровообращения. Когда давление в легочных капиллярах достигает уровня коллоидно-осмотического давления плазмы, составляющего 26-30 мм рт.ст., начинается пропотевание жидкой части крови в легочную ткань - развивается интерстициальный отек легких. При дальнейшем повышении давления в капиллярах жидкость поступает в альвеолы и развивается альвеолярный отек легких. Немаловажное значение в развитии отека легких имеет активация симпатико-адреналовой системы, обусловленная как самим ИМ, так и психо-эмоциональным возбуждением в связи с ухудшением оксигенации крови и нарастающей гипоксией. Гиперкатехоламинемия ведет к увеличению потребности миокарда в кислороде, следствием которого может стать расширение зоны ИМ и дальнейшее снижение сократительной способности левого желудочка. Усиление нейрогуморальной стимуляции неодинаково сказывается на функции желудочков: непораженный правый желудочек способен увеличить свою производительность в большей степени, чем инфарцированный левый, что является дополнительной причиной переполнения малого круга кровообращения. Кроме того, в ранней фазе ИМ - при острой ишемии сердечной мышцы - гиперкатехоламинемия становится одной из причин развития гипоксической контрактуры миофибрилл, вследствие чего повышается ригидность

миокарда левого желудочка и формируется его диастолическая дисфункция. Пропотеванию плазмы крови из капилляров в ткань легких способствует повышение проницаемости альвеоло-капиллярных мембран, обусловленное воздействием ряда биологически активных веществ (гистамин, серотонин, протеолитические ферменты), поступающих в кровоток из разрушенных клеточных элементов крови и некротизированных кардиомиоцитов (рис. 1).

Дополнительными факторами, способствующими повышению давления в малом круге кровообращения, являются тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, отрыв сосочковой мышцы с формированием относительной недостаточности митрального клапана, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца (в основном пароксизмальные тахиаритмии), внутривенные инфузии большого объема жидкости.

Интерстициальный отек легких проявляется приступом сердечной астмы. Больные предъявляют жалобы на чувство нехватки воздуха, одышку, сухой кашель, стремятся принять сидячее положение, проявляют беспокойство. При осмотре обращает внимание бледность и нередко повышенная влажность кожных покровов, цианоз губ. Характерными симптомами острой левожелудочковой недостаточности являются тахикардия, протодиастолический ритм галопа, акцент и раздвоение II тона на легочной артерии. На этапе интерстициального отека при перкуссии легких выявляются участки притупленния и коробочного оттенка перкуторного тона, при аускультации часто выслушиваются сухие хрипы, обусловленные набуханием слизистой оболочки бронхов. Развитие альвеолярного отека легких характеризуется усилением одышки и цианоза, появлением розовой пенистой мокроты. В легких выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. При развернутой клинической картине альвеолярного отека легких возникает клокочущее дыхание с обильным образованием пены, истекающей из полости рта и носовых ходов.

Темп развития альвеолярного отека легких при ИМ может существенно различаться. У некоторых больных от появления признаков застоя до заполнения пеной всего трахеобронхиального дерева проходит лишь несколько минут. Необходимо стремиться распознавать острую левожелудочковую недостаточность на стадии интерстициального отека легких, когда правильная терапия может предотвратить прогрессирование патологического процесса. Для этого наряду с методами физикального

1

Патогенез отека легких при инфаркте миокарда
ИМ
Эмоционально-болевой стресс
Стрессорное повреждение миокарда
Сократительной способности ЛЖ
Продукции катехоламинов
Несоответствие производительности желудочков
Ригидности миокарда
Инотропной стимуляции
Легочная гипертензия
Проницаемости альвеоло-капиллярных мембран
Потребности миокарда в кислороде
ОТЕК ЛЕГКИХ
Гипоксия
Расширение зоны ишемии
Метаболические рас-стройства, ацидоз

исследования, если позволяет время, целесообразно использовать рентгенографию грудной клетки.

Отек легких - жизнеугрожающее состояние, которое требует проведения экстренных лечебных мероприятий. Перед началом патогенетической терапии отека легких у больного с ИМ необходимо выявить и, по возможности, устранить дополнительные факторы, способствующие развитию ОСН (повышение артериального давления - АД, тахи- или брадикардия, электролитные нарушения, гипоксия, гипер- или гипогликемия и пр.).

С учетом особенностей патогенеза, основными направлениями лечения отека легких являются:

- снижение гидростатического давления в малом круге кровообращения за счет уменьшения притока крови к правому желудочку;
- ослабление нейрогуморальной стимуляции сердца;
- усиление пропульсивной способности левого желудочка;
- устранение гипоксии.

Больному с альвеолярным отеком легких необходимо придать положение полусидя с опущенными ногами, произвести катетеризацию центральной или периферической вены, обеспечить дыхание увлажненным кислородом с парами этанола через носовые катетеры. При выраженном повышении центрального венозного давления, бурно прогрессирующем отеке легких и отсутствии анемии допускается кровопускание в объеме 250-500 мл. До начала парентеральной медикаментозной терапии при уровне систолического АД более 100 мм рт. ст. применяется нитроглицерин в виде таблеток, капсул или аэрозоля сублингвально.

После обеспечения доступа в венозное русло (особенно при выраженном болевом синдроме, психо-эмоциональном возбуждении, нарастающей одышке) болюсом вводится морфин 2-4 мг, фуросемид 40-80 мг, налаживается капельное введение нитроглицерина или изосорбида динитрата. Скорость инфузии нитропрепаратов подбирается индивидуально. При быстро прогрессирующем отеке легких и отсутствии гипотензии допускается струйное введение нитроглицерина в дозе 5-10 мг. Основным критерием определения оптимальной скорости инфузии является систолическое АД, которое рекомендуется снижать на 10-15% от исходного уровня, но не ниже 90 мм рт. ст. Если первая доза фуросемида не дает клинического и

диуретического эффекта, спустя 20-30 мин инъекция препарата повторяется в удвоенной дозе.

В случаях, когда отек легких развивается на фоне артериальной гипертензии, внутривенно капельно вводят нитропруссид натрия. На фоне инфузии уровень АД не должен снижаться более чем на 25% от исходного. В отличие от нитроглицерина, нитропруссид натрия и в малых дозах обладает не только венодилатирующим, но и артериодилатирующим эффектом. В связи с этим его положительное влияние на пропульсивную способность левого желудочка выражено сильнее. Вместе с тем следует иметь в виду, что применение нитропруссида натрия сопряжено с риском усиления коронарной недостаточности за счет феномена обкрадывания.

При повышении АД возможно применение ганглиоблокаторов. Пентамин в дозе 5 мг или бензогексоний в дозе 2 мг, разведенные в 20-40 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора хлорида натрия, вводят внутривенно в течение 5-10 мин. Оптимальная доза препаратов определяется индивидуально с учетом клинического эффекта и уровня АД, которое измеряется после введения каждых 3-5 мл раствора.

При выраженной артериальной гипотензии прибегают к введению добутамина или допамина. Если повышение АД до оптимального уровня сопровождается усилением отека легких, начинают инфузию нитроглицерина. Фуросемид вводится только после стабилизации АД.

При выраженном бронхоспазме и отсутствии суправентрикулярной тахиаритмии в составе средств лечения больного с отеком легких допускается применение эуфиллина. Вначале за 20-30 мин внутривенно вводится нагрузочная доза препарата, составляющая 0,5 мг/кг, затем, при необходимости, инфузия продолжается со скоростью 0,5-0,7 мг/кг/час.

Кортикостероиды рекомендуется применять только при респираторном дистресс-синдроме (например, при аспирации рвотных масс). Мембраностабилизирующий эффект глюкокортикоидных гормонов в настоящее время признается сомнительным.

Сердечные гликозиды в терапии отека легких не только неэффективны, но и опасны, т.к. с высокой частотой вызывают желудочковые нарушения ритма и за счет инотропной стимуляции могут способствовать расширению зоны некроза миокарда. Основанием для пробного применения сердечных гликозидов может быть только сочетание отека легких с тахисистолической формой фибрилляции (трепетания) предсердий у

пациентов с предшествующей застойной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и выраженной дилатацией левого желудочка.

С целью предотвращения нарушений микроциркуляции в лечении больных с отеком легких применяется нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины по стандартной схеме, рекомендованной для больных ИМ, и антитромбоцитарные средства.

При появлении симптоматики прогрессирующей гипоксии головного мозга, уменьшении насыщения артериальной крови кислородом до 90%, падении напряжения кислорода в артериальной крови до 60 мм рт. ст., увеличении напряжения углекислого газа в крови и нарастании ацидоза рекомендуется интубация трахеи и проведение аппаратной искусственной вентиляции легких с положительным давлением в конце выдоха. В случаях, когда по каким-либо причинам не удается обеспечить адекватную вентиляцию легких, возможно применение ощелачивающих растворов. Однако при этом во избежание ятрогенного алкалоза достижение полной коррекции дефицита оснований не рекомендуется.

Улучшение сократимости миокарда у больных с ИМ, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью, достигается путем уменьшения ишемии сердечной мышцы. С этой целью применяются средства, обеспечивающие гемодинамическую разгрузку сердца (нитраты, диуретики) и восстановление коронарного кровотока (тромболитики, механическая реваскуляризация).

Кардиогенный шок

Кардиогенный шок - наиболее тяжелая форма ОСН. Термином «кардиогенный шок» обозначают состояние тканевой гипоперфузии, обусловленное снижением сердечного выброса, которое сохраняется после коррекции преднагрузки. К кардиогенному шоку не относят случаи синдрома низкого сердечного выброса, связанного с гиповолемией, вазовагальными реакциями, электролитными нарушениями, побочными эффектами лекарственной терапии, тахи- и брадиаритмиями.

Выраженное снижение сердечного выброса у больных ИМ может быть обусловлено не только падением сократимости миокарда, но и другими причинами: гиповолемией (в связи с рефлекторной сосудистой реакцией на боль), брадикардией (например, вследствие полной атриовентрикулярной блокады), резким увеличением частоты сердечных со-

кращений - ЧСС (при желудочковой тахикардии или тахисистолической форме фибрилляции предсердий). В связи с этим на практике диагноз кардиогенного шока нередко устанавливается методом исключения, когда симптомы не исчезают после устранения гиповолемии и нормализации ритма сердца. У больных с обширными ИМ, охватывающими 40-50% массы левого желудочка, снижение сердечного выброса может иметь смешанный генез.

Схема патогенеза кардиогенного шока при ИМ представлена на рис. 2. Резкое снижение сердечного выброса вызывает спазм периферических сосудов. Централизация кровообращения позволяет в течение некоторого времени сохранить на адекватном уровне кровоснабжение жизненно важных органов. Однако при этом развивается гипоперфузия периферических органов и тканей. Расстройства микроциркуляции усугубляются в связи с повышением вязкости крови, усилением агрегации форменных элементов крови, образованием множественных микротромбов и развитием тканевого отека. Вследствие этого возникают метаболические расстройства, прогрессированию которых способствует ухудшение оксигенации крови, обусловленное уменьшением легочного кровотока и образованием артериовенозных шунтов в малом круге кровообращения. Тканевая гипоксия вызывает дилатацию артериол и усиление депонирования крови на периферии. Возникающее вследствие этого уменьшение венозного возврата ведет к дальнейшему снижению сердечного выброса. Нарушение кровоснабжения жизненно важных органов приводит к функциональным расстройствам: снижается клубочковая фильтрация, развиваются дисциркуляторная энцефалопатия и печеночная недостаточность. Падение диастолического АД приводит к уменьшению коронарной перфузии, что создает предпосылки для расширения зон некроза и ишемии миокарда, возникновения нарушений ритма и проводимости. В условиях нарастающего метаболического ацидоза происходит дальнейшее угнетение пропульсивной способности сердца.

ОСН, связанная при ИМ с выраженным болевым синдромом, часто сочетается с синусовой брадикардией. Сосудистый коллапс может привести к тканевой гипоксии и нарушению перфузии жизненно важных органов, однако в большинстве случаев он не сопровождается генерализованными расстройствами микроциркуляции и развитием полиорганной недостаточности, характерными для кардиогенного шока. Гемодина-

2

Патогенез кардиогенного шока при инфаркте миокарда
ИМ
↓ сократительной способности миокарда
↓ периферического сосудистого сопротивления
тахи-, бради-аритмии
нарушение оксигенации крови
↓ венозного возврата
усиление ишемии миокарда
↓ сердечного выброса
тканевой отек
гипоксия
↓ кровоснабжения органов и тканей
централизация кровообращения
↓ объема плазмы
↑ вязкости крови
метаболические расстройства, ацидоз
гиповолемия
микротромбозы
Кардиогенный шок

мически значимые нарушения ритма и проводимости в случае их своевременного и эффективного лечения также не приводят к выраженным расстройствам микроциркуляции. Устранение аритмии, как правило, сопровождается нормализацией АД. В отличие от гипотензии аритмического генеза при кардиогенном шоке, сочетающемся с тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, восстановление синусового ритма с нормальной ЧСС не обеспечивает нормализации гемодинамики, так как основная причина циркуляторных расстройств состоит в критическом уменьшении массы эффективно сокращающегося миокарда.

Развитие кардиогенного шока сопровождается нарастающей слабостью и адинамичностью больного, черты лица заостряются, кожные покровы приобретают бледно-цианотичную окраску, усиливается потоотделение. При развернутой клинической картине выявляются признаки резкого ухудшения периферического кровообращения: холодные, влажные кисти и стопы, мраморно-цианотичный цвет кожи дистальных отделов конечностей. Пульс на лучевых артериях нитевидный или не прощупывается, часто аритмичный. Систолическое АД, как правило, падает ниже 80 мм рт. ст. Однако у больных, страдающих гипертонической болезнью, кардиогенный шок может развиваться при уровне АД, превышающем 90 и даже 100 мм рт. ст. В то же время у лиц с исходной гипотензией снижение систолического АД до 80 мм рт. ст. может не сопровождаться клинической картиной шока. Более надежным диагностическим признаком кардиогенного шока является уменьшение пульсового давления до 20 мм рт. ст. При аускультации определяются глухие тоны сердца, протодиастолический галоп и нередко застойные хрипы в задне-нижних отделах легких. К характерным признакам кардиогенного шока относится олигоурия (снижение диуреза до 20 мл в час и менее) или анурия. Шок всегда сопровождается сдвигом кислотно-щелочного состояния в сторону ацидоза и часто - изменениями биохимических показателей, характеризующих функцию печени, почек, поджелудочной железы, которая нарушается в связи с ухудшением кровоснабжения внутренних органов.

Кардиогенный шок и гиповолемический шок имеют сходную клиническую симптоматику, но методы их медикаментозной коррекции принципиально различаются. Уверенное разграничение этих клинических состояний проводится по результатам исследования гемодинамики. Сердечный индекс (СИ) у больных обеих категорий, как правило, сни-

жен до 1,8 л/мин/м^2 и менее, но значения «заклинивающего» давления в капиллярах легких существенно отличаются. При кардиогенном шоке величина давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) возрастает до значений выше 20 мм рт. ст., при гиповолемическом шоке - уменьшается до значений менее 15 мм рт. ст. Для оперативной оценки ключевых гемодинамических показателей, необходимой для диагностики состояния кровообращения и подбора доз вазоактивных препаратов, больным с признаками шока рекомендуется установка в легочную артерию плавающего катетера Свана-Ганза.

Кардиогенный шок - это тяжелое расстройство системной гемодинамики и микроциркуляции, лечение которого часто оказывается безуспешным. Тем не менее проведение активных лечебных мероприятий на начальном этапе развития кардиогенного шока, когда гипоперфузия жизненно важных органов еще не привела к развитию необратимых изменений, позволяет прервать цепь патологических событий, заканчивающихся смертью больного.

К основным задачам лечения больного с кардиогенным шоком относятся следующие:

- коррекция нарушений центральной гемодинамики и восстановление сократительной функции миокарда;
- поддержание адекватной системной перфузии и кровоснабжения жизненно важных органов;
- предотвращение нарушений микроциркуляции;
- коррекция кислотно-основного состояния.

Базовые лечебные мероприятия при кардиогенном шоке включают подачу увлажненного кислорода через носовые катетеры или через маску, катетеризацию центральной вены, адекватное обезболивание, применение антитромботических препаратов и (при отсутствии противопоказаний) тромболитическую терапию. Необходимо подчеркнуть, что эффективный тромболизис у ряда больных позволяет существенно улучшить функцию сердца как насоса. Противошоковый эффект тромболитической терапии связан с восстановлением перфузии и функциональной активности участка миокарда, не утратившего жизнеспособность. В связи с этим при лечении больных с кардиогенным шоком следует стремиться провести тромболизис как можно раньше - по возможности, на догоспитальном этапе.

Альтернативой тромболизису служит коронарная баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Кардиогенный шок не является противопоказанием для срочной реваскуляризации миокарда!

Если на фоне ингаляции кислорода его напряжение в артериальной крови не превышает 60 мм рт. ст., целесообразно произвести интубацию трахеи и продолжить оксигенотерапию путем аппаратной искусственной вентиляции легких. Для обоснованного выбора и оценки эффективности терапии необходимо обеспечить контроль показателей кислотно-основного состояния и параметров центральной гемодинамики.

При наличии гемодинамических признаков гиповолемии больного помещают на кровать с опущенным подголовником, обеспечивают возвышенное положение нижних конечностей и производят быстрое (в течение 10 мин) внутривенное введение 150-300 мл плазмозамещающих растворов (реополиглюкин, 5% раствор глюкозы, изотонический раствор хлорида натрия). При отсутствии изменений АД и показателей центральной гемодинамики в ответ на введение жидкости осуществляют повторную инфузию плазмозаменителей в объеме 200 мл за 10 мин. Затем вновь контролируют гемодинамические параметры. Если ДЗЛА не возрастает, инфузию плазмозаменителей продолжают со скоростью 500 мл в час. При повышении ДЗЛА инфузия должна быть немедленно прекращена, так как дальнейшее введение жидкости может спровоцировать развитие отека легких. В случаях, когда оптимизация преднагрузки не сопровождается повышением СИ и АД, лечебные мероприятия дополняют инфузией симпатомиметических аминов.

При крайне низком АД лечение начинают с введения норадреналина со скоростью 2-10 мкг/мин. Поскольку норадреналин является стимулятором как бета-, так и альфа-адренорецепторов, при его применении стимуляция насосной функции левого желудочка сочетается с возрастанием постнагрузки, а повышение АД часто не сопровождается увеличением пульсового давления. По мере возрастания дозы введенного норадреналина усиливается его стимулирующее действие на альфа-адренорецепторы, в связи с чем повышается риск развития (усиления) застоя в малом круге кровообращения и нарушений микроциркуляции. Кроме того, введение норадреналина сопряжено с высоким риском возникновения нарушений сердечного ритма. Поэтому при достижении систолическим АД

значения 80 мм рт. ст., а также в случаях, когда этот уровень систолического АД определяется исходно, предпочтительным средством лечения кардиогенного шока является допамин.

Допамин стимулирует бета-адренорецепторы сильнее, чем альфа-адренорецепторы, и в терапевтической дозе, по сравнению с норадреналином, вызывает менее выраженное сужение периферических сосудов. Дополнительным позитивным свойством допамина является его стимулирующее воздействие на специфические дофаминергические рецепторы, за счет чего происходит расширение сосудов почек, а также мезентериальных, коронарных и мозговых артерий. Этот эффект развивается при скорости введения допамина 1-3 мкг/кг/мин, с которой обычно начинают инфузию препарата. В случае недостаточной эффективности (систолическое АД сохраняется на уровне ниже 90 мм рт. ст.) скорость увеличивают до 5-10-15 мкг/кг/мин. При этом вазодилатирующий эффект допамина постепенно ослабевает и усиливается его бета-1, бета-2, а затем и альфа-адреностимулирующее действие, следствием которого является сужение периферических сосудов. У больных с рефрактерной гипотензией возможно временное введение допамина со скоростью 20-50 мкг/кг/мин. При увеличении скорости инфузии допамина возрастает риск тахикардии, желудочковой экстрасистолии и усиления ишемии миокарда.

При отсутствии тяжелой артериальной гипотензии или медикаментозной стабилизации систолического АД на уровне более 90 мм рт. ст. предпочтительным препаратом из группы симпатомиметических аминов является добутамин. Это соединение воздействует преимущественно на бета-1-адренорецепторы. Обладая отчетливым инотропным эффектом, добутамин слабее, чем допамин, влияет на ЧСС и эктопическую активность. Рекомендуемая начальная скорость инфузии добутамина составляет 2,5 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения может увеличиваться на 2,5 мкг/кг/мин каждые 10-30 мин до 20 мкг/кг/мин.

Выбор препарата из группы симпатомиметических аминов, с которого целесообразно начитать лечение конкретного больного, базируется, главным образом, на уровне АД. По мере повышения АД в процессе лечения переходят от норадреналина к допамину и от допамина к добутамину. Этот переход должен осуществляться плавно с промежуточными периодами применения комбинаций симпатомиметических аминов.

Повышение ДЗЛА более 20 мм рт. ст., как правило, сочетается с застоем в малом круге кровообращения. В этих случаях одновременно с инфузией сипатомиметических аминов следует внутривенно вводить нитропрепараты. Скорость инфузии нитроглицерина и изосорбида динитрата в зависимости от конкретной клинической ситуации может варьировать в весьма широких пределах: от 10 до 200 мкг/мин. Критерием достижения оптимальной скорости является снижение ДЗЛА до значений менее 20 мм рт. ст. и уменьшение выраженности застоя в легких.

Лечение кардиогенного шока при ИМ правого желудочка начинают с введения плазмозаменителей. Если объем-восполняющая терапия не приводит к повышению АД и увеличению сердечного индекса, лечение дополняют добутамином. Введение нитропрепаратов может усугубить состояние больного с кардиогенным шоком вследствие ИМ правого желудочка. Применение нитратов короткого действия (нитроглицерина) с тщательным подбором скорости инфузии оправдано лишь в случаях сочетания правожелудочковой и левожелудочковой недостаточности.

При развитии кардиогенного шока, рефрактерного к лекарственной терапии, а также кардиогенного шока вследствие анатомических повреждений сердца (острая митральная регургитация, разрыв межжелудочковой перегородки) и тяжелой ишемии миокарда состояние больного может быть временно стабилизировано с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации. Данный метод состоит в изменении объема эластичного баллона, введенного в нисходящий отдел грудной аорты, которое синхронизируется с работой сердца. Во время диастолы баллон раздувается, что обеспечивает повышение давления в аорте и улучшение перфузии миокарда. Во время систолы баллон спадается, вследствие чего снижается постнагрузка и облегчается изгнание крови из левого желудочка. Не оказывая значимого положительного влияния на отдаленный прогноз при кардиогенном шоке, вспомогательное кровообращение позволяет улучшить состояние гемодинамики и подготовить пациента к устранению основной причины ОСН: хирургической коррекции внутренних разрывов сердца, процедуре коронарной баллонной ангиопластики или операции коронарного шунтирования. Внутриаортальная баллонная контрпульсация противопоказана при расслоении аорты, выраженной аортальной недостаточности, тяжелом поражении пе-

риферических артерий, наличии неустранимой причины ОСН, полиорганной недостаточности.

Нарушения ритма сердца как причина ОСН

Основной причиной ОСН могут служить нарушения ритма сердца. Аритмии способны вызвать выраженное расстройство гемодинамики при отсутствии систолической или диастолической дисфункции, а также усугубить гемодинамические расстройства у пациентов с уже развившейся ОСН.

Рекомендации российских экспертов по лечению аритмий у пациентов с ОСН представлены на рис. 3.

Фибрилляция желудочков и устойчивая, гемодинамически неэффективная желудочковая тахикардия - это показания для немедленной электроимпульсной терапии. После восстановления синусового ритма с целью профилактики жизнеугрожающих аритмий проводят инфузию амиодарона 900 мг/сут или лидокаина со скоростью 2 мг/мин.

При синусовой и суправентрикулярной тахикардии возможно внутривенное введение бета-адреноблокаторов (метопролол, эсмолол), а в случае пароксизмальной реципрокной суправентрикулярной тахикардии следует предпринять попытку купирования аритмии путем внутривенного струйного введения 10 мг АТФ. При пароксизмах фибрилляции или трепетания предсердий для восстановления и удержания синусового ритма используется амиодарон, для достижения и стабилизации нормосистолии применяются бета-адреноблокаторы и дигоксин. Однако в случаях нарастающей симптоматики ОСН основным методом лечения больных с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, фибрилляцией или трепетанием предсердий является электрическая кардиоверсия.

При длительности пароксизма менее 48 часов применение антикоагулянтов перед кардиоверсией необязательно. Если продолжительность пароксизма составляет более 48 часов и на фоне медикаментозного лечения достигается нормосистолия без прогрессирования сердечной недостаточности, оральные антикоагулянты должны применяться в течение 3-х недель перед кардиоверсией. В случаях нарастающей симптоматики ОСН элетроимпульсную терапию проводят после внутривенного введения 10 000 МЕ гепарина. Рекомендуемая длительность применения

3

Лечение аритмий при ОСН

Фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия без пульса	Дефибрилляция разрядами 200-300-360 Дж (предпочтительна двухфазная форма разряда, максимальная мощность 200 Дж). При отсутствии эффекта ввести 1 мг адреналина или 40 ЕД вазопрессина и/или 150-300 мг амиодарона
Желудочковая тахикардия	При нестабильном состоянии – ЭИТ, при стабильном – в/в введение амиодарона или лидокаина для медикаментозной кардиоверсии
Синусовая или суправентрикулярная тахикардия	БАБ при клинической и гемодинамической переносимости (метопролол в/в медленно 5 мг, при хорошей переносимости повторно) Аденозин можно использовать для меликаментозной кардиоверсии тахикардии по типу re-entry В редких случаях эсмолол в/в 0,5-1,0 мг/кг в течение минуты, затем инфузия со скоростью 50-300 мкг/кг • мин
Мерцание или трепетание предсердий	При возможности – ЭИТ. Дигоксин (0,125-0,25 в/в), БАБ или амиодарон могут использоваться для замедления атриовентрикулярной проводимости. Амиодарон способствует кардиоверсии и не вызывает выраженного ухудшения функции ЛЖ. Обязательно назначение антикоагулянтов (гепарин, непрямые антикоагулянты).
Брадикардия	Атропин по 0,25-0,5 мг в/в, максимально 1-2 мг. Как временное мероприятие у отдельных больных – инфузия изопротеренола (1 мг в 100 мл физиологического раствора, максимальная скорость 75 мл/ч). Если брадикардия устойчива к введению атропина, следует предпринять чрескожную или трансвенозную электрическую кардиостимуляцию.

Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006;5(6). Приложение 1.

оральных антикоагулянтов после восстановления синусового ритма составляет, как минимум, 4 недели.

При брадиаритмиях лечение начинают с внутривенного введения атропина в дозе 0,25-0,5 мг, при необходимости инъекции повторяют до общей дозы 2 мг. Отсутствие эффекта от введения атропина является основанием для немедленной эндокардиальной, чрескожной или чреспищеводной электрокардиостимуляции. При атриовентрикулярной диссоциации с редкой желудочковой активностью у больных без ишемии миокарда возможно внутривенное введение симпатомиметиков: адреналина (1 мг в 100 мл физиологического раствора), изопротеренола (1 мг в 100 мл физиологического раствора), допамина (100 мг) со скоростью, обеспечивающей достижение минимально достаточной ЧСС.

Развитие ОСН - отека легких, даже кардиогенного шока и тем более преходящей артериальной гипотензии в связи с гиповолемией или нарушениями ритма сердца в остром периоде ИМ не является безусловным предиктором ХСН на последующих этапах заболевания. Несмотря на это больные ИМ, у которых лечение ОСН было успешным, по ходу физической реабилитации нуждаются в тщательном обследовании с целью выявления клинико-инструментальных критериев ХСН, а также проведении полноценных мероприятий по ее первичной и вторичной профилактике.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Н.Б.Перепеч

РОДИТЕЛЬСКИЙ ДЕНЬ

Такое слово - «клиника». У него много значений. Это и больница при институте, и лечебная практика, и описание симптомов болезни. Но когда утром дежурная медсестра врывается с этим словом в ординаторскую, оно означает только одно: клиническая смерть.

Сергей вскочил с жесткого диванчика, выбежал в коридор.

- В какой палате?

- В восьмой.

Он уже и сам видел, что в восьмой. Дверь в палату была распахнута. Возле нее стоял испуганный больной в майке и длинных сатиновых трусах.

- Я проснулся, слышу - сосед стонет,- лепетал он, как бы извиняясь за что-то и оправдываясь.- Спрашиваю: «Ты что?» Отвечает: «Сердце болит». Хотел сестру позвать, а он говорит: «Не надо, так пройдет». А потом как захрипит! И посинел.

- Давно это случилось?

- Минут пять. Он похрипел-похрипел и замолчал. Я его зову, а он не отвечает…

Постовая медсестра неумело массировала сердце. Сергей приложил пальцы к тому месту, где должна биться сонная артерия. Пульса не было. «Фибрилляция,- подумал он.- А может, эмболия легочной. Но скорее всего, фибрилляция». Он приподнял веко больного и увидел широкий остекленевший зрачок. «Поздно…»

- Кто же делает массаж на панцирной сетке!- сказал Сергей. Ну-ка помогите.

Втроем они переложили больного на пол.

- «Гармошку», воздуховод, койку из реанимации,- сказал Сергей сестрам.- Идите вместе - быстрей будет. Я пока тут и один управлюсь.

Он наклонился, припал губами ко рту больного, резко выдохнул, наполняя воздухом его легкие, начал массаж.

- Сергей Петрович!- запыхавшаяся сестра держала в руках мех-«гармошку» и маску.

- Что ты стоишь, Света? Дыши! Я буду массировать. Один вдох на четыре толчка.

- Так хорошо?

- Нормально. Посмотри зрачки.

- Кажется, стали поуже.

Сестры катили кровать с больным по коридору. Сергей шел сбоку, продолжал массаж. Из палат выглядывали заспанные лица.

В реанимационной уже работал аппарат искусственной вентиляции, был включен дефибриллятор. «Ай да Света!..»- подумал Сергей.

Подключили электрокардиограф. Перо задергалось, рисуя на ленте волнистую линию. Фибрилляция.

- Стукнем,- сказал Сергей.

Он плотно прижал электроды к груди больного.

- Сколько набрать?- спросила Света.

- Пять киловольт.

- Готово.

- Разряд!

- Больной вздрогнул. Запахло паленными волосами.

- Что на ЭКГ?- спросил Сергей.

- Фибрилляция. Мелковолновая.

- Я покачаю,- сказал Сергей Свете.- А ты вентилируй. Кислорода побольше.

- Централизованного нет.

- Как нет? Почему?

- Сегодня же воскресенье.

- Ну и что? Больному-то какое дело? Должен же быть дежурный кислородник. И кислород должен быть,- возмутился Сергей.

- Должен-то должен…

- Ладно, давай из баллона. Как зрачки?

- Узкие. И на ЭКГ волны стали выше.

- Стукнем. Набери до шести.

- Есть.

- Разряд!

Снова подключили электрокардиограф. Прямая линия. Асистолия - остановка сердца.

- Кубик адреналина, кубик атропина и десять кальция. На длинной

игле,- распорядился Сергей. Подозвал постовую сестру: - Держите маску. Вот так. Покрепче прижимайте подбородок.

- Такой больной был хороший,- всхлипнула сестра.- Вежливый…

- Рано еще отпевать,- оборвал ее Сергей, беря шприц из рук Светы. Он почувствовал, как игла прошла межреберные мышцы, миокард и провалилась в полость сердца. Потянул поршень, и шприц наполнился темной кровью.- Выраженная гипоксия,- вслух подумал Сергей.- Ну что там, Света?

- Фибриллирует.

- Давай электроды.

После дефибрилляции восстановился синусовый ритм.

- Вот так-то лучше.- Сергей вытер рукавом лицо. «Сейчас поставим калий на глюкозе, лидокаин. Соду прокапаем»,- подумал он.

- Сергей Петрович! Опять фибрилляция!

И снова массаж. Сергей наваливался всем телом на сомкнутые руки, сжимал и сжимал остановившееся сердце.

В реанимационную, натягивая халат, влетел Гарик Могилев - сегодня был день его дежурства.

- Давно качаете?

- Минут двадцать. С переменным успехом.

- Давай сменю.

Сергей отошел в сторону, включил электрокардиограф.

- Ну что?- спросил Гарик.

- Все то же.

- Еще стукнем?

- Сначала введем лидокаин с панангином.

- Нету, Сергей Петрович,- сказала Света.- Ни того, ни другого. Аптека не дает - конец квартала.

- Не повезло товарищу,- сказал Гарик.- Но у меня есть заначка. В столе, в верхнем ящике - несколько ампул. Света, бегом!

Ввели. Размассировали до фибрилляции. Снова «стукнули».

- Получилось что-нибудь?- спросил Гарик.

- На, посмотри.- Сергей показал ему выползавшую из электрокардиографа ленту.

- У-у-у! Когда такие пауки рисуются, дело гиблое. Безнадега.

- Ладно, не каркай! Твое дело - массаж.

- Сергей Петрович! Зрачки расширяются!- вскрикнула Света.

- Я и говорю - массаж плохой.

- Да где ж плохой! До позвоночника проваливаюсь! - обиделся Гарик.

- Дай, я сам. А ты возьми маску, вентилируй. Сделай объем побольше. Света, что на ЭКГ?

- Волны массажа.

- А без него?

- Прямая линия.

- Давай-ка еще два адреналина.

- Внутрисердечно?

- Ну не подкожно же!

В палату заглянул сосед больного - тот, что поднял тревогу. Вероятно, он чувствовал себя причастным к происходящему. Его лицо выражало интерес, сочувствие и желание помочь.

- Закройте дверь!- рявкнул Гарик.

Несколько минут работали молча.

- Надо кончать,- сказал Гарик.- Зрачки широкие. Финиш.

Сергей не ответил - продолжал упрямо толкать мертвое сердце. Посмотрел на Свету.

- Асистолия,- сказала она.

- Черт,- процедил сквозь зубы Сергей.- Ладно, все…

Гарик выключил аппарат искусственной вентиляции. Стало тихо. Сергей повернулся к постовой сестре:

- Сколько ему было?

- Пятьдесят восемь.

- С чем он у вас лежал?

- Со стенокардией,- сказала Сестра и заплакала.

- Новенькая, что ли?- спросил ее Гарик.

Время завтрака. Больные выходят из палат, вереницей тянутся в сторону столовой. Обычные разговоры: про таблетки, про рентген, про перебои в сердце… Сергей шел по коридору, глубоко засунув руки в карманы халата, короткими кивками отвечал на приветствия.

Вошли в ординаторскую и плотно закрыли дверь. Гарик уселся на стол, расковырял пачку сигарет:

- Будешь?

- Не хочется.

Сергей отвернул кран. Холодная струя воды ударила в ладони.

- Когда у нас наконец душ сделают?- сказал Гарик.- После реанимации воняешь потом, как собака.

- У собак нет потовых желез.

- Вот именно,- нашелся Гарик.- Поскольку мы по ряду анатомо-физиологических признаков отличаемся от наших четвероногих друзей, душ нам просто необходим. Надо в доступной форме объяснить администрации, что это не прихоть изнеженных сибаритов, а насущная потребность людей, сочетающих умственный труд с физическим.

После острых ситуаций доктор Могилев становился говорлив. Эмоции искали выход и находили. «У меня нет защитной реакции,- подумал Сергей.- У Гарика есть, а у меня нет. За семь лет можно было бы привыкнуть, а я до сих пор умираю с каждым больным…»

Сестра принесла историю болезни.

- Надо родственникам позвонить,- сказал Сергей.

Посмотрели друг на друга. Помолчали.

- Ладно, уговорил, - вздохнул Гарик.- Садись, пиши. Я пока чай заварю.

Сухие, стандартные фразы, констатация фактов: когда и что случилось, какие меры приняты, результат… Сергей разматывал рулон записанной во время реанимации ленты.

- Слушай, может, стоило попробовать стимуляцию? Ввели бы «метелочку» трансторакально, через иглу, а?

- Мы же в таких случаях пробовали. Сколько раз…

- Но однажды-то получилось. Помнишь, больная была, Котова?

- Так то женщина. Нет, серьезно, Сережа, ничего бы из этого не вышло. Я понимаю - при блокаде… Да не терзайся ты. Все сделали правильно. Не все же выживают - не судьба…

- Начали поздно.

- В этом не наша вина.

- Какая ему разница, чья вина!- вспыхнул Сергей.

- Ему-то, конечно, никакой,- согласился Гарик.- Что будешь ставить причиной смерти?

- Инфаркт…

«Брошу я все это,- подумал Сергей.- Уйду в терапевты… Спокойной жизни хочешь?- спросил он себя. И ответил: - Да, хочу. Хочу. Спокойной жизни».

- А эта новенькая - ничего,- сказал Гарик, наливая кипяток в фаянсовый чайник с отбитой ручкой.- Как считаешь?

- Ничего хорошего. Делала массаж на панцирной сетке.

- У тебя слишком утилитарный взгляд на женщин,- со вздохом сказал Гарик.

- Женщины они там, за дверями больницы. А здесь - они медицинские сестры.

- Сестры милосердия,- уточнил Гарик.- И одно неотделимо от другого.

- Милосердие - это прежде всего хорошая профессиональная подготовка. В прошлом месяце проводили занятие по неотложным состояниям и уже ни черта не помнят.

- Надо заниматься в индивидуальном порядке,- сказал Гарик.- Я готов. И с некоторыми - даже в нерабочее время. Тебе покрепче?

- Давай покрепче.

- Только сахара нет.

- Ничего. Я тебя завтра меняю, принесу.

Гарик удобно устроился в кресле.

- Кстати, насчет обучения широких масс населения реанимационным мероприятиям. Когда я катался на «скорой помощи», со мной произошел такой случай. Приезжаю в какое-то общежитие по вызову «плохо с сердцем». Встречают в дверях: «Доктор, скорей!» Я по лестнице бегом - мало ли что. Захожу в комнату и вижу следующую картину. Стол, на столе бутылки, закусь - понятное дело, суббота. По полу разбросаны предметы женского туалета. А в углу на кровати лежит полуголая девица. Тепленькая. Верхом на ней сидит абсолютно трезвый мужик в выходном костюме и ритмично сжимает ей молочные железы. Девица томно стонет. Я спрашиваю: «Что это вы делаете, гражданин?» Мужик отвечает: «Массаж сердца. Я,- говорит,- санинструктор, меня на заводе обучили». Я ему говорю: «Прервитесь, коллега». Отвечает: «Нельзя массаж прерывать, не положено». Я убеждаю довериться моему клиническому опыту. Доверился, слез. Рубашка на нем - хоть отжимай: работа, сам знаешь, не легкая. Спрашиваю девицу, как она себя чувствует. «Теперь,- отвечает,- лучше».

А вокруг все страшно серьезные. Что делать? Врачебная этика запрещает ронять престиж собрата по профессии. Жму санинструктору руку: «Спасибо, вы спасли человеческую жизнь». Он смущается, скромно опускает глаза. «Что вы,- говорит,- на моем месте так поступил бы каждый…»

- Тебе надо выступать с устными рассказами,- сказал Сергей.

- А что, вот надоест наша работенка, может, и переквалифицируюсь в авторы-исполнители.

Зазвонил телефон. Гарик поднял трубку.

- Тебя.

- Кто?- спросил Сергей.

- Твоя. Видно, соскучилась.

Сергей подошел к телефону.

- Слушаю.

- Это свинство,- сказала Сергею его бывшая жена.- Ты же обещал в десять.

- Извини, так сложились обстоятельства…

- Твои обстоятельства почему-то всегда складываются так, как удобно тебе и как неудобно нам.

«Кому - нам?»- хотел спросить Сергей, но сдержался.

- Сейчас выезжаю.

- Мадам опять чем-то недовольна?- спросил Гарик.

Сергей не ответил.

- Там у нас трое стареньких,- сказал он, снимая халат.- Михайлову я разрешил пересаживаться на стул, он в порядке, можно переводить на отделение. Зарецкому введи лазикс - у него в легких похрипывает и печенка вылезла.

- Будет сделано. Привет Петру Сергеичу.

Еще несколько месяцев назад, подходя к двери этой квартиры, Сергей машинально доставал из кармана ключ, а однажды после беспокойного дежурства, действуя автоматически, по годами выработанному стереотипу, даже приехал сюда и опомнился только в подъезде. Но теперь он свыкся с мыслью, что это - не его дом, и уже привык к маленькой комнате с узким окном, из которого открывался вид на старые крыши Васильевского острова. «Вполне приличная келья,- сказал Гарик, впервые посетив новое жилище Сергея.- Располагает к неспеш-

ным размышлениям о смысле жизни. И окно что надо, вроде бойницы - удобно от татар отстреливаться».

Сергей постоял на коврике перед дверью, создавая на лице выражение веселья, беспечности и благополучия. Нажал кнопку звонка и услышал звук Петькиных шагов, приглушенный возглас: «Папа!».

По-мужски, за руку поздоровавшись с сыном, Сергей спросил шепотом:

- Как живете, караси?

- Ничего себе, мерси,- прошептал в ответ Петька.

Ольга вышла из кухни. Скрестив руки на груди, она стояла над Петькой и присевшим на корточки Сергеем. На ней был новый костюм, глаза подведены, губы подкрашены - она была готова. И Петька, заметил Сергей, был одет во все уличное.

- Позавтракаешь?- спросила Ольга.

- Спасибо, я не голоден,- сказал Сергей.

На кухне двинулась табуретка, и Ольга отступила в сторону, чтобы Сергей смог увидеть ее гостя. При этом она продолжала прямо, почти в упор смотреть на Сергея. Она подготовила сюрприз, подняла занавес и теперь ждала реакции.

Гостю было лет тридцать пять. Лицо, покрытое ровным загаром, спокойный, чуть ироничный взгляд, аккуратно подстриженные усики, нейлоновая куртка с блестящими кнопками и этикеткой на кармане, фирменные джинсы - герой нашего времени в полном расцвете сил. От гостя веяло уверенностью в себе и здоровьем. Сергей подумал, что он, наверное, бегает по утрам.

- Геннадий,- представила его Ольга.

- Очень приятно,- ляпнул Сергей, выпрямляясь.

Гость слегка опешил, но тут же снисходительно улыбнулся и с достоинством наклонил голову. Он немного рисовался - в небрежной позе чувствовалось напряжение. И Ольга, старательно изображавшая свободную женщину, тоже была напряжена. «Не волнуйтесь, ребята. Битья посуды не будет»,- подумал Сергей. Еще он подумал, что довольно нелепо выглядит рядом с этой нарядной парой в мятой после дежурства рубашке и вытянувшихся на коленях брюках.

Петька дернул Сергея за рукав:

- Пап, пошли?

- Потопали!- Сергей улыбнулся и потрепал сына по голове.- Куда мы с тобой сегодня собирались?

- В Петродворец,- ответил Петька своему веселому папе.

- Ну, попрощайся с мамой и дядей.

- Петр должен быть дома в пять часов,- сказала Ольга.

Вышли во двор, и Петька потянул Сергея к блестящему красному автомобилю.

- Это дяди Гены машина,- с гордостью сообщил он.- Правда, хорошая?

- На пожарную похожа,- сказал Сергей.

- Ты что, папа,- обиделся Петька.- Это «Жигули». Меня дядя Гена катал.

- Понравилось?

- Конечно!

- Но мы с тобой поедем на трамвае.

- Ничего,- сказал Петька.- Мне на трамвае тоже нравится. Если у окошка.

- Здравствуйте, Сергей Петрович!- сморщенная старушка, бывшая соседка по лестничной площадке робко улыбалась из-за новенькой машины.

- Как вы себя чувствуете?- спросил Сергей.

- Неважно. Слышите, как дышу. Третьего дня пришлось «неотложку» вызывать. А лечение, что мне в поликлинике назначили, не помогает…

- Я к вам зайду,- сказал Сергей.- В следующий раз приеду и зайду обязательно. Что-нибудь придумаем.

Старушка посмотрела на Петьку:

- Хороший у тебя папа.

- Еще бы!- сказал Петька и вложил свою маленькую руку в ладонь Сергея.

Отчалили. Теплоход развернулся плавной дугой. Гул мотора стал громче. «Метеор» приподнялся и мощно полетел над водой мимо Ростральных колонн, мимо старых зданий на набережной, все быстрей и быстрей, нырнул под мост и дальше - мимо стадиона, портовых кранов и высоких причалов с надписями «Якорей не бросать». Петька прилип к лобовому стеклу.

Сергей отчетливо вспомнил одно из воскресений своего детства и восторг, охвативший его на палубе тихоходного речного трамвайчика. Отец был в мешковатых парусиновых брюках, мама - в легком голубом платье с ромашками… Еще недавно, отправившись на прогулку с Сергеем, Петька неизменно спрашивал его: «А почему мама не пошла с нами?» Приходилось придумывать достаточно вескую причину - почему. Теперь Петька не спрашивал. «Дети быстро ко всему привыкают,- подумал Сергей.- Наверное, потому, что время для них течет по-другому. Год - это пятая часть Петькиной жизни и только одна тридцатая моей».

«Метеор» вырвался на простор залива. Мутные волны с глухим стуком разбивались о днище. В мелких брызгах на мгновение вспыхивала радуга.

- Пап, а где вы с дедушкой ловили рыбу?- спросил Петька.

- Вон там,- Сергей показал рукой вправо, на темную полоску берега.- Твой дедушка очень любил рыбную ловлю и часто брал меня с собой…

В солнечный день хорошо были видны неторопливо проплывающие над песчаным дном рыбы - их темные спины и сверкающие на солнце бока. В воде рыбы казались крупнее, чем были на самом деле. Если забросить удочку рядом с лодкой - в то место, куда падала тень от борта, можно было увидеть, как рыбы тычутся носами в наживку и как одна из них заглатывает червяка и резко уходит вниз и в сторону…

- А каких рыб вы ловили? Окуней?

- Не только. Но в основном это были окуни…

Чаще они рыбачили по вечерам - если отец возвращался из клиники не слишком поздно. Они подходили к заливу, разувались и шли босиком по песку, смешанному с крупными сосновыми хвоинами, по обломкам сухого тростника, переворачивали лодку и сталкивали ее в воду. После захода солнца песок остывал быстро, а вода еще долго сохраняла тепло. Сергей устраивался на широкой кормовой банке и смотрел на отца. Он хорошо запомнил его сильные жилистые руки, лежащие на веслах. Когда отец наклонялся, занося весла, до Сергея долетал слабый запах операционной.

Возвращались в сумерках. Большой рыжий кот Маркиз встречал их у калитки и, пока они шли по дорожке к дому, мягко ступал рядом, терся

о ноги отца. Мама сидела на ступеньках крыльца, накинув на плечи зеленую шерстяную кофту.

- Что поймали, рыбаки?- спрашивала она, и Сергей гордо показывал ей ведерко с рыбой.

- Вот мой главный улов,- говорил отец, легко подхватывая на руки и маму, и Сергея.

Они поднимались на веранду, включали лампочку, висевшую под низким потолком, и на маленькой веранде становилось светло и уютно. Мама разводила огонь в керосинке. Желтые язычки пламени плясали за слюдяным окошком. Мелкие рыбешки доставались Маркизу, а крупных мама жарила на ужин. Они были очень вкусны, особенно золотистая хрустящая корочка, на которой крупинками выступала соль…

- А почему бабушка не ловила рыбу вместе с вами?- спросил Петька.

- Ей это казалось скучным занятием. Она предпочитала просто гулять по берегу. А по воскресеньям вместе с другими дачниками мы чинно прогуливались вдоль шоссе. Эти прогулки не очень нравились мне. И твоему дедушке, наверное, тоже. Но они нравились бабушке. Зато в конце такой прогулки мы заходили в мороженицу. Там продавалось клубничное мороженое и шипучий лимонад «Крем-сода». Иногда мы катались по заливу на большом неповоротливом теплоходе. За ним летело множество чаек. Пассажиры кидали им булку, и чайки ловили куски на лету…

Для Сергея воспоминания детства были чем-то вроде жарко натопленной избушки в лесу, где можно на время укрыться от мороза. Ему хотелось, чтобы у Петьки тоже была такая избушка. Он понимал, что это вряд ли возможно, но ему очень хотелось этого.

- Пап, а почему на фотографиях дедушка такой старый, а бабушка молодая?

- У них была большая разница в возрасте. Часто нас с твоей бабушкой принимали за брата и сестру, а дедушку - за нашего папу…

Отец не был старым. Он умер через месяц после того, как ему исполнилось пятьдесят. Он умер на работе - закончил операцию, отошел от стола и упал. Его не сумели спасти - в то время еще толком не знали, что надо делать в таких случаях. Сергей часто думал, что если бы он со своими нынешними знаниями и навыком тогда оказался рядом, отец мог бы остаться жить, и все было бы по-другому…

- Дедушка очень любил бабушку?- спросил Петька.

- Да, очень,- сказал Сергей.

- Зачем же она второй раз женилась?..- задумчиво проговорил Петька.

«Действительно, зачем?»- с давней детской болью подумал Сергей. Вспомнилось одутловатое лицо отчима - глупого и недоброго человека - и то патологическое упрямство, с которым он вытравливал память об отце.

- Наверное, ей было трудно одной,- сказал Сергей.

- Пап, а ты тоже умрешь?- спросил Петька.

- Умру. Только еще очень не скоро.

- Через сколько лет?

- Не знаю,- улыбнулся Сергей.

- Ты не умирай подольше, ладно?

- Договорились,- Сергей посадил Петьку на колени. Сквозь тонкую ткань футболки он чувствовал мелкие ребрышки, слышал частое биение Петькиного сердца.- Ты что-то похудел.

- Нет, просто расту.

Удивительно ясный был день. Вода струилась по ступеням Большого каскада. Золоченые фигуры блестели. Самсон с торжественной задумчивостью заглядывал в пасть побежденного льва. Морской канал туго натянутой синей лентой уходил к заливу. Голубело небо.

Водяная пыль долетала до площадки перед дворцом.

- Тебе не холодно?- спросил Сергей.

Петька помотал головой.

- Красиво, правда?- сказал он.

- Красиво,- согласился Сергей.

- Жалко, что мама не поехала с нами,- вздохнул Петька

- Ее укачивает,- сказал Сергей.

Если после дежурства не выспаться, самое неприятное время наступает с двенадцати до двух. Потом как-то расходишься, а в эти два часа очень хочется спать. Петька вместе с другими детьми резвился возле большого гриба, с краев которого брызгала вода. Сергей сидел на скамейке неподалеку. На солнце его разморило и под убаюкивающий шум фонтанов Сергей то и дело клевал носом. Хотелось есть. Сергей подумал, что зря поторопился утором, после звонка Ольги. Тем более что буфетчица принесла

горячий аппетитный омлет. Гарик сказал, что яйца есть вредно - это способствует развитию атеросклероза, и хотя он недавно завтракал, врачебный долг заставляет его разделить трапезу с товарищем, чтобы уберечь его от столь опасного заболевания. Сергей поднес ко рту первый кусок, и тут же послышался топот бегущей по коридору сестры. Света ворвалась в ординаторскую. Ее лицо было тревожным. Сергей бросил вилку. А Света вдруг рассмеялась. Она смеялась очень знакомо, и Сергей увидел, что это не Света, а Ольга. Ольга сняла с головы накрахмаленный колпак, волосы рассыпались по плечам… Сергей почувствовал, что неудержимо клонится набок, и, вздрогнув, очнулся.

Петька стоял рядом.

- Ты поспи, папа,- сказал он.- Я никуда не уйду.

- Ничего-ничего,- пробормотал Сергей, разлепляя тяжелые веки.

Пожилая женщина строго посмотрела на него с другого конца скамейки, потом перевела взгляд на Петьку и покачала головой.

- Все. Проснулся,- сказал Сергей.

Женщина бросила на него еще один осуждающий взгляд из-под очков и ушла.

- Так,- сказал Сергей.- Следующим номером нашей программы будет… Что?

Петька пожал плечами.

- А если подумать?

- Качели?- предположил Петька.

- Будут и качели. А сейчас…

- Мороженое!- догадался Петька.

Очередь в открытом кафе была длинная, но двигалась быстро. Сергей взял пломбир для Петьки и бутылку пива для себя.

К столику подошел высокий лысеющий блондин с двумя стаканчиками мороженого в руках.

- Привет,- сказал он.- Сколько лет, сколько зим.

Сергей узнал своего однокурсника. Его фамилию он не помнил, помнил только редкое по нынешним временам имя - Степан. Они не виделись с выпускного. Тогда у Степана были роскошные, как у девушки, локоны.

- Ты все такой же,- сказал Степан.- Нисколько не меняешься.

- А в тебе заметны кое-какие перемены.

- Что делать,- развел руками Степан.- Годы идут. Забот все больше, волос все меньше.- Он посмотрел на Петьку.- Твой? А у меня дочка. Вот, приехали посмотреть на фонтаны. Жена за мороженым послала.

- Пива хочешь?- спросил Сергей.

- Давай.- Степан сел на свободный стул. Ну, как жизнь? Бьет ключом?

- Бьет,- сказал Сергей.

- Ты, я слышал, в реанимации? Спасаешь человеческие жизни?

- Не всегда удается. А ты хирург?

Степан кивнул. Они немного поговорили, повспоминали однокурсников - кто где. Потом Степан замолчал, задумчиво посмотрел в сторону и снова повернулся к Сергею:

- Ты еще не налечился?

- Что?- не понял Сергей.

- Я говорю, лечить тебе не надоело?

- Да нет…

- А я что-то забурел.- Степан отпил из стакана, слизнул пену с губы.- В студенческие годы мне операционная по ночам снилась, звон инструментов слышался. Знаешь, этот тихий перезвон, когда перед операцией сестра достает из бикса завернутые в полотенце инструменты и раскладывает их у себя на столике. Жизни без хирургии не представлял…- Он помолчал, усмехнулся.- По распределению в такую мясорубку направили! Когда больница дежурит, сутками у стола торчишь: одного клиента снимают, другой уже на подходе. Но меня это устраивало - нормальная мужская работа. Как у станка. Недавно привезли «по скорой» больного. Ничего особенного - острый аппендицит. Правда, с атипичным расположением. Дело было уже под утро, я к этому времени в слегка обалделом состоянии пребывал. Ну, прооперировал, все вроде бы нормально, а он лихорадит и лихорадит. Через несколько дней пришлось на повторную операцию брать. И нашли салфетку, которую я у него в брюхе оставил. Как это получилось, ума не приложу… Больной, конечно, узнал, почему его второй раз оперировали. Но сам оказался мужик неплохой, понял - всякое бывает. А вот родственники… Настрочили жалоб. Стали меня таскать по инстанциям: «Как вы могли! Вас диплома надо лишать!»- Степан махнул рукой.- Короче, сейчас уже оставили в покое. Но я на этом случае как-то сломался - вдруг почувствовал, насколько мне все

надоело: и операции, и этот тихий перезвон, а главное - больные… Ночью привозят «острый живот», я спускаюсь в приемное, злой, как черт. Человек корчится от боли, а у меня к нему никакого сочувствия, одно раздражение. Что ж ты, думаю, такой-сякой, до утра потерпеть не мог?.. На днях бабулю оперировал по поводу рака желудка. Живот раскрыли, там метастазы по всей брюшине - нет смысла возиться. Я зашиваю, а сам радуюсь, что домой пораньше уйду… Вот такие дела, коллега.

- Ты просто устал,- сказал Сергей.

- Может, устал, а может, и кончился. Я вот думаю, не податься ли в науку - кошечек, собачек резать. Был оперирующий хирург, стану теоретизирующим. А?..

- Ты просто устал,- повторил Сергей.- С каждым случается.

- У вас мороженое тает,- заметил Петька.

- И правда. Пойду, а то меня жена с милицией разыскивать будет. Наших кого увидишь - привет передавай.

Степан поднялся и, не оборачиваясь, пошел по аллее. Растаявшее мороженое капало из стаканчиков.

- Знаешь, папа,- сказал Петька,- я решил, что тоже буду врачом. Как ты и дедушка. А дядя Гена говорит: уж лучше быть дворником - и работа чище, и денег больше.

Сергей положил руки на худенькие плечи сына:

- Не слушай этого дядю Гену. Очень тебя прошу.

- Хорошо, папа.

- Кстати, он давно к вам ходит?

Петька сказал, что недавно, но бывает часто. Однажды даже оставался ночевать, потому что машина не заводилась и было уже поздно…

- У меня велосипед сломался,- вспомнил он.- Цепь все время соскакивает. А маме я не говорю.

- Почему же ты не говоришь маме?- спросил Сергей.

- Потому что она попросит дядю Гену починить.

- Но он, похоже, разбирается в технике?

- Ну и что? Ведь это ты всегда чинил мой велосипед…- Петька доверчиво, с неосознанным еще вопросом взглянул на Сергея: как же мы будем жить дальше, папа? И Сергей вдруг почувствовал, понял, что еще никого не любил так глубоко, так больно. Может быть, только отца… Он достал платок и вытер Петьке щеки.

- Кажется, музыка где-то играет,- сказал он. По моему, это в городке аттракционов. А там, наверное, есть…

- Качели!- радостно вскрикнул Петька.

Сергей раскачивал железную лодку. Он видел перед собой счастливую рожицу сына и в эти минуты тоже чувствовал себя счастливым.

Когда они вернулись, Ольга была дома одна.

- Как погуляли?- спросила она.

Петька ответил:

- Хорошо. Жалко, что тебя не было с нами. Правда, папа?- Он посмотрел на Сергея.

- Да, жалко,- подтвердил Сергей.

- В другой раз,- сказала Ольга.

- Сначала мы ехали на трамвае, а потом на «Метеоре»,- рассказывал Петька.- Оказалось, Петродворец совсем недалеко. Мы очень быстро доехали, быстрей, чем на машине.

Ольга увела Петьку в ванную.

- Откуда ты знаешь, сколько ехать на машине?- услышал Сергей ее сердитый голос.

- На «Метеоре» все равно быстрей,- упрямо повторил Петька.

- Ладно, не рассуждай.

Пока Ольга кормила Петьку, Сергей занялся велосипедом. Петька поел, стал проситься гулять, и Ольга разрешила ему немного покататься возле дома.

Обедали молча. Смотрели в окно. Окно было открыто, ветер шевелил занавеску.

- Собираешься замуж?- спросил Сергей.

- А что?- беспечно, но с вызовом сказала Ольга.

- Я не покушаюсь на твою личную жизнь. Меня волнует Петя.

- А почему он тебя волнует?

- Потому что он мой сын.

- Мне он тоже приходится родственником.

- Если ты выйдешь замуж, я заберу его к себе.

- Да?- холодно улыбнулась Ольга.- А что еще ты планируешь забрать?

- Больше ничего. Я не претендую ни на эти квадратные метры, ни на барахло.

- О, как ты благороден!- Ольга картинно вскинула руки.- Как ты гуманен! Ах да, я забыла - ты же профессиональный гуманист.- Руки у не были красивые, с гибкими, как у индийской танцовщицы, пальцами и нежной кожей.- Но свое человеколюбие ты обычно оставляешь на работе. Там ты его надеваешь, как белый халат, а уходя, вешаешь в шкаф на плечики…

Ольга говорила о том, что Сергей никогда ее не понимал, что превратил в помесь домашней кошки с кухонным комбайном, а она - женщина и хочет жить красиво, да, красиво, и иметь мужа, для которого семья важнее, чем работа. Все это было не ново и уже говорилось перед разводом. Наверное, сейчас Ольге было необходимо еще раз повторить эти слова. Не столько для Сергея, сколько для себя. И Сергей не мешал ей.

Ольга раскраснелась, знакомым жестом откинула волосы со лба. Сергей вспомнил, как они впервые пришли в эту квартиру, которую получили после долгих унизительных переговоров с матерью и отчимом. Здесь было пусто и холодно. На полу валялись обрывки старых газет. Ольга, тогда еще совсем девочка, замерла от счастья, а потом повернулась к Сергею, вот так же отбросила прядь волос и прошептала: «Сережка, неужели это - наш дом?..»

Ольга выговорилась, ушла в комнату. А Сергей как-то резко устал. Некоторое время он сидел неподвижно, ссутулившись и закрыв глаза. Потом встал, взял из-под вешалки оставленный утром портфель и вышел на лестницу.

Митяй ждал Сергея в прихожей.

- Наконец-то,- пробурчал он.- Я уж думал - ты не придешь.

- Что случилось?

- Мамаше опять плохо.

- Давление?

- А черт его знает,- сказал Митяй.- Плохо…

Анна Ивановна, хозяйка, у которой Сергей снимал комнату, лежала на низком, провалившемся под ее тяжестью диване, бессильно свесив большие отечные руки, похожие на клешни вареного рака.

- Что же это, а!- с укором сказала она.

Сергей принес аппарат Рива-Роччи в черном эбонитовом корпусе и стал измерять давление. Шкалы не хватило.

- Погода меняется,- объяснил он.- На вас это плохо действует.

- Раньше менялась и ничего,- капризно пожаловалась Анна Ивановна.

- Ну что ж поделаешь, с годами люди редко становятся здоровее,- сказал Сергей.- Потерпите немного, я сейчас шприц вскипячу.

Он возился с хозяйкой долго - часа полтора, Все это время Митяй сидел на подоконнике в комнате Сергея, тупо уставившись в пол. Когда Сергей вошел, Митяй поднял голову:

- Ну, как мамаша, оклемалась?

- Да, ей лучше,- сказал Сергей.- Давление снизилось.

Митяй слез с подоконника.

- Пойду. Мне вставать рано.- Он посмотрел на Сергея маленькими, тусклыми, как старые пуговицы, глазками и признался: - Жутко боюсь, когда ей плохо - вдруг помрет.

Сергей принес из прихожей телефон. Набрал номер больницы.

- Реанимация, Могилев,- сказал Гарик.

- Как Могилев? Я звоню в Ленинград.- Сергей повторил дежурную остроту отделения.

- Шеф, если ваши шутки побрить, их можно будет без труда подсовывать под дверь.

- Ладно, не обижайся. Как дела?

- Бэ-мэ.

- Что сие означает?- Спросил Сергей.

- Более или менее,- объяснил Гарик.- Мне кажется, что сейчас, в эпоху информационного взрыва, нам следует разработать систему сокращений, которая позволила бы минимумом слов передавать максимум информации. Один мой приятель работает в поликлинике. За день он исписывает две поршневые авторучки. С целью экономии чернил он придумал ряд оригинальных сокращений. Например, вместо длинной фразы «Печень и селезенка не увеличены» он лаконично пишет: «Пис в норме». Сейчас он работает над внедрением в практику амбулаторного приема многостаночной системы. Когда больных перед его кабинетом скапливается слишком много, он вывешивает на дверях табличку с призывом «Однополые! Заходите парами».

- Его еще не уволили?

- Напротив, объявили благодарность. За научную организацию труда. Как поживает Петр Сергеич?

- Бэ-мэ.

- Шеф, вы делаете успехи! А как мадам?

- Похоже, собирается замуж.

Гарик помолчал.

- Тебе не нравится, когда я говорю о твоей бывшей жене что-нибудь плохое, а так как хорошего о ней я ничего сказать не могу, давай сменим тему разговора. Например, вернемся, как говорят французы, к нашим мутонам.

- Давай.

- Докладываю. Дежурство идет спокойно. У Зарецкого был приступ сердечной астмы.

- Я же говорил - введи лазикс.

- Ввел. Но оказалось мало. Сейчас он в порядке, спит. Привезли двоих новеньких. Одного с пароксизмом мерцания, который был оперативно купирован вашим покорным слугой, а другого с инфарктом.

- Инфаркт тяжелый?

- Задний. Проникающий. Но без недостаточности. И аритмии нет. Только пульс под сто.

- Следи, как бы не развилась блокада.

- Слежу. По монитору - все нормально.

- Гепарин назначил?

- Нет. По трем причинам. Во-первых, в анамнезе язва, во-вторых, инфаркт вчерашний, а в-третьих, гепарина у нас нет и до конца месяца не будет. Я тебе звонил, хотел посоветоваться насчет гликозидов, но твой велеречивый сосед сказал мне, что ты занят.

- У хозяйки давление повысилось.

- Кончай ты эту частную практику! Ты же выходной. Для таких случаев существует «неотлога».

- Не вмешивайся в мою личную жизнь.

- Ну извини.

- Так как ты решил с гликозидами?

- Не стал вводить. Явной сердечной недостаточности нет - зачем рисковать?

- Правильно. Да,- вспомнил Сергей,- сахара-то я не купил…

- Ничего, займем у гастрологов.

- Ну, спокойной ночи.

- Надеюсь, твое пожелание исполнится. Сейчас еще разок зайду в палату, а потом как завалюсь!..

- Ишь, размечтался,- проворчал Сергей.- Кто сегодня из сестер дежурит?

- Сестры надежные.

- Тапочки снять разрешаю. А штаны - ни в коем случае.

- Будет исполнено,- покорно согласился Гарик.

- Слушай, а родственникам того больного ты звонил?

- Звонил.

- Ну и что?

- Что-что? Известно, что…

Сергей положил трубку. Вспомнилось сегодняшнее утро. Реанимационная, опустевшая после того, как все было кончено. Торчащий из-под простыни угол полосатого матраца. Спутанные провода на полу… Он выключил настольную лампу. В комнате было светло - стояли белые ночи.

1981

Первая публикация - журнал «Нева», 1984, № 7.

СОДЕРЖАНИЕ

ХРОНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.Е.Михайлова
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И БАЗОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 5

И.Е.Михайлова
МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА 24

И.Е.Михайлова
ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕРЫ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ 56

И.Е.Михайлова
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ, АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ И АНТИИШЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 74

И.Е.Михайлова
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОПЕРАЦИЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 102

И.Е.Михайлова
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ 129

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Н.Б.Перепеч
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА 143

Н.Б.Перепеч
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ, АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ) 173

Н.Б.Перепеч
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНАЯ РАЗГРУЗКА СЕРДЦА), ПРОФИЛАКТИКА ОБОСТРЕНИЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ФИЗИЧЕСКАЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ 205

Н.Б.Перепеч
ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ - ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ 232

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Н.Б.Перепеч
ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ - ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКА И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ 260

Н.Б.Перепеч
ОТЕК ЛЕГКИХ И КАРДИОГЕННЫЙ ШОК - ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ 282

ПРИЛОЖЕНИЕ

Н.Б.Перепеч
РОДИТЕЛЬСКИЙ ДЕНЬ 298