

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*И.А. Латфуллин*

*Кафедра внутренних болезней № 2 (зав. — проф. И.А. Латфуллин)  
Казанского государственного медицинского университета*

Больной с подозрением на инфаркт миокарда (ИМ) или с подтвержденным диагнозом должен быть госпитализирован в специализированный (кардиологический) стационар. Его лечение включает пять основных аспектов: это поддержка больного, облегчение боли, реперфузия с помощью тромболитиков и аспирина (все больные должны получить 300 мг аспирина в таблетках), коррекция ритма сердца, дыхательная реанимация с дефибрилляцией.

Со времен Гебердена (напомню, он описал клинику грудной жабы — 1768 г.) больным стенокардией и ИМ врач уже при первой встрече назначает покой, тепло и алкоголь (при отсутствии других обезболивающих средств), при этом врач обязан отметить, что алкоголь предписал именно он). Но прежде всего лечение начинается с осмотра больного и врачу следует в первую очередь обратить внимание на принимаемое пациентом положение. Дело в том, что пациент с одышкой обычно сидит, в то время как больной с пониженным давлением предпочитает лежать. Больной знает себя лучше и сам решает, какое положение ему удобнее. Врачу чрезвычайно важно почувствовать это, однако многие из нас (особенно молодые медики) упускают данный момент обследования из виду. Стыдно признаться, но в большинстве своем мы разучились разговаривать и слушать, как это было присуще земским врачам. Мы категоричны в своих действиях, часто приказываем: “Ложитесь, я должен осмотреть вас”. Больной отвечает, что у него одышка и лежать он не может (что вполне возможно из-за первых проявлений интерстициального отека легких), но мы еще суровее продолжаем настаивать, теряя контакт с больным уже при первой встрече.

Осмаивая пациента, врач должен его морально поддержать и успокоить (у 5% больных острым трансмуральным ИМ наблюдается клиника соматического психоза). Поведение врача должно способствовать созданию режима психического и физического покоя для больного. Главная же задача — уменьшить интенсивность болей.

**Догоспитальный этап лечения.** Терапию обычно начинают с назначения нитроглицерина (1—3 таблетки последовательно под язык в течение 15 минут), в какой-то мере используя эффект препарата или отсутствие его для дифференциальной диагностики. Если нитроглицерин в виде раствора, то больной должен нанести 2—4 капли на кусочек сахара и держать его под языком до растворения, можно и без сахара накапать прямо на язык. Эффект достигается через 1—2 минуты, снижаясь к 7-й минуте на 50%, и сохраняется в среднем 10—15 минут. Весьма эффективен нитроглицерин в виде аэрозоля — быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости и по-

ступает в системный кровоток (при этом его нельзя вдыхать из-за возможного спазма бронхов). Уменьшение выраженности болей наступает через 20—30 секунд, то есть несколько раньше, чем при использовании нитроглицерина под язык. Нитраты понижают сопротивление в коронарных артериях, увеличивают коронарный кровоток, способствуют улучшению коллатерального кровотока за счет расширения и увеличения количества действующих коллатералей. Важным свойством нитратов является способность перераспределять коронарный кровоток в сторону лучшего кровоснабжения ишемизированных отделов миокарда, в частности субэндокардиальных. Критериями эффективности нитратов служат появление легкой головной боли, увеличение ЧСС на 7—10 в 1 минуту; снижение систолического АД на 10—15% от исходного уровня, уменьшение интенсивности болей.

Если имеется подозрение на начинающийся отек легких, но отсутствуют какие-либо лекарственные средства, то полезны венные жгуты (накладываются под контролем АД при сохранении минимального давления) и на руки, и на ноги (ноги больного следует опустить, при этом объем крови в них будет больше и только затем наложить жгут), что позволит уменьшить преднагрузку на миокард.

При ИМ боль нередко “шокирующая”: она не только сильная, но может вызвать шок, что поможет объяснить причину гипотензии (больной лежит плашмя). Боль может усугубить клинику заболевания, вызывая аритмию и уменьшая сердечный выброс. Поэтому очень важно быстро и эффективно облегчить страдания больного. Это должен уметь делать врач любой специальности, тем более врачи бригады интенсивной терапии службы скорой помощи.

Базисными средствами для купирования болевого синдрома являются нейролептанальгетические препараты, наркотики. Все остальные медикаменты имеют дополнительное значение. Некоторые возможные варианты обезболивающей терапии ОИМ (на основании данных литературы) приведены в табл. 1.

Мы не сторонники последовательного назначения болеутоляющих препаратов по такому принципу, как “начнем с анальгина, не поможет, так назначим более сильные средства”. Мы — за купирующую боль терапию. При выраженном болевом синдроме врач вправде, исходя из своего опыта (умения оценивать степень, силу болевого синдрома), индивидуальных особенностей больного, переносимости лекарства, назначить то средство, которое он считает необходимым. И все же для широкой практики наиболее эффективными остаются наркотики. Их следует вводить (как указано в табл. 1) внутривенно, медленно. Для мор-

## Некоторые возможные варианты обезбоживания

Препараты	Дозы внутривенно, мл	Примечание
1% морфин 0,1 атропин	1—2 0,5	при частоте дыхания меньше 12 в 1 мин морфин не вводят
2% промедол 0,1 атропин	1—2 0,5	
2% промедол 2,5% пипольфен 50% анальгин	1—2 2 2	
2% промедол 2,5% аминазин физраствор	1 1 10	аминазин противопоказан при тенденции к снижению АД и тахикардии
50% анальгин 0,5% седуксен	2—4 2	эффект у всех больных с прединфарктным состоянием и у 76% больных ИМ
50% анальгин 0,5% седуксен 0,5% курантил	2—4 2 2—4	эффект у всех больных с прединфарктным состоянием и у 87% больных ИМ
50% анальгин 0,25% дроперидол	2—4 1—2	обезболивающий эффект у 83% больных с прединфарктным состоянием и у 63% больных ИМ
0,05% фентанил 0,25% дроперидол (можно внутримышечно)	1 2	опасность угнетения дыхательного центра, обезболивающий эффект у 94% больных ИМ
Закись азота с кислородом		опасность удушья при наложении маски

N <sub>2</sub> O, %	O <sub>2</sub> , %	Время, мин
—	100	2—5
80	20	5
70	30	10—15
60	40	15—20
50	50	длительно

фина — это 2 мг/мин. Средняя его доза — 10 мг и, если через 10 минут у пациента все еще сохраняется боль, можно ввести еще половину предыдущей дозы. Такая схема редко вызывает какую-либо проблему с респираторной депрессией, но, чтобы быть совершенно уверенным в своих действиях, у врача должен быть в наличии специфичный антагонист для наркотиков (антидот), например налоксон (налорфин). Последний полностью предотвращает или устраняет все фармакологические эффекты морфина, за исключением антидиуретического и гипотермического действия. Следует помнить, что морфин (в меньшей мере, чем другие наркотики) вызывает тошноту и рвоту. Такие побочные проявления наркотиков весьма нежелательны, в частности при ИМ.

Тревога вызвана еще и тем, что ИМ нередко (особенно при гастралгическом варианте) дебютирует тошнотой и рвотой, которые многими клиницистами рассматриваются как симптомы, усугубляющие течение заболевания и предшествующие разрыву миокарда. Кроме того, опасность осложнить течение ИМ тошнотой и рвотой подстерегает и при транспортировке больного, которая также способна спровоцировать эти симптомы. Поэтому морфин (диаморфин) нередко сочетают с атропином, обладающим, как извест-

но, противорвотным действием. Однако при ИМ возникает и прямое показание к назначению атропина — когда частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 40 в 1 минуту. Лучше всего начинать с дозы от 250 до 300 мкг, ибо при большей дозе нежелательно низкая ЧСС может смениться нежелательно высокой. Если одна доза в 300 мкг неэффективна, то ее можно повторить, помня о том, что полная доза атропина составляет 1—2 мг. Но такая доза может увеличить вагусное влияние и фактически усугубить брадикардию. Если же эта доза (1—2 мг) не «работает», то это означает, что атропин неэффективен.

Есть еще два показания для введения атропина, которые обычно упускают. Если пациент шоке, бледный, мокрый от пота, давление у него снижено, ЧСС составляет 60—70 в 1 мин, то есть относительная брадикардия очевидна, то после введения атропина можно ожидать увеличения ЧСС до 100 или 120 в 1 минуту и улучшить клиническое состояние пациента. Вторым, менее очевидным показанием для введения атропина является ИМ, осложненный залповой аритмией (не путать с желудочковой пароксизмальной тахикардией!), но наложившей на медленный основной ритм. В этом случае атропин может рассматриваться как средство выбора, ибо прямые проти-

воаритмические лекарства могут только усугубить брадикардию и сделать сердечный ритм даже менее устойчивым.

Итак, применять атропин следует при пульсе менее 40 в 1 минуту: это поможет восстановить гемодинамику больного, и в тех случаях, когда выявляются пароксизмы тахикардии на основе медленной ЧСС. При этом вреда не будет, а вероятность улучшить состояние возрастет. Нужно лишь помнить, что атропин (особенно у лиц пожилого и старческого возраста, а именно у них чаще встречается при ИМ брадикардия) при передозировке может вызвать психомоторные нарушения ("белены обелая"). Поэтому следует очень внимательно наблюдать за зрачками (при введении атропина они расширяются) и поведением больного.

ЧСС свыше 140 в 1 мин почти бесспорно свидетельствует о том, что это не синусовая тахикардия, а, скорее всего, желудочковая. Длительная тахикардия свыше 140 в 1 минуту или пароксизмы тахикардии на фоне нормального сердцебиения, а не медленного ритма является показанием для использования лидокаина. Начальная доза — 50 мг, через короткую паузу (2—3 мин) ее повторяют, что составляет в целом 100 мг. Вторые 100 мг можно ввести через 15 минут. Если и такая доза не подействует, значит, лидокаин неэффективен. Квота этого препарата как противоритмического средства в США и других англоязычных странах достигает 25%, хотя появились сведения о том, что летальность при использовании лидокаина увеличивается, возможно, за счет проаритмогенного действия (в 18—20% случаев) или в результате развития асистолии.

Проблема антиаритмической терапии в острой фазе ИМ сохраняет свою актуальность из-за опасности развития у больных ИМ фибрилляции желудочков, как правило, весьма значительной в первый час ОИМ, которая сохраняется ко второму часу и постепенно снижается в течение следующих 4—5 часов. Для борьбы с этим осложнением острого периода ИМ рекомендуются бета-блокаторы, лучше кардиоселективные. Многим исследователям удалось показать, что бета-блокаторы способны ограничивать зону инфаркта, блокируя повреждение сердца катехоламинами; они уменьшают эпизоды фатальных аритмий, облегчают боль, уменьшают потребности миокарда в кислороде. Предпочтение отдают атенололу в дозе по 50 мг дважды в день внутривенно. В ходе обследования *ISIS-1* 16027 больных ОИМ было показано, что атенолол уменьшает смертность в первые 7 дней на 15% ( $2P < 0,05$ ), в течение года — на 10,6%. Рекомендуются и метопролол по 5 мг каждые 6 часов, который снижает смертность в остром периоде ИМ в первые 15 дней на 13%.

**Стационарный этап лечения.** Формирование бригад интенсивной терапии на "скорой помощи" значительно увеличило возможности уменьшения летальности, позволив проводить качественно новую терапию на дому. Создание же блоков интенсивной терапии в кардиологических стационарах дало возможность снизить летальность больных ИМ с 30 до 15—20%. Основными причинами гибели этих больных являются нарушения насосной функции сердца и внезапная смерть. Дальнейшее снижение летальности может быть достигнуто за счет мероприятий, направленных на ограничение размеров ИМ.

Примерно в 80% случаев непосредственной причиной возникновения ИМ является тромботическая окклюзия коронарной артерии. Если эту

причину удастся устранить в ранние сроки заболелания (лучше в течение 4, но не позднее 6 часов после возникновения боли), то размеры ИМ уменьшаются и в результате улучшается сократительная способность миокарда. С клинических позиций ограничение размеров ИМ уменьшает и вероятность развития серьезных осложнений, а также улучшает прогноз заболелания.

ИМ, который обнаруживается при патологоанатомическом исследовании, по размерам меньше, чем область, снабжаемая кровью окклюзированной коронарной артерии (КА). В эксперименте окклюзия КА не приводит к немедленной гибели миоцитов — до своей гибели ишемизированные миоциты проходят фазу обратимого повреждения (ФОП). В течение нескольких часов после окклюзии КА в зоне ишемии одновременно обнаруживаются нормальные, ишемизированные и погибшие миоциты соответственно с распределением кровотока от периферии к центру, что было установлено нами еще в 1981 г.

Эксперименты с реперфузией показывают, что некроз миокарда начинает развиваться в центре зоны ишемии через 20 минут после окклюзии, в течение последующих 40 минут распространяется на субэндокардиальную зону и лишь затем (в интервале 3—6 ч) захватывает всю толщу миокарда. До возникновения необратимых изменений можно попытаться сохранить жизнеспособность миоцитов (то есть ограничить размеры ИМ) путем устранения дисбаланса между потребностью в кислороде и обеспечением им миокарда. Эти вмешательства можно разделить на две большие группы: улучшающие доставку кислорода и питательных веществ к миокарду (реперфузия, применение гиауронидазы) и уменьшающие потребность миокарда в кислороде и питательных веществах (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция).

Иными словами, теоретически полного сохранения миоцитов можно достигнуть, если в течение ФОП поддерживать кровоток в зоне ишемии на уровне, достаточном для сохранения жизнедеятельности клеток. К сожалению, длительность ФОП во время ИМ у человека неизвестна. Возможно, развитие ИМ происходит более медленно, чем в эксперименте у животных. Во всяком случае не по этой ли причине наблюдается благоприятное влияние лечения ИМ на клинические и лабораторные показатели даже в тех случаях, когда терапия начинали и через 6 часов после момента возникновения болевого приступа? Так, у больных ИМ, которым нитроглицерин вводили в среднем через 10 часов (до 13,5 ч) от начала заболелания на скинтиграммах миокарда отмечалось уменьшение зоны поражения. Это свидетельствует о том, что длительность ФОП у человека составляет около 14 часов. Причина этого может быть еще и в том, что ИМ редко возникает в результате внезапной тотальной окклюзии КА. По-видимому, тромб образуется на основе длительно существующих атеросклеротических бляшек и/или спазма КА, и нередко окклюзия может быть неполной.

Доказательствами относительно медленного развития некроза миокарда могут служить продолжительное высвобождение креатинфосфокиназы (КФК) — в течение 16—60 часов и миоглобина — в течение 2—3 дней, длительный подъем сегмента ST (в течение нескольких дней) или улучшение клинических и лабораторных показателей у больных, лечение которым назначали

позднее чем через 6 часов от начала болей. Однако нельзя исключить и то, что медленное высвобождение КФК и миоглобина просто отражает плохую перфузию центральной зоны ишемизированного миокарда (это было показано в наших работах при внутривенном облучении крови гелий-неоновым лазером в остром периоде ИМ), а не медленную гибель миоцитов. Кроме того, продолжительный подъем сегмента ST на ЭКГ может указывать на развитие перикардита или аневризмы желудочка, а не на продолжающуюся ишемию.

В эксперименте получены прямые доказательства возможности защиты миоцитов и уменьшения конечных размеров ИМ. Результаты клинических исследований противоречивы. Это можно объяснить применением косвенных методов оценки состояния миокарда, отсутствием общепринятого и надежного критерия определения размеров ИМ и трудностями, связанными с подбором сопоставимых групп больных. Для определения размеров ИМ используют разные неинвазивные методы — прекардиальное картирование сегмента ST на ЭКГ, анализ активности КФК или ее МБ-фракции, скинтиграфию с применением  $^{99m}\text{Tc}$  или  $^{201}\text{Tl}$ , эхокардиографию, однако все они имеют ограничения. Кроме того, при применении косвенных методов нельзя исключить возможность, что лечение просто замедляет эволюцию ИМ и увеличивает время до его полного завершения, поэтому оценивать размеры ИМ следует повторно на протяжении нескольких дней.

Таким образом, оптимальное лечение ОИМ возможно только при ранней и полной реперфузии. Этого можно достичь тромболитозом, цель которого возможно ранняя реканализация, ибо ранняя реперфузия является единственным условием сохранения ишемизированных кардиомиоцитов.

Интересна и поучительна история становления антикоагулянтной и тромболитической терапии.

2400 лет назад — Гиппократ рекомендует экстракт коры ивы (салициловая кислота).

1826—1829 гг. — Leroux, Buchner, Fontana, Brugnatelli используют салицин.

1861 г. — Von Bruke выдвигает концепцию протромболитической активности мочи.

1884 г. — Haugstaff открывает гирудин.

1916 г. — Mc Lean выделяет гепарин из печени собаки.

1935 г. — Jorges очищает гепарин, устанавливает химическую природу.

1935 г. — Quick разрабатывает тест протромбинового времени.

1939 г. — Link выявляет дикумарол.

1942 г. — Link идентифицирует варфарин.

1942 г. — Nichol and Wright разрабатывают лечение ИМ дериватами варфарина.

1943 г. — Link сообщает об антикоагулирующем эффекте аспирина.

1947 г. — Sherry впервые применяет стрептокиназу у людей.

1957 г. — Markwardt выявляет антитромботическое действие и структуру гирудина.

1976 г. — Е.И. Чазов использует стрептокиназу при остром ИМ путем интракоронарного введения.

Отрадно отметить, что первый в мире тромболитизис интракоронарным введением стрептокиназы при остром ИМ осуществил наш соотечественник академик Е.И. Чазов. За рубежом несколько

по позднее Rentrop P. и соавт. (1979) также продемонстрировали возможность реперфузии (РП) полностью окклюзированной коронарной артерии с помощью внутривенной инфузии стрептокиназы. Поэтому 1979 г. считается тем рубежом, начиная с которого стали применяться вмешательства, направленные на быстрое восстановление коронарного кровотока, именуемые тромболитической терапией (ТЛТ). Тогда удалось чуть ли не на 50% сократить летальность среди такого рода больных.

**Существуют два способа введения тромболитиков: внутривенный и внутривенный (системный).** Успех лечения при внутривенном введении тромболитика составляет примерно 85%. В то же время выполнение внутривенной ТЛТ является очень сложным в техническом отношении, требует ангиографического контроля, хотя и обеспечивает более полное и быстрое восстановление кровотока, чем внутривенная. Однако у нас не каждый, даже областной, город располагает специализированной кардиохирургической службой, и потому в большинстве случаев интенсивной терапии используется внутривенный способ введения тромболитиков. Эффективность лечения напрямую зависит от времени проведения тромболитизиса, и в наших условиях начиная с догоспитального этапа этому способствует именно внутривенный способ введения. Отнюдь не случайно наиболее значительное снижение летальности (до 40—60% — Bleifeld W., 1987) происходит при ТЛТ, предпринятой в первые 1—3 часа. Если еще совсем недавно клиницисты отмечали благоприятный эффект лечения преимущественно у больных с ИМ передней стенки левого желудочка, то исследование *ISIS-2* убедительно показало, что и при ИМ задней локализации ТЛТ способствует реперфузии. Иными словами, в настоящее время можно утверждать, что эффект тромболитизиса наблюдается независимо от пола, возраста и локализации (особо подчеркиваю!) ИМ. Однако с течением времени он уменьшается (надо проводить ТЛТ как можно раньше!), сохраняясь (что доказано) вплоть до 12 часов после развития ИМ.

К основным лекарственным препаратам, доступным практическому врачу, относятся стрептокиназа (стрептаза, кабиназа), реже используются тканевый активатор плазминогена ТАП (актилазе), урокиназа (укидан), проурокиназа scu-PA (саруплазе), характеристика которых представлена в табл. 2 (Bode C. et al., 1996).

Все больные до начала ТЛТ должны получить 300 мг аспирина (водорастворимых или в разжевываемых таблетках). Кстати, не надо пренебрегать отечественным аспирином. При всех своих побочных проявлениях он, по данным многих клиницистов, дает не только дезагрегирующий эффект, но и воздействует на эндотелий сосудов, ограничивая возможности тромбообразования.

Эффективность приведенных тромболитиков в достижении реперфузии при внутривенном их введении приблизительно одинакова — от 50 до 85%. Современные методы системного внутривенного введения тромболитиков обеспечивают лизис коронарного тромба почти так же часто, как и при интракоронарном введении. Важно, что внутривенное введение делает ненужной (во всяком случае на первом этапе лечения) коронарную ангиографию, поэтому этот метод может использоваться и на догоспитальном этапе.

Характеристика тромболитических препаратов

Характеристика	Стрептокиназа	ТАП r-PA	Урокиназа	scu-PA
Механизм действия	непрямой	прямой	прямой	непрямой
Системный протеолиз	4+	2+	3+	2+
Период полужизни, мин	18	4	14	?
Дозы	1,5 млн. ЕД	100 мг	3 млн. ЕД	80 мг
Режим введения	1 час болюс	3 ч, 1,5 ч	1 ч	1ч
Реперфузия 90 мин, %	65	85	50	75
Реокклюзия	+	2+	2+	?
Осложнения				
геморрагии	+	+	+	+
аллергические реакции	+	—	—	—

Таблица 3

Способы применения тромболитиков в остром периоде ИМ (Julian D., Flat J., 1996)

Препараты	Начальные дозы	Гепариновая терапия	Специфические противопоказания
Стрептокиназа	1—5 млн. ЕД в 100 мл 5% раствора глюкозы или в 0,9% физрастворе в течение 30—60 минут внутривенно	не вводят или вводят подкожно 12.500 ЕД	нельзя вводить ни СК, ни анистреплазу, если ранее, более чем за 5 дней, была введена стрептокиназа
Анистреплаза	30 ЕД в течение 3—5 минут внутривенно на тех же растворах, что и СК		то же, что указано выше (возможно развитие аллергического шока на стрептокиназу/анистреплазу)
Алтеплаза — тканевой активатор плазминогена (ТАП)	1,5 мг внутривенно болюсом 0,75 мг кг в течение 30 минут, затем 0,5 мг/кг в течение 60 минут внутривенно (общая доза не должна превышать 100 мг)	внутривенно в течение 48 часов (доза определяется показателями тромбоэластограммы — по гепариновому времени)	
Урокиназа	2 млн. ЕД внутривенно болюсом или 1—5 млн. ЕД болюсом + 1,5 млн. ЕД в течение одного часа	то же	

А это — существенный выигрыш во времени (до 1—2 ч), что значительно повышает эффективность терапии.

При внутривенном введении тромболитических препаратов используют несколько схем введения (табл. 3). Например, стандартный способ лечения стрептокиназой: в 1-й час вводят 250 тыс. ЕД препарата (до этого 300 мг аспирина), в последующем еще 100 тыс. ЕД в час. Общая доза препарата не должна превышать 2 млн. ЕД; продолжительность лечения — 16—18 часов с лабораторным контролем каждые 4—6 часов.

Короткий курс: внутривенно за 1 час вводят 1 млн. ЕД стрептокиназы (до этого 300 мг аспирина). Считается, что эффективность этого способа не уступает внутрикоронарному введению. Иногда требуется от 500 до 750 тыс. ЕД препарата за 3 часа.

Прерывистый способ введения стрептокиназы: 2 раза в сутки по 750 тыс. ЕД. При этом учитываются фармакодинамика и фармакокинетика препарата: полупериод его циркуляции, равный 3—6 часам, и последующая гипокоагуляция, свя-

занная с наличием в крови продуктов деградации фибриногена и фибрина в течение 4—6 часов.

При лечении стрептокиназой для контроля поддержания терапевтической концентрации определяют концентрацию плазминогена и фибриногена, время свертывания крови, протромбиновое время, показатели тромбоэластограммы.

Стрептокиназа более безопасна, особенно у пожилых и у больных с выраженной АГ. Недостатком ее является иммуногенность, обуславливающая риск возникновения анафилактического шока при повторном введении. Поэтому ТАП, помимо самостоятельного значения, показан и больным, получавшим стрептокиназу в течение предыдущего года. В этом случае высокий титр антител к стрептокиназе может нейтрализовать ее эффект при повторном ИМ.

Урокиназу можно вводить болюсом, она не вызывает выработку антител, но и стрептокиназа, и урокиназа значительно снижают уровень фибриногена в крови. Этого недостатка лишен ТАП, обладающий относительной селективностью по отношению к фибрину.

Абсолютными показаниями к проведению тромболитика являются:

— типичные боли за грудиной в течение 30 минут — 12 часов;

— подъем сегмента ST ЭКГ в течение 2 часов или наличие свежей блокады ножек пучка Гиса (блокада ножек, особенно левой ножки пучка Гиса, может служить, по-видимому, маркером крупноочагового ОИМ).

Положительный эффект лечения заключается в снижении летальности в 2 раза, по данным ISIS-2 исследования.

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ при ИМ служат:

— преходящие нарушения мозгового кровообращения, недавний инсульт, аневризмы, травмы черепа;

— недавно проведенный курс лазерной терапии сетчатки;

— возраст старше 80 лет, рефрактерное систолическое давление до 180 мм Hg и выше, диастолическое АД более 130 мм Hg, возможность расслоения аорты;

— эндокардит, перикардит, массаж сердца;

— антикоагулянтная терапия;

— оперативные вмешательства, травмы и обострения язвенной болезни менее чем 6-недельной давности;

— варикозное расширение вен пищевода, тяжелые заболевания печени и почек, панкреатит.

Относительные противопоказания: церебросклероз, диабетическая ретинопатия, стрептококковые инфекции или лечение стрептокиназой в предшествовавшие 9 месяцев.

Необходимо соблюдать следующее правило: (еще раз повторюсь): перед тромболитизмом любой больной с подозрением на острый ИМ должен получить 300 мг аспирина. Игла в вену для скорой инфузии тромболитиков должна быть введена не позже чем через 30 минут с момента поступления больного.

Риск серьезного кровотечения невелик: 0,5% — при применении стрептокиназы, 0,7% — ТАП. Проф. Д. De Vono (Великобритания, 1996) признает, что еще встречаются противники тромболитической терапии. В таких случаях он рекомендует убеждать персонал (“образовывать”) в необходимости ТЛТ и даже применять административные меры к тем, кто не использует тромболитизис в лечении ОИМ, вплоть до их увольнения.

При успешной реперфузии у многих больных улучшается регионарная сократимость левого желудочка (ЭхоКГ контроль) и усиливается экстракция кислорода тканями в остром периоде ИМ. В последние годы в литературе описываются изменения ЭКГ, в частности (быстрое снижение приподнятых сегментов ST, возникающее сразу после восстановления коронарного кровотока, и особенности динамики биохимических маркеров некроза (активность ферментов, концентрация миоглобина в крови), связанные с феноменом их “вымывания” из очага некроза миокарда при коронарной реперфузии. Эти особенности динамики ЭКГ и биохимических показателей могут быть использованы в практической кардиологии в качестве косвенных показателей успешности коронарного тромболитизиса. В случаях эффективного тромболитизиса наблюдается выраженное снижение показателя суммарного смещения сегмента ST в отведениях II, III (при нижнем ИМ) и в отведениях V<sub>1-6</sub> (при переднем ИМ).

Коронарная реперфузия сопровождается существенным снижением этого показателя к 3-му часу лечения и далее к 6-му часу. У больных же с сохраняющейся коронарной окклюзией этот показатель даже к 6-му часу уменьшается незначительно.

По данным А.А. Смирнова и соавт. (1987), в случаях успешного коронарного тромболитизиса наряду с ускоренным снижением показателя суммарного смещения сегмента ST в 12 стандартных отведениях ЭКГ отмечалась более быстрая динамика сегмента ST в одном, отдельно выбранном отведении, в котором подъем сегмента ST был исходно максимальным (при нижнем ИМ — III отведение, при переднем ИМ — одно из грудных отведений). Снижение сегмента ST в этом наиболее информативном отведении к 3-му часу лечения более чем на 50% может служить косвенным признаком коронарной реперфузии. В ряде исследований с участием очень большого числа больных с ОИМ было убедительно продемонстрировано, что пользу от ТЛТ получают только те из них, у которых удалось добиться полной реперфузии.

При безуспешной реперфузии (РП) регионарная сократимость левого желудочка не меняется или ухудшается (отсюда необходимость ЭхоКГ контроля). Первые данные о неблагоприятном влиянии неполной реперфузии были получены в Западном вашигтонском исследовании с внутрикоронарным введением стрептокиназы, в котором была выявлена отчетливая тенденция к повышению смертности в течение первого года наблюдения в группе больных с частично восстановленным кровотоком. При этом (что должно беспокоить кардиологов, не имеющих возможности для ангиографического контроля ТЛТ) выживаемость этих больных оказалась даже более низкой, чем при полном отсутствии эффекта ТЛТ. По данным одного из крупнейших исследований — GUSTO (глобальное использование стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий), даже при внутривенном введении тромболитических препаратов нового поколения (модификации APSAC, фибринолитические активаторы плазминогена — rt-PA, scu-PA, модификации г-PA, K2P, bat-PA, STAR-стафилокиназа, rt-PA-TNK, моноклональные антитела, гибриды (химеры), комбинированные препараты) неполная РП имеет место у 25—35% больных. Исследование GUSTO показало, что смертность в течение первых 24 часов после ТЛТ наиболее высокая (2,9%) в группе больных с неполным восстановлением кровотока, несколько меньше (2,3%) в группе пациентов с сохраняющейся окклюзией инфарктсвязанной артерии и низкая (0,95%) у больных с полной РП.

Таким образом, в настоящее время основные усилия должны быть направлены на обеспечение полной проходимости окклюзированного сосуда. Одним из способов повышения эффективности реперфузионной терапии является более частое применение прямой транслюминальной ангиопластики коронарных артерий (ТЛАП) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Многие кардиологи считают ТЛАП средством первого выбора при лечении больных ОИМ, относящихся к группе наиболее высокого риска. Известно, что прямая ангиопластика позволяет добиться полной проходимости сосуда у 90—95% больных, снизить смертность и частоту геморрагического инсульта по сравнению с таковыми при ТЛТ.

ТЛАП при ИМ целесообразна при сохраняющейся окклюзии и наличии данных о расширении зоны ИМ.

Большой бедой являются реокклюзии (у 20—30% больных) и борьба с ними — одна из задач ТЛТ. Определенные надежды при этом возлагаются на разработку новых, более эффективных тромболитических агентов и препаратов, уменьшающих зону поражения. Так, в эксперименте получены данные о способности гиалуронидазы уменьшать размеры ИМ предположительно посредством деполимеризации мукополисахаридов, сопровождающейся улучшением метаболизма миокарда. Результаты применения гиалуронидазы в клинике, где ее эффективность сопоставлялась с уменьшением летальности при ИМ, разноречивы, и суммарные данные о летальности колеблются от 16,5 до 18% ( $P < 0,03$ ). Окончательное суждение об эффективности гиалуронидазы при ИМ, очевидно, будет вынесено лишь с учетом результатов лечения больших контингентов больных.

Итак, даже после раннего применения ТЛТ при ОИМ реперфузия достигает 50—85% (через 90 минут после ТЛТ), хотя при определенных условиях можно достичь и 100%, что приводит к снижению летальности примерно на 25%. Однако все клиницисты хотели бы добиться более выраженного снижения этого показателя. Почему же этого пока нет? Эксперименты на животных позволяют предполагать, что одна из причин относительно невысокого влияния ТЛТ на смертность кроется в реперфузионном повреждении миокарда. Что означает реперфузионное повреждение? Напомним, термин “ишемия миокарда” определяет состояние, которое имеет место в том случае, когда приток кислорода в сердечную мышцу становится недостаточным для поддержания скорости окислительных процессов в клетке.

В настоящее время не существует простого ответа на вопрос, чем же вызваны гибель клеток и невозможность их восстановления при реперфузии. Во-первых, повреждения миокарда немогенны, и гибель клеток может быть следствием сочетания многих факторов — накопления продуктов метаболизма, активации мембранных фосфолипаз, образования свободных радикалов кислорода, инфильтрации активированных нейтрофилов, увеличения концентрации катехоламинов в крови, избытка кальция в цитоплазме, неадекватного обеспечения АТФ, образовавшегося в процессе гликолиза. Во-вторых, выраженность биохимических изменений и развитие некроза обычно взаимосвязаны (оба процесса зависят от длительности ишемии, поэтому в данном случае невозможно установить причинно-следственную связь). В-третьих, о том, что некроз уже произошел, можно судить по реперфузии ишемизированного миокарда, в результате которой значительно возрастает содержание внутриклеточного кальция, наблюдается перегрузка кальцием митохондрий с последующим нарушением их структуры и потерей способности продуцировать аденозинтрифосфат (АТФ).

Восстановление кровотока может привести к ряду негативных последствий, непосредственно влияя на степень восстановления функции миокарда. Из клинической практики известно о существовании ряда потенциальных проявлений и исходов, ассоциирующихся с ишемией и реперфузией миокарда. Несомненно, что нарушение функции ишемизированного миокарда же-

лудочков (в систолу или диастолу) является наиболее достоверным признаком ишемии, поскольку изменение ЭКГ и клинические признаки ишемии могут отсутствовать.

Степень восстановления функций миокарда зависит от выраженности и продолжительности ишемии. При ранней реперфузии восстановление миокарда (сократительной способности) происходит быстро или, что бывает более часто, с незначительной задержкой, приводя к состоянию, недавно охарактеризованному как “окаменелое” сердце. По-видимому, “окаменелость” вызывается усиленной продукцией свободных радикалов (супероксидные ионы и гидроксильные радикалы) и ассоциируется с высвобождением внутриклеточных ферментов, разрушением клеточных мембран, выходом кальция, свободных жирных кислот и креатинин-фосфокиназы (КФК), продолжающимся снижением сократительной способности миокарда и, в конце концов, некрозом, по крайней мере, части ткани.

Правда, некоторые авторы полагают, что повреждение в значительной степени является следствием событий, имеющих место в момент реперфузии, а не результатом изменений, происходящих в периоде ишемии: это состояние и было названо реперфузионным повреждением. И все же существование последнего было подвергнуто сомнению, и высказаны доводы о невозможности определенно утверждать, что реперфузия вызывает дальнейшее повреждение миокарда, за исключением того, что она обуславливает возникновение аритмии. Тем не менее понятие реперфузионного поражения имеет клиническую основу, поскольку при этом подразумевается возможность ускорения восстановления функции миокарда при специфическом вмешательстве, примененном во время реперфузии.

Таким образом, патофизиология повреждений при ишемии и реперфузии включает изменения в обмене кальция, утилизации жирных кислот и пула адениновых нуклеотидов, что обуславливает целесообразность терапевтических вмешательств, направленных на улучшение реперфузии миокарда. Предполагается использование соединений, способных увеличить антиоксидантную способность клеток, предотвращающих или ограничивающих вредное действие свободных радикалов на миокард, что позволит улучшить прогноз для больных ОИМ, находящихся на тромболитической терапии. Поскольку известно, что спонтанное восстановление кровотока наблюдается и при отсутствии острого тромбоза, такое лечение может обусловить благоприятный эффект и у тех больных, которым тромболитическое лечение противопоказано.

Одним из препаратов, способных предотвратить или ограничить вредное воздействие свободных радикалов на миокард и тем самым улучшить прогноз у больных ОИМ, получающих тромболитическую терапию, является триметазидин [I-(2,3,4-триметоксибензил)пиперазин дигидрохлорид], — торговое название “предуктал” (фармацевтическая фирма “Сервье”, Франция). Это первое противоишемическое цитопротекторное средство, положительный эффект которого у больных ИБС хорошо изучен. Лечебный эффект препарата проявляется вне зависимости от влияния на соотношение между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, поскольку препарат не оказывает влияния ни на показатели общей гемодинамики, ни на коронарный кровоток.

Предуктал способствует метаболическому сдвигу от окисления жирных кислот  
к окислению глюкозы<sup>1, 2</sup>

1. Fantini E, Grynberg A.  
*J Mol Cell Cardiol.* 1994; 26: 949—958.  
2. Singh B.  
*J Am Coll Cardiol.* 1996; 27(suppl A): 934—942.

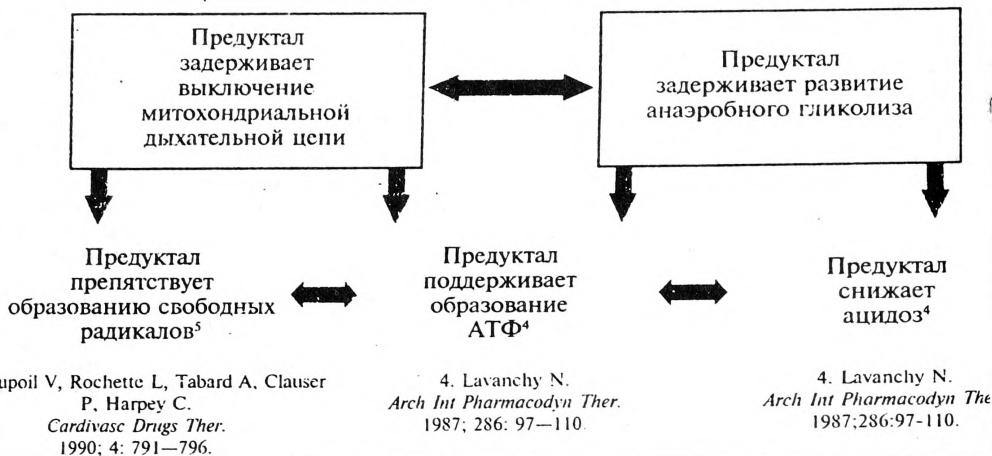


Рис. 1 Схема цитопротекторного действия предуктала.

Некоторые аспекты цитопротекторного механизма действия предуктала представлены на рис. 1.

**Какова же терапия больных ИМ помимо тромболитиков?** Конечно же, прежде всего антикоагулянтная терапия достаточно высокими дозами гепарина (20—40 тыс. ЕД) с параллельным применением дезагрегантов. Оказывая мощное и быстрое воздействие на тромбино- и фибринообразование, гепарин по праву считается одним из основных средств антикоагулянтной терапии. Гепарин, образуя комплекс *гепарин-антитромбин III*, способствует ускорению процесса нейтрализации тромбина, фактора Ха и др. При лечении важно следить за содержанием антитромбина III в плазме, поскольку снижение уровня последнего лимитирует действие гепарина. На фоне внутривенного введения препарата в дозе 300—400 ЕД/кг массы тела в сутки (1000—1500 ЕД в час) лицам пожилого и старческого возраста содержание антитромбина III в крови у них уменьшается, что приводит к снижению эффективности антикоагулянтной терапии. Уменьшение дозы гепарина до минимального (200—250 ЕД/кг массы тела/сутки = 500—800 ЕД в час) позволяет продолжить адекватную гепаринотерапию с восстановлением нормального уровня антитромбина III.

При лечении ОИМ гепарином начальная доза — от 10 до 15 тыс. ЕД внутривенно струйно. Через 4 часа назначают повторную дозу препарата внутривенно капельно 10 тыс. ЕД на 100 мл физиологического раствора. В течение 1-х суток доза гепарина может быть доведена до 50—60 тыс. ЕД внутривенно капельно. На 2—3-и сутки его вводят внутривенно болюсом 10 тыс. ЕД через каждые 4—6 часов (суммарная доза — 40—50 тыс. ЕД), однако это довольно большая доза. Мы в течение первых 3-х суток ОИМ используем дозу 1000 ЕД/ч внутривенно капельно (под контролем времени свертывания крови, тромбозластограммы). Начиная с 4-х суток препарат вводим подкожно по 5000 ЕД через 6 часов. Терапию гепарином про-

водим на фоне приема аспирина (300 мг однократно в 1-е сутки, затем по 162 мг один раз в день в течение всего периода реабилитации под контролем протромбинового индекса — в пределах 75—80%). Дело в том, что гепарин может оказывать нежелательное действие на тромбоцитарное звено гемостаза, проявляющееся нарастанием агрегационных свойств тромбоцитов и снижением процента дезагрегации. Поэтому с началом введения гепарина в остром периоде ИМ следует одновременно проводить и антиагрегационную терапию (аспирин, дипиридамол). Лечение гепарином ОИМ только до 3 суток является недостаточным ввиду повышенной склонности больных ИМ к тромбообразованию до 8—12 суток, что создает угрозу ретромбоза и реокклюзии. Исходя из этого, гепаринотерапию мы продолжим до 7—10 суток подкожно.

Частым осложнением ранней фазы ОИМ является внутрисердечный пристеночный тромбоз. В левом желудочке пристеночные тромбы были эхокардиографически доказаны у 30—40% больных с инфарктом передней стенки и лишь у 1—2% больных с инфарктом нижней стенки. К сожалению, с годами (хотя вполне допускаю, что улучшилась диагностика и совершенствуется аппаратура) эти цифры возросли. Отсутствие тромболитической терапии приводит к образованию тромба в полости левого желудочка: при передней локализации ИМ — в 51%, при нижней — в 1,6%. Факторами риска этого осложнения являются размеры очага поражения, а значит, терапия тромболитиками требует повышенного внимания.

Абсолютными противопоказаниями к назначению гепарина являются геморрагические диатезы любой этиологии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, геморроидальные кровотечения, активный туберкулез легких, тяжелая недостаточность печени и почек, идиосинкразия к антико-



агулирующим препаратам, относительными противопоказаниями — септический (бактериальный) эндокардит, АД более 180/110 мм Hg, церебральный атеросклероз с частыми нарушениями мозгового кровообращения, возраст старше 70 лет, недавняя обширная полостная операция.

При возникновении геморрагических осложнений гепарин сразу отменяется. Антидотами гепарина являются протамина сульфат (ПС) и толудиновый синий. 5 мл 1% раствора ПС нейтрализует 5000 ЕД гепарина. При медленном внутривенном введении ПС не оказывает токсического действия. Поскольку гепарин быстро разрушается, количество ПС должно соответствовать количеству гепарина, используемого в течение последних 4 часов. После начального внутривенного введения ПС в дозе от 100 до 150 мг его вводят внутримышечно по 5 мл 1% раствора каждые 4—6 часов. Кроме ПС при кровотечениях показано применение гемостатических доз одногруппной свежесцитратной крови (125—250 мл), 1% раствора аминокaproновой кислоты (100 мл внутривенно капельно), и 2—3 мл дицинона на 10 мл физиологического раствора внутривенно струйно, 100 мл свежезамороженной плазмы.

За многие десятилетия совершенствования лечения ИБС были разработаны и апробированы в клинической практике многие группы лекарственных препаратов, среди которых первенство прочно удерживает большая группа нитратов (рис. 2).

**Нитраты.** Органические нитраты входят внутрь гладкомышечных клеток, где подвергаются редукции до окиси азота (NO). Этот метаболический этап требует участия сульфгидрильных (R-

рат и изосорбид-5-мононитрат, являющийся вазоактивным метаболитом изосорбида динитрата.

Существуют различные формы выпуска этих лекарственных средств (таблетки, мази, пластыри, пластинки для буккального применения, аэрозоли, растворы для внутривенного введения). Каждая из них имеет свои показания. Так, больным ОИМ или нестабильной стенокардией нитроглицерин вводят внутривенно постоянно в течение 1—3 суток заболевания и даже дольше. Внутривенное введение нитроглицерина позволяет легко управлять дозой и контролировать ситуацию, поддерживая оптимальный уровень давления в левом желудочке. При нормальной функции левого желудочка внутривенное введение нитроглицерина уменьшает преднагрузку за счет расширения вен. При умеренном ухудшении функции левого желудочка отмечаются снижение пред- и постнагрузки, увеличение ударного объема сердца. При выраженном снижении функции левого желудочка наряду с уменьшением пред- и постнагрузки увеличивается индекс ударной работы сердца, нормализуется давление наполнения левого желудочка. Давление “заклинивания” в легочной артерии уменьшается на 30—35%. Отмечается повышение содержания кислорода в коронарном синусе. Поэтому показаниями к внутривенному применению нитроглицерина, помимо указанных выше состояний, являются ОИМ с левожелудочковой недостаточностью и без нее, застойная сердечная недостаточность при рефрактерности к сердечным гликозидам и диуретикам и острая левожелудочковая недостаточность (отек легких).

Раствор для внутривенного введения готовят ex tempore: 10 мл (10 мг) нитроглицерина разводят в 100 мл физиологического раствора или 20 мл (20 мг) в 200 мл физиологического раствора, получая таким образом концентрацию 100 мкг нитроглицерина в 1 мл раствора. Начальная скорость введения раствора составляет 5—10 мкг/мин, затем ее увеличивают каждые 5—10 минут на 10—15 мкг/мин до снижения систолического АД на 15—20% от исходного уровня, но не ниже 90 мм Hg. Сначала мы вводим со скоростью 2 капли в минуту, затем через 2 минуты паузы — 4—6 капель в минуту под контролем АД. Оптимальная скорость введения нитроглицерина индивидуальна и требует постоянного контроля за уровнем АД крови, частотой сердечных сокращений, динамикой давления в правом предсердии, легочной артерии, давления “заклинивания” в легочных капиллярах и минутного объема крови. Период полувыведения препарата составляет от одной до 3 минут, при сердечной недостаточности — от 12 с до 1,9 минуты, то есть значительно меньше. Общий клиренс у здоровых лиц колеблется от 30 до 78 л/мин, при сердечной недостаточности — от 3,6 до 13,8 л/мин, при ОИМ — от 14 до 146 л/мин.

Абсолютные противопоказания к применению нитратов: аллергическая реакция на нитраты; повышенная чувствительность к нитратам; гипотензия и некорригированная гиповолемия (систолическое АД ниже 100 мм Hg, диастолическое АД ниже 60 мм Hg, центральное венозное давление ниже 4—5 мм Hg); шок; левожелудочковая недостаточность с низким конечным диастолическим давлением левого желудочка (КДД ЛЖ); ОИМ с низким КДД ЛЖ; перикардиальная констрикция и тампонада сердца; неадекватная церебральная перфузия; ОИМ правого желудочка.

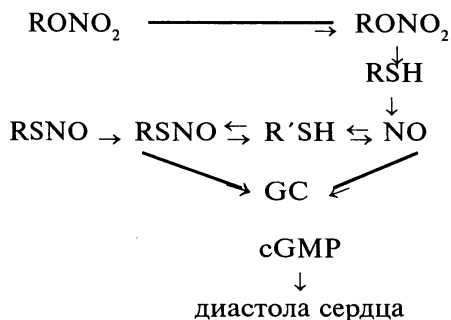


Рис. 2. Схема действия органических нитратов по Ignato L. et al. (1981). Обозначения:  $\text{RONO}_2$  — органический нитрат,  $\text{NO}$  — окись азота,  $\text{RSNO}=\text{S}$ -нитрозотиол,  $\text{GC}$  — гуанилатциклаза,  $\text{cGMP}$  — циклический гуанозинмонофосфат,  $\text{RSH}$  и  $\text{R'SH}$  — сульфгидрильные соединения.

SH) соединений. Возникшая окись азота может соединяться с другими сульфгидрильными группами, образуя активное промежуточное соединение S-нитрозотиол, затем входит в реакцию с энзимом, гуанилатциклазой, образуя циклический гуанозинмонофосфат (cGMP), вызывающий расширение сосуда. Потом была предложена модификация гипотезы, согласно которой возникновение S-нитрозотиола внутри гладкомышечных клеток, вероятно, необходимо, так как окись азота не может сама непосредственно взаимодействовать с гуанилатциклазой.

В настоящее время среди нитратов распространение получили три фармакологически активных вещества: нитроглицерин, изосорбида динит-

Относительные противопоказания: склонность больного к ортостатическим нарушениям; повышенное внутричерепное давление; асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия; вырванная закрытоугольная глаукома.

**Бета-адреноблокаторы.** Эта группа препаратов не устраняет причину ишемии миокарда, но оказывает защитное действие на бета-адренорецепторы сердца от сверхстимуляции норадреналином, который при ИМ высвобождается в огромном количестве из адренергических нервных окончаний сердца. Отсюда вытекает необходимость их применения с первых часов ОИМ (таких, как метопролол или атенолол). Назначаемые внутривенно в первые часы (до 6 ч) ОИМ, они усиливают кардиопротективный эффект тромболитической терапии, уменьшают выраженность ангинозного приступа, количество угрожающих жизни желудочковых аритмий, размер ИМ, частоту остановки сердца, а также, возможно, и разрывов сердца. В Венгрии 30% больных ОИМ получали бета-блокаторы, что позволило увеличить выживаемость в течение первых двух лет.

Для лечения ОИМ рекомендуются метопролол или атенолол. Метопролол (другие патентованные названия: беталок, лопрессор, метолол, корвитол и др.) выпускается в растворах для внутривенного введения по 1 мг/мл; в таблетках по 50, 100 и 200 мг. Для лечения ИМ (при стабильной гемодинамике и в первые 6 ч от начала болезни и до 24 ч) метопролол рекомендуют вводить в дозе по 5 мг внутривенно с интервалом в 2 минуты 3 раза (всего 15 мг), далее по 200 мг в сутки (сначала по 50 мг через каждые 6 часов до 2-го дня включительно, затем 100 мг 2 раза в сутки на 3—16-й дни и далее). Противопоказания: блокада сердца II и III степени, кардиогенный шок, синусовая брадикардия, гипотония, выраженная сердечная недостаточность без тахикардии. Побочные эффекты — общие для бета-адреноблокаторов.

Атенолол (другие патентованные названия: бетакард, велорин, тенолол, миокард) уменьшает потребность миокарда в кислороде в основном благодаря снижению ЧСС. Предполагается, что он может перераспределять кровоток в ишемизированные отделы миокарда. Выпускается препарат в виде раствора для внутривенного введения с содержанием 0,5 мг/мл и в таблетках по 25, 50 и 100 мг. При ИМ в острой фазе лечение начинают с дозы 5 мг внутривенно в течение 5 минут, затем такую же дозу можно ввести повторно через 10 минут, далее через 10 минут после завершения внутривенного введения при хорошей переносимости назначают внутрь 50 мг 2 раза в сутки.

Противопоказания и побочные эффекты — те же, что и для других бета-адреноблокаторов.

Симптомами передозировки бета-блокаторов являются резкая брадикардия, тяжелые головокружения или потеря сознания, обмороки, аритмия, затрудненное дыхание, посинение концевых фаланг пальцев рук или ладоней. Экстренная помощь при этом включает следующее: при брадикардии —  $\beta_1$ -стимуляторы (глюкагон, атропин, изопроterenол и добутамин), при сердечной недостаточности — дигиталис и диуретики, при гипотонии — вазопрессоры (адреналин и др.), при бронхоспазме — изопроterenол и аминофиллин.

**Антагонисты кальция.** Вопрос о применении антагонистов кальция (АК) при ИБС в последние 1,5 года вызывает активные споры. Этому способствовало сенсационное сообщение Furberg S. et al. (1995): “Нифедипин: пропорциональное дозе увеличение летальности у больных ишемической болезнью сердца”. Потенциально неблагоприятное влияние нифедипина на выживаемость больных ИБС может быть обусловлено избыточной гипотонией, феноменом коронарного обкрадывания, а также рефлекторной (в ответ на снижение АД) стимуляцией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Однако эти данные не могут служить основанием для отказа от АК, целом, так как они недостаточно убедительны и касаются только кратковременно действующей формы нифедипина. АК не следует назначать больным ИМ, нестабильной стенокардией и с недостаточностью кровообращения. АК (за исключением верапамила) также относительно противопоказаны больным, недавно перенесшим ИМ. Судить о целесообразности применения верапамила и дилтиазема несколько сложнее, так как имеются сообщения об их благоприятном влиянии на прогноз ИМ (в частности дилтиазема при инфаркте без зубца Q). Тем не менее эти два препарата явно уступают по эффективности бета-адреноблокаторам, поэтому вопрос об их назначении можно обсуждать лишь при наличии противопоказаний к использованию последних.

**Ангиотензинпревращающие ферменты (АПФ).** До последнего времени оставалось неясным, следует ли всем больным ОИМ немедленно назначать ингибитор АПФ или такое лечение целесообразно начинать позднее только у больных группы риска (то есть с нарушенной функцией левого желудочка), в том числе при отсутствии явной сердечной недостаточности. Для оценки сократимости левого желудочка (СЛЖ) целесообразно использовать ЭхоКГ; признаком нарушения СЛЖ является снижение фракции выброса менее 35—40%. Впервые на этот вопрос попытались ответить исследователи программы *CONSENSUS-II* (1992). При этом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 6090 больных ОИМ (функция левого желудочка была нарушена всего у 18% из них) эналаприл в первые часы вводили внутривенно, а затем назначали внутрь и наблюдали за больными в течение 6 месяцев. Под влиянием препарата частота прогрессирующей сердечной недостаточности снизилась, однако летальность достоверно не изменилась.

Иными оказались результаты обследования *GISSI-3* (1994) 19394 больных ИМ. Изучалась эффективность лизиноприла, пролонгированного препарата нитроглицерина и их комбинации. Терапию лизиноприлом начинали в первые сутки ИМ и продолжали в течение 6 недель. В основной группе было отмечено достоверное снижение смертности (на 11%;  $P < 0,03$ ), хотя риск развития застойной сердечной недостаточности существенно не изменился. И, наконец, при исследовании *ISIS-4* двойным слепым методом был изучен профилактический эффект метопропила (в дозе 50 мг два раза в день), который назначали в первые сутки 4319 больным с ОИМ. В течение 5 недель было прослежено достоверное снижение смертности на 7% ( $P = 0,02$ ). Благоприятный эффект препарата сохранялся и в отдаленном периоде. Таким образом, результаты исследований *GISSI-3* и *ISIS-4* показали, что назначение ин-

гибиторов АПФ в первые сутки ОИМ оказывает благоприятное влияние на ближайший прогноз даже при отсутствии нарушения функции левого желудочка. Эффект препаратов проявлялся уже в первые дни ИМ. Действие ингибиторов АПФ объясняют предупреждением прогрессирующей дилатации левого желудочка.

Однако появились сведения (XVIII Конгресс кардиологов Европы; Бирмингем, 1996), что очень раннее (с первых суток) лечение ИМ ингибиторами АПФ повышает риск артериальной гипотензии, особенно на фоне ТЛТ стрептокиназой. Принимая во внимание тот факт, что в течение первых суток заболевания дилатация сердца минимальна, можно оправданно отложить начало лечения на 24—48 часов. При этом существенно меньше вероятность развития артериальной гипотензии, а эффективность профилактики нарушения функции сердца не снижается.

В своей практике лечения ОИМ ингибиторами АПФ мы отдаем предпочтение малым дозам и их избирательному действию. Так, ренитек (доза — 2,5 мг 2 раза в день) назначаем больным ОИМ при исходной гипертрофии миокарда. Препарат замедляет прогрессирование дисфункции левого желудочка, предотвращает сердечную недостаточность и приступы коронарной ишемии, увеличивает выживаемость при сердечной недостаточности (по протоколу исследований). Кроме того, ренитек особенно эффективен при нередком в клинике ИМ бронхоспастическом синдроме гемодинамической природы, при котором мы считаем его средством выбора. Напротив, энап рекомендуем при сопутствующей ИМ почечной недостаточности также в дозе 2,5 мг два раза в день под контролем АД. Энап обладает специфическим антипротеинурическим эффектом, не зависящим от уменьшения АД, предотвращает прогрессирование почечного поражения у больных сахарным диабетом. Дозу определяют в зависимости от клиренса креатинина: менее 0,5 мл/с (30 мл/мин) — 5 мг энапа в сутки, более 0,5 мл/с (30 мл/мин) — 2,5 мг энапа в сутки. Больные хорошо переносят небольшие дозы. После первой дозы гипотензия не появляется.

Во время Всемирного и Европейского конгресса кардиологов (Берлин, 1994 г.) состоялась встреча представителей координационных групп и главных исследователей, которые принимали участие в наиболее крупных научных изысканиях, посвященных ингибиторам АПФ (*AIRE, SAVE, SOLVD, GISSI-3, ISIS-4* и др.). Участники встречи обсудили основные вопросы, касающиеся применения ингибиторов АПФ при ОИМ и приняли общие рекомендации, основные из которых приводим ниже.

1. Больным с признаками дисфункции левого желудочка (симптомы сердечной недостаточности или снижение фракции выброса по данным ЭхоКГ), появившимися в любое время после развития ОИМ, необходимо немедленно назначать длительную (пожизненную) терапию ингибиторами АПФ при отсутствии противопоказаний.

2. Лечение ингибиторами АПФ можно начинать в первые сутки ОИМ после оценки клинического состояния и гемодинамики (снижение систолического АД менее 100 мм Hg является противопоказанием к терапии) и назначения других общепринятых средств (тромболитики, аспирин, бета-блокаторы). Какие-либо критерии отбора больных для лечения в ранней фазе инфаркта отсутствуют.

3. Лечение ингибиторами АПФ не следует откладывать без необходимости с учетом высокой летальности в острой фазе заболевания.

4. Вопрос об отмене ингибиторов АПФ, назначенных в острой фазе ИМ, можно обсудить при отсутствии дисфункции левого желудочка через 4—6 недель. Повторно функцию левого желудочка следует исследовать через 4—6 месяцев после ИМ.

5. Дозу ингибитора АПФ подбирают индивидуально с учетом безопасности для больного (например, реакция гемодинамики). Однако конечная доза должна по возможности соответствовать дозе конкретного препарата, в которой он применялся в клинических исследованиях.

6. Необходим мета-анализ результатов проведенных исследований с целью более четкого определения подгрупп больных, у которых наиболее высок риск побочных эффектов или наиболее вероятно достижение пользы от лечения.

Таким образом, исследователи пришли к выводу, что ингибиторы АПФ при отсутствии противопоказаний (!) можно назначать всем больным с ОИМ уже в первые сутки заболевания. Если у пациента не развивается дисфункция левого желудочка (по данным ЭхоКГ), то через 4—6 недель лечение можно прекратить. В противном случае (и тем более при наличии клинических проявлений сердечной недостаточности) терапию следует продолжать в течение длительного времени (а, возможно, пожизненно).

**Кардиогенный шок.** Наиболее частым осложнением ОИМ является кардиогенный шок, который развивается вследствие первичного нарушения насосной функции левого желудочка (ЛЖ). Диагноз может быть установлен лишь в том случае, когда воздействие на экстракардиальные причины гипотонии и снижения сердечного выброса не приводит к исчезновению шока. Кардиогенный шок (КШ) чаще всего возникает как осложнение острого ИМ и, по данным разных исследователей, в 11% случаев развивается на догоспитальном этапе, в 89% — в стационаре. За последние 40 лет частота выявляемого КШ при ОИМ снизилась с 19,7 до 7,2—4,4%.

У большинства этих больных выявляется стенозирующий атеросклероз всех трех основных коронарных артерий. Особенно значительные изменения, как правило, имеют место в передней нисходящей артерии. КШ обычно возникает при вовлечении в инфаркт 40% и более миокарда. Он может развиваться как у больных с впервые возникшим обширным ИМ, так и у больных с мелкоочаговым ИМ, ранее перенесших ИМ и имеющих значительные рубцовые изменения миокарда. Развитию КШ способствуют осложнения ИМ — отрыв папиллярных мышц или их дисфункция, перфорация межжелудочковой перегородки, разрыв миокарда, острая аневризма ЛЖ. Возможно появление КШ у больных с терминальными стадиями кардиомиопатии, при тяжелых клапанных пороках сердца, а также во время операции аортотокоронарного шунтирования.

Уменьшение сердечного выброса при КШ не сопровождается компенсаторным увеличением периферического сосудистого сопротивления. В результате этого возникает значительная гипотония, уменьшается тканевой кровоток, развиваются ишемия клеток и необратимые изменения во внутренних органах. Вследствие уменьшения диастолического АД значительно ухудшается перфузия коронарных артерий, увеличивается

зона некроза миокарда и еще больше ухудшается насосная функция ЛЖ, то есть развивается порочный круг. Этим объясняются малая эффективность лечебных мероприятий при КШ и высокая летальность. Отсюда и известная сентенция: "... клинические признаки шока выявить намного легче, чем лечить таких больных". Существует несколько классификаций КШ.

Европейское общество кардиологов предлагает (1996) руководствоваться следующими признаками КШ для его диагностики: систолическое давление менее 90 мм Нг, ухудшение (нарушение) кровообращения, периферическая вазоконстрикция, нарушение мочеотделения (менее 20 мл/ч), заторможенность.

Американская классификация дает следующие ориентиры КШ (АСС/АНА, 1990): слабый пульс, цианоз холодных конечностей, олигурия, измеренное манжетой кровяное давление обычно низкое, "оглушенность".

Ряд экстракардиальных факторов может способствовать еще большему ухудшению функции сердца при КШ. В первую очередь, это относительная или абсолютная гиповолемия, вызванная значительной потерей жидкости и электролитов при рвоте, диарее, гипервентиляции, применении диуретиков, избыточном потоотделении. Возможно также трансудация жидкости из сосудов в экстраваскулярные пространства как результат рефлекторной активизации симпатической нервной системы или применение симпатомиметических средств. Аритмии, часто сопровождающие ОИМ, также усугубляют нарушение гемодинамики, уменьшая сердечный выброс и увеличивая ишемию миокарда. Минутный объем может уменьшаться как вследствие рефлекторной брадикардии, так и в результате тахикардии, сокращающей период диастолического наполнения желудочков, увеличивающей ишемию миокарда и способствующей расширению зоны некроза. Метаболический ацидоз и биологически активные вещества, выделяющиеся из ишемизированного миокарда, также могут ухудшать функцию сердца.

Первые клинические признаки уменьшения сердечного выброса могут появляться до значительного снижения АД и выражаться в тахикардии и уменьшении артериального пульсового давления. При существенном снижении АД пульсация на периферических артериях может заметно ослабевать или полностью исчезать. При КШ в результате снижения клубочковой фильтрации намного уменьшается диурез. Вследствие этого активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, увеличивается реабсорбция натрия и воды, снижается концентрация натрия в моче.

Измерение АД аускультативным методом с помощью сфигмоманометра при КШ мало информативно. Для регистрации АД используют инвазивные методы, катетеризируя периферические артерии. Показателем функции ЛЖ может служить давление его наполнения, которое можно определять косвенно, по величине давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Последнее регистрируют с помощью плавающего катетера, вводимого через правые отделы сердца в легочную артерию.

Величину сердечного выброса наиболее точно можно установить с помощью термодилуции. Наибольшая его величина достигается при величине ДЗЛК от 14 до 18 мм Нг. Дальнейшее увели-

чение ДЗЛК не приводит к росту сердечного выброса и повышает риск развития отека легких у больных КШ. При увеличении ДЗЛК выше 15 мм Нг и сердечном индексе менее 2,3 л/(мин · м<sup>2</sup>) лечебные мероприятия неэффективны, и летальность достигает 100%.

Основной задачей лечения КШ является восстановление адекватного тканевого кровотока первичными реанимационными мероприятиями, введением препаратов, способствующих увеличению АД и сердечного выброса, путем проведения вспомогательного кровообращения, неотложного хирургического лечения. В первую очередь необходимо обеспечить адекватную вентиляцию легких с помощью ингаляции кислорода. Об эффективности легочной вентиляции судят по рСО<sub>2</sub>. Величина рСО<sub>2</sub> менее 50 мм Нг свидетельствует о гиповентиляции. Больной с КШ должен находиться строго в горизонтальном положении со слегка приподнятыми ногами для увеличения венозного возврата. Необходим постоянный контроль за концентрацией электролитов и рН крови. КШ сопутствует метаболический ацидоз, который подлежит коррекции гидрокарбонатом натрия (NaHCO<sub>3</sub>) для предупреждения алкалоза. Нарушения ритма (желудочковая тахикардия, мерцание предсердий) могут существенно ухудшить функцию сердца, а потому такие больные подлежат немедленному лечению с помощью электроимпульсной терапии, после которой необходимо назначить антиаритмические препараты для предупреждения рецидивов аритмии. С этой целью мы используем и внутривенное облучение гелий-неоновым лазером мощностью на выходе световода 6 мВт и длительностью экспозиции до 40 минут. При выраженной брадикардии вводят 1,5—2 мг атропина внутривенно. При отсутствии эффекта проводят кардиостимуляцию. Препаратом выбора для лечения болевого синдрома является морфин в дозе 4—8 мг внутривенно каждые 5—15 минут, пока не будет купирована боль.

В большинстве случаев при КШ нормализация давления наполнения левого желудочка (преднагрузки) не приводит к восстановлению адекватной перфузии тканей, поэтому необходимо введение препаратов, повышающих системное сосудистое сопротивление и увеличивающих сократимость миокарда. Крайне важно поддерживать адекватное перфузионное давление в коронарных сосудах, ибо длительная гипотония увеличивает выраженность ишемии миокарда и еще более ухудшает его сократимость.

Препараты вазоконстрикторного действия для поддержания АД при КШ рассматриваются как временное средство терапии, поскольку длительно выраженная вазоконстрикция вызывает увеличение центрального венозного давления крови за счет уменьшения перфузионного давления в тканях и нарастание потребности миокарда в кислороде.

Большинство симпатомиметических аминов оказывает неселективное вазоконстрикторное действие. Так, норадrenalин (НА) увеличивает сократимость миокарда, усиливает коронарный кровоток за счет стимуляции β<sub>1</sub>-адренорецепторов и вызывает периферическую вазоконстрикцию путем стимуляции α-адренорецепторов. Начальная доза НА составляет 2—8 мкг/мин. Побочными его действиями являются олигурия, гиповолемия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия.

Дофамин — 2—5 мкг/(кг·мин) в небольших дозах вызывает дилатацию почечных, мезентериальных, мозговых и коронарных артерий. В дозах от 6 до 15 мкг/(кг·мин) он увеличивает сократимость миокарда за счет стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов. Дофамин обладает аритмогенным свойством, может провоцировать приступы стенокардии, вызывать тошноту, рвоту.

Добутамин оказывает кардиоселективное действие, стимулируя в основном адренорецепторы миокарда, и увеличивает его сократимость. Кроме того, он уменьшает конечное диастолическое давление в ЛЖ за счет снижения преднагрузки, не влияя существенно на частоту сердечных сокращений и АД. Аритмогенное действие добутамина выражено слабо. При значительной гипотонии он малоэффективен; в таких случаях предпочтительно назначение дофамина и норадреналина. Тем не менее добутамин является средством выбора при ИМ правого желудочка, хотя при этом налицо гипотензия.

Изопроterenол при КШ из-за вызываемой им вазодилатации, ослабляющей его положительный инотропный эффект, обладает небольшим действием и препятствует повышению АД. Он увеличивает потребность миокарда в кислороде, обладает аритмогенным свойством.

Применение диуретиков при КШ, как правило, не показано — они вызывают гиповолемию, гипотонию и снижают перфузию тканей. Назначение фуросемида или этиакриновой кислоты больным КШ возможно при высоком давлении заклинивания легочных капилляров и наличии признаков застоя в легких. Отметим, что сердечные гликозиды не оказывают благоприятного действия при КШ и даже вызывают дополнительные осложнения. Применение вазодилаторов возможно при отсутствии выраженной гипотонии. Современный уровень медицинской науки позволяет применять при КШ внутриаортальную баллонную контрапульсацию (ВАБКП) с целью увеличения диастолического давления в аорте и уменьшения посленагрузки в тех случаях, когда неэффективна лекарственная терапия. ВАБКП может проводиться в течение нескольких дней. Эта терапия существенно улучшает гемодинамику, уменьшает давление наполнения ЛЖ, частоту сердечных сокращений, увеличивает тканевую кровоток, корригирует метаболический ацидоз, уменьшает венозную застой в легких и улучшает артериальную оксигенацию. При прекращении ВАБКП часто наступает рецидив КШ. Положительное влияние ВАБКП на прогноз жизни больных КШ, к сожалению, не доказано. Известны осложнения ВАБКП: ишемия нижних конечностей, эмболия бедренных и почечных сосудов, образование гематом. В последнее время разработаны методы наружной контрапульсации.

ВАБКП позволяет поддерживать функцию сердца при его катетеризации с целью выяснения возможности оперативного лечения КШ. Последнее эффективно в основном при наличии дефектов, поддающихся хирургической коррекции, — локальных стенозах коронарных артерий, остро возникшей митральной регургитации, разрыве межжелудочковой перегородки, локальных зонах асинергии миокарда. Но для этого необходимо изменить психологию хотя бы казанских

кардиохирургов по восприятию больных с приведенными выше осложнениями ИМ. Надо помнить, что все эти осложнения в 100% случаев заканчиваются смертью. Если же своевременно прооперировать таких больных, то каждый пациент с удачным исходом операции — победа!

При наличии значительной зоны дискинезии миокарда единственным средством радикального хирургического лечения является пересадка сердца. Отбор больных для хирургического лечения должен проводиться в возможно более ранние сроки, пока не развилось значительное ишемическое повреждение миокарда.

Существует следующий алгоритм диагностики и лечения кардиогенного шока. У пациентов с низким АД необходимо проводить urgentную диагностику: 1) измерение суточного диуреза (наиболее важно); 2) ЭхоКГ; 3) Сван-Ганц катетеризация — измерение конечного (диастолического) давления в левом желудочке; 4) исследование КЦС артериальной крови.

Целью ЭхоКГ является обнаружение разрыва папиллярных мышц при ИМ, перфорации межжелудочковой перегородки, наличия жидкости в перикарде и доказательство ИМ правого желудочка. Если в перикарде выявляется жидкость и она приводит к тампонаде, то выполняется перикардиоцентез (пункция перикарда). При обнаружении в нем крови к работе подключается кардиохирург. В случае выявления разрыва папиллярных мышц или перфорации межжелудочковой перегородки можно рекомендовать коронарографию (?) для уточнения диагноза (?), но лучше передать больного кардиохирургам. Если же имеется ИМ правого желудочка, то необходима быстрая инфузия жидкостей для поднятия давления в правом предсердии более 20 мм Нг.

Катетеризация в urgentной диагностике нужна для определения конечного давления в левом желудочке (КДЛЖ) с целью повышения давления до 15—18 мм Нг. Если КДЛЖ меньше 15 мм Нг, то требуется быстрое введение жидкостей, при этом увеличение кардиального индекса является предвестником улучшения самочувствия. При КДЛЖ более 18 мм Нг, а САД более 85 мм Нг необходима инфузия нитроглицерина (0,5—20 мг/ч) или изосорбитдинитрата (2—10 мг/ч), или нитропрусида (0,5 мг/ч). Если кардиальный индекс увеличивается и САД не уменьшается, то симптоматика будет улучшаться. При уменьшении САД показан допамин внутривенно капельно со скоростью введения от 100 до 250 мкг/мин. В случае необходимости воздействия на АД дозу увеличивают до 300—500—700 мкг/мин. Максимальная доза — 1500 мкг/мин. Можно использовать и добутамин внутривенно капельно со скоростью введения от 2,5 до 10,0 мкг/кг/мин, которую при необходимости можно увеличить до 20—40 мкг/кг/мин. Препарат разводят 5% раствором глюкозы, водой для инъекций или 0,9% раствором натрия хлорида. При обнаружении ацидоза вводят 4% раствор соды и вновь исследуют КЦС артериальной крови.

С кардиогенным шоком ассоциируются женский пол, возраст, характерный для ИБС анамнез, мозговой инсульт, заболевания периферических сосудов, диабет. Летальность при КШ и в настоящее время превышает 70%.