

**Общероссийская общественная организация
«Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕКМЕНТА *ST*

**клинические рекомендации
для врачей общей практики (семейных врачей)**

**Приняты на IV Конгрессе врачей
первичного звена здравоохранения
Юга России, IX Конференции
врачей общей практики
(семейных врачей) Юга России
7 ноября 2014 г., г. Ростов-на-Дону**

Москва – Воронеж – Ростов-на-Дону

2014

Рабочая группа по подготовке рекомендаций:

Председатель: Денисов Игорь Николаевич — д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой семейной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Президент Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей) РФ, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейный врач) Минздрава России.

Члены рабочей группы:

Кравченко Андрей Яковлевич – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко

Будневский Андрей Валерьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н.Бурденко

Экспертный совет:

Д.м.н., проф. Абдуллаев А.А. (Махачкала); к.м.н., проф. Агафонов Б.В. (Москва); Анискова И.В. (Мурманск); д.м.н., проф. Артемьева Е.Г.(Чебоксары); д.м.н., проф. Байда А.П. (Ставрополь); д.м.н., проф. Болотнова Т.В. (Тюмень); д.м.н., проф. Будневский А.В. (Воронеж); д.м.н., проф. Григорович М.С. (Киров); к.м.н., Дробинина Н.Ю.(Новокузнецк); д.м.н., проф. Заика Г.Е. (Новокузнецк); к.м.н., Заугольникова Т.В. (Москва); д.м.н., проф. Золотарев Ю.В. (Москва); д.м.н., проф. Калев О.Ф.(Челябинск); д.м.н., проф. Карапетян Т.А. (Петрозаводск); д.м.н., проф. Колбасников С.В.(Тверь); д.м.н., проф. Кузнецова О.Ю. (Санкт-Петербург); д.м.н., проф. Купаев В.И. (Самара); д.м.н., проф. Лесняк О.М. (Екатеринбург); к.м.н., Маленкова В.Ю.(Чебоксары); д.м.н., проф. Нечаева Г.И. (Омск); д.м.н., проф. Попов В.В.(Архангельск); Рецкий А.А.(Калининград); д.м.н., проф. Сигитова О.Н.(Казань); д.м.н., проф. Синеглазова А.В.(Челябинск); д.м.н., проф. Ховаева Я.Б. (Пермь); д.м.н., проф. Шавкута Г.В.(Ростов-на-Дону); д.м.н., проф. Шапорова Н.Л.(Санкт-Петербург); к.м.н., Шевцова Н.Н. (Москва).

Содержание

- 1. Введение**
 - 2. Коды по МКБ-10**
 - 3. Эпидемиология**
 - 4. Диагностика**
 - 4.1. Клиническая симптоматика
 - 4.2. Физическое обследование
 - 4.3. ЭКГ
 - 4.4. Биохимические маркеры некроза миокарда
 - 5. Оценка риска и выбор стратегии ведения больных**
 - 6. Методы лечения**
 - 6.1. Медикаментозное лечение
 - 6.1.1. Антитромбоцитарные средства
 - Ацетилсалициловая кислота
 - Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов
 - Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов
 - 6.1.2. Антикоагулянты
 - Антикоагулянты прямого действия
 - Непрямые ингибиторы каскада коагуляции
 - Прямые ингибиторы тромбина
 - 6.1.3. Антиангинальные препараты
 - Бета-адреноблокаторы
 - Нитраты
 - Антагонисты кальция
 - Другие антиангинальные препараты
 - 6.1.4. Фибринолитическое (тромболитическое) лечение
 - 6.2. Немедикаментозное лечение
 - 6.2.1. Коронарная реваскуляризация
 - 6.2.2. Коронароангиография
 - 6.2.3. Реваскуляризация коронарных артерий
 - 6.2.4. Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ
 - 6.2.5. ЧКВ и НМГ
 - 6.2.6. Показания к ЧКВ и хирургическим вмешательствам
 - 6.3. Сравнение эффективности инвазивного и медикаментозного методов лечения
 - 7. Стратегия лечения больных с ОКС**
 - 7.1. Первый контакт с врачом (участковым терапевтом, врачом общей практики)
 - 7.2. Врач скорой помощи
 - 7.3. Стационар
 - 7.3.1. Блок интенсивной терапии кардиологического отделения
 - 7.3.2. Продолжение лечение в обычных палатах
- Приложение**
Список литературы

Список сокращений

АД – артериальное давление

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БАБ - бета-адреноблокаторы

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМ - инфаркт миокарда

КФК – креатинфосфокиназа

КШ - коронарное шунтирование

ЛНПН - липопротеины низкой плотности

МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

НМГ - низкомолекулярные гепарины

НС - нестабильная стенокардия

НФГ - нефракционированный гепарин

ОКС - острый коронарный синдром

ЧКВ - чрескожные коронарные вмешательства

ЧСС – частота сердечных сокращений

1. Введение.

В данных рекомендациях уровень доказательств и силу доказательств классифицируют по специальным шкалам (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Классы рекомендаций

Класс	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	По данным клинических исследований и/или общему мнению, метод лечения или вмешательства полезны и эффективны	Рекомендованы/показаны
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения или вмешательства	-
Класс IIa	Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства	Должны быть рассмотрены
Класс IIb	Польза и эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно	Могут быть рассмотрены
Класс III	По данным клинических исследований и/или общему мнению, метод лечения или вмешательства бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредными	Не рекомендованы

Таблица 2.

Уровни доказательности

Уровень А	Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
Уровень В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) характеризуется периодами стабильного течения и обострений. Обострение ИБС обозначается как острый коронарный синдром (ОКС). Этот термин объединяет клинические состояния: инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильную стенокардию [1]. Они являются клиническими проявлениями общего патофизиологического процесса – тромбоза коронарной артерии различной степени выраженности в месте надрыва или эрозии атеросклеротической бляшки.

Практическое значение имеет разделение ОКС на 2 варианта в зависимости от наличия или отсутствия подъема сегмента ST на ЭКГ.

ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Подъемы сегмента ST отражают наличие окклюзирующего тромбоза коронарной артерии, с последующим развитием в абсолютном большинстве случаев ИМ с зубцом Q. Задача лечения этих больных заключается в быстром и стойком восстановлении просвета сосуда. Это достигается использованием (при отсутствии противопоказаний) тромболитических агентов или прямой ангиопластикой (чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ)).

ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ. Определяются стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T. В лечении таких больных тромболитические агенты не используются. Данный термин объединяет два клинических состояния: нестабильная стенокардия (НС) и ИМ без зубца Q. Классификация нестабильной стенокардии приведена в таблице 3.

Таблица 3

Классификация нестабильной стенокардии С.В. Намм, Е. Braunwald (2000)

	А Вторичная НС	В Первичная НС	С Постинфарктная НС
I. Первое появление тяжелой стенокардии, прогрессирующая стенокардия; без стенокардии покоя	IA	IB	IC
II. Стенокардия покоя в предшествующий месяц, но не в ближайшие 48 ч; (стенокардия покоя, подострая)	IIA	IIB	IIC
III. Стенокардия покоя в предшествующие 48 ч; (стенокардия покоя, острая)	IIIA	IIIB IIIB - Тропонин (-) IIIB - Тропонин (+)	IIIC

Примечания: тропонин (+) случаи ОКС в настоящее время расцениваются как ОИМ согласно Европейским рекомендациям по лечению ОКС без подъема ST 2011 г.

A (Вторичная НС) - развивается в присутствии экстракардиальных факторов, которые усиливают ишемию миокарда

B (Первичная НС) - развивается без экстракардиальных факторов

C (Постинфарктная НС) - возникает в пределах 2-х недель после ИМ

2. Коды по МКБ-10

I20.0 Нестабильная стенокардия

I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом

I20.8 Другие формы стенокардии

I21.4 Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда

3. Эпидемиология.

Ежегодная заболеваемость составляет примерно 3 на 1000 населения. В странах Европы госпитальная смертность у пациентов с ИМ без зубца Q выше, чем у больных ОКС без подъема сегмента ST (7% и 3-5%, соответственно), однако через 6 мес. смертность сопоставима при двух состояниях (12% и 13%, соответственно). В отдаленном периоде смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST превышала таковую у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST: например, через 4 года она была в 2 раза выше [2].

4. Диагностика.

Выделяют 3 группы критериев, на которых строится диагностика ОКС: расспрос и физическое исследование больного, инструментальные исследования, результаты лабораторных тестов.

4.1. Клиническая симптоматика

Больные с подозрением на развитие ОКС без подъема сегмента ST при обращении за медицинской помощью могут быть отнесены к следующим клиническим группам:

- больные после затяжного >15 мин. приступа ангинозной боли в покое. Такое состояние обычно служит основанием для вызова скорой помощи или экстренного обращения в лечебное учреждение каким-то другим путем. Оно соответствует III классу НС по классификации Намм С.В. и Braunwald Е. (таблица 3);

- больные с впервые возникшей в предшествующие 28-30 дней тяжелой стенокардией;
- больные, у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик, присущих, по крайней мере, III ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и/или приступов боли в покое (прогрессирующая стенокардия).

4.2. Физическое обследование.

Целями обследования являются: исключение внесердечных причин боли, заболеваний сердца неишемического происхождения (перикардит, поражения клапанов), а также внесердечных причин, потенциально способствующих усилению ишемии (анемия); выявление сердечных причин, усиливающих (или вызывающих) ишемию миокарда (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия).

4.3. ЭКГ

ЭКГ покоя – основной метод диагностики ОКС в условиях общей врачебной практики. Алгоритм оценки данных ЭКГ приведен на рис. 1. Следует обеспечить регистрацию ЭКГ при наличии симптомов и сравнивать с ЭКГ, снятой после их исчезновения. Желательно сравнение зарегистрированной ЭКГ с предшествующими, полученными до настоящего обострения, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка или перенесенного ИМ. ЭКГ-признаки нестабильной ИБС – смещение (депрессия) сегмента ST и изменения зубца T. Особенно велика вероятность наличия нестабильной стенокардии при сочетании соответствующей клинической картины с депрессией сегмента ST > 1 мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T >1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R; последний признак менее специфичен. Глубокие симметричные инверсии зубца T в передних грудных отведениях часто свидетельствуют о выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии; смещения сегмента ST по амплитуде ≤1 мм менее информативны.

Полностью нормальная ЭКГ у больных с симптомами, заставляющими подозревать ОКС, не исключает его наличия. Однако если во время сильной боли регистрируется нормальная ЭКГ, следует искать другие возможные причины жалоб больного.

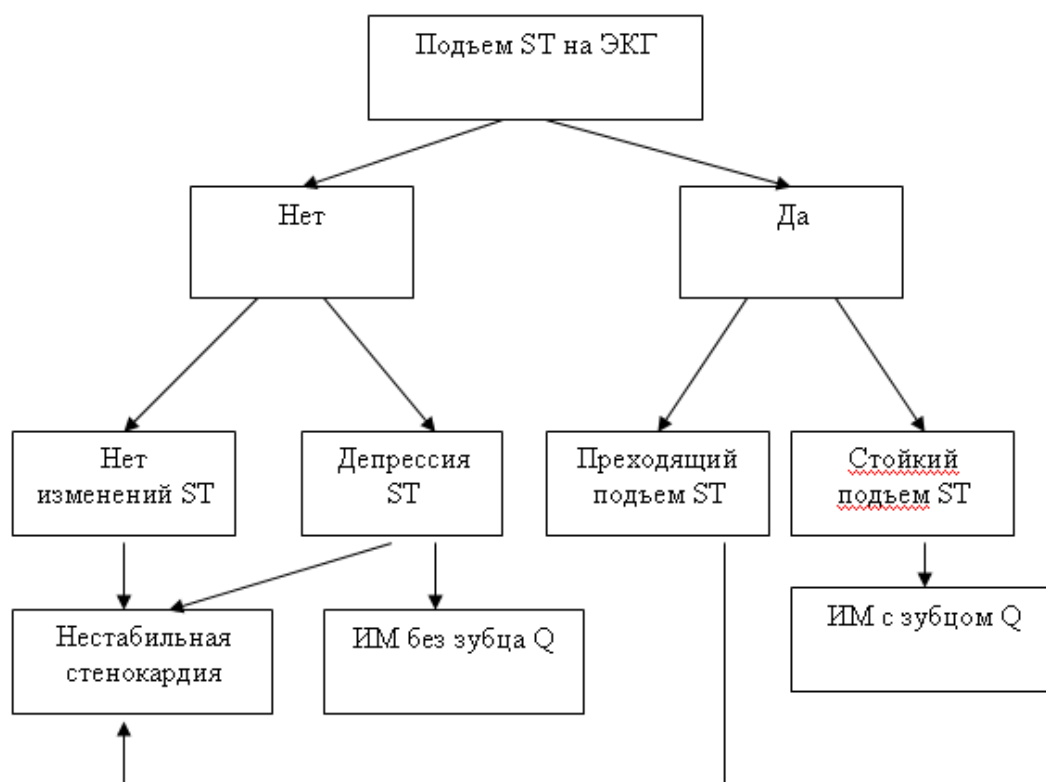


Рис. 1. Варианты ОКС в зависимости от изменений ЭКГ.

4.4. Биохимические маркеры некроза миокарда.

Традиционно маркерами некроза миокарда считаются повышение в крови МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) и уровней тропонинов Т и I. Последние расцениваются как более специфичные и надежные, т.к. их повышенный уровень выявляется при повреждении миокарда примерно у трети больных, не имеющих повышения МВ-фракции КФК. При ОКС без подъема ST повышенный уровень тропонинов должен расцениваться как ИМ. Диагностическая ценность определения тропонинов Т и I примерно одинакова.

Для подтверждения или исключения повреждения миокарда необходимы повторные заборы крови и измерения уровня тропонинов в течение 6-12 часов после поступления больного и после любого эпизода сильной боли в грудной клетке. У пациентов с ИМ уровень тропонинов начинает увеличиваться примерно через 4 ч после появления симптомов. При развитии ИМ без зубца Q он обычно нормализуется через 48-72 часов, а при ИМ с формированием зубца Q может оставаться повышенным в течение 10-14 дней. Разработаны высоко- или ультрачувствительные методы определения тропонинов (пороговый уровень в 10-100 раз ниже), позволяющие диагностировать ИМ чаще и раньше. Однако, благодаря увеличению чувствительности анализа, незначительно повышенные уровни тропонинов сегодня могут быть выявлены у многих пациентов со стабильной стенокардией. Механизмы увеличения уровня тропонинов у таких пациентов не установлены, кроме того, эти методы пока не нашли клинического применения в нашей стране. Чтобы обеспечить специфичность диагностики ИМ, необходимо дифференцировать острое повышение уровней тропонинов с последующей нормализацией и хроническое.

В тех случаях, когда в центральной лаборатории не удастся выполнить количественное определение уровня тропонинов в крови, следует внедрять экспресс-методы с использованием тест полосок, позволяющие минимизировать сроки измерения. В последнее время были предложены новые методики ранней диагностики ОКС: использованы белок, связывающийся с жирными кислотами [3], или альбумин, модифицирующийся при ишемии. Однако их диагностическое и прогностическое значение недостаточно изучено, что не позволяет пока дать практические рекомендации по их использованию в реальной клинической практике.

5. Оценка риска и выбор стратегии ведения больных.

У больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST в каждом конкретном случае выбор лечебной стратегии зависит от степени риска развития ИМ или смерти. Отсутствие повторных приступов боли, нормальные уровни в крови МВ-фракции КФК и тропонинов Т и I, отсутствие на ЭКГ депрессии или подъема сегмента ST, инверсия или уменьшение амплитуды зубца T являются признаками низкого непосредственного риска.

К критериям высокого риска относят повторяющиеся ангинозные приступы, повышение в крови МВ-фракции КФК и тропонинов Т и I, нестабильную гемодинамику, преходящую депрессию или подъем сегмента ST, пароксизмальные желудочковые нарушения ритма сердца. Факторами повышенного риска коронарных осложнений являются мужской пол, ранее перенесенный ИМ, нарушение функции левого желудочка, артериальная гипотензия, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность. Прогностически важными являются время, прошедшее после последнего эпизода ишемии, наличие стенокардии в покое (более неблагоприятна, нежели возникающая при физической нагрузке) и ответ на медикаментозное лечение.

Опираясь на данные ЭКГ, можно говорить о том, что у больных с депрессией сегмента ST риск последующих осложнений выше, чем у пациентов, для которых единственным изменением является инверсия зубца T [4]. В свою очередь, последние имеют больший риск осложнений, чем пациенты с нормальной ЭКГ. Безболевые («немые») эпизоды ишемии миокарда не могут быть определены с помощью обычной ЭКГ, поэтому целесообразно суточное мониторирование ЭКГ.

Рекомендации по диагностике и оценке риска представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Рекомендации по диагностике и оценке риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных с подозрением на ОКС без повышения сегмента ST диагностика и оценка кратковременного риска должны опираться на анамнез, симптомы, данные объективного обследования, ЭКГ (повторную или при мониторинговании) и биомаркеры	I	A
Больные с ОКС должны поступать в специализированные отделения интенсивной кардиологии	I	C
Следует использовать разработанные индексы для оценки прогноза и риска кровотечений (например: GRACE, CRUSADE)	I	B
ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированная в течение 10 мин после первого контакта с больным, должна быть немедленно расшифрована врачом. Она должна быть повторена при рецидиве симптомов, через 6-9 ч, 24 ч и перед выпиской	I	B
Следует использовать дополнительные ЭКГ отведения в том случае, если ЭКГ в стандартных отведениях не информативна	I	C
Необходимо срочное определение в крови сердечных тропонинов Т или I. Результаты должны быть готовы в течение 60 мин. Если первый анализ неинформативен, его следует повторить через 6-9 час. Повторный анализ через 12-24 час нецелесообразен, если причины ОКС всё ещё не ясны.	I	A
Эхокардиография рекомендуется всем больным для оценки региональной и глобальной функции левого желудочка для уточнения диагноза	I	C
Коронарная ангиография показана больным, у которых необходимо определить степень выраженности ИБС или инфаркт-зависимую артерию	I	C
Компьютерная томография с коронарной ангиографией может рассматриваться в качестве альтернативы инвазивной ангиографии для исключения ОКС при маловероятной ИБС и когда определения тропонина и ЭКГ малоинформативны	IIA	B
Неинвазивный стресс-тест для выявления индуцированной ишемии рекомендуется больным без возобновления загрудинной боли, с нормальной ЭКГ, с отрицательным тропонином и низким уровнем риска прежде чем применение инвазивной стратегии	I	A

Пациентам, отнесенным к категории высокого риска, а также больным с нестабильной стенокардией, перенесшим ранее ангиопластику или коронарное шунтирование, показана коронароангиография. На ее результатах основан выбор дальнейшей тактики лечения больного и оценка целесообразности выполнения и определение вида операции реваскуляризации миокарда.

6. Методы лечения.

6.1. Медикаментозное лечение.

Основная цель лечения больных с ОКС состоит в предотвращении развития окклюзирующего тромба коронарных артерий и снижении риска развития ИМ.

В лечении пациентов с ОКС используются следующие группы препаратов: антитромбоцитарные, антиангинальные средства, антикоагулянты.

6.1.1 Антитромбоцитарные средства

Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу-1 и блокирует образование тромбксана (ТХ) А₂, подавляя, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Лечение рекомендуется начинать с нагрузочной дозы обычной ацетилсалициловой кислоты (150-300 мг), который следует разжевать. Доказано, что ацетилсалициловая кислота в дозах 75-325 мг / сут. существенно снижает частоту случаев смерти и ИМ у больных нестабильной стенокардией. Продолжение приема ацетилсалициловой кислоты после стабилизации состояния обеспечивает отдаленный положительный профилактический эффект. Существует ряд противопоказаний к назначению ацетилсалициловой кислоты: аллергия, обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, местное кровотечение или геморрагические диатезы. Лечение ацетилсалициловой кислотой рекомендуется всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии явных противопоказаний. Клиническая эффективность ацетилсалициловой кислоты в дозах 75-160 мг / сут. не уступала эффективности более высоких доз. Предпочтительными для длительного лечения следует считать дозы ацетилсалициловой кислоты в диапазоне 75-150 мг / сут.

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте. У части пациентов ацетилсалициловая кислота не оказывает ожидаемого влияния на результаты лабораторных тестов, характеризующих агрегацию тромбоцитов *in vitro*, и на время кровотечения. Это явление обозначают как резистентность к ацетилсалициловой кислоте. Доля таких больных в различных исследованиях значительная (до 40%), что противоречит положительным клиническим результатам применения ацетилсалициловой кислоты. Расхождения объясняют несовершенством методов оценки агрегации *ex vivo* и трудностями стандартизации определения времени кровотечения. С другой стороны, на резистентность к ацетилсалициловой кислоте ссылаются и при возникновении тромботических осложнений у больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту. Предполагают, что во многих подобных случаях истинной резистентности нет, а отсутствие антитромботического эффекта связано с недостаточной приверженностью лечению, влиянием одновременно принимаемых других лекарств (например, нестероидных противовоспалительных средств) и тяжестью течения основного заболевания. Пригодные для применения в клинической практике лабораторные методы быстрого выявления таких больных еще не определены. Поэтому сведения о возможной устойчивости к ацетилсалициловой кислоте у части больных в настоящее время следует рассматривать как дополнительное основание для включения в комплекс антитромботической терапии при ОКС без подъема сегмента ST, наряду с ацетилсалициловой кислотой, других антитромбоцитарных агентов – клопидогреля, а у больных наиболее высокого риска – антагонистов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

Блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор).

Клопидогрел является производным тиенопиридина – антагониста аденозиндифосфата, приводящего к угнетению агрегации тромбоцитов. Его действие наступает медленнее, чем ацетилсалициловой кислоты. Поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препарата. Механизмы антитромбоцитарного действия тиенопиридинов и ацетилсалициловой кислоты различны, поэтому целесообразно комбинировать эти препараты. Длительное применение (до 1 года) сочетания клопидогреля и ацетилсалициловой кислотой, начатого в первые 24 часа ОКС, по сравнению с приемом одной ацетилсалициловой кислоты, повышает эффективность предупреждения осложнений ИБС (случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта).

Стандартная нагрузочная доза клопидогреля – 300 мг, последующие – 75 мг 1 раз в сутки. Есть данные о том, что в нагрузочной дозе 600 мг клопидогрел оказывает более быстрое и мощное действие, чем в дозе 300 мг. Что касается риска геморрагических осложнений, то, по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, при назначении клопидогреля выявлено небольшое увеличение частоты больших кровотечений (3,7% и 2,7% соответственно, $p=0,001$), однако достоверное увеличение частоты угрожающих жизни и фатальных кровотечений отсутствовало [5]. На практике нужно учитывать, что фармакодинамический ответ на клопидогрел очень

вариабельный, что связано с несколькими факторами, включая генетический полиморфизм. Прасугрел в два этапа превращается в активный метаболит, который по химическому строению сходен с активным метаболитом клопидогрела. Прасугрел оказывает более быстрое и постоянное ингибирующее действие на тромбоциты по сравнению с клопидогрелом. Сравнительное изучение эффективности прасугрела и клопидогрела у больных, подвергавшихся ЧКВ, показало, что частота нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти достоверно не отличалась между группами, однако частота тромбоза стента в группе прасугрела была меньше (1,1% и 2,4%, соответственно; $p < 0,001$) [4]. В группе прасугрела несколько увеличился риск угрожающих жизни кровотечений (1,4% и 0,9%; $p = 0,01$). У пациентов с цереброваскулярными нарушениями в анамнезе риск кровотечений при лечении прасугрелом перевешивал его пользу. Нагрузочная доза прасугрела 60 мг, поддерживающая терапия 10 мг в сутки.

Тикагрелор принадлежит к новому химическому классу (циклопентилтриазолопиримидины) и является пероральным обратимым ингибитором P2Y₁₂. По сравнению с клопидогрелом, применение тикагрелора позволило несколько снизить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с 11,7% в группе клопидогрела до 9,8% в группе тикагрелора ($p < 0,001$) [4]. Смертность от сосудистых причин также имела тенденцию к снижению - с 5,1% до 4,0% ($p = 0,001$), а частота ИМ - с 6,9% до 5,8% ($p = 0,005$).

Следует обратить внимание, что в инструкциях по применению всех трех ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов указано, что их следует отменить за 7 дней до предполагаемого хирургического вмешательства. Нагрузочная доза прасугрела 180 мг, поддерживающая терапия 90 мг 2 раза в сутки.

Сравнительная характеристика препаратов дана в приложении (таблица 6).

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Активированные GP IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов связываются с фибриногеном, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба. Блокаторы этих рецепторов могут полностью предотвращать образование таких соединений. Три блокатора GP IIb/IIIa рецепторов предназначены для внутривенного введения и принадлежат к различным классам: абциксимаб — фрагмент моноклональных антител, эптифибатид — циклический пептид, тирофибан — пептидомиметик. Исследования показали, что препараты этой группы, особенно абциксимаб, высоко эффективны при кратковременном в/в введении у больных с ОКС при процедурах ЧКВ.

Сведения об эффективности антагонистов GP IIb/IIIa, в т.ч. при ЧКВ, относятся к их применению одновременно с низкомолекулярными гепаринами. В последнее время появились данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности комбинирования этих средств, в частности тирофибана и низкомолекулярного гепарина.

6.1.2 Антикоагулянты.

Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикoronарному тромбозу. Уменьшают тромбообразование ингибиторы тромбина — прямые (бивалирудин) и непрямые — нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Антикоагулянты прямого действия.

- Нефракционированный гепарин (НФГ). На протяжении длительного времени в качестве антитромботической терапии ОКС без подъема сегмента ST рекомендуют применять НФГ. В клинической практике поддержание терапевтической концентрации гепарина в крови затруднено, прежде всего, из-за непредсказуемого связывания его с белками плазмы крови, концентрация которых повышается вследствие острофазовых реакций. Гепарин мало эффективен в отношении тромбоцитарного тромба и слабо влияет на тромбин, входящий в состав тромба.

Введение НФГ осуществляется под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с тем, чтобы через 6 часов после начала введения оно в 1,5-2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом «терапевтическом» уровне. Не

рекомендуется использовать с целью контроля гепаринотерапии определение времени свертываемости крови. Начальная доза НФГ: болюс 60-80 Ед/кг (но не > 5000 Ед), затем инфузия 12-18 Ед/кг/час (но не > 1250 Ед/кг/час) и определение АЧТВ через 6 часов, после которого производится коррекция скорости инфузии препарата.

- Низкомолекулярные гепарины (НМГ), в отличие от НФГ, более просты в практическом применении, равны им в плане безопасности и характеризуются более высоким соотношением анти-Ха/анти Па активности, меньшей чувствительностью к тромбоцитарному фактору 4, более предсказуемым антикоагулянтным эффектом при меньшей частоте тромбоцитопений. Эти препараты можно вводить подкожно, дозируя их по весу больного, не проводя лабораторный контроль. Наиболее изученным препаратом является эноксапарин (рекомендуемая доза 0,1 мг/кг в сутки подкожно). При лечении эноксапарином выявлено дополнительное снижение риска смерти или ИМ в течение 30 дней по сравнению с гепарином. Испытания других НМГ (дальтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с эффективностью эноксапарина. Крупные исследования показали, что продолжение введения НМГ после 8 суток в среднем и у всех больных без учета конкретной клинической ситуации, риска осложнений и перспектив инвазивного лечения не приводит к повышению эффективности лечения ОКС без подъема сегмента ST.

Непрямые ингибиторы каскада коагуляции.

Фондапаринукс является селективным ингибитором активированного фактора X (фактора Ха). Представляет собой синтетический пентасахарид, который по строению сходен с участком гепарина, связывающим антитромбин. Процесс ингибирования обратимый. Фондапаринукс катализирует опосредованное антитромбином ингибирование фактора Ха и предупреждает образование тромбина. Фондапаринукс не оказывает существенного влияния на стандартные показатели антикоагуляции, такие, как АЧТВ, уровень протромбина и тромбиновое время. При ОКС фондапаринукс рекомендуется применять в фиксированной дозе 2,5 мг 1 раз в день подкожно до 8 суток.

Прямые ингибиторы тромбина

Из всех изучаемых препаратов разрешен к клиническому применению только бивалирудин. Он непосредственно связывается с тромбином (фактором Па) и ингибирует индуцированное им превращение фибриногена в фибрин. Он не связывается с белками плазмы, поэтому антикоагулянтное действие препарата более предсказуемое. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST бивалирудин рекомендуется вводить в дозе 0,1 мг/кг внутривенно в виде болюса, а затем по 0,25 мг/кг/ч до проведения ЧКВ.

Лечение геморрагических осложнений, связанных с терапией антитромбинами. Небольшие кровотечения обычно требуют простого прекращения лечения. Крупные кровотечения из желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся рвотой кровью, меленой, или внутричерепное кровоизлияние могут потребовать применения антагонистов гепарина (см. Приложение). При этом увеличивается риск возникновения тромботического феномена отмены. Антикоагулянтное и геморрагическое действия НФГ блокируют введением протамина сульфата.

6.1.3. Антиангинальные препараты.

Антиангинальные препараты снижают ЧСС, АД, тем самым, уменьшают потребление кислорода миокардом, сократимость миокарда левого желудочка или вызывают вазодилатацию. Обоснование для выбора препаратов представлено в таблице 5.

Таблица 5

Рекомендации по применению антиангинальных препаратов

Рекомендации	Класс	Уровень
Пероральное или внутривенное введение нитратов показано для купирования стенокардии; внутривенное введение нитратов рекомендуется пациентам с рецидивирующей стенокардией и/или сердечной недостаточностью	II	C
Пациенты с ОКС, получавшие бета-блокаторы до	I	B

госпитализации, должны продолжать лечение, если класс по Killip не составляет \geq III		
Пероральные бета-блокаторы показаны всем пациентам с дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний	I	B
Антагонисты кальция рекомендуется применять для купирования симптомов у пациентов, получавших нитраты и бета-блокаторы (дигидропирины), а также у пациентов с противопоказаниями к лечению бета-блокаторами (бензотиазепины или фенилэтиламины)	I	B
Антагонисты кальция рекомендуется пациентам с вазоспастической стенокардией	I	C
Внутривенное введение бета-блокаторов при поступлении возможно у пациентов со стабильной гемодинамикой (класс по Killip $<$ III), артериальной гипертонией и/или стенокардией	IIa	C
Применение нифедипина или других дигидропиридинов не рекомендуется, их следует применять только в комбинации с бета-блокаторами	III	β

Бета-адреноблокаторы (БАБ). БАБ подавляют эффекты циркулирующих катехоламинов на миокард и уменьшают потребность его в кислороде за счет снижения ЧСС, АД и сократимости. У больных, получавших БАБ в остром периоде ИМ, выявлено снижение риска госпитальной летальности на 34%. БАБ рекомендуют применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний; причем у пациентов с высоким риском развития неблагоприятных событий сначала предпочтителен в/в путь введения. Терапия может быть начата с метопролола или бисопролола. Парентеральное введение БАБ требует тщательного наблюдения за АД, желательно также непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего приема БАБ per os должно быть достижение ЧСС 50-60 уд/мин. Не следует использовать БАБ у больных с выраженными нарушениями АВ проводимости (АВ блокада I степени с PQ $>$ 0,24 сек, II или III степеней) без работающего искусственного водителя ритма, бронхиальной астмой в анамнезе, тяжелой острой дисфункцией левого желудочка. Осторожность следует соблюдать у больных хронической обструктивной болезнью легких, начиная лечение с относительно коротко действующего, кардио-селективного БАБ, например, метопролола в уменьшенных дозах. После перенесенного ОКС следует продолжать применение БАБ, т.к. они улучшают прогноз.

Терапию пероральными БАБ начинают со средней терапевтической дозы с постепенным повышением в течение 1-2 недель до максимально возможной. Средняя суточная доза метопролола составляет 200 мг, которую назначают 1 раз в сутки утром (ретардная форма) или 2 раза в сутки по 100 мг. При внутривенном введении разово вводят от 2 до 5 мг метопролола, максимально – 15-20 мг. Повторно при отсутствии эффекта можно ввести через 5 минут. Максимальная доза не должна превышать 400 мг. Бисопролол применяют по 2,5– 5 мг в сутки, средняя суточная доза – 5–10 мг, высшая суточная доза – 20 мг.

Нитраты. Следует учитывать, что применение нитратов при нестабильной стенокардии основано на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте. Данные контролируемых исследований, которые доказывали бы оптимальные дозировки и длительность применения, отсутствуют. У больных, с сохраняющимися эпизодами ишемии миокарда (и/или коронарной боли) целесообразно назначать нитраты в/в. Дозу следует постепенно увеличивать («титровать») до исчезновения симптомов или появления побочных эффектов: головной боли, гипотензии. Следует помнить о том, что длительное применение нитратов может вызвать привыкание. По мере достижения контроля над симптомами, в/в введение нитратов следует заменить на пероральные формы.

Применяют ретардные формы изосорбида динитрат по 40-60 мг 2 раза в сутки, Пролонгированные формы изосорбид-5-мононитрата для орального приема используют в дозе

40-50 мг один раз в сутки.

Антагонисты кальция. Этот класс препаратов не предупреждает развитие острого ИМ и не снижает смертность. Более того, применение коротко действующего нифедипина может быть связано с увеличением смертности. С другой стороны, есть указания на положительное действие недигидропиридиновых препаратов (дилтиазема и верапамила) при ИМ без зубца Q. Дилтиазем и верапамил можно применять для лечения больных с противопоказаниями к БАБ и у пациентов с вариантной (вазоспастической) стенокардией. Антагонисты кальция противопоказаны больным с значительными нарушениями сократительной функции левого желудочка или АВ проведения.

Дилтиазем применяют внутрь по 60 мг 3 раза в сутки или по 90 мг 2 раза в сутки. Оптимальная суточная доза — 180–360 мг. Верапамил назначают в начальной дозе по 40–80 мг 3–4 раза в день. При необходимости увеличивают разовую дозу до 120–160 мг. Амлодипин назначают по 5 мг 1 раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки.

Другие антиангинальные препараты. Ивабрадин – селективно ингибирующий If каналы синусового узла, может применяться при наличии противопоказаний к лечению БАБ в дозе 10-15 мг в сутки [4]. Триметазидин МВ обеспечивает антиангинальное и антиишемическое действие [7], селективно ингибируя β -окисление свободных жирных кислот, стимулируя окисление глюкозы в митохондриях кардиомиоцитов, что обеспечивает повышение синтеза АТФ на 33% [6], нейтрализацию внутриклеточного ацидоза при отсутствии влияния на гемодинамические параметры (АД, ЧСС).

6.1.4. Фибринолитическое (тромболитическое) лечение

Тромболитическая терапия больным с ОКС без подъема сегмента ST не рекомендуется.

6.2. Немедикаментозное лечение.

6.2.1. Коронарная реваскуляризация.

Чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или коронарное шунтирование при ОКС без подъема сегмента ST выполняют для лечения повторяющейся (рецидивирующей) ишемии и для предотвращения ИМ и смерти. Показания и выбор метода реваскуляризации миокарда определяются степенью и распространенностью стенозирования коронарных артерий, коронароангиографическими характеристиками стенозов. Необходимо учитывать возможности и опыт учреждения в проведении как плановых, так и экстренных процедур.

6.2.2. Коронароангиография.

Коронароангиографию производят для выявления, определения степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и принятия решения о проведении инвазивного вмешательства. В остром периоде заболевания коронароангиография показана только при наличии всех условий для проведения инвазивных вмешательств на коронарных артериях.

Для выбора метода инвазивного вмешательства важно описание стеноза, ответственного за появление симптомов. Экцентричность, неровность границ, изъязвленность, смутность очертаний бляшки и дефекты наполнения являются признаками внутрикоронарного тромба и, соответственно, высокого риска развития осложнений. Следует учитывать, что коронароангиография высоко специфична, но мало чувствительна в отношении выявления тромба. Важно распознать наличие выраженной извитости коронарных артерий, кальцификации бляшки или расположения ее на изгибе сосуда, т.к это может препятствовать установке стента.

6.2.3. Реваскуляризация коронарных артерий.

Показания и сроки реваскуляризации миокарда и выбор метода лечения зависят от многих факторов, включая состояние пациента, наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний, распространенность и тяжесть поражения коронарных артерий (по данным ангиографии).

По данным исследований ABOARD, ELISA, ISAR-COOL, TIMACS, ранняя катетеризация с последующим коронарным вмешательством в первый день госпитализации были безопасными и привели к снижению риска рецидивирующей ишемии миокарда на 41% и сокращению

длительности госпитализации на 28%.

Накапливаются данные о том, что инвазивная стратегия дает благоприятный эффект в течение первых 24 ч у пациентов высокого риска. В исследовании TIMACS при раннем инвазивном лечении у пациентов с высоким риском было выявлено достоверное снижение частоты смерти, ИМ миокарда или инсульта через 6 мес. по сравнению с отсроченным вмешательством (≥ 36 ч). Пациентам с низким риском (и у которых отсутствуют симптомы ишемии), необходимо провести неинвазивный стресс-тест перед выпиской. Если определяется обратимая ишемия миокарда, показана коронарная ангиография.

Коронарное шунтирование (КШ).

В нашей стране КШ пока не может рассматриваться в качестве первичного вмешательства при ОКС.

6.2.4. Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ.

После ЧКВ клопидогрел целесообразно добавлять к ацетилсалициловой кислоте в течение 1 года в суточной дозе 75 мг.

6.2.5. ЧКВ и НМГ.

В качестве антитромботического агента при ЧКВ вмешательстве традиционно используется НФГ, дозирование которого в этом случае контролируется определением АЧТВ. Увеличивают безопасность и эффективность процедур одновременным использованием инфузии антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Накапливающиеся данные свидетельствуют о возможности применения во время ЧКВ НМГ вместо НФГ гепарина (в этом плане изучались дальтепарин и эноксапарин).

6.2.6. Показания к ЧКВ и хирургическим вмешательствам.

Больным с поражением одного сосуда, как правило, проводят ЧКВ, желателно с установкой стента, на фоне введения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов. Хирургическое вмешательство у таких больных целесообразно, если анатомия коронарных артерий (выраженная извитость или изогнутость сосудов) не позволяет безопасно выполнить ЧКВ.

Больным с поражением ствола левой коронарной артерии или 3-сосудистым поражением, особенно при нарушенной функции левого желудочка, показано аортокоронарное шунтирование. У больных с 2-х или 3-х сосудистым поражением, подходящим для имплантации стентов, показания для КШ или ЧКВ оценивают индивидуально.

6.3 Сравнение эффективности инвазивного и медикаментозного методов лечения

Рандомизированные исследования выявили преимущества раннего инвазивного лечения ОКС без подъема сегмента ST по сравнению с так называемой «ранней консервативной» (т.е. медикаментозной) стратегией. У больных нестабильной ИБС с умеренным и высоким риском осложнений использование инвазивного лечения после применения в течение нескольких дней современных антиангинальных и антитромботических лекарств (ацетилсалициловой кислоты и НМГ) может приводить к уменьшению смертности, частоты ИМ миокарда, повторных эпизодов ишемии и госпитализаций в сравнении с консервативным лечением. Однако такие результаты были получены в специализированных центрах. При экстраполяции данных зарубежных исследований на Россию необходимо учитывать состояние и протяженность дорог.

7. Стратегия лечения больных с ОКС.

Объем инструментальных и лабораторных исследований, а также выбор методов медикаментозного и немедикаментозного лечения больного с симптоматикой ОКС определяется условиями оказания медицинской помощи и возможностями конкретного медицинского учреждения. При подозрении на связь болей в грудной клетке с острой коронарной недостаточностью больной должен быть срочно госпитализирован – по возможности, в специализированное отделение (палату) интенсивного наблюдения и терапии, где выполняются необходимые диагностические исследования.

7.1. Первый контакт с врачом (участковым терапевтом, врачом общей практики).

Оценка состояния, в зависимости от нее возможны следующие варианты.

I. В пределах ближайших 48 часов больной перенес сильный приступ ангинозной боли,

заставляющий подозревать развитие ОКС:

- дать ацетилсалициловую кислоту, если больной его еще не получает –150-300 мг препарата, не покрытого оболочкой (разжевать, запить водой);
- при продолжающейся боли – нитроглицерин под язык;
- БАБ per os (бисопролол 5 мг, метопролол 50-100 мг) при отсутствии явных клинических противопоказаний – выраженные гипотония, брадикардия, застойная сердечная недостаточность;
- обеспечить соблюдение постельного режима;
- оценить выраженность факторов, способствующих усугублению ишемии – артериальная гипертония, сердечная недостаточность, аритмии. Принять меры к их устранению или уменьшению;
- экстренная госпитализация в лечебное учреждение, предпочтительно имеющее блок интенсивной терапии для кардиологических больных или хотя бы специализированное кардиологическое отделение.

II. В ближайшие 48 часов сильного приступа стенокардии не было:

- если подозрение на наличие обострения ИБС есть, состояние можно охарактеризовать как впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия; больной должен быть направлен для обследования и лечения в специализированное учреждение;
- дать ацетилсалициловую кислоту, если больной его еще не получает;
- можно использовать нитраты и БАБ per os или изменить (повысить) дозы, если больной уже получает препараты этих групп.

7.2. Врач скорой помощи:

- при высокой вероятности наличия ОКС - как можно более быстрая госпитализация, не тратя время на вызов «специализированной» бригад;
- при сильной боли, сохраняющейся после применения нитроглицерина, – морфин 1% 1 мл в/в;
- регистрация ЭКГ;
- при наличии на ЭКГ изменений, включая подъемы ST, и отсутствии явных некардиальных причин для их появления может быть введен в/в струйно НФГ в дозе 70 ЕД/кг (~ 5000 ЕД). Перед этим необходимо убедиться, что отсутствуют явные противопоказания к применению гепарина;
- При депрессиях ST или изменениях зубца T, при уверенности в отсутствии некардиальных причин развившегося состояния и противопоказаний к применению гепарина можно начать п/к введение НМГ;
- Оценить степень выраженности факторов, способствующих усугублению ишемии - АГ, сердечной недостаточности, аритмий. Принять меры к их устранению.

7.3. Стационар.

7.3.1. Блок интенсивной терапии кардиологического отделения:

- при некупированном болевом синдроме морфин 1% 1 мл в/в;
- постельный режим;
- регистрация ЭКГ и назначение антитромботической терапии, не начатой на предшествующих этапах;
- дать разжевать ацетилсалициловую кислоту – 150-300 мг препарата, не покрытого оболочкой, если ранее не назначен. Поддерживающая доза для лечения в период госпитализации 75-150 мг/сут 1 раз, клопидогрель per os (300 мг, затем по 75 мг / сут);
- при отсутствии подъемов ST на ЭКГ – начать или продолжить введение гепарина (НФГ в/в или НМГ п/к). Определение АЧТВ при инфузии гепарина производится через каждые 6 часов. Если болюс гепарина введен на догоспитальном этапе менее, чем за 6 час до этого, болюсное введение не осуществляется, а производится только в/в инфузия препарата. Определение АЧТВ выполнять не позднее, чем через 6 часов после введения болюса НФГ на догоспитальном этапе. Начать мониторинг ЭКГ и продолжать его в период нахождения больного в блок интенсивной терапии;

- проводить симптоматическую антиангинальную терапию: БАБ, нитраты;
- определить содержание сердечных тропонинов (Т или I) в крови;
- при признаках артериальной гипоксемии (цианоз, низкое насыщение артериальной или капиллярной крови кислородом) – обеспечить подачу кислорода через носовые катетеры;
- наблюдение в течение 8-12 часов. В конце этого периода должна быть произведена повторная оценка риска дальнейших осложнений: повышение уровня сердечных тропонинов; повторяющиеся эпизоды боли; изменения на ЭКГ или их динамика – депрессии ST, отрицательные Т, инверсия Т; признаки сердечной недостаточности; тяжелые аритмии. При низком риске осложнений – прекратить введение гепарина, перевести в обычное отделение (кардиологическое, при его наличии, или терапевтическое). При высоком риске – продолжить введение п/к НМГ до 8 сут;
- если стабилизация состояния не достигнута комплексной терапией (максимально возможное антиангинальное лечение, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, НФГ или НМГ), и имеется возможность доставки пациента в региональный сосудистый центр, то целесообразна экстренная коронароангиография и в зависимости от ее результатов – процедура реваскуляризации;
- перевод в кардиологическое отделение или, при его отсутствии, в общетерапевтическое отделение – после прекращения в/в введения НФГ. НМГ п/к может быть продолжен в обычном отделении больницы;

7.3.2. Продолжение лечение в обычных палатах

- больные должны прекратить курить;
- продолжать антитромботическую терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом (75 мг / сут.). Клопидогрел целесообразно применять до 1 года, ацетилсалициловую кислоту – неопределенно долго. Комбинирование ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела особенно желательно в случаях, когда для лечения обострения ИБС использовалась ЧКВ;
- при необходимости - нитраты;
- начало приема гиполипидемических средств – статинов. Гиполипидемическое лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины) при длительном применении существенно снижает смертность и частоту осложнений у больных с высоким и средним уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Целевыми при лечении должны быть уровни общего ХС < 4,5 ммоль / л, ХС ЛПНП < 1,8 ммоль / л. Соответственно, статины целесообразно назначать при показателях, превышающих эти значения;
- рассмотреть вопрос о назначении ингибиторов АПФ;
- контроль АД, других факторов риска;
- стресс-тест (велоэргометрия) для оценки эффективности антиангинальной терапии и формулирования рекомендаций по дальнейшему режиму. У больных низкого риска стресс-тест может быть выполнен не ранее 3 суток после приступа, явившегося основанием для госпитализации, и при условии отсутствия повторных эпизодов ишемии миокарда в покое;
- при сохраняющихся приступах стенокардии, наличии признаков недостаточности кровообращения, нарушениях ритма сердца – проведение коронароангиографии и инвазивного лечения или направление в учреждение, в котором такое обследование и лечение возможны.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Классы острой сердечной недостаточности по Killip

Тяжесть сердечной недостаточности, прогноз и необходимость гемодинамического мониторинга определяют на основании физического и рентгенологического исследований (Am. J. Cardiol, 1967; 20:457). Если коронарный кровоток восстановлен, то летальность ниже указанной.

Класс I: признаков дисфункции левого желудочка нет; больничная летальность — 6%; мониторинг гемодинамики не требуется.

Класс II: диастолический ритм галопа и умеренный или среднетяжелый застой в легких; больничная летальность — 30%; требуется мониторинг гемодинамики.

Класс III: тяжелый отек легких; больничная летальность — 40%; требуется мониторинг гемодинамики.

Класс IV: шок; больничная летальность — 80—90%; требуется мониторинг гемодинамики.

Сравнительная характеристика новых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ и клопидогреля

Таблица 6.

Ингибиторы рецепторов P2Y ₁₂	Прямой ингибитор P2Y ₁₂	Обратимый ингибитор P2Y ₁₂	Внутривенное введение	Пероральный прием
Клопидогрель	нет	нет	нет	да
Прасугрель	нет	нет	нет	да
Тикагрелор	да	да	нет	да
Кангрелор	да	да	да	нет

Антитромботические средства

Антитромбины

Нефракционированный гепарин

Гепарина раствор для инъекций 50000 ЕД/мл. Вводится под контролем определения АЧТВ в течение 2-5 суток. Следует стремиться удлинить этот показатель в 1,5-2 раза. Эноксапарин п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2-8 суток.

Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болус) 30 мг препарата.

Дальтепарин п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5-8 суток.

В некоторых случаях возможно более длительное применение.

Надропарин в/в струйно (болус) 86 МЕ/кг, сразу вслед за этим п/к 86 МЕ/кг каждые 12 ч в течение 2-8 сут.

Нейтрализация гепарина. Тактика при кровотечениях

Антикоагулянтный эффект гепарина может быть быстро нейтрализован в/в введением протамина. Считают, что 1 мг протамина связывает 100 ед. гепарина. Соответственно, после в/в введения 5000 ед. НФГ требуется ввести 50 мг протамина. При инфузии в расчет следует принимать только гепарин, введенный в предшествующие несколько часов, т.к. период полувыведения НФГ равен ~ 60 минутам. Больному, который получал инфузию НФГ со скоростью 1250 ЕД/час, требуется ~ 30 мг протамина. Для подтверждения нейтрализации гепарина целесообразно использовать определение АЧТВ. Протамин следует вводить медленно, за 1-3 мин, т.к. он может вызывать гипотензию и брадикардию. Если потребность в нейтрализации НМГ возникает в пределах 8 часов после его введения, то вводят 1 мг протамина на 100 анти-Ха единиц (для эноксапарина 1 мг равно ~ 100 единиц НМГ). Если кровотечение продолжается, то следует добавить 0,5 мг протамина на 100 анти-Ха единиц НМГ. После 8 часов требуются меньшие дозы (количества) протамина.

Литература

1. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ: Российские рекомендации. Разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2006.- 32 с.
2. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Gerdes J.C., Jensen T., Gotzsche L.B., Nielsen T.T., Andersen H.R. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. not-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26;18-26.
3. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C., Thistlethwaite S.J., Sivananthan M.U., Hassan T.B., Barth J.H., Hall A.S., Heart type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2590-2598.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST. Разработаны рабочей группой Европейского общества кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2012, Приложение №2. – С. 1-64.
5. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., Chrolavicius S., Tognoni G., Fox K.K., Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
6. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloschi A, Lattuada G, et al: Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine\adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;27: 942-948.
7. Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis *Cardiology* 2011; 120: 59–72.