

УДК 616.132.2-03

**ОПТИМАЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ  
(Обзор литературы)**

**С.Д. Чевгун, И.З. Абдылдаев, Б.С. Данияров, Т.А. Осмонов**

Рассмотрены литературные данные о современных методах оптимального медикаментозного лечения больных с острым коронарным синдромом, представлен анализ ряда медикаментов, применяемых для лечения больных в соответствии с международными рекомендациями.

*Ключевые слова:* оптимальная медикаментозная терапия; острый коронарный синдром.

---

**OPTIMAL MEDICAL THERAPY IN PATIENTS  
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME  
(Review)**

**S.D. Chevgun, I.Z. Abdylidaev, B.S. Danyarov, T.A. Osmonov**

In this article review and analysis of contemporary methods of optimal medical treatment of patients with acute coronary syndrome are provided. Up to date medications and treatment regimes used in accordance with international guidelines for patients with acute coronary syndrome are described.

*Keywords:* optimal medical therapy; acute coronary syndrome.

Острый коронарный синдром (ОКС) – это любое сочетание клинических признаков или симптомов, позволяющих предполагать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Термин “острый коронарный синдром” используется в качестве промежуточного диагноза на этапе прогрессирования и обострения КБС. Этот термин правомочен при первом контакте врача и пациента, поскольку позволяет оценить объем необходимой неотложной помощи и выбрать адекватную тактику ведения пациентов, включая осуществление тромболитической терапии на догоспитальном или госпитальном этапе [1].

Острый коронарный синдром остается одной из самых распространенных причин смертности в различных странах. Так, например, в США ежегодно происходит более 1,1 млн ОКС и около 500 тыс. внезапных смертей [2].

По данным Федеральной службы государственной статистики России, в 2010 г. сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти более 518 тыс. женщин и более 630 тыс. мужчин, более половины смертей – острые нарушения коронарного кровообращения [3].

Оптимальная медикаментозная терапия при ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах занимает важное место среди прочих видов помощи, таких как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ).

При возникновении ОКС происходят адгезия, активация и агрегация тромбоцитов вследствие травматизации интимы сосуда после разрыва атеросклеротической бляшки. Это вызывает каскад реакций, что приводит к образованию тромба. Данный процесс может закончиться окклюзией сосуда с последующим острым инфарктом миокарда.

Тромб, богатый тромбоцитами, относительно устойчив к фибринолитическим мероприятиям и предрасполагает к реокклюзии даже после успешного первичного лизиса тромба [5]. Резистентность такого тромба к проводимому лизису является особенно важным вопросом у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, которым проводят фибринолитическую терапию [6]. Так или иначе, больным с ОКС предписывается применять агрессивную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию [7].

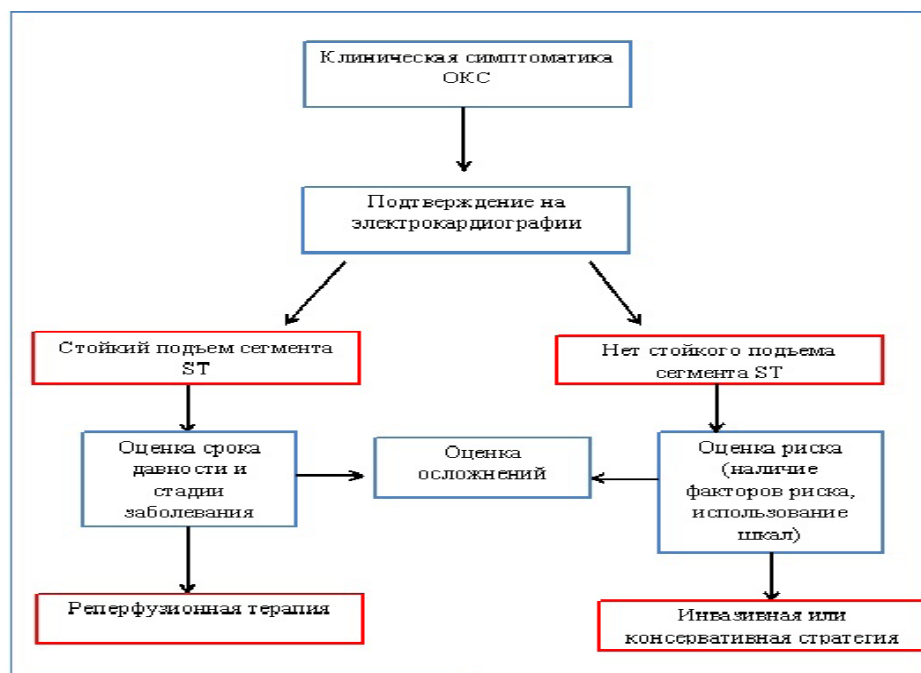


Рисунок 1 – Тактика при остром коронарном синдроме [4]

**Принципы стратегии при ОКС.** Все виды острых коронарных состояний (нестабильная стенокардия, Q-/не Q-волновой инфаркт миокарда) нашли себя в собирательных понятиях: ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСспST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST).

В стратегии лечения ОКС выделяют следующие основные принципы: раннее и, насколько это возможно, быстрое восстановление кровотока по симптом-связанной артерии, оценка сроков и этапов течения заболевания, оценка рисков проводимой терапии как инвазивной, так и консервативной.

Следует отметить, что при ОКСбпST изменения обусловлены транзиторной или частичной окклюзией коронарной артерии. Тогда как при ОКСспST стойкие подъемы сегмента ST отражают наличие острой полной окклюзии венечной артерии. У большинства из таких больных позже развивается инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМспST).

Лечение больных с ОКС должно выполняться с учетом последующих сердечно-сосудистых событий (внезапная сердечная смерть, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда). Пациенты с ОКС представляют собой разнородную группу с широко варьирующим прогнозом, риск у таких больных оценивается многократно и определяет выбор лечебной тактики [8, 9] (рисунок 1).

**Тромболитическая терапия.** По данным многочисленных исследований, начало реперфузи-

онной терапии в ранние сроки позволяет значительно улучшить клинические исходы заболевания [10, 11]. В связи с этим краеугольным камнем успешной терапии является возможность проведения своевременной тромболитической терапии (ТЛТ) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Мета-анализ данных 23 рандомизированных исследований по сравнению с тромболитической терапией и первичной ангиопластикой [12]

Проведение на догоспитальном этапе ТЛТ влечет за собой значимое улучшение прогноза и клинических исходов для пациента. Показания к проведению ТЛТ:

- время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов;
- на ЭКГ отмечается подъем сегмента ST  $\geq 0,1$  mV как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях, или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется блокада ЛНПП;

- введение тромболитиков оправданно в те же сроки при ЭКГ признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1–V4 с направленным вверх зубцом T).

Абсолютными противопоказаниями служат: ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения (НМК) неизвестной этиологии, ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев, опухоль мозга, первичная и метастатическая, подозрение на расслоение аорты, наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации), существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца, изменение структуры мозговых сосудов, например, артерио-венозная мальформация, артериальные аневризмы.

Наиболее перспективным является использование на догоспитальном этапе тенектеплазы – генетически модифицированной формы тканевого активатора плазминогена человека. Тенектеплаза по своей эффективности не уступает тканевому активатору плазминогена (алтеплаза), а по своей безопасности превосходит ее. Обязательным моментом перед проведением ТЛТ являются возможность мониторинга состояния пациента и способность своевременного выявления и коррекции возможных осложнений [13].

**Рекомендуемое лечение ОКС.** Общеизвестно, что купирование боли у больных с острым коронарным синдромом остается одним из самых важных элементов лечения. Снижение рабочей нагрузки на сердце, и угнетение вазоконстрикции достигается одно-, двух- и трехкратным применением нитратов. При неэффективности применения нитратов показано применение анальгетиков. Обезболивающая терапия чаще проводится опиоидными анальгетиками.

**Пероральная антитромбоцитарная терапия.** Двойная антиагрегантная терапия включает использование ацетилсалициловой кислоты и антагонистов P2Y<sub>12</sub> рецепторов с пероральной нагрузочной дозой 150–300 мг (или 80–150 мг в/в), с последующим п/о приемом 75–100 мг в день (класс I, уровень A) [14]. Клопидогрел – это пролекарство, конвертируемое в активные метаболиты двойной реакцией с участием цитохромов P450, которые необратимо блокируют рецептор P2Y<sub>12</sub> [15].

Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг и ежедневная 10 мг) – пролекарство, необратимо блокирующее рецепторы тромбоцита P2Y<sub>12</sub> с более быстрым началом эффекта, чем у 300 мг дозы клопидогрела [16], и показанным преимуществом в отношении ишемических событий. Следует на-

значать больным с известной анатомией коронарных артерий и пациентам с последующим ЧКВ (Класс I, уровень B).

Как альтернатива может назначаться тикагрелор [17]. Тикагрелор, циклопентилтриазолопиримидин, в 180 мг нагрузочной и 90 мг 2 раза в день поддерживающей дозе перорально, обратимо связывается с P2Y<sub>12</sub> рецепторами (класс I, уровень B). В исследовании PLATO рандомизированно он назначался пациентам с ОКС с или без нагрузочной дозы клопидогрелом и, независимо от стратегии (инвазивная или неинвазивная), в сравнении с клопидогрелом, и показал лучшие результаты в отношении суммарной ишемической конечной точки (11,7 % в группе клопидогрела и 9,8 % тикагрелора) и смертности (от 5,1 до 4,0 %, соответственно) [18].

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов P<sub>IIb</sub>/P<sub>IIIa</sub>. К ним относятся препараты для внутривенной антитромбоцитарной терапии (абциксимаб – фрагмент моноклонального антитела, эптифибатид (интегрелин) – циклический пептид, тирофибан (Aggrastat) – пептидоподобная молекула. Крупное исследование FINESSE проверяло, улучшает ли предварительное назначение при первом же врачебном контакте блокаторов GP P<sub>IIb</sub>/P<sub>IIIa</sub>, в сравнении с их применением во время ЧКВ, клиническую эффективность. В этом исследовании пациенты были рандомизированно распределены в группу назначения блокаторов GP P<sub>IIb</sub>/P<sub>IIIa</sub> (абциксимаба) сразу или уже в операционной [19]. Назначение препарата сразу или в операционной не показало различий по первичным точкам смерти, повторному ИМ, СН, но серьезно повысило риск кровотечения. В подгрупповом анализе преимущество было у раннего применения абциксимаба у пациентов в Скорой помощи или у пациентов высокого риска, которые быстро попадали в ближайший центр и которым требовался перевод для ЧКВ [20].

**Антикоагулянтная терапия.** Существует много свидетельств наличия большей пользы при использовании антикоагулянтной и антиагрегантной терапии совместно, чем по отдельности. В связи с этим используют средства, так или иначе влияющие на различные звенья каскада коагуляции: прямые антикоагулянты – апиксабан, дабигатран, ривароксабан, бивалирудин и непрямые ингибиторы тромбина – нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, фондапаринукс.

Среди представителей группы наиболее изученным является эноксапарин. Показано, что сочетанное применение эноксапарина и тромболитической терапии сопряжено с дополнительными клиническими преимуществами для пациента [21, 22]. В свою очередь, фондапаринукс представляет

собой синтетический пентасахарид, который селективно ингибирует активность фактора Ха, прерывая активацию тромбина и образование тромба. В двух исследованиях программы OASIS продемонстрирована высокая эффективность и безопасность фондапаринукса по сравнению со стандартными антикоагулянтами [23, 24]. В обоих исследованиях оценивалось действие фондапаринукса в дозе 2,5 мг однократно в сутки, который назначался с целью профилактики смерти, инфаркта миокарда или повторного инфаркта у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (OASIS-5) и с целью профилактики смерти и повторного инфаркта у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (OASIS-6). В рамках данной статьи особый интерес представляет исследование OASIS-5 и его результаты. OASIS-5 – двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное испытание, в котором фондапаринукс сравнивался с эноксапарином у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

В исследование были включены 20 078 пациентов из 576 центров 41-й страны. Пациенты рандомизировались на две подгруппы, первая из которых получала фондапаринукс в дозе 2,5 мг в сутки, вторая – эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки на протяжении, в среднем, шести дней. По результатам исследования число пациентов, достигших первичных конечных точек, было сопоставимо в обеих подгруппах. Частота больших кровотечений на 9-й день была достоверно ниже в подгруппе фондапаринукса – 217 против 412 (2,2 % против 4,1) [25].

Ривароксабан – пероральный ингибитор Ха-фактора Он уже вошел в Европейские рекомендации по профилактике ТЭЛА.

По результатам исследования 2-й фазы ATLAS ACS-TIMI 46, в которое были включены 3491 пациент с острым коронарным синдромом, на фоне терапии ривароксабаном частота возникновения вторичной конечной точки (повторный инфаркт миокарда, инсульт или смерть) достоверно снижается по сравнению с плацебо (3,9 % против 5,5,  $p = 0,027$ ). При этом количество клинически значимых кровотечений растет при высоких дозах ривароксабана.

Введение нефракционированного гепарина рекомендуется начинать с внутривенного болюсного введения (не более 5000 ЕД при ОКС без подъема сегмента ST и 4000 ЕД при ОКС с подъемом сегмента ST) с дальнейшим переходом на внутривенную инфузию со скоростью 1000 ЕД/час и контролем активированного частичного тромбопластинового времени через каждые 3–4 часа. Ис-

пользование низкомолекулярных гепаринов позволяет избежать лабораторного контроля, облегчает схему гепаринотерапии.

**Применение  $\beta$ -адреноблокаторов.** Важной частью оптимальной медикаментозной терапии больных с ОКС являются  $\beta$ -адреноблокаторы (бисопролол, небиволол, метопролол, эсмолол и др.), снижающие смертность на 90 %.

$\beta$ -адреноблокаторы конкурентно блокируют миокардиальное воздействие циркулирующих катехоламинов и уменьшают потребление кислорода миокардом, снижая ЧСС, АД и сократимость миокарда. Мета-анализ ряда исследований показал, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов в постинфарктном периоде снижает смертность на 23 %. Полученные данные не столь убедительны при раннем применении  $\beta$ -адреноблокаторов, поэтому лечение должно начинаться после стабилизации состояния пациента. Эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов продолжает нарастать на протяжении первых 24 месяцев в группах пациентов высокого риска (пожилые, со сниженной фракцией выброса левого желудочка). Установлено, что для спасения одной жизни необходимо лечение 42 пациентов на протяжении двух лет, это является показателем высокой эффективности по сравнению с другими методами терапии.

Другим, но не менее важным, препаратом в сегодняшней клинической практике является кораксан (ивабрадин) – антиангинальное средство. Механизм действия ивабрадина заключается в специфическом селективном ингибировании If-каналов, что стабилизирует спонтанную деполаризацию синусового узла во время диастолы и способствует нормализации частоты сердечных сокращений. Воздействие ивабрадина на миокард строго специфично – исключительно на синусовый узел без воздействия на сократительную способность миокарда.

Комбинированное применение ивабрадина с метопрололом у больных с ОКС показало благоприятный профиль безопасности и такой же антиишемический эффект по сравнению с монотерапией метопрололом при первичном назначении. Такие же результаты были продемонстрированы и на больных ОКС с сахарным диабетом.

В рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях на 1270 больных ОКСбпST было доказано, что добавление ивабрадина к стандартной лекарственной терапии оказывает благоприятное воздействие на маркеры воспалительного стресса при остром коронарном синдроме.

**Блокаторы кальциевых каналов** вызывают вазодилатацию, замедляют предсердно-желудочковую проводимость, оказывают отрицательное

инотропное и хронотропное действие. Средства каждого подкласса различаются по степени вазодилатации, снижения сократимости миокарда, замедления предсердно-желудочковой проводимости. Блокаторы кальциевых каналов являются наиболее предпочтительными препаратами при вазоспастической стенокардии. Так как дилтиазем и верапамил обладают одинаковой эффективностью в облегчении симптомов, они могут быть эквивалентами  $\beta$ -блокаторам.

В то же время, вместе взятые исследования DAVIT-I и DAVIT-II по применению верапамила при ИМ показали существенное снижение количества случаев внезапной смерти, повторных инфарктов и уровня общей смертности, при этом максимальная польза была отмечена у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка. Аналогичные тенденции наблюдались в исследованиях с дилтиаземом.

**Применение других медикаментов. Статины.** По данным современных рекомендаций, гиполипидемическая терапия статинами является одним из важных направлений в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

Это обусловлено тем, что, наряду с нарушением гемостаза, дислипидемия, дисфункция эндотелия, активация плазменных медиаторов воспаления играют ключевую роль в повреждении и нестабильности атеросклеротической бляшки, являющейся морфологическим субстратом ОКС. Окисленные ЛПНП обладают проатерогенными свойствами, потенцируя синтез воспалительного маркера – С-реактивного белка (СРБ), который индуцирует каскад иммунологических реакций. Среди прочих статинов (аторвостатин, симвастатин) на сегодняшний день доказана эффективность розувастатина (Мертенил), коррелирующая со снижением побочных действий.

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.** ИАПФ (лизиноприл, периндоприл, эналаприл, берлиприл) многие годы относят к обязательным компонентам лечения больных с острым коронарным синдромом. При мета-анализе 15 исследований, в совокупности включавших 100 993 больных, оказалось, что в общей группе больных с разными вариантами ИМ применение ИАПФ с ранних сроков заболевания обеспечивает высоко достоверное снижение смертности с 7,73 до 7,27 % и, соответственно, способно предотвратить 4,6 смертельных исхода на каждые 1000 леченных. В последующем был проведен более углубленный анализ 4 исследований, включавших более 1000 больных, при котором учитывались индивидуальные данные на 98 496 человек, что составляет около 98 % популяции, изученной в клинических

испытаниях ИАПФ в ранние сроки ИМ. По совокупным данным, общая смертность в ближайшие 30 суток в группах ИАПФ (7,11 %) была достоверно ниже, чем в группах контроля (7,59 %), что соответствует уменьшению риска на 7 % и предотвращению 4,8 смертельных исхода на каждую 1000 леченных.

Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия остается базисом в лечении больных с острым коронарным синдромом. В ряде стран данный метод занимает основную долю мероприятий по восстановлению функции миокарда и артериального кровоснабжения. В противовес консервативным методам, интервенционные вмешательства у больных с острым коронарным синдромом, при своевременном проведении процедуры, позволяют уменьшить зону некроза миокарда и, тем самым, увеличить выживаемость больных. Получаемые данные свидетельствуют о том, что в группе больных, находящихся на медикаментозной терапии, достоверно выше частота развития неблагоприятных кардиологических, цереброваскулярных событий и ниже выживаемость по сравнению с группами ЧКВ и КШ [26].

В то же время оптимальная медикаментозная терапия позволяет улучшить эффективность интервенций, предотвратить развитие ранних и поздних тромботических осложнений, улучшить процесс реабилитации.

#### *Литература*

1. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 1193–1209.
2. 2002. Heart and Stroke Statistical Update. American Heart Association 2002. P. 2–3.
3. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс. Режим доступа: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/population/demography/>
4. Van de Werf F. et al. *Eur Heart J* 2008; 29(23):2909-45; Wijns W. et al. // *Eur Heart J* 2010; 31(20):2501–55].
5. Jang I.K., Gold H.K., Ziskind A.A., Fallon J.T., Holt R.E., Leinbach R.C. Differential sensitivity of erythrocyte-rich and platelet-rich arterial thrombi to lysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. A possible explanation for resistance to coronary thrombolysis // *Circulation*. 1989;79:920–8.
6. Fitzgerald D.J., Catella F., Roy L., FitzGerald G.A. Marked platelet activation in vivo after intravenous streptokinase in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. 1988;77:142–50.

7. Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J., Gordon P.C., Cutlip D.E., Ho K.K. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators // *N Engl J Med* 1998; 339:1665–71.
8. Абсеитова С.Р. Острый коронарный синдром: современные аспекты диагностики и лечения / С.Р. Абсеитова. Астана, 2014. С. 73.
9. Steg G. et al. *Europ. Heart J* 2012 // 33. 2569–2619.
10. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-Segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology // *Eur Heart J* 2008; 29 (23): 2909–45.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes. A national clinical guideline. Available on <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign93.pdf>.
12. Keeley E.C. et al. *Lancet* 4 January 2003; Volume 361. № 9351. P. 13–20.
13. Терещенко С.Н. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6 (3). С. 366–367.
14. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis // *Eur Heart J* 2011; 32 (23):2922–32.
15. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2014. P. 64.
16. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2007; 357 (20):2001–15.
17. Roe M.T., Armstrong P.W., Fox K.A. et al. Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization // *N Engl J Med* 2012; 367 (14):1297–309.
18. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045–57.
19. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction // *N Engl J Med* 2008; 358 (21):2205–17.
20. Herrmann H.C., Lu J., Brodie B.R. et al. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals // *JACC Cardiovascular Interventions*. 2009; 2 (10):917–24.
21. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Национальные клинические рекомендации / под ред. Р.Г. Воганова, М.Н. Мамедова. М.: МЕДИ Экспо, 2009.
22. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology // *Eur Heart J* 2008; 29(23):2909–45.
23. D. Phil., M.B., B.S., Shamir R. Mehta, M.D., Susan Chrolavicius, B.A., Rizwan Afzal, M.Sc. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // *N Engl J Med* 2006; 354:1464–76.
24. Yusuf S.<sup>1</sup>, Mehta S.R., Chrolavicius S., Afzal R., Pogue J., Granger C.B., Budaj A., Peters R.J., Bassand J.P., Wallentin L., Joyner C., Fox K.A. OASIS-6 trial group effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial // *JAMA*. 2006. Apr 5; 295 (13):1519–30.
25. Yusuf S. , Phil. D., Mehta S., Chrolavicius S. et al. The fifth organization to assess strategies in acute ischemic syndromes (OASIS-5) // *N Engl J Med*. 2006; 354; 1464–6.
27. Мураталиев Т.М. Сравнительная оценка влияния различных методов лечения на прогноз больных коронарной болезнью сердца / Т.М. Мураталиев, Ю.Н. Неклюдова, В.К. Звенцова и др. // Вестник КPCY. 2014. Том 14. № 10. С. 169–173.