

**Д. В. Преображенский**

**ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА  
МИОКАРДА**

Преображенский Д.В.  
Лечение инфаркта миокарда. ЛИА "ДОК", 1992. — 99 с.

**ISBN 5-87710-002-5**

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение инфаркта миокарда коренным образом изменилось за последнее десятилетие. Благодаря лучшему пониманию патофизиологических механизмов острого инфаркта миокарда подходы к его лечению стали более специфическими и активными и включают в настоящее время такие лечебные вмешательства, как коронарный тромболитизис, неотложную коронарную ангиопластику и другие, направленные на ограничение размеров повреждения и сохранение функции левого желудочка.

Несмотря на то, что тромболитические препараты с большим или меньшим успехом применялись для лечения острого инфаркта миокарда с конца 50-х годов, лишь после публикации работ Е.И.Чазова и соавт. [1976] и P. Rentrop и соавт. [1979], которые впервые продемонстрировали возможность растворения тромба в инфаркт-обусловившей коронарной артерии с помощью внутрикоронарного введения тромболитического препарата, были предприняты крупные контролируемые исследования по изучению эффективности тромболитической терапии. В этих исследованиях было установлено, что тромболитическая терапия, начатая в первые часы после возникновения инфаркта миокарда, ограничивает размеры развивающегося некроза миокарда, сохраняет функцию миокарда и приводит к достоверному уменьшению внутрибольничной смертности [GISSI-1, 1986; AIMS, 1988; ASSET, 1988; ISIS-2, 1988].

В 80-е годы были получены убедительные доказательства того, что ранняя внутривенная терапия бета-адреноблокаторами уменьшает размеры инфаркта миокарда и значительно улучшает прогноз жизни больных острым инфарктом миокарда [A.Hjelmarson и соавт., 1981; MIAMI, 1985; ISIS-1, 1986 и др.]. В крупном международном исследовании показано, что небольшие дозы аспирина столь же эффективно снижают смертность среди больных острым инфарктом миокарда, как и стрептокиназа [ISIS-2, 1988].

G.Hartzler и соавт. [1983] — одними из первых применили чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику для лечения острого инфаркта миокарда. M.DeWood и соавт. [1983] сообщили о возможности хирургического лечения больных в остром периоде инфаркта миокарда, а в 1989 г. они опубликовали результаты 10-летнего наблюдения за большой группой больных, у которых операция аортокоронарного шунтирования выполнена в разные сроки после развития инфаркта миокарда. По сообщению

этих исследователей, 10-летняя выживаемость среди больных, у которых операция выполнена в первые 6 ч после начала инфаркта миокарда, была значительно выше, чем у больных, прооперированных в более поздние сроки.

В 80-е годы проведены длительные исследования по оценке эффективности различных способов вторичной профилактики после инфаркта миокарда. Определены подгруппы больных, перенесших острый инфаркт миокарда, у которых применение аспирина, бета-адреноблокаторов и некоторых антагонистов кальция позволяет снизить смертность и риск развития повторного инфаркта миокарда [S.Yusuf и соавт., 1988, 1990]. В ряде исследований показано, что длительная терапия амиодароном (кордароном) уменьшает смертность среди больных с серьезными желудочными аритмиями [F.Burkart и соавт., 1989; J. Cairnes и соавт., 1990]. И, наконец, появились сообщения о возможности предупредить прогрессирование постинфарктной дисфункции левого желудочка до стадии застойной сердечной недостаточности с помощью каптоприла и других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [M.Pfeffer и соавт., 1988; N.Sharpe и соавт., 1991]

Все эти и многие другие данные литературы, касающиеся современного состояния проблемы медикаментозного лечения острого инфаркта миокарда и его осложнений, а также вторичной профилактики, представлены в настоящей книге, которая, как надеется автор, окажется полезной практическим врачам.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	— атриовентрикулярный
АД	— артериальное давление
АДФ	— аденозин-дифосфат
АПСАК	— анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс
АПФ	— ангиотензин-превращающий фермент
АТФ	— аденозин-трифосфат
ВСА	— внутренняя симпатомиметическая активность
в/в	— внутривенно
в/к	— внутрикoronарно
в/м	— внутримышечно
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЖЭ	— желудочковая экстрасистолия
ИАП	— ингибитор активатора плазминогена
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
КАГ	— коронарная ангиография
КФК	— креатинфосфокиназа
не-Q-ИМ	— инфаркт миокарда без патологического зубца Q
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление
п/к	— подкожно
САД	— систолическое артериальное давление
СЖК	— свободные жирные кислоты
ТАП	— тканевой активатор плазминогена
ТЛС	— тромболитические средства
УАП	— урокиназный активатор плазминогена
ФВ	— фракция выброса
ФЖ	— фибрилляция желудочков
ХС	— холестерин
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭИТ	— электроимпульсная терапия
НЕТЕ	— гидроксизйкозатетраеновая кислота
НРЕТЕ	— гидропероксизйкозатетраеновая кислота
ЛТ	— лейкотриен
РГ	— простагландин
РГ <sub>1</sub>	— простаглицлин
Q-ИМ	— инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q
ТХА <sub>2</sub>	— тромбоксан А <sub>2</sub>

# Глава I. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Инфаркт миокарда (ИМ) — острое заболевание, которое характеризуется развитием некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его по коронарным артериям. Иными словами, ИМ представляет собой некроз миокарда ишемического происхождения.

## 1.1. Классификация

На основании патоморфологических данных различают два основных типа ИМ — трансмуральный и нетрансмуральный (или субэндокардиальный). При трансмуральном ИМ ишемический некроз захватывает всю толщу сердечной мышцы от эндокарда до эпикарда. При субэндокардиальном ИМ очаги некроза располагаются в субэндокардиальных слоях и (или) толще миокарда, не достигая эпикарда.

Ранее предполагалось, что патологический зубец Q является характерным признаком трансмурального ИМ, в то время как развитие нетрансмурального ИМ сопровождается лишь изменениями сегмента ST и (или) зубца T. Однако при сопоставлении электрокардиографических данных с материалами вскрытий в ряде исследований было доказано, что патологический зубец Q не может считаться достаточно надежным признаком трансмурального ИМ. По сообщениям разных авторов, у значительной части (от 20 до 35%) больных с трансмуральным ИМ патологический зубец Q отсутствует; и в то же время он обнаруживается у 20–53% больных с нетрансмуральным ИМ. Более того, патологический зубец Q может встречаться при некоторых других заболеваниях сердца, таких, например, как тромбоз артерий легочной артерии, миокардит, гипертрофическая кардиомиопатия и др. Таким образом, разграничить случаи трансмурального и нетрансмурального ИМ на основании наличия или отсутствия патологического зубца Q практически невозможно.

Некоторые авторы предлагают использовать электрокардиографические критерии для разделения нетрансмурального ИМ на два подтипа — субэндокардиальный, для которого характерна стойкая депрессия сегмента ST, и интрамуральный, отличительным признаком которого является глубокий (“коронарный”) зубец T. Но, как показали патоморфологические исследования, при так называемом

интрамуральном ИМ с глубокими зубцами Т очаги некроза всегда обнаруживаются в субэндокардальных слоях миокарда. Поэтому попытки подразделить нетрансмуральный ИМ на субэндокардиальный и интрамуральный на основании электрокардиографических данных нельзя считать обоснованными.

Возможности прижизненного разграничения случаев трансмурального и нетрансмурального ИМ весьма ограничены. Поэтому в последние годы все более широкое распространение получает более простая и удобная для применения в клинической практике классификация форм ИМ в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q — ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) и ИМ без зубца Q (не-Q-ИМ).

В настоящее время установлены существенные различия в патогенетических механизмах, течении и прогнозе между больными с Q-ИМ и с не-Q-ИМ. Сообщается также, что эффективность различных видов не одинакова у больных острым ИМ с зубцом Q и без него. Это дает основание некоторым исследователям рассматривать Q-ИМ и не-Q-ИМ как особые клинико-электрокардиографические подгруппы ИМ, подходы к лечению которых должны быть разными.

Классификация форм ИМ в зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q не охватывает всех возможных случаев ИМ, которые встречаются в клинической практике. Так, нередко трудно бывает уверенно отнести к какому-либо из двух электрокардиографических типов отдельные случаи ИМ у больных с блокадами ножек пучка Гиса или случаи ИМ задней локализации. Спорным остается вопрос о том, к какому типу следует относить случаи ИМ, которые сопровождаются значительным уменьшением амплитуды зубца R, но без формирования патологического зубца Q. Многие кардиологи относят эти случаи к категории не-Q-ИМ, в то время как другие считают уменьшением амплитуды зубца R в грудных отведениях “эквивалентом” патологического зубца Q.

Важное практическое значение имеет разграничение неосложненных и осложненных случаев ИМ, поскольку клинические наблюдения свидетельствуют о возможности и целесообразности ранней и ускоренной активизации больных без осложнений в остром периоде ИМ, что позволяет уменьшить продолжительность пребывания в стационаре.

Общепринятых критериев неосложненного течения острого ИМ не существует, так как среди кардиологов нет единства в том, что считать осложнениями ИМ. Разными авторами предложены критерии неосложненного течения острого ИМ, которые устанавливаются на 2–6-й день заболевания. Так, G. McNeer и соавт. [1978] считают осложнениями острого ИМ следующие клинические признаки: отек легких, кардиогенный шок, фибрилляция желудочков (ФЖ),

синусовая или пароксимальная тахикардия, атриовентрикулярная (АВ-) блокада II-III ст., рецидив ИМ, стойкая артериальная гипотония. Другие авторы предлагают, помимо перечисленных, относить к осложнениям ИМ также частую желудочковую экстрасистолию (ЖЭ), блокады ножек пучка Гиса, длительный (более 48 ч) подъем сегмента ST, высокую артериальную гипертонию, раннюю постинфарктную стенокардию, повторный ИМ не более чем через 6 мес. после первого, пожилой возраст больного (старше 75 лет), застойную сердечную недостаточность, кардиомегалию, тромбоэмболические осложнения, перикардит и др.

Таким образом, неосложненными считаются такие случаи острого ИМ, которые протекают при отсутствии серьезных осложнений или других неблагоприятных прогностических признаков.

## 1.2. Патогенетические механизмы

---

Стенозирующий атеросклероз магистральных коронарных артерий является почти обязательной предпосылкой развития острого ИМ. На аутопсии или при коронарной ангиографии (КАГ) атеросклеротические изменения коронарного русла обнаруживаются более чем у 95% больных с ИМ, причем в большинстве случаев имеют место стенозирующие поражения более чем одной из основных субэпикардальных (экстрамуральных) коронарных артерий).

Менее чем у 5% всех больных с острым ИМ атеросклеротические изменения в коронарных артериях не выявляются, причем среди больных в возрасте моложе 35 лет ангиографические или патоморфологические признаки коронарного атеросклероза отсутствуют примерно в 15-20% случаев. У больных без коронарного атеросклероза причиной острого ИМ может быть коронарный спазм, врожденная аномалия развития коронарных артерий, эмболия (например, у больных с инфекционным эндокардитом, миксомой предсердия или после протезирования клапанов сердца), коронариит (например, у больных с узелковым полиартериитом или другими диффузными болезнями соединительной ткани). В отдельных случаях острый ИМ может возникнуть после внезапного сильного кровотечения или длительной гипотонии, при острой гипоксии, вызванной, например, отравлением окисью углерода, при тяжелом тиреотоксикозе или после введения чрезмерных доз адреналина или других симпатомиметических аминов. Некоторые заболевания крови (эритремия, тромбоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура и др.) могут предрасполагать к образованию внутрисосудистого тромба, в том числе в коронарных артериях (и развитию острого ИМ), при отсутствии коронарного атеросклероза. Резкое несоответствие между повышенной потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде и уменьшенной доставкой его с кровью по коронарным артериям

может привести к развитию острого ИМ у больных с аортальным стенозом или недостаточностью клапанов аорты.

Непосредственной причиной развития острого ИМ принято считать тромбоз крупной коронарной артерии, возникающий обычно на месте изъязвленной атеросклеротической бляшки и приводящий к полному или частичному перекрытию просвета сосуда, вследствие чего часть миокарда, расположенная в бассейне этого сосуда, подвергается некрозу. При КАГ, выполненной в первые часы после начала болевого приступа, у 80–90% больных с трансмуральным ИМ выявляется полная тромботическая окклюзия коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, еще примерно у 10% больных окклюзия инфаркт-обусловившей (infarct-related) коронарной артерии носит субтотальный характер. С увеличением времени от появления симптомов ИМ до проведения КАГ частота обнаружения полной окклюзии инфаркт-обусловившей артерии уменьшается, а неполной окклюзии, напротив, возрастает, что объясняют спонтанным лизисом окклюдированного тромба, который, как полагают, происходит по меньшей мере у 20% больных с трансмуральным ИМ [M.DeWood и соавт., 1980].

Значительно реже встречается полная окклюзия инфаркт-обусловившей коронарной артерии у больных с нетрансмуральным ИМ. По данным M.DeWood и соавт. [1986], при КАГ, выполненной в первые сутки после развития острого не-Q-ИМ, полная окклюзия инфаркт-обусловившей артерии обнаруживается у 26% больных и частичная окклюзия — у 34%. Предполагают, что повышенная фибринолитическая активность крови у больных с не-Q-ИМ приводит к быстрому спонтанному лизису окклюдированного тромба в инфаркт-обусловившей коронарной артерии.

Установлено, что коронарный спазм играет определенную роль в развитии некоторых случаев трансмурального ИМ. Данные ангиографических исследований свидетельствуют о том, что в остром периоде ИМ у 10–20% больных проходимость окклюдированной инфаркт-обусловившей коронарной артерии может быть полностью или частично восстановлена с помощью внутрикоронарного (в/к) введения нитроглицерина. По наблюдениям A.Maseri и соавт. [1978], у некоторых больных с ИМ спазм коронарной артерии предшествует развитию ее тромботической окклюзии. Это подтверждает предположение о том, что длительный спазм коронарной артерии, вызывая стаз крови и повреждая эндотелиальный покров сосудистой стенки, способствует агрегации тромбоцитов и в конечном счете тромбообразованию в пораженной артерии.

Предполагают, что длительный коронареспазм, возникающий в месте атеросклеротического сужения инфаркт-обусловившей коро-

нарной артерии, является причиной развития нетрансмурального ИМ у больных без тромботической окклюзии.

Таким образом, по современным представлениям, стенозирующий коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм являются главными факторами в патогенезе подавляющего большинства случаев острого ИМ.

В настоящее время ИМ представляется как динамический процесс, развития которого происходит как во времени, так и в пространстве. Экспериментальными исследованиями установлено, что размер очага некроза в сердечной мышце определяется в первую очередь длительностью ишемии. В период от 40 до 60 мин после окклюзии крупной коронарной артерии у собак необратимо повреждается большая часть кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое того участка миокарда, что располагается в бассейне окклюзированной артерии. При более продолжительной ишемии необратимые ишемические изменения захватывают всю толщу миокарда стенки желудочков, в течение 3–6 ч достигая ее субэпикардиального слоя. В течение первых 4 ч после окклюзии коронарной артерии в зоне максимальной ишемии некротизируется около 60% всей массы миокарда, некроз остальных 40% наступает в течение последующих 20ч. [K.Reimer и соавт., 1977].

Таким образом, у собаки субэндокардиальный ИМ возникает через 1–2 ч после окклюзии крупной коронарной артерии, в то время как для развития трансмурального ИМ требуется от 3 до 6 ч.

Патогенез острого ИМ у человека во многих отношениях отличается от его экспериментальной модели, которая обычно воспроизводится у собак или других животных путем перевязки крупной коронарной артерии. Во-первых, у человека острый ИМ возникает обычно на фоне предшествующего, нередко довольно распространенного коронарного атеросклероза, который, как известно, способствует развитию коллатерального кровообращения. Во-вторых, клинические наблюдения дают основания предполагать, что у значительного числа больных с ИМ окклюзия инфаркт-обусловившей коронарной артерии развивается постепенно или носит интермиттирующий характер. В пользу такого предположения свидетельствует тот факт, что в 20–60% случаев развитию ИМ предшествует нестабильная стенокардия ("предынфарктное состояние"), при которой КАГ нередко выявляет пристеночные (неокклюзирующие) тромбы в коронарных артериях. В-третьих, во многих случаях нетрансмурального и, по-видимому, у некоторых больных с трансмуральным ИМ имеет место не полная, а частичная окклюзия коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта. В-четвертых, имеются доказательства важной роли коронароспазма в патогенезе ИМ у части больных, по крайней мере на ранних стадиях его развития.

Таким образом, патогенетические механизмы коронарной окклюзии у больных с острым ИМ много сложнее, чем у животных с экспериментальным ИМ. Более того, у человека последствия коронарной окклюзии могут быть различными в зависимости от скорости ее развития и длительности, калибра окклюзированной коронарной артерии, тяжести атеросклеротического поражения других артерий и состояния коллатерального кровообращения. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при аутопсии или при КАГ иногда обнаруживают полную окклюзию одной из коронарных артерий при отсутствии ИМ. Это дает основание предполагать, что в случаях постепенного развития окклюзии коронарной артерии и (или) при развитии коллатеральном кровообращении у человека коронарная окклюзия может и не быть причиной ИМ.

Несмотря на существенные различия в патогенезе клинического и экспериментального ИМ, развитие необратимых изменений в сердечной мышце у человека, как и у животных, завершается в основном в течение первых часов после возникновения болевого приступа. Как показывают клинические наблюдения, восстановление проходимости инфаркт-обусловившей коронарной артерии спустя более чем 4–6 ч после развития ИМ не приводит к улучшению функции сердечной мышцы или прогноза жизни. Только ранняя реваскуляризация может заметно уменьшить размеры развивающегося ИМ.

Реканализация тромбированной инфаркт-обусловившей коронарной артерии отнюдь не равнозначна реперфузии миокарда. Застой крови в капиллярах, повреждение и набухание эндотелиальных клеток, периваскулярный отек могут нарушать микроциркуляцию в зоне ишемизированного миокарда и препятствовать восстановлению кровотока в бассейне инфаркт-обусловившей коронарной артерии после устранения ее окклюзии (феномен “no reflow”). Более того, в некоторых случаях реперфузия может вызвать дополнительное повреждение ишемизированного миокарда. В патогенезе “реперфузионного” повреждения миокарда, как показывают экспериментальные исследования, важную роль играют: а) перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция; б) повышенное образование свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием; в) активация нейтрофильных лейкоцитов, сопровождающаяся высвобождением лизосомных ферментов и биологически активных веществ (в частности, лейкотриена В<sub>4</sub>) и г) дисфункция эндотелиальных клеток, которые в норме секретируют вещества, способные вызывать вазодилатацию, тормозить агрегацию тромбоцитов, активировать фибринолиз (простацилин, аденозин, эндотелиальный фактор релаксации, тканевый активатор плазминогена и др.). В ряде работ было установлено, что, воздействуя на эти предполагаемые механизмы реперфузионного повреждения, можно ограничить раз-

меры ишемического некроза. Сообщается о существенном уменьшении размеров повреждения миокарда у экспериментальных животных при введении таких лекарственных препаратов, как антагонисты кальция, антиоксиданты, простаглицлин, аденозин и др. Способность указанных препаратов ограничивать размеры реперфузионного повреждения у больных с острым ИМ не доказана, однако некоторые исследователи не исключают, что одним из нескольких механизмов лечебного действия антагонистов кальция в остром периоде ИМ является предупреждение или уменьшение реперфузионного повреждения миокарда.

Таким образом, экспериментальные данные позволяют выделить два основных направления в лечении острого ИМ: 1) мероприятия по улучшению нарушенного баланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью по коронарным артериям и 2) воздействие на патогенетические механизмы реперфузионного повреждения.

## Глава 2. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ “НЕОСЛОЖНЕННЫМ” ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Под лечением больных с так называемым “неосложненным” ИМ подразумевают такой комплекс лечебных и профилактических мероприятий, который должен проводиться каждому больному в остром периоде ИМ, если только у него нет особых противопоказаний. В лечении неосложненного ИМ на догоспитальном или больничном этапах можно выделить три основных направления: 1) общие мероприятия, способствующие уменьшению потребности миокарда в кислороде и (или) увеличению доставки кислорода с кровью; 2) мероприятия, направленные на предупреждение первичной фибрилляции желудочков (ФЖ) и других опасных для жизни больного аритмий; и 3) мероприятия, направленные на быстрое восстановление кровотока по инфаркт-обусловившей коронарной артерии (т.е. раннюю реваскуляризацию ишемизированного миокарда) и (или) ограничение размеров ИМ.

### 2.1. Общие мероприятия

**Обезболивание.** Болевой приступ у больных острым ИМ требует немедленного купирования. Боль не только доставляет больному страдания, но и оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания, так как усугубляет имеющееся несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью, увеличивая частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД). Боль также может послужить пусковым механизмом в развитии такого серьезного осложнения, как кардиогенный шок.

При подозрении на острый ИМ больному с ишемической болью в грудной клетке следует дать 1–2 таблетки (0, 5–1 мг) нитроглицерина, если только систолическое АД (САД) у него не ниже 90 мм рт. ст. Нитроглицерин, который обычно успешно устраняет боль при стенокардии, практически неэффективен для купирования боли у больных острым ИМ; поэтому при подозрении на острый ИМ дача более 1 мг нитроглицерина под язык нецелесообразна, так как может привести к развитию гипотонии и уменьшению перфузии миокарда.

Для купирования болевого приступа у больных с подозрением на острый ИМ применяются следующие лекарственные препараты: 1) морфин; 2) промедол (меперидин, демерол); 3) фентанил (сентонил); 4) закись азота и др.

Морфин является одним из самых мощных анальгетиков и считается препаратом выбора для купирования болевого приступа у больных острым ИМ. Достоинства морфина (по сравнению с другими наркотическими анальгетиками) заключаются в том, что он не только устраняет боль и вызывает эйфорию и седативное действие, но и оказывает благоприятные эффекты на гемодинамику. В частности, морфин уменьшает венозный возврат к сердцу за счет расширения венозного русла и снижает посленагрузку на левый желудочек за счет расширения артериол. Кроме того, стимулируя ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге он вызывает синусовую брадикардию. Все эти гемодинамические эффекты морфина способствуют уменьшению потребности миокарда в кислороде.

М о р ф и н обычно вводят внутривенно (в/в) в дозе 3–5 мг (0,3–0,5 мл 1% раствора), при необходимости препарат вводят повторно до достижения общей дозы 10–15 мг. При подкожном (п/к) или внутримышечном (в/м) назначении начальная доза морфина составляет 10–20 мг (1–2 мл 1% раствора); каждые 3–4 ч можно повторять инъекции в меньших дозах, но в течение 12 ч нельзя вводить более 60 мг.

Наибольший обезболивающий эффект морфина достигается при в/в введении в течение 20 мин, при в/м — в течение 30–60 мин, при п/к — в течение 60–90 мин.

Одним из основных побочных эффектов морфина, ограничивающих его широкое применение у больных острым ИМ, является угнетение дыхательного центра. Максимальное угнетение дыхательного центра происходит приблизительно через 7 мин после в/в введения препарата и через 90 мин после п/к инъекции. Другие серьезные побочные эффекты морфина включают возбуждение рвотного центра, парез желудочно-кишечного тракта, затруднения мочеиспускания, выраженную синусовую брадикардию и снижение АД.

При резком угнетении дыхания применяется специфический антагонист морфина и других наркотических анальгетиков — налорфин. Налорфин устраняет не только угнетение дыхательного центра, но и другие побочные эффекты морфина, связанные в основном с возбуждением парасимпатических нервных центров. Для ослабления побочных эффектов морфина его нередко комбинируют с атропином.

Промедол — синтетический наркотический анальгетик с меньшим по сравнению с морфином анальгетическим действием, но без существенных побочных эффектов. Промедол в меньшей степени угнетает дыхание и стимулирует центры блуждающего нерва. Особенно показан он у больных с синусовой брадикардией или нарушением АВ-проводимости.

Промедол назначается в/в, в/м и п/к. Разовая доза — 10–20 мг (1–2 мг 1 или 2% раствора); высшая разовая доза — 50 мг (5 мл 1% раствора).

**Фентанил** — синтетический наркотический анальгетик, который считают в 100 раз сильнее формина. Действие фентанила как анальгетика, однако, кратковременно и продолжается около 30 мин после в/в или в/м введения. Фентанил применяется в/в или в/м в дозе 0,05–0,1 мг (1–2 мл 0,005% раствора). При упорных болях введение препарата можно повторить через 20–40 мин. Для потенцирования анальгетического эффекта его часто комбинируют с **дроперидолом** — сильным нейролептиком, обладающим противошоковым, антиаритмическим, альфа-адреноблокирующим и противорвотным действием. Обычно используется готовая смесь этих препаратов — **таламонал**, который вводится в количестве 1–2 мл (1 мл таламонала содержит 0,05 мг фентанила и 2,5 мг дроперидола). Следует учитывать, что большие дозы дроперидола могут вызывать снижение АД.

**Закись азота.** Для купирования боли может использоваться наркоз смесью закиси азота с кислородом в разных соотношениях. Обычно вначале для быстрого достижения анальгетического эффекта применяют смесь из 80% закиси азота и 20% кислорода; по мере достижения эффекта постепенно снижают концентрацию закиси азота и увеличивают концентрацию кислорода, пока их соотношение во вдыхаемой смеси не станет равным (50% : 50%).

**Оксигенотерапия.** Известно, что гипоксия может существовать даже в неосложненных случаях ИМ и сопровождается неблагоприятными для больных острым ИМ гемодинамическими эффектами, такими, как увеличение сердечного выброса, ЧСС, АД и сократительной способности миокарда. При вдыхании 100% кислорода у человека возрастает напряжение кислорода в артериальной крови. Повышение напряжения кислорода вызывает незначительное рефлекторное замедление ЧСС, сопутствующее уменьшению сердечного выброса и повышение АД. Предполагают, что при увеличении доставки кислорода к тканям, включая сердечную мышцу, происходит снижение потребности тканей в нем, что приводит к уменьшению деятельности сердечно-сосудистой системы.

Введение кислорода рекомендуют всем больным острым ИМ. Особенно показан он при болях, цианозе, одышке, левожелудочковой сердечной недостаточности или кардиогенном шоке. Вводят кислород обычно с помощью носового катетера со скоростью 4–8 л/мин в течение первых 24–48 ч. после начала болевого приступа и продолжают до тех пор, пока держится сильная боль.

40% концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе обычно безопасна у больных с неосложненным ИМ, в то время как 100%

концентрация может потребоваться у больных с отеком легких или в кардиогенном шоке. Неконтролируемое использование 100% кислорода по закрытому контуру (с использованием масок для наркоза или интубации) не показано при несложном ИМ, так как высокая концентрация кислорода в крови может привести к увеличению посленагрузки на левый желудочек вследствие повышения АД и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и уменьшить коронарный кровоток в результате коронарной вазоконстрикции и даже оказать отрицательное влияние на сократительную функцию миокарда.

**Постельный режим.** Все больные с подозрением на острый ИМ должны госпитализироваться в палаты интенсивного наблюдения и находиться там в течение нескольких дней под непрерывным ЭКГ-контролем. В первые 2–3 дня больные с подтвержденным ИМ, но без клинических признаков сердечной недостаточности и других осложнений, должны большую часть суток находиться в постели лежащими со слегка приподнятой головой на одной подушке. Многие кардиологи считают, что большой с несложненным ИМ может 1–2 раза в день на короткое время (от 5 до 15 мин) садиться на стул около кровати. На 3–4-й день продолжительность сидения увеличивают до 30–60 мин 2 раза в день. Стояние и ходьба обычно разрешаются на 5–9-й день после начала ИМ. Эти мероприятия проводятся несколько раз в день с периодами отдыха под кониторным наблюдением за ЧСС, АД и ЭКГ для оценки реакции на нагрузку. Все виды физической нагрузки должны переноситься больным без болей и одышки.

**Седативная терапия.** Больные острым ИМ обычно очень возбуждены, тревожны и должны получать обычные седативные средства (реланиум по 2,5–5 мг 3–4 раза в день, элениум по 10 мг 3 раза в день, фенобарбитал по 30 мг 3 раза в день и т.п.).

**Диета.** В первый день ИМ больному лучше давать жидкую пищу. В дальнейшем, когда состояние его улучшится, можно перевести его на легкую пищу. Объем принимаемой жидкости следует ограничить до 1 500 мг в сутки, чтобы поддерживать адекватный диурез не менее 800 мл за сутки. Рекомендуются также умеренное ограничение поваренной соли (до 2 г/с). Недопустимо употребление кофе, чая, очень горячих или очень холодных напитков, которые могут привести к раздражению блуждающего нерва, а также алкогольных напитков.

**Уход за кишечником.** Наркотические анальгетики, атропин, постельный режим и изменения в пищевом рационе способствуют возникновению запора. В первые 3–5 дней опорожнение кишечника не обязательно, однако все равно больному нужно давать размягчающие слабительные средства (натрия диоктилсульфосук-

цинат, или колас, в дозе от 100 до 300 мг/с; минеральное масло 1–2 столовые ложки; или магниевое молоко, или гидроокись магния 1–3 столовые ложки вечером и др.).

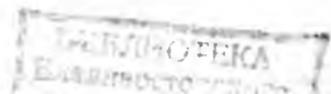
**Функция мочевого пузыря.** Затруднения при мочеиспускании особенно часто наблюдаются у мужчин пожилого возраста с аденомой предстательной железы после введения морфина и (или) атропина. В случае задержки мочеиспускания производят катетеризацию мочевого пузыря.

## 2.2. Профилактика фибрилляции желудочков

Как известно, в первые 2–4 ч после появления клинических и электрокардиографических признаков острого ИМ от 30 до 50% больных умирает от первичной фибрилляции желудочков (ФЖ), то есть от такой ФЖ, которая возникает до появления симптомов острой левожелудочковой недостаточности или кардиогенного шока. Риск возникновения потенциально фатальной ФЖ наибольший в первые часы после развития острого ИМ и значительно снижается на протяжении первых суток заболевания. Так, по наблюдениям J.Pantridge и J.Geddes [1966], риск возникновения ФЖ в течение первых 4 ч после начала острого ИМ в 15 раз выше, чем в период между 4-м и 12-м часами заболевания, и в 25 раз выше, чем риск ее возникновения между 12-м и 25-м часами. В первые 48 ч ФЖ часто развивается без предшествующей желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Более того, по мнению многих кардиологов, ЖЭ, в том числе частая, групповая и (или) ранняя (типа R-на-T), не может считаться достаточно надежным предвестником развития ФЖ в остром периоде ИМ. Все это указывает на важность начала эффективной антиаритмической терапии с целью профилактики ФЖ в самые ранние сроки после развития острого ИМ.

С профилактической целью в остром периоде ИМ наиболее часто применяется лидокаин — один из самых эффективных антиаритмических препаратов для лечения желудочковых аритмий. В отличие от большинства других антиаритмических препаратов, с большим или меньшим успехом применяемых для лечения желудочковых нарушений ритма сердца (новокаиномида, хинидина, дизопирамида и др.), лидокаин мало токсичен и практически не оказывает неблагоприятного влияния на функцию синусового узла, внутрисердечную проводимость и сократительную способность миокарда.

Лидокаин принято назначать в/в или в/м в первые 24–48 ч после начала острого ИМ с целью предупреждения ФЖ, которая является непосредственной причиной летального исхода большинства больных в первые сутки после ИМ. Однако в то время как высокая противоаритмическая эффективность лидокаина при различных желудочковых аритмиях сомнений не вызывает, до настоящего вре-



мени продолжает дискутироваться вопрос о том, может ли профилактическое введение лидокаина предотвратить возникновение фатальной ФЖ в остром периоде ИМ. Сообщение В. Lowy и соавт. о значительном снижении риска развития ФЖ при профилактическом применении лидокаина в первые часы ИМ не было подтверждено в других исследованиях.

Эффективность профилактического применения лидокаина у больных с подозрением на острый ИМ оценивалась в нескольких контролируемых исследованиях с использованием плацебо, но лишь в одном из них отмечено статистически достоверное уменьшение частоты ФЖ.

Столь же разноречивы данные выборочных контролируемых исследований о влиянии профилактического введения лидокаина на раннюю смертность среди больных острым ИМ. Недостоверное снижение смертности наблюдалось только в 3 из 15 выборочных исследований, причем в двух из этих исследований лидокаин назначался в/м в дозе 300 мг, а сроки наблюдения не превышали 1-2 ч, что дает основание сомневаться в достоверности полученных результатов. В других исследованиях смертность среди больных острым ИМ, получавших лидокаин, была приблизительно такой же, как в контрольной группе, или несколько более высокой. Таким образом, в настоящее время нет убедительных доказательств способности лидокаина предотвращать развитие ФЖ и таким образом снижать смертность больных в остром периоде ИМ. Отсутствие таких доказательств, однако, отнюдь не исключает в действительности благоприятного эффекта профилактического применения лидокаина и может объясняться тем, что частота регистрируемых событий за период наблюдения слишком низкая, чтобы можно было обнаружить влияние терапии на частоту ФЖ и (или) летальные исходы. Ведь в исследованиях, касавшихся изучения эффективности лидокаина, частота ФЖ в контрольных группах составляла в среднем 1,4% (от 0 до 11%), а смертность — в среднем 1,2% (от 0 до 10%) за период наблюдения. Поэтому для обнаружения какого-либо существенного эффекта лидокаина необходимы крупные исследования, которые пока не проводились и, насколько известно, не планируются.

Прямое сравнение результатов, полученных в выборочных контролируемых исследованиях, невозможно по следующим причинам: 1) разные способы введения лидокаина (в/м и в/в) и его дозы, которые колебались в отдельных исследованиях от 200 до 600 мг при в/м введении и от 0,5 до 4,0 мг/мин при в/в инфузии; 2) различные сроки включения больных в исследование, а следовательно, время до начала терапии (от 4 до 24 ч); 3) разные сроки наблюдения за эффектами лечения (от 1 до 48 ч). Но можно попытаться оценить

эффективность профилактического назначения лидокаина у больных острым ИМ, анализируя сводные результаты опубликованных контролируемых исследований. Такой методический подход получил название мета-анализа. Мета-анализ позволяет получить предварительный ответ на вопрос, оказывает ли какой-либо эффект данный вид лечения.

Недавно были опубликованы результаты мета-анализа данных 14 выборочных контролируемых исследований, касавшихся изучения эффективности применения лидокаина для профилактики ФЖ у больных с подозрением на острый ИМ и включавших всего 9 155 больных [S. MacMahon и соавт., 1988]. Следующие три основных вывода были сделаны на основании мета-анализа:

1) Профилактическое применение лидокаина в первые часы после начала острого ИМ позволяет примерно на 1/3 уменьшить риск развития ФЖ. По данным мета-анализа, частота ФЖ среди больных, получавших лидокаин, была в среднем на 35% ниже, чем в контрольной группе. При в/в введении препарата частота ФЖ снизилась в среднем на 31%, а при в/м назначении — в среднем на 40% по сравнению с контролем.

2) Введение лидокаина в остром периоде ИМ, предотвращая развитие ФЖ, по-видимому увеличивает риск ранней смерти, особенно при в/в способе назначения препарата. Среди больных, получавших лидокаин, частота нефатальных случаев ФЖ была в среднем на 33% ниже, чем в контрольной группе. С другой стороны, частота фатальных случаев ФЖ в группе больных, которым вводился лидокаин, была примерно в 1,5 раза выше, чем в контроле. Смертность за период наблюдения (от 1 до 48 ч) была в среднем на 38% выше среди больных, получавших лидокаин по сравнению с контрольной группой. При этом в/в введение лидокаина сочеталось с увеличением летальности в среднем на 62%, а в/м назначение — лишь на 1%.

3) Профилактическое применение лидокаина у больных острым ИМ сопровождается повышением риска возникновения асистолии более чем в 2 раза и, по-видимому, вдвое увеличивает смертность от асистолии.

Таким образом, мета-анализ результатов выборочных контролируемых исследований свидетельствует о том, что введение лидокаина в остром периоде ИМ позволяет предотвратить развитие ФЖ, однако одновременно увеличивает смертность (в среднем на 38%) и в особенности смертность от асистолии (вдвое). Если учесть, что в контрольной группе смертность от асистолии составляла 0,3%, а частота фатальной ФЖ — 0,1%, тогда понятно, что увеличение вдвое числа случаев смерти от асистолии вполне может перевесить ту пользу от снижения риска развития ФЖ на 1/3, которую можно получить от профилактического назначения лидокаина.

Практические выводы, которые можно сделать из мета-анализа результатов исследований, посвященных изучению эффективности применения лидокаина с целью профилактики ФЖ у больных в первые часы острого ИМ, состоят в следующем:

1) Не следует с профилактической целью назначать лидокаин всем больным с подозрением на острый ИМ.

2) Не следует продолжать профилактическое введение лидокаина больным, у которых диагноз острого ИМ не подтвердился при последующем обследовании в стационаре, так как среди больных с неподтвержденным диагнозом ИМ наблюдался лишь 1 случай ФЖ на почти 4 500 человек (0,02%).

Можно думать, что профилактическое введение лидокаина оправдано в первую очередь у больных с подозрением на острый ИМ на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. В то же время, возможно, нецелесообразно назначать препарат больным, которые находятся в палате интенсивного наблюдения, оснащенной аппаратурой для своевременного распознавания и лечения ФЖ в случае ее возникновения.

Группа американских экспертов считает, что профилактическое введение лидокаина показано только больным с высоким риском развития ФЖ, то есть лицам молодого возраста без указаний на сердечную недостаточность в анамнезе и больным в первые 6 ч после развития острого ИМ. Не рекомендуется профилактическое применение лидокаина у лиц пожилого возраста (старше 70 лет) из-за повышенного риска возникновения токсических побочных эффектов препарата, и у больных, обратившихся за медицинской помощью через 6 ч после появления симптомов острого ИМ. Американские эксперты рекомендуют следующую схему назначения лидокаина: повторное "болюсное" введение небольших доз препарата 0,5–1,0 мг/кг массы тела каждый 5 мин до достижения общей дозы 200–300 мг, затем капельная в/в инфузия со скоростью 2 мг/мин. Профилактическую терапию лидокаином не следует продолжать более 12–24 ч, если нет других показаний к ее продолжению [R. Guppar и соавт., 1990].

В СССР более распространена другая схема применения лидокаина с профилактической целью: после в/в "болюсного" введения 80–120 мг препарата со скоростью 20–50 мг/мин, начинают постоянную инфузию со скоростью не менее 2 мг/мин; через 10 мин, не прекращая инфузии, повторно вводят "болюс" в дозе, равной половине первого "болюса" (т.е. 40–60 мг).

С осторожностью следует применять лидокаин у больных пожилого возраста; при наличии недостаточности кровообращения, кардиогенного шока, хронического гепатита, цирроза печени, указаний на

неврологическое заболевание в анамнезе. Во всех этих случаях скоростью в/в инфузии рекомендуют уменьшить до 1,0–1,5 мг/мин.

В тех случаях, когда в/в введение лидокаина затруднительно, например, во время транспортировки, на догоспитальном этапе, в/м инъекция препарата в дозе 300–400 мг (или 4–6 мг/кг массы тела) обеспечивает сохранение его терапевтической концентрации в течение 2–3 часов. По мнению Н.А.Мазура, эффективная в/м доза лидокаина должна составлять не менее 600 мг.

Таким образом, в настоящее время рекомендуют более строго оценивать показания и противопоказания к введению лидокаина с профилактической целью в остром периоде ИМ.

Предпринимались попытки использовать другие антиаритмические препараты для предупреждения первичной ФЖ у больных острым ИМ. Ни в одном из контролируемых выборочных исследований не было обнаружено благоприятного влияния хинидина (1 200 мг/с) новокаиамида (2–4 г/с) или дизопирамида (400–600 мг/с) на раннюю смертность среди больных в остром периоде ИМ. Вместе с тем доказана высокая эффективность в/в введения некоторых бета-адреноблокаторов (пропранолола, метопролола, атенолола и др.) в профилактике ФЖ (см.раздел 2.3.5).

Новое и, судя по всему, весьма перспективное направление в профилактике ФЖ и других угрожающих жизни нарушений ритма сердца при ИМ — в/в введение магния в виде хлорида или сульфата.

Основанием для применения магния в остром периоде ИМ послужили результаты клинических исследований, которые показали, что у значительной части больных острым ИМ возникает преходящая гипомagneзиемия, сочетающаяся с повышенным риском возникновения желудочковых аритмий. Учитывая эти наблюдения, в последние годы были выполнены выборочные исследования по оценке влияния магния на течение и исходы острого ИМ. В трех крупных контролируемых исследованиях было показано, что в/в введения солей магния ( в виде однократного болюса или длительной инфузии) приблизительно на 50% снижает частоту серьезных желудочковых аритмий у больных острым ИМ [R.Becker, J.Gore, 1991]. Более того, обнаружено, что среди больных, получавших магний в остром периоде ИМ, внутрибольничная смертность была вдвое, а смертность от желудочковых аритмий — более чем в 3 раза ниже, чем в контрольной группе [К.Тео и соавт., 1990]. В одном из проспективных исследований отмечено значительное снижение 1-годовой смертности в группе больных, которым в остром периоде ИМ в/в вводился магний (до 20% по сравнению с 32% в контрольной группе).

Предполагают, что кардиопротекторное действие магния при ИМ обусловлено его антиаритмическим, антиишемическим, антиспастическим и антитромботическим эффектами.

В основе большинства, если не всех этих эффектов магния, по-видимому, лежит его конкурентный антагонизм с ионами кальция. В экспериментах показано, что при низкой концентрации магния во внеклеточной среде возрастает внутриклеточная концентрация кальция в митохондриях, что ведет к уменьшению синтеза АТФ. На уровне кардиомиоцитов эти электролитные сдвиги проявляются деполяризацией клеточных мембран и повышенной возбудимостью, на уровне гладкомышечных клеток сосудистой стенки — повышением базального тонуса артерий и их реактивности к эндогенным вазоконстрикторным факторам (катехоламинам, ангиотензину II и др.), на уровне тромбоцитов — увеличением их агрегационной активности. Чрезмерное накопление кальция в кардиомиоцитах, которое происходит в условиях ишемии миокарда и особенно в условиях его реперфузии, ускоряет развитие необратимых изменений в клетках.

Добавление ионов магния во внеклеточную среду противодействует неблагоприятным эффектам ионов кальция на кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудистой стенки и тромбоциты, что выражается в снижении возбудимости миокарда (антиаритмическое действие), коронарной и периферической вазодилатации (антиспастическое действие) и торможении агрегации тромбоцитов (антитромботическое действие). Уменьшая накопление кальция в кардиомиоцитах, магний повышает их резистентность к ишемии и, по-видимому, может предупреждать реперфузионное повреждение миокарда (антиишемическое действие). В эксперименте установлено, что инфузия магния с первых часов после начала ишемии миокарда может ограничивать размеры ИМ и повысить порог для возникновения ФЖ.

Магний также оказывает благоприятное влияние на гемодинамику: у человека при увеличении сыворотных концентраций магния снижается ОПСС и возрастает сердечный выброс без соответствующего увеличения потребления кислорода миокардом.

Побочных эффектов при в/в введения магния в остром периоде ИМ не отмечено. Противопоказанием к назначению магния является почечная недостаточность.

Рекомендуемая схема введения магния в остром периоде ИМ: 22 г сульфата магния (91,6 ммоль), растворенные в 500 мл 5% раствора глюкозы, вводят в/в капельно в течение 48 часов: 6 г — в первые 3 ч, 10 г — в течение остальных 21 ч и 6 г — в течение вторых суток

## 2.3. Ранняя реваскуляризация и ограничение размеров инфаркта миокарда

Одна из главных целей лечебных вмешательств в остром периоде ИМ заключается в том, чтобы по возможности ограничить размеры некроза миокарда и таким образом уменьшить степень выраженности развивающейся после ИМ дисфункции левого желудочка.

Очевидно, что для уменьшения размеров ишемического некроза миокарда необходимо как можно быстрее улучшить баланс между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью по коронарным артериям. Этого можно достигнуть за счет увеличения миокардиального кровотока и (или) за счет снижения потребности миокарда в кислороде. Чем раньше начаты лечебные мероприятия после появления симптомов ИМ, тем обычно они эффективнее, ибо, как отмечалось, в зоне максимальной ишемии в большей части кардиомиоцитов необратимые изменения происходят в течение первых часов после окклюзии коронарной артерии, которая обеспечивала кровоснабжение этого участка миокарда.

Теоретически самый эффективный способ ограничить размеры ишемического некроза — это своевременное восстановление кровотока по окклюзированной инфаркт-обусловившей коронарной артерии либо хирургическими методами (операция аортокоронарного шунтирования), либо посредством чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики), либо с помощью тромболитических средств (ТЛС), вводимых в/к или в/в (табл. 1).

За счет устранения спазма коронарной артерии и коронарной вазодилатации доставку кислорода к миокарду могут увеличить нитраты и антагонисты кальция. Аспирин и другие антитромбоцитарные препараты тормозят агрегацию и активацию тромбоцитов и, возможно, уменьшают коронарospазм, способствуя тем самым поддержанию кровообращения в зоне ишемизированного миокарда. Гепарин предотвращает дальнейшее тромбообразование, улучшает микроциркуляцию, обладает липолитической активностью и, по-видимому, может устранять или ослаблять спазм коронарных артерий. Гипербарическая оксигенация увеличивает доставку кислорода к миокарду, а гиалуронидаза, по-видимому, облегчает доступ энергетических материалов к миокардиальным клеткам.

В последние годы для улучшения кровоснабжения ишемизированного миокарда используется синхронизированная с ЭКГ ретроградная перфузия коронарного синуса артериальной кровью. Сущность этого метода состоит в том, что во время диастолы артериальная кровь по катетеру подается в коронарный синус, обеспечивая тем самым ретроградное (т.е. по коронарным венам) кровоснабжение

инишемизированного миокарда; отток же венозной крови из коронарного русла происходит во время систолы.

Таблица 1.

*Предполагаемые механизмы действия лечебных вмешательств, направленных на ограничение размеров инфаркта миокарда*

Воздействие	Предполагаемые механизмы						
	Увеличение перфузии	Увеличение доставки O <sub>2</sub>	Уменьшение потребности миокарда в O <sub>2</sub>	Снижение уровня СЖК	Увеличение анаэробного метаболизма	Уменьшение отека	Уменьшение реперфузионного повреждения
Коронарная ангиопластика	++	++					
Тромболитическая терапия	++	++					
Гепарин	++	+				±	
Аспирин	++	+				±	
Нитроглицерин	+	+	++				
Пропранолол		±	++	++	+		±
Верапамил	+	+	++				±
Костикостериды						++	±
Глюкоза-инсулиналиевая ("поляризующая") смесь			+	++	++		
Гипербарическая оксигенация		++					
Ретроградная перфузия коронарного синуса	++	++					
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	+	+	++				

Обозначения: ++ = основной эффект, + = второстепенный эффект, ± = предполагаемый, но не доказанный эффект. O<sub>2</sub> = кислород, СЖК = свободные жирные кислоты

Для уменьшения потребности миокарда в кислороде и энергетических материалах применяются различные группы лекарственных средств, основной механизм действия которых заключается либо в уменьшении гемодинамической нагрузки на сердце, либо в воздействии на метаболизм миокарда.

Уменьшения нагрузки на сердце можно достигнуть: 1) за счет уменьшения венозного притока к сердцу или (и) снижения ОПСС (нитраты, антагонисты кальция и другие вазодилаторы) и 2) за счет уменьшения ЧСС и сократительной способности миокарда (бета-адреноблокаторы, некоторые из антагонистов кальция). Потребность миокарда в кислороде можно также уменьшить, снижая повышенные в остром периоде ИМ плазменные концентрации свободных жирных кислот (СЖК) и метаболизм их в сердечной мышце (никотиновая кислота, пропранолол). Благоприятное влияние на метаболизм миокарда в остром периоде ИМ оказывают поляризирующие смеси, в состав которых входят глюкоза, инсулин и калий в различных соотношениях. Инфузия поляризирующей смеси сопровождается значительным снижением плазменных уровней СЖК и их поглощения миокардом, в то время как утилизация глюкозы увеличивается; при этом снижается потребление кислорода миокардом, поскольку для образования энергии из глюкозы требуется меньше кислорода, чем для окисления СЖК.

К способам, которые одновременно обеспечивают и увеличение коронарного кровотока, и разгрузку сердца, относится внутриаортальная баллонная контрпульсация. Раздувание введенного в грудную аорту баллончика в период диастолы вызывает образование ретроградной волны, вызывающей повышение коронарного перфузионного давления и, следовательно, увеличение коронарного кровотока. В период систолы за счет резкого уменьшения объема баллончика давление в аорте значительно снижается, а значит уменьшается систолическая нагрузка (т.е. посленагрузка) на левый желудочек и, соответственно, потребность миокарда в кислороде. Новое направление в ограничении размеров ишемического некроза миокарда — попытки предупредить его реперфузионное повреждение, т.е. такое повреждение, которое возникает или усугубляется в период постишемической реперфузии. Учитывая предполагаемые патогенетические механизмы реперфузионного повреждения, ведется поиск лекарственных препаратов для его предупреждения. В экспериментальных исследованиях доказано благоприятное действие на реперфузионное повреждение миокарда таких агентов, как антагонисты кальция, антиоксиданты (аллопуринол, супероксиддисмутаза, каталаза), маннитол, аденозин, простаглицлин (илопрост), ибупрофен (бруфен), кортикостероидные препараты и др. Сообщается о возможности уменьшить размеры ИМ у животных при назначении этих агентов до и во время реперфузии, если дли-

тельность ишемии не превышает 1–3 ч. Вопрос о способности этих агентов ограничивать размеры некроза у больных острым ИМ остается открытым. Одной из возможных причин неэффективности у человека агентов, которые эффективно ограничивают размеры экспериментального ИМ, является отсутствие или поздняя реперфузия миокарда у больных в остром периоде ИМ. Поэтому можно предположить, что применение препаратов для предотвращения реперфузионного повреждения миокарда у больных острым ИМ может быть полезным только в тех случаях, когда в первые часы заболевания с помощью ТЛС удалось достигнуть реваскуляризации ишемизированного миокарда.

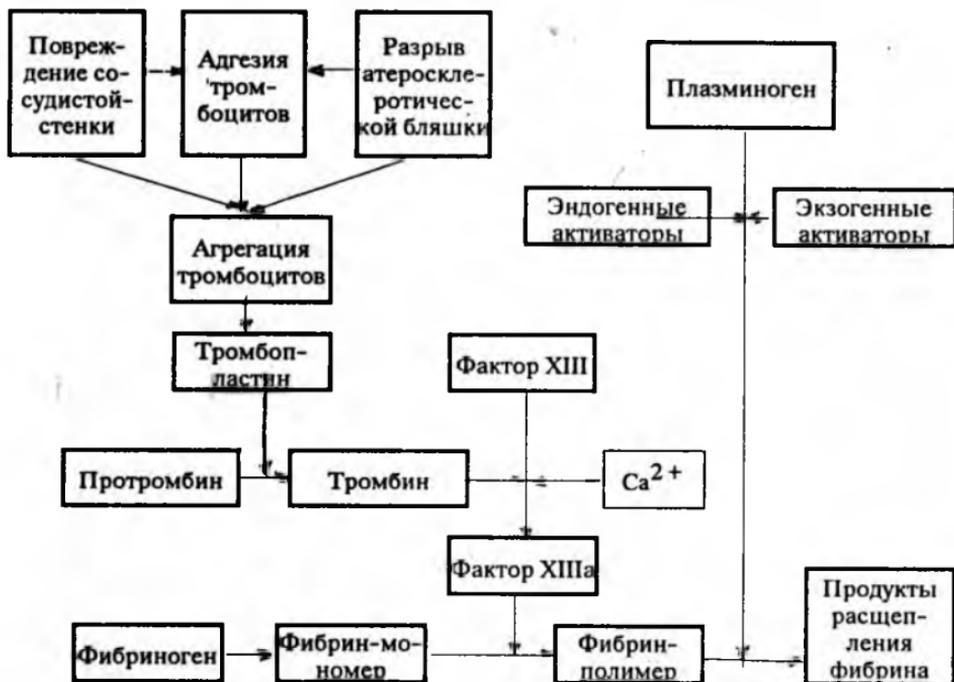
Из разнообразных методов фармакологического воздействия на зону ишемического повреждения миокарда, предложенных на основании опубликованных результатов экспериментальных исследований, многие оказались недостаточно эффективными при лечении больных острым ИМ. В настоящее время имеются доказательства кардиопротекторного действия в остром периоде ИМ у человека следующих групп лекарственных препаратов: 1) тромболитические средства (стрептокиназа, урокиназа и др.); 2) гепарин, 3) аспирин (ацетилсалициловая кислота); 4) нитраты (нитроглицерин, нитропруссид натрия); 5) бета-адреноблокаторы (пропранолол, метопролол, атенолол и др.); 6) антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем).

### 2.3.1. Тромболитические средства

Основанием для применения ТЛС в остром периоде ИМ служат данные ангиографических исследований, согласно которым непосредственной причиной подавляющего большинства случаев трансмурального ИМ является тромбоз пораженной атеросклерозом коронарной артерии. Поэтому высказано предположение, что своевременное растворение тромба в инфаркт-обусловившей артерии может по крайней мере частично предотвратить гибель ишемизированных кардиомиоцитов, ограничить размеры развивающегося ИМ и улучшить функцию миокарда.

Механизмы фибринолиза. Известно, что в растворении тромба главную роль играет плазмин, который является одной из сериновых протеаз (схема 1). Плазмин образуется из неактивного предшественника — плазминогена,  $\beta$ -глобулина с молекулярной массой 92 000 дальтон, который синтезируется преимущественно в печени. Концентрации плазминогена в плазме крови (1,5–2 мкмоль/л) значительно превышают необходимые для физиологического фибринолиза количества. Превращение профермента плазминогена в активный плазмин осуществляется под влиянием различных активаторов плазминогена, среди которых в зависимости от происхождения выделяют следующие три группы:

## Механизмы тромбоза и фибринолиза



- 1) Внутренние, или гуморальные, активаторы плазмигена, которые присутствуют в крови в качестве предшественников (например, фактор XII свертывающей системы, прекаллекреин).
- 2) Внешние, или тканевые, активаторы плазминогена, которые выделяются в просвет сосуда эндотелиальными клетками или высвобождаются из поврежденных тканей.
- 3) Экзогенные активаторы плазминогена, которые могут вводиться с терапевтической целью (например, стрептокиназа или урокиназа).

Основным механизмом активации плазминогена является секреция эндотелиальными клетками мощного активатора, названного тканевым активатором плазминогена (ТАП). ТАП постоянно секретируется эндотелиальными клетками в кровяное русло, но быстро инактивируется специфическими ингибиторами. В настоящее время известны два ингибитора активатора плазминогена (ИАП) — типа 1 (ИАП-1) и типа 2 (ИАП-2). ИАП-1 синтезируется эндотелиальными клетками и гепатоцитами, а также обнаруживается в тромбоцитах. Это — главный ингибитор ТАП

в плазме. ИАП-2 синтезируется макрофагами и клетками плаценты; он подавляет активность как ТАП, так и урокиназы. Другие плазменные белки также способны тормозить или ослаблять активность ТАП, а именно: ингибитор С<sub>1</sub>-эстеразы,  $\alpha_2$ -антиплазмин и  $\alpha_1$ -антитрипсин.

Плазмин, образующийся в кровотоке под влиянием активаторов плазминогена, быстро нейтрализуется специфическим ингибитором  $\alpha_2$ -антиплазмином, а также другими плазменными ингибиторами сериновых протеаз ( $\beta_2$ -макроглобулином,  $\alpha_1$ -антитрипсином, ингибитором С<sub>1</sub>-эстеразы и др.). Период полужизни свободного плазмина — 0,1 сек.

При взаимодействии плазмина с  $\alpha_2$ -антиплазмином образуется стехеометрический 1:1 комплекс, лишенный протеазной и эстеразной активности. Только когда плазменные уровни  $\alpha_2$ -антиплазмينا и других ингибиторов снижаются, инактивация плазмина замедляется и он может оказывать фибринолитическое действие в кровотоке. Циркулирующий в крови свободный плазмин не обладает специфической активностью к фибрину и способен расщеплять также фибриноген и факторы V и VIII свертывающей системы крови, вызывая так называемое “системное фибринолитическое состояние” плазмы, которое характеризуется активацией плазминогена, истощением  $\alpha_2$ -антиплазмينا и гипофибриногенемией. Снижение плазменных концентраций ключевых факторов свертывающей системы приводит к гипокоагуляции и повышенному риску развития серьезных кровотечений.

Повышения фибринолитической активности крови можно достичь двумя путями: 1) введением активированного *in vitro* плазмина, повышая тем самым его содержание в крови, и 2) введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.

**Фибринолизин** (или плазмин) — это выделенный из плазмы человека и активированные *in vitro* трипсином плазминоген (профибринолизин).

Раствор фибринолизина готовят из порошка непосредственно перед употреблением во избежание потери активности во время хранения при комнатной температуре. К раствору добавляют гепарин из расчета 10 000 ЕД на 20 000 ЕД фибринолизина. Препарат вводят в/в капельно в дозе 80 000—100 000 ЕД. По окончании инфузии фибринолизина с гепарином продолжают введение гепарина по 40 000—60 000 ЕД в сутки в/в или п/к в течение 2–3 суток.

Клинические исследования показали, что экзогенный плазмин (фибринолизин) действует медленно и недостаточно эффективен

в растворении артериальных тромбов. Кроме того, он часто вызывает пирогенную и аллергическую реакции, а также серьезные кровотечения. Поэтому в качестве ТЛС для лечения больных острым ИМ более широкое применение получили активаторы эндогенного плазминогена различного происхождения.

Активаторы плазминогена, применяемые в настоящее время в качестве ТЛС, можно классифицировать следующим образом:

— препараты “первого поколения”, которые приблизительно в одинаковой мере активируют связанный с фибрином и циркулирующий в крови плазминоген и имеют короткие периоды полужизни (стрептокиназа и урокиназа);

— препараты “второго поколения”, обладающие относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену и более продолжительными периодами полужизни по сравнению со стрептокиназой и урокиназой (проурокиназа, АПСАК, рекомбинантный ТАП).

**Стрептокиназа** — непрямым активатор плазминогена. Это — одноцепочечный полипептид без углеводов с молекулярной массой 47 000 дальтон, который вырабатывается из культуры  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы С (по классификации Лансфильда).

Стрептокиназа — неферментный белок, который образует стехиометрический 1:1 комплекс с плазминогеном, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению активного центра. Комплекс стрептокиназа—плазминоген играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин, причем он приблизительно в равной степени активирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободные, циркулирующие в крови молекулы плазминогена. Период полужизни стрептокиназы составляет от 10 до 30 мин.

Стрептокиназу получают из бактерий, вследствие чего она обладает антигенными свойствами. В крови человека всегда обнаруживаются антитела против стрептокиназы, повидимому, из-за большой частоты стрептококковых инфекций. Титр антител против стрептокиназы быстро нарастает в течение нескольких дней после ее введения и достигает пика несколькими неделями позже. Этот пик может в 1000 раз превышать базальный уровень; только через 6 мес. титры антител к стрептокиназе возвращаются к исходным (до введения) величинам. Поэтому повторное введение стрептокиназы в течение 6 мес. после проведенного лечения может быть опасным.

Для лечения больных острым ИМ в первые часы после возникновения болевого приступа используются большие дозы стрептокиназы. В 100–200 мл изотонического раствора хлорида натрия растворяют 0,7–1,5 млн ЕД препарата. В/в инфузия продолжается от 30 до 90 мин (в среднем 60 мин). Для предупреждения аллергических реакций некоторые авторы рекомендуют предварительно ввести в/в кортикостероиды (до 180–240 мг преднизолона) или (и) антигистаминные препараты. В некоторых крупных медицинских центрах, имеющих необходимое оборудование и специально подготовленный персонал, для лечения больных с ИМ применяется в/к введение стрептокиназы (сначала 20 000 ЕД в виде болюса, затем инфузия со скоростью 2 000–4 000 ЕД/мин в течение 60–120 мин).

**Стрептодеказа** представляет собой иммобилизованную на водорастворимом декстране стрептокиназу. Период полужизни стрептодеказы достигает 80 ч, что позволяет вводить препарат однократно в виде болюса. Постепенное высвобождение фермента из комплекса с декстраном обеспечивает значительное повышение фибринолитической активности крови в течение 3–14 суток без заметного снижения плазменных концентраций фибриногена и других факторов свертывающей системы крови.

Общая доза стрептодеказы для лечения больных острым ИМ составляет 3 млн. ФЕ (фибринолитических единиц). Предварительно 1–1,5 млн. ФЕ препарата разводят в 10 мл. изотонического раствора хлорида натрия. В качестве биологической пробы сначала вводят в/в в виде болюса 300 000 ФЕ (2–3 мл. раствора); в случае отсутствия побочных реакций через 1ч. вводят остальные 2,7 млн. ФЕ препарата, разведенные в 20–40 мл. изотонического раствора хлорида натрия в течении 5–10 мин.

**Урокиназа** является ферментом, который непосредственно превращает плазминоген в плазмин. Впервые обнаруженный в моче человека и ошибочно принятый за киназу, этот фермент был назван урокиназой. Однако, поскольку он обнаруживается также в крови, его правильнее называть урокиназным активатором плазминогена (УАП), или активатором плазминогена урокиназного типа. В настоящее время урокиназу получают из культуры клеток почек человеческого эмбриона.

Недавно установлено, что урокиназа синтезируется эндотелиальными клетками в форме профермента, названного проурокиназой, или однопочечным УАП. Этот профермент представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 54 000 дальтон, который слабо активирует циркулирующий плазминоген, но проявляет высокую активность в отношении плазминогена, связанного с фибриновым тромбом. Под действием плазмينا однопочечный УАП (проурокиназа) легко превращается в двухпочечную форму (урокиназу),

цепи которой соединены одной дисульфидной связью. Существуют две молекулярные формы двухцепочечной урокиназы, или, правильнее, двухцепочечного УАП: низкомолекулярная (молекулярная масса 33 000 дальтон) и высокомолекулярная (молекулярная масса 54 000 дальтон). Обычный препарат урокиназы представляет собой низкомолекулярную форму двухцепочечного УАП, которая является продуктом расщепления ее высокомолекулярной формы, вероятно, за счет аутокаталитического механизма во время очистки.

Период полужизни урокиназы — 10–20 мин. Основной путь элиминации урокиназы — ее разрушение и быстрое выведение печенью. Плазменные ингибиторы протеаз ( $\alpha_2$ -антиплазмин,  $\beta_2$ -макроглобулин,  $\alpha_1$ -антитрипсин, антитромбин III), по-видимому, не играют существенной роли в инактивации урокиназы. В отличие от стрептокиназы урокиназа не вызывает образования антител. Аллергические реакции при применении урокиназы встречаются значительно реже, чем при введении стрептокиназы.

При ИМ урокиназу вводят в/в струйно в дозе 2 млн ЕД в течение 10–15 мин. Некоторые исследователи используют более высокие дозы препарата (3 млн ЕД в течение 90 мин, причем 1,5 млн ЕД вводят в виде болюса).

**Проурокиназа**, или одноцепочечный УАП, обладает, как отмечалось, большей специфичностью в отношении связанного с фибрином плазминогена по сравнению со стрептокиназой и урокиназой, а также более продолжительным периодом полужизни.

Проурокиназу можно выделить из культуры клеток почек человеческого эмбриона и из мочи, однако для клинического применения препарат обычно получают ДНК-рекомбинантным методом. Получаемый рекомбинантным методом препарат одноцепочечного УАП называется саруплаза (saruplase).

Для лечения больных острым ИМ природная или рекомбинантная проурокиназа (или одноцепочечный УАП) назначается в/в в дозе 40–80 мг в течение 60–120 мин.

**Анизолированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс (АПСАК)** представляет собой неактивный эквимольный комплекс стрептокиназы и человеческого плазминогена, в котором к активному центру молекулы плазминогена ковалентно присоединена ацильная группа. Так как фибринсвязывающий центр плазминогена функционально отличается от его активного центра, ацилирование не влияет на способность АПСАК связываться с фибриновым тромбом. АПСАК не взаимодействует с плазминогеном до тех пор, пока в крови в результате спонтанного деацилирования не будет восстановлена его ферментная

активность. Период полужизни АПСАК составляет 70—105 мин, что значительно больше, чем у природной стрептокиназы. Эндогенные ингибиторы плазмينا не оказывают существенного влияния на ферментную активность комплекса.

Поскольку в состав АПСАК входит стрептокиназа, препарат также обладает антигенными свойствами.

В литературе АПСАК часто называют также анистреплаза (anistreplase).

Рекомендуемая доза АПСАК для лечения острого ИМ составляет 30 мг (или 30 ЕД); препарат вводят в/в в виде болюса в течение 2–5 мин. В дозе 30 мг АПСАК по эффективности превосходит 1,5 млн ЕД стрептокиназы. В то же время не обнаружено значимых различий в частоте геморрагических осложнений при лечении АПСАК и стрептокиназой.

**Тканевой активатор плазминогена (ТАП)** представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72 000 дальтон, которая синтезируется в основном эндотелиальными клетками сосудов. В кровяное русло ТАП секретируется в виде одноцепочечной молекулы (молекулярная масса 70 000 дальтон), которая превращается в двухцепочечную под действием плазмينا, трипсина, каллскреина или активированного фактора X свертывающей системы крови.

Уникальным свойством ТАП является его очень высокая избирательная активность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба. В отсутствие фибрина ТАП активирует плазминоген с очень низкой скоростью, что предотвращает его неспецифическое протеолитическое действие в кровотоке. ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает какого-либо влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции при введении ТАП встречаются редко.

ТАП выделяют из ткани матки человека и из культуры клеток человеческой меланомы. Недавно был клонирован ген человеческого ТАП, и в последние годы для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом. В литературе препарат одноцепочечного ТАП, полученного рекомбинантным методом, получил название альтеплаза (alteplase), а двухцепочечный рекомбинантный ТАП называют дутеплаза (duteplase).

Экспериментальные исследования свидетельствуют о высокой тромболитической эффективности и большей специфичности природного и рекомбинантного ТАП по сравнению со стрептокиназой и урокиназой.

В клинических исследованиях для лечения острого ИМ использовался главным образом одноцепочечный рекомбинантный ТАП (или альтеплаза).

Рекомбинантный ТАП назначают в/в в начальной дозе от 40 до 90 мг в течение 1 ч, затем переходя на поддерживающую инфузию со скоростью от 5 до 20 мг/ч в течение последующих 3—6 часов. Общая доза вводимого препарата — от 100 до 150 мг. По данным литературы, оптимальной является следующая схема в/в введения рекомбинантного ТАП у больных острым ИМ: 60 мг в течение первого часа (из них 6—10 мг струйно в течение 1—2 мин), затем по 20 мг/ч в течение второго и третьего часа, т.е. всего 100 мг за 3 часа.

**Эффективность тромболитических средств.** Оценке эффективности различных ТЛС у больных острым ИМ посвящено несколько десятков выборочных контролируемых исследований, в которых препараты сравнивались с плацебо или друг с другом. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность тромболитической терапии при ИМ в значительной мере зависит от трех основных факторов: 1) фибринолитической активности применяемого препарата, способа его введения (в/к или в/в) и дозы; 2) времени начала терапии после появления симптомов острого ИМ; и 3) типа и локализации ИМ.

При прочих равных условиях в/к введение ТЛС более эффективно, чем его в/в применение. Так, введение стрептокиназы в коронарную артерию приводит к восстановлению кровотока по окклюзированной инфаркт-обусловившей артерии примерно в 80% случаев, в то время как в/в терапия препаратом обеспечивает реканализацию тромбированной коронарной артерии в среднем лишь у 43% больных. Несмотря на высокую эффективность, в/к тромболитическая терапия не получила и едва ли получит в будущем широкое распространение. Помимо сложности организации экстренного проведения селективной КАГ в любое время суток, на ее выполнение тратится дополнительное время, вследствие чего после госпитализации в/к введение препарата начинается с запозданием (по сравнению с в/в терапией), что не может не снизить ее эффективности. Более того, в/к введение ТЛС может проводиться только в условиях специализированного стационара, в то время как в/в тромболитическую терапию в принципе можно начинать уже на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи больным с подозрением на ИМ, т.е. в первые часы заболевания, когда тромболитическая терапия наиболее эффективна. Наконец, в последние годы были созданы новые тромболитические препараты (например, рекомбинантный ТАП), эффективность которых в восстановлении кровотока по тромбированной инфаркт-обусловившей коронарной артерии при в/в применении сопоставима с эффективностью в/к

введения стрептокиназы. Так, в двух контролируемых исследованиях в/в тромболитическая терапия с помощью рекомбинантного ТАП (альтеплазы), начатая в течение первых 3 ч после возникновения ИМ, обеспечила восстановление проходимости коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, в 79% и 85% случаев. Все это объясняет, почему наибольшее распространение при лечении больных острым ИМ получило в/в введение ТЛС.

Оптимальные дозы ТЛС, применяющихся в настоящее время для в/в введения при остром ИМ, приведены в табл.2.

**Таблица 2.**

*Оптимальные схемы назначения тромболитических средств, частота реканализации и проходимости инфаркт-обусловившей коронарной артерии после внутривенной тромболитической терапии*

Препарат	Синонимы и патентованные средства	Схема назначения	Эффективность внутривенной терапии	
			Частота реканализации (в %)	Частота проходимости (в %)
Стрептокиназа	Стрептаза Целиаза Авелизин Кабикиназа	1,5 млн ЕД в течение 1 ч в виде инфузии	43	56
Урокиназа	Аббокиназа	1,5 млн ЕД в виде болюса, затем 1 млн ЕД в виде инфузии в течение 1 ч	53	62
АПСАК	Анистреплаза Эминаза	30 мг в течение 2-5 мин	56	77
Проурокиназа	Саруплаза	80 мг в течение 1 ч	67	71
Тканевой активатор плазминогена	Альтеплаза Активаз	60 мг в течение 1-го ч (из них 6-10 мг в течение 1-2 мин), затем по 20 мг/ч в течение 2-го и 3-го часа	69	75

В выборочных контролируемых исследованиях для объективной оценки эффективности тромболитической терапии используют различные показатели: частота реканализации (т.е. восстановления кровотока по окклюзированной инфаркт-обусловившей коронарной артерии); проходимость инфаркт-обусловившей артерии после терапии; сравнение размеров ИМ, показателей функции левого желудочка и смертности между больными, получившими ТЛС, и контрольной группой.

При рассмотрении данных литературы, касающихся применения ТЛС для восстановления коронарного кровотока, следует различать исследования, в которых оценивалась частота реканализации тромбированной коронарной артерии, от исследований по изучению проходимости инфаркт-обусловившей артерии. Для исследований по изучению частоты реканализации (реперфузии) отбираются больные с ангиографически подтвержденной окклюзией артерий, кровоснабжающей зону ИМ; после тромболитической терапии у этих больных проводится повторная КАГ. У больных же, включаемых в исследования по оценке проходимости, КАГ выполняется лишь после тромболитической терапии. В исследованиях по оценке проходимости нельзя исключить того, что у части больных острым ИМ инфаркт-обусловившая коронарная артерия была проходимой до начала тромболитической терапии. Поэтому для каждого из ТЛС частота проходимости обычно выше, чем частота реканализации (см. табл. 2).

Из приведенных в таблице сводных данных о частоте реканализации и проходимости после в/в тромболитической терапии видно, что наибольшей тромболитической эффективностью обладает рекомбинантный ТАП (или альтеплаза) и наименьшей — стрептокиназа. Данные о частоте реканализации после применения урокиназы и проурокиназы, по-видимому, не следует рассматривать как окончательные из-за небольшого числа больных, включенных в исследования.

Другой важный фактор, определяющий эффективность тромболитической терапии при остром ИМ, — это время от появления симптомов до начала терапии. Чем раньше начата тромболитическая терапия, тем она эффективнее. Наиболее эффективна тромболитическая терапия в тех случаях, когда она начинается в первые часы после развития ИМ. Так, в крупном контролируемом исследовании, недавно выполненном в Италии, было показано, что при в/в введении стрептокиназы в первые 3 ч после возникновения ИМ смертность снижается в среднем на 23% по сравнению с контрольной группой больных, не получавших препарата, причем среди больных, у которых лечение стрептокиназой начинали в течение первого часа после начала заболевания смертность была в среднем на 47% ниже, чем в контроле. В тех случаях, когда введение препарата начинали в период между 3-м и 6-м ч после развития ИМ, смертность снижалась в среднем лишь на 17%. При введении стрептокиназы более чем через 6 часов после

появления симптомов тромболитическая терапия не оказывала существенного влияния на исход заболевания или достоверно увеличивала смертность.

На важность как можно более раннего начала тромболитической терапии для успешного восстановления проходимости инфаркт-обусловившей коронарной артерии указывают результаты исследования, во которых недавно сообщили E. Torol и соавт. [1987]. Авторы оценивали эффективность тромболитической терапии при ИМ с помощью КАГ, которую выполняли на 90-й мин после начала введения рекомбинантного ТАП, и обнаружили, что инфаркт-обусловившая коронарная артерия была проходимой у 80% больных, получавших препарат в среднем через 2,1 ч после развития болевого приступа, но лишь у 67% больных, леченных в среднем через 3,8 ч после начала заболевания.

В настоящее время считается общепринятым, что тромболитическую терапию следует начинать не позднее чем через 4–6 ч после возникновения острого ИМ. В более поздние сроки целесообразность применения ТЛС сомнительна. Допускается, правда, что позднее в/в введение ТЛС может оказаться полезным у больных с упорными или повторными болями в грудной клетке, указывающими на возможное распространение зоны некроза или ранний повторный ИМ (или рецидив ИМ).

Эффективность тромболитической терапии, по-видимому, не одинакова при трансмуральном и нетрансмуральном ИМ, при первом и повторном ИМ и при различной его локализации.

В то время как имеются убедительные доказательства того, что ранняя тромболитическая терапия значительно улучшает прогноз у больных с первым трансмуральным ИМ передней стенки левого желудочка, эффективность этой терапии при трансмуральном ИМ нижней или боковой локализации, при повторном ИМ и при нетрансмуральном ИМ вызывает некоторые сомнения. В большинстве выборочных контролируемых исследований эффективность тромболитической терапии при нижнем ИМ была ниже, чем при переднем ИМ, и была незначительной или отсутствовала у больных с повторным ИМ.

Вопрос о целесообразности применения ТЛС для лечения больных с нетрансмуральным ИМ, который в первые часы заболевания проявляется болевым приступом и депрессией сегмента ST на ЭКГ, дискутируется. Ни в одном из двух крупных контролируемых исследований не наблюдалось улучшения выживаемости среди больных острым ИМ с депрессией сегмента ST под влиянием тромболитической терапии. В одном из этих исследований смертность в группе больных, получавших ТЛС, не отличалась от таковой в контрольной группе (18,7% и 18,2% соответственно), а в другом была на 26% выше, чем в контроле (20,5% и

16,3% соответственно). Вместе с тем, по некоторым наблюдениям, тромболитическая терапия улучшает прогноз жизни среди больных с обширным ИМ нижней стенки левого желудочка, который в первые часы заболевания проявляется на ЭКГ подъемом сегмента ST в отведениях от конечностей и реципрокной депрессией сегмента ST в правых прекардиальных отведениях.

Таким образом, по современным представлениям, тромболитическая терапия показана в первую очередь больным с подозрением на первый острый трансмуральный ИМ (т.е. в тех случаях, когда болевой приступ сопровождается подъемом сегмента ST) при условии, что терапия может быть начата не позднее 4–6 ч после возникновения заболевания. Нет доказательств благоприятного влияния тромболитической терапии на течение заболевания у больных с повторным ИМ и у больных с болевым приступом, сопровождающимся депрессией сегмента ST, которая обычно указывает на последующее развитие не-Q-ИМ.

**Осложнения тромболитической терапии.** Наиболее серьезными осложнениями тромболитической терапии являются внутрисерпные кровоизлияния, которые встречаются в 0,1–1% случаев. По сводным данным крупных контролируемых исследований, частота внутрисерпных кровоизлияний наименьшая при применении стрептокиназы (0,17%) и наибольшая — при применении рекомбинантного ТАП (0,49%); при использовании АПСАК она составляет в среднем 0,3%. По некоторым наблюдениям, риск возникновения геморрагического инсульта зависит от дозы ТЛС и повышен у лиц пожилого возраста, больных с артериальной гипертонией или при одновременном назначении гепарина (но не аспирина). В то же время не обнаружено достоверного увеличения частоты геморрагических инсультов или общего числа инсультов при в/в введении стрептокиназы у больных пожилого возраста (старше 70 лет). Поэтому, очевидно, пожилой возраст сам по себе не следует считать противопоказанием к применению ТЛС (стрептокиназы, во всяком случае) при лечении острого ИМ.

Значительные кровотечения (т.е. такие, что требует переливания крови) наблюдаются у 0,2–1,0% больных, получающих ТЛС по поводу ИМ.

Ретромбоз инфаркт-обусловившей коронарной артерии после успешной тромболитической терапии встречается примерно в 15–20% случаев, однако далеко не всегда он приводит к развитию повторного ИМ. Тем не менее, как показывают данные выборочных контролируемых исследований, частота раннего повторного ИМ после применения стрептокиназы в 1,5–2 раза выше, чем среди больных, не получавших ТЛС. Сообщается, что применение гепарина, аспирина и (или) верапамила позволяет снизить риск

возникновения ретромбоза (и, возможно, повторного ИМ) после тромболитической терапии острого ИМ.

### 2.3.2 Гепарин

В остром периоде ИМ гепарин применяют главным образом в качестве дополнительного антитромботического средства во время или после тромболитической терапии с целью предупреждения ретромбоза, а также для профилактики дальнейшего тромбообразования в бассейне коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ. Кроме того, применение гепарина значительно уменьшает частоту пристеночного тромбоза левого желудочка и предупреждает венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения.

Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, т.е. влияет непосредственно на факторы свертывания, находящиеся в крови, в противоположность антикоагулянтам непрямого действия, которые тормозят синтез протромбина и других факторов свертывания крови в печени. Гепарин представляет собой макромолекулярный полисахарид, состоящий из нескольких цепей различной длины и молекулярной массы, которые связаны между собой через кислородный мостик. В молекуле гепарина содержится большое количество эстерифицированной серной кислоты, обеспечивающей ему сильный электроотрицательный заряд. Антикоагулянтная активность гепарина обусловлена его сильным отрицательным зарядом, благодаря которому он образует комплексы с положительно заряженными плазменными белками, участвующими в свертывании крови, и ингибирует их прокоагулянтные свойства. Молекулярная масса отдельных фракций гепарина колеблется от 5 000 до 40 000 дальтон.

Гепарин вырабатывается в основном тучными клетками (мастоцитами). Для клинического применения гепарин получают из слизистой оболочки свиной и легких крупного рогатого скота. Коммерческие препараты являются смесью низкомолекулярной (7 000 дальтон) и высокомолекулярной (более 25 000 дальтон) фракций гепарина.

Основной механизм действия гепарина — торможение активности тромбина, который катализирует превращение фибриногена в фибрин. Сам по себе гепарин обладает слабыми антикоагулянтными свойствами, которые, однако, значительно усиливаются белком плазмы, прежде носившим название “кофактор гепарина”, а теперь — “антитромбин III”. Этот ингибитор тромбина является  $\alpha_2$ -глобулином с молекулярной массой 65 000 дальтон и в избыточном количестве присутствует в плазме крови. При связывании положительно заряженных лизинных центров антитромбина III с отрицательно заряженным гепарином в молекуле антитромбина

происходят конформационные изменения, которые позволяют ему быстрее соединяться с активным центром тромбина и других сериновых протеаз (активированные формы факторов IX, X, XI и XII свертывающей системы крови, каллекреин и плазмин). Таким образом, гепарин тормозит тромбообразование, способствуя инактивации тромбина его физиологическим ингибитором антитромбином III.

Гепарин обладает гиполипидемическим действием, активируя липопротеидлипазу; устраняет коронароспазм, вызванный питуитрином; тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, оказывает некоторое противовоспалительное действие. У больных с отеками гепарин увеличивает экскрецию с мочой натрия, хлора и воды.

Влияние гепарина на агрегацию тромбоцитов неоднозначно. С одной стороны, инактивируя тромбин, гепарин может уменьшать или предупреждать агрегацию тромбоцитов. С другой стороны, гепарин способен усиливать агрегацию тромбоцитов, вызванную другими индукторами, причем это его свойство в определенной степени зависит от молекулярной массы: способность вызывать агрегацию тромбоцитов менее выражена у фракций гепарина с короткими цепями и низкой молекулярной массой. Недавние исследования показали, что высокомолекулярные фракции гепарина имеют два активных центра: один — для связывания с антитромбином III, другой — реагирующий с тромбоцитами, в то время как низкомолекулярная его фракция обладает только одним центром связывания, аффинным к антитромбину III.

В остром периоде ИМ гепарин назначают в/в или п/к. Вначале в/в вводят 5 000—10 000 ЕД гепарина струйно, а затем переходят на капельную инфузию со скоростью 1 000 ЕД в час в течение не менее 24—48 ч. В дальнейшем препарат можно назначать п/к, обычно по 10 000—15 000 ЕД 2 раза в день или по 7 000—10 000 ЕД 3 раза в день. Общая продолжительность гепаринотерапии при неосложненном остром ИМ от 3 до 7 дней. Лечение гепарином проводят под контролем времени свертывания крови, которое при адекватной терапии должно быть увеличено в 2—2,5 раза по сравнению с нормой. Более надежным методом контроля за адекватностью гепаринотерапии является определение частичного активированного тромбопластинового времени, которое следует увеличивать в 1,5—2 раза по сравнению с нормальными значениям (30—35 сек) и поддерживать в пределах 50—80 сек.

При возникновении серьезных кровотечениях во время лечения гепарином в качестве его антидота в/в струйно или капельно вводят протаминсульфат из расчета 10—15 мг на 1 000 ЕД гепарина, если с момента его последнего введения прошло не более 15 мин. Через 30 мин после введения гепарина дозу протаминсульфата можно

уменьшить до 5 мг на 1 000 ЕД гепарина. Обычно в/в вводят 50 мг препарата в течение 10 мин (при необходимости до 200 мг в течение 2 ч).

Влияние гепарина на проходимость инфаркт-обусловившей коронарной артерии изучалось в нескольких контролируемых исследованиях. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что гепарин не усиливает тромболитической активности рекомбинантного ТАП, но предупреждает развитие ретромбоза после успешной тромболитической терапии. Кроме того, гепарин сам по себе, по-видимому, способен вызвать реканализацию тромбированной артерии, на что указывает довольно высокая частота проходимости инфаркт-обусловившей коронарной артерии (41%) среди больных контрольной группы в Австралийском исследовании, в котором изучалась эффективность рекомбинантного ТАП в сравнении с плацебо [Australia Coronary Thrombolysis Group, 1988].

Не доказано благоприятное влияние гепарина на частоту рецидивов ИМ (или ранних повторных ИМ) или повторных эпизодов ишемии миокарда у больных, получавших тромболитическую терапию. В то же время отмечено значительно снижение ранней смертности при назначении гепарина больным, у которых проводилась тромболитическая терапия с использованием стрептокиназы. Существенных различий в смертности после лечения рекомбинантным ТАП между больными, получавшими гепарин, и больными, его не получавшими, не обнаружено.

Ряд исследований по оценке эффективности гепаринотерапии в остром периоде ИМ был проведен до того, как широко стали применяться ТЛС и (или) аспирин. Результаты этих исследований указывают, что назначение гепарина (в дозе 20 000 ЕД/с в/в или п/к) в первые часы острого ИМ позволяет значительно снизить смертность (в среднем на 17%) и частоту рецидива ИМ (на 22%) и приблизительно вдвое уменьшить частоту тромбоза глубоких вен, эмболий легочной артерии и инсульта. Показано также, что частота пристеночного тромбоза левого желудочка у больных острым трансмуральным ИМ передней стенки, получавших гепарин, в 2 раза ниже, чем у больных, не получавших антикоагулянтной терапии.

Учитывая эти данные, рекомендуют назначать гепарин всем больным с обширным передним трансмуральным ИМ во время пребывания больного в стационаре, а после выписки в течение не менее 3 месяцев проводить терапию антикоагулянтами прямого действия. Кроме больных с обширным передним ИМ, более или менее продолжительный курс гепаринотерапии (с последующим переходом на непрямые антикоагулянты в течение 3 месяцев) некоторые авторы рекомендуют проводить в одном из следующих случаев: 1) легочные или системные тромбоэмболии; 2) повышенный риск развития

тромбоза глубоких вен (варикозное расширение вен, ожирение, пожилой возраст, осложнения, требующие длительного пребывания на постельном режиме и др.)

Таким образом, в настоящее время имеются доказательства благоприятного влияния в/в введения гепарина на течение острого ИМ после тромболитической терапии с помощью стрептокиназы (но не с помощью рекомбинантного ТАП). В тех случаях, когда тромболитическая терапия не проводилась, применение гепарина может быть полезным для предупреждения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоземболических осложнений, а у больных с обширным передним трансмуральным ИМ также для профилактики пристеночного тромбоза левого желудочка и системных тромбоземболий.

### 2.3.3. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Аспирин относится к группе антитромбоцитарных препаратов, которые в последние годы стали широко использоваться для вторичной профилактики ИБС и других клинических проявлений атеросклероза (облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, сосудистого заболевания головного мозга). Недавно показали, что аспирин может быть также полезен при лечении больных в остром периоде ИМ.

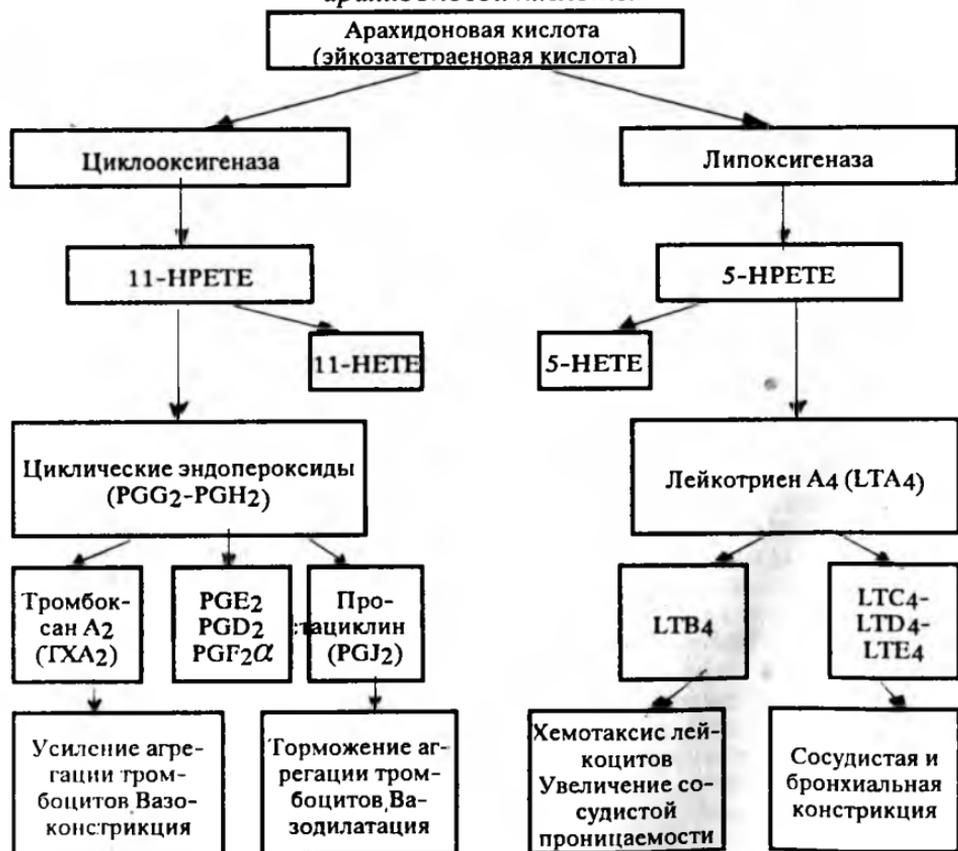
Известно, что начальным звеном тромбообразования является активация тромбоцитов при контакте с поврежденным эндотелиальным покровом сосудистой стенки. Активация тромбоцитов выражается в изменении их формы, адгезии (прилипанию) к месту повреждения эндотелия, образовании тромбоцитарных агрегатов и высвобождении ряда биологически активных веществ, в частности, тромбоксана  $A_2$  ( $TXA_2$ ), серотонина, аденозин-дифосфата (АДФ), фактора 4 тромбоцитов,  $\beta$ -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора роста и др. Высвобождающиеся при активации тромбоцитов и таким образом способствуют тромбообразованию, вызывают вазоконстрикцию, нарушают микроциркуляцию, обладают прокоагулянтной активностью и потенциально атерогенными свойствами. Так, например,  $TXA_2$  вызывает дальнейшую активацию и агрегацию тромбоцитов, обеспечивая тем самым рост гемостатического тромбоцитарного тромба; кроме того, он является сильным вазоконстриктором. Серотонин повышает сосудистую проницаемость и вызывает вазоконстрикцию, а также потенцирует реакцию активации тромбоцитов на такие вещества, как  $TXA_2$ , АДФ, катехоламины, коллаген. АДФ является индуктором активации и агрегации тромбоцитов; фактор 4 тромбоцитов обладает антигепариновой активностью;  $\beta$ -тромбоглобулин тормозит синтез простациклина ( $PGI_2$ ) эндотелиальными клетками и тем самым способствует агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции; тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию и

миграцию гладкомышечных клеток к месту повреждения эндотелия и таким образом может способствовать развитию атеросклеротической бляшки.

В основе лечебного эффекта аспирина при различных формах ИБС, включая и острый ИМ, лежит его способность уменьшать синтез  $\text{TXA}_2$  тромбоцитами, подавляя активность фермента циклооксигеназы, которая катализирует превращение арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды ( $\text{PGG}_2$  и  $\text{PGH}_2$ ) служащие предшественниками  $\text{TXA}_2$  (схема 2). Таким образом, подавляя образование  $\text{TXA}_2$ , аспирин влияет на тромбоцитарное звено процессов тромбо- и атерогенеза, а также вазоконстрикцию, вызываемую высвобождаемыми при активации тромбоцитов биологически активными веществами.

Схема 2.

*Циклооксигеназный и липоксигеназный пути метаболизма арахидоновой кислоты.*



HPETE — гидропероксиэйкозатетраеновая кислота, HETE — гидроксиейкозатетраеновая кислота.

Первая стадия каждого из основных путей метаболизма арахидоновой (эйкозатетраеновой) кислоты — ее окисление с образованием промежуточных гидроперекисей — 5-HPETE и 11-HPETE. Эти гидроперекиси под влиянием ферментов превращаются в тромбоцитах в тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), в эндотелиальных клетках сосудистой стенки — в простаглин (PGI<sub>2</sub>) и в лейкоцитах — в лейкотриены (LT), либо в соответствующие HETE.

Так как циклооксигеназа, активность которой подавляет аспирин, находится не только в тромбоцитах, но и в эндотелиальных клетках, то одновременно с уменьшением синтеза TXA<sub>2</sub> препарат уменьшает образование PGI<sub>2</sub>, что нежелательно, поскольку PGI<sub>2</sub> оказывает в основном защитное действие на сосудистую стенку. В частности, PGI<sub>2</sub> является мощным ингибитором активации и агрегации тромбоцитов и сильным вазодилататором, в том числе коронарным вазодилататором.

Для подавления активности циклооксигеназы в тромбоцитах требуются меньшие концентрации аспирина, чем для торможения ее активности в эндотелиальных клетках. Кроме того, лишённые ядер, тромбоциты не могут ресинтезировать фермент; поэтому ингибирование тромбоцитарной циклооксигеназы под влиянием аспирина необратимо. В нескольких исследованиях было показано, что у человека аспирин в дозе выше 100 мг/с тормозит активность циклооксигеназы не только в тромбоцитах, но и в эндотелиальных клетках, то есть уменьшает синтез не только TXA<sub>2</sub>, но и PGI<sub>2</sub>. В дозе 30—50 мг/с аспирин почти полностью подавляет синтез TXA<sub>2</sub> в тромбоцитах, не оказывая заметного влияния на синтез PGI<sub>2</sub> эндотелиальными клетками сосудистой стенки. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что благоприятного действия на тромбо- и атерогенез следует ожидать скорее от малых (50—100 мг/с) доз аспирина, чем от более высоких доз препарата.

Наиболее убедительные доказательства благоприятного влияния аспирина на течение острого ИМ у человека были получены в одном из крупных международных исследований [Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2), 1988], в которое было включено более 17 тыс. больных с подозрением на острый ИМ, госпитализированных не позднее чем через 24 ч (в среднем через 5 ч) после возникновения болевого приступа. Больные были разделены на 4 группы: больным 1-й группы в/в вводилась стрептокиназа (1,5 млн ЕД в течение 1 ч); больным 2-й группы назначался внутрь аспирин в дозе 162,5 мг/с в течение 1 месяца; больным 3-й группы назначалась стрептокиназа в сочетании с

аспирином; больные 4-й группы не получали ни стрептокиназы, ни аспирина. По сравнению с контролем 5-недельная смертность в 1-й, 2-й и 3-й группах была ниже на 25%, 23% и 42% соответственно. Особенно значительным было снижение смертности среди больных, у которых терапию начинали в первые 4 ч после начала острого ИМ — на 35 %, 25% и 53% соответственно. Частота нефатального повторного ИМ, серьезных кровотечений и геморрагических инсультов в группе больных, получавших стрептокиназу, была выше, чем в контрольной группе. Напротив, в группе больных, получавших аспирин, отмечено значительное (на 49%) снижение частоты нефатальных повторных ИМ по сравнению с контролем при отсутствии существенного увеличения числа случаев геморрагических инсультов или серьезных кровотечений. При комбинированной терапии стрептокиназой и аспирином частота повторных ИМ была на 38%, а частота инсультов — на 45% ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, раннее назначение аспирина в малых дозах позволяет значительно улучшить прогноз жизни больных острым ИМ. По эффективности аспирин несколько уступает стрептокиназе, однако в отличие от нее снижает риск возникновения повторного ИМ и не вызывает опасных для жизни геморрагических осложнений. Оптимальной, по-видимому, является комбинированная терапия стрептокиназой и аспирином, проводить которую рекомендуют у всех больных с подозрением на острый ИМ при отсутствии противопоказаний. При наличии противопоказаний к назначению ТЛС или позднем обращении за медицинской помощью (спустя 4–6 ч после начала ИМ) следует проводить монотерапию малыми дозами (160–325 мг/с) аспирина в течение не менее 1 месяца.

### 2.3.4. Нитраты

Нитраты широко используются в остром периоде ИМ с целью ограничения размеров зоны некроза, а также для лечения повторных эпизодов ишемии миокарда и застойной сердечной недостаточности. Основанием для применения нитратов при ИМ служит их способность улучшать баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой с кровью и уменьшать нагрузку на сердечную мышцу.

По своим фармакологическим свойствам нитраты относятся к группе вазодилаторов прямого действия, т.е. они действуют непосредственно на гладкую мускулатуру сосудистой стенки. Разные нитраты неодинаково влияют на артерии и вены. Так, нитроглицерин и изосорбид-динитрат (нитросорбид) действуют преимущественно на венозную часть сосудистого русла, хотя в

больших дозах или при в/в введении вызывают также артериальную (в том числе и коронарную) вазодилатацию. Нитропруссид натрия (нанипрус, ниприд) примерно в одинаковой мере расширяет как вены, так и артерии.

Нитраты оказывают благоприятное влияние на потребность миокарда в кислороде, уменьшая после- и особенно преднагрузку на левый желудочек. Действуя преимущественно на периферические отделы системы кровообращения, они уменьшают ОПСС и увеличивают емкость венозного русла, а значит, уменьшают венозный возврат к сердцу. Это ведет к уменьшению давления наполнения левого желудочка, его объема и конечного систолического давления, т.е. к уменьшению напряжения стенок желудочка, которое является главным фактором, определяющим потребность миокарда в кислороде.

Нитраты могут также увеличивать доставку кислорода к миокарду, устраняя коронароспазм или увеличивая просвет коронарной артерии в месте ее стеноза, что доказано при в/к введении нитроглицерина. Уменьшая конечное диастолическое давление в левом желудочке, нитраты вызывают перераспределение регионарного кровотока в пользу субэндокардиальных слоев миокарда, которые в первую очередь повреждаются в условиях ишемии. Установлено также, что нитраты могут увеличивать коллатеральный кровоток в направлении ишемизированного, но еще жизнеспособного миокарда.

С другой стороны, нитраты могут оказывать неблагоприятные эффекты у больных острым ИМ. Например, они могут вызывать или усугублять ишемию миокарда в тех случаях, когда в результате резкого уменьшения АД чрезмерно снижается коронарное перфузионное давление или возникает рефлексорная тахикардия. Поэтому при назначении нитратов в остром периоде ИМ рекомендуют не допускать снижения САД ниже 90 мм рт.ст. и увеличения ЧСС больше 110 уд./мин.

В эксперименте установлено, что в/в введение нитроглицерина ограничивает размеры ИМ и снижает частоту возникновения ФЖ у животных после перевязки коронарной артерии. В ряде клинических исследований показано, что применение нитроглицерина, особенно в первые 4 ч после начала острого ИМ позволяет существенно уменьшить размеры ИМ, улучшить функцию левого желудочка, а также снизить смертность и частоту таких осложнений, как рецидив ИМ и кардиогенный шок.

Влияние в/в введения нитратов на прогноз жизни больных острым ИМ оценивалось в 10 выборочных контролируемых исследованиях. В 7 из них изучалась эффективность нитроглицерина и в 3 — нитропрусида натрия. По сводным дан-

ным, смертность среди больных острым ИМ, которым на протяжении от 24 до 72 часов в/в вводились нитраты, была в среднем на 35% ниже, чем в контрольной группе. Особенно значительное снижение смертности наблюдалось при использовании нитроглицерина (на 49% по сравнению с 24% при применении нитропруссид натрия). Пероральное применение нитратов в остром периоде ИМ менее эффективно, чем в/в их инфузия, и позволяет снизить смертность в среднем лишь на 21% [S. Yusuf и соавт., 1990],

Общепринятых схем в/в капельного введения нитратов не существует. Для в/в введения 2 мл 1% раствора нитроглицерина разводят в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. Введение начинают с 5 мкг/мин (в 4 каплях содержится 25 мкг нитроглицерина). Скорость инфузии постепенно увеличивают на 5–10 мкг/мин каждые 5–10 мин, пока не достигают желаемого эффекта (снижение среднего АД на 10% или на 30% у гипертоников). Инфузию прекращают, если САД падает ниже 90 мм рт.ст. или если ЧСС уменьшается ниже 50 в 1 мин или увеличивается более чем на 20% от исходного. Обычная терапевтическая доза колеблется от 30 до 140 мкг/мин. Не рекомендуют использовать скорость инфузии более 200 мкг/мин, так как она сочетается с повышенным риском развития гипотонии. Продолжительность инфузии нитроглицерина должна быть не менее 24 ч. При длительной инфузии развивается относительная толерантность к нитратам, что требует увеличения скорости инфузии. Однако, если скорость инфузии превышает 200 мкг/мин, нитроглицерин целесообразнее заменить на другой вазодилататор (нитропруссид натрия или верапамил). При синусовой брадикардии в/в вводят атропин. Для лечения нежелательной тахикардии нитроглицерин комбинируют с бета-адреноблокаторами.

Для в/в введения нитропруссид натрия используется в разбавленном виде: 50 мг препарата растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы (в 1 капле полученного раствора содержится около 6 мкг). Начальная скорость инфузии — 10–15 мкг/мин. Каждые 5–10 мин скорость инфузии увеличивают на 10 мкг до достижения желаемого эффекта. Обычные терапевтические дозы нитропруссид натрия — от 20 до 200 мкг/мин, хотя у больных с повышенным АД могут требоваться более высокие дозы — до 500 мкг/мин. Препарат значительно чаще, чем нитроглицерин, вызывает побочные явления, такие, как гипотония и тахикардия. Другие побочные эффекты препарата связаны с накоплением токсических продуктов его метаболизма. В крови нитропруссид натрия медленно превращается в цианид, который в печени превращается в тиоцианат. Период полувыведения тиоцианата у боль-

ных с нормальной функцией почек составляет около 4 дней, однако значительно удлиняется у больных с почечной недостаточностью. При длительной инфузии нитропруссид натрия тиоцианат может накапливаться и вызывать токсические явления. При концентрации тиоцианата в плазме крови более 0,1 г/л возникают слабость, тошнота, рвота, шум в ушах, дезориентация и психоз. Токсические явления редко наблюдаются в тех случаях, когда скорость инфузии препарата не превышает 10 мкг/кг в мин.

В настоящее время нет неоспоримых данных, на основании которых можно было бы рекомендовать в/в введение нитратов всем больным с неосложненным течением острого ИМ. В то же время не вызывает никаких сомнений тот факт, что в/в применение нитроглицерина позволяет ослабить сохраняющуюся ишемию миокарда, а также оказывает благоприятное действие в тех случаях, когда острый ИМ осложняется развитием застойной сердечной недостаточности или отека легких.

### 2.3.5. Бета-адреноблокаторы

Учитывая высокую эффективность пропранолола и других бета-адреноблокаторов при лечении хронических форм ИБС, предложено было использовать эти препараты в остром периоде ИМ с целью ограничения размеров зоны некроза и лечения некоторых опасных для жизни аритмий.

Считают, что потенциально полезными у больных острым ИМ могут быть следующие фармакологические эффекты бета-адреноблокаторов:

1) Снижение потребности миокарда в кислороде и напряжения стенки левого желудочка за счет уменьшения сократительной способности сердечной мышцы, ЧСС и системного АД;

2) Увеличение доставки кислорода к миокарду путем увеличения коллатерального кровотока и улучшения соотношения между кровотоком в субэндокардиальных и субэпикардиальных слоях миокарда. Увеличение перфузии миокарда объясняют: а) уменьшением диастолического давления в левом желудочке, а следовательно, увеличением градиента давления, обеспечивающего коронарную перфузию во время диастолы; б) удлинением периода диастолической перфузии в результате замедления ритма сердца; или в) возможным ослаблением парадоксальной вазоконстрикции коронарных артерий в зоне ишемии, которая опосредуется бета-адренорецепторами;

3) Ослабление прямых токсических, аритмогенных и нежелательных метаболических эффектов катехоламинов, повышенное вы-

свобождение которых из окончаний симпатических нервов и надпочечников происходит в остром периоде ИМ;

4) Благоприятное влияние на метаболизм СЖК. Подавляя липолиз, вызываемый катехоламинами, бета-блокаторы снижают содержание СЖК в крови, а значит, и поглощение их миокардом. Тем самым они уменьшают потребление кислорода миокардом, поскольку для утилизации СЖК требуется больше кислорода, чем для утилизации глюкозы. Кроме того, бета-блокаторы предотвращают повреждение ишемизированных кардиомиоцитов, связанное с непосредственным действием СЖК на клеточные мембраны;

5) Антиаритмическая активность бета-адреноблокаторов и их способность повышать порог для возникновения ФЖ;

6) Торможение агрегации и активации тромбоцитов;

7) Уменьшение накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах путем блокады бета-адренорецепторов, которые играют определенную роль в регуляции трансмембранного транспорта кальция. Перегрузка клеток кальцием, как было установлено, нарушает окислительное фосфорилирование и синтез АТФ в митохондриях, а также может вызвать повреждение клеточных мембран вследствие активации  $Ca^{2+}$  зависимых протеаз и липаз.

Таким образом, бета-адреноблокаторы способны оказывать кардиопротекторное действие в условиях острого ИМ, улучшая соотношение между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью, а также ослабляя нежелательные метаболические, токсические и аритмогенные эффекты катехоламинов и СЖК.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что раннее назначение бета-адреноблокаторов может улучшить течение и прогноз острого ИМ. Так, благоприятное влияние в/в введения бета-блокаторов на электрокардиографические или ферментные показатели размера ИМ продемонстрировано по меньшей мере в 9 контролируемых клинических исследованиях. По данным разных авторов, суммарные значения сыворотных уровней кардиоспецифических ферментов в группах больных острым ИМ, получавших бета-блокаторы, были на 20–30% меньше, чем в соответствующих контрольных группах [S.Yusuf и соавт., 1985; 1990].

Эффективность в отношении ограничения размеров зоны некроза у больных острым ИМ доказана для пропранолола, метопролола, атенолола, тимолола и соталола, т.е. для бета-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности (ВСА) независимо от наличия или отсутствия кардиоселективности. Не оказывали заметного влияния на размеры ИМ ацebutолол, пиндолл и практолол. Таким образом, на основании имеющихся дан-

ных можно заключить, что только бета-адреноблокаторы, не обладающие ВСА, способны ограничивать размеры ИМ.

Установлено, что бета-блокаторы ослабляют ишемическую боль и успешно подавляют обусловленные ишемией миокарда желудочковые и другие аритмии. Сообщают о значительном уменьшении частоты ФЖ у больных острым ИМ при раннем в/в введении пропранолола или метопролола. Снижение риска возникновения ФЖ при ИМ, как полагают, связано не только с антиаритмическими свойствами бета-блокаторов; поздняя ФЖ, возможно, предупреждается благодаря уменьшению размеров ИМ.

Сводные данные 28 выборочных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что раннее (т.е. в первые 4–6 часов) введение бета-адреноблокаторов снижает смертность в первую неделю острого ИМ в среднем на 13%, причем в первые 2 дня заболевания снижение смертности особенно значительно и составляет в среднем 25%. Это указывает на важность раннего начала терапии бета-блокаторами у больных с подозрением на острый ИМ. Ретроспективный анализ причин смерти больных острым ИМ показывает, что уменьшение смертности при лечении бета-блокаторами происходит главным образом за счет случаев смерти от разрыва сердца и от ФЖ. Кроме того, известно, что раннее применение бета-адреноблокаторов в остром периоде ИМ позволяет уменьшить риск развития нефатального повторного ИМ (или рецидива) в среднем на 19% и остановки сердца — в среднем на 16%.

Экспериментальные исследования показали, что введение бета-блокаторов сразу после окклюзии коронарной артерии способствует выживанию кардиомиоцитов в условиях ишемии, не предотвращая, однако, их гибели. Тем самым бета-блокаторы увеличивают период времени, в течение которого восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии может предотвратить гибель клеток. Применительно к больным острым ИМ это означает, что бета-блокаторы увеличивают временное “окно”, в течение которого rekanализация тромбированной коронарной артерии, например, с помощью ТЛС оказывается эффективной. Таким образом, результаты экспериментальных исследований дают основание предполагать, что бета-адреноблокаторы могут повысить эффективность тромболитической терапии при ИМ. Более того, применение бета-блокаторов в сочетании с ТЛС может быть полезным в плане предотвращения разрывов сердца, так как частота разрывов, по некоторым наблюдениям, возрастает у больных, получавших тромболитическую терапию, если лечение начинают через 12 и более часов после появления симптомов ИМ.

Доказательства благоприятного эффекта комбинированной терапии бета-адреноблокаторами и ТЛС на течение острого ИМ

были получены в недавно завершеном исследовании [The TIMI Study Group, 1989]. В исследование были включены 1390 больных, леченных рекомбинантным ТАП (альтеплазой), которые были разделены на две подгруппы: в одной немедленно начинали терапию метопрололом (15 мг в/в, затем по 200 мг/с внутрь), в то время как в другой бета-блокатор назначали, начиная с 6-го дня. Не было обнаружено достоверных различий между сравниваемыми подгруппами в числе летальных случаев, однако частота нефатальных повторных ИМ в подгруппе, получавших немедленное лечение метопрололом, была на 36% ниже, чем в подгруппе с отсроченным началом терапии бета-блокатором. Более того, достоверное снижение общей частоты сердечных событий (сердечная смерть + повторный ИМ) наблюдалось среди больных, которым рекомбинантный ТАП и метопролол вводились в первые 2 часа после развития ИМ. Следует также отметить тенденцию к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний в подгруппе больных, получавших немедленную терапию бета-адреноблокатором.

Итак, анализ данных современной литературы свидетельствует о благоприятном влиянии бета-адреноблокаторов без ВСА на течение и исходы острого ИМ при в/в введении в первые часы заболевания с последующим переходом на прием препаратов внутрь в течение по меньшей мере 1-3 недель. Поэтому при отсутствии противопоказаний бета-адреноблокаторы рекомендуют назначать всем больным с подозрением на острый ИМ.

В первые часы острого ИМ бета-блокаторы следует вводить в/в струйно медленно под контролем ЧСС, АД и ЭКГ, а затем переходить на поддерживающую пероральную терапию. Кардиоселективные бета-блокаторы (метопролол или атенолол), по-видимому, более безопасны в остром периоде ИМ, чем неселективные препараты (пропранолол или тимолол), поскольку не увеличивают ОПСС, а значит, и посленагрузки на левый желудочек. Предполагают, что весьма перспективным у больных острым ИМ может стать применение нового бета-блокатора ультракороткого действия — эсмолола.

### **2.3.6. Антагонисты кальция**

У значительной части больных острым ИМ применение бета-адреноблокаторов невозможно из-за наличия противопоказаний или развития серьезных побочных явлений. Теоретически в таких случаях альтернативой бета-блокаторам могли бы стать антагонисты кальция, которые обладают во многом сходными фармакологическими свойствами. Потенциально полезными у больных острым ИМ, как предполагают, могут быть следующие эффекты антагонистов кальция: 1) уменьшение потребности миокарда в

кислороде за счет снижения АД, ЧСС и сократительной способности сердечной мышцы; 2) коронарная вазодилатация и устранение спазма коронарных артерий; 3) увеличение кровотока по коронарным коллатералям; 4) уменьшение накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах и тем самым предупреждение кальций-зависимой активации протесолитических ферментов липаз и АТФ-азы; 5) антиаритмическая активность; и 6) торможение агрегации тромбоцитов.

В 1977 г. появилось первое сообщение о благоприятном действии верапамила на размеры зоны некроза у больных острым ИМ [R.Wolf и соавт., 1977]. С тех пор было проведено около 20 контролируемых клинических исследований, касавшихся оценки эффективности различных антагонистов кальция при остром ИМ.

Влияние верапамила на размеры ИМ изучалось в двух контролируемых исследованиях. В то время как L.Theusen и соавт. [1983] не обнаружили достоверных различий в средних значениях размера ИМ, определяемого по суммарным величинам высвобождаемой в кровь креатинфосфокиназы (КФК) между больными, получавшими верапамил или плацебо, по данным W.Bussmann и соавт. [1984], препарат (5–10 мг/ч в течение 2 суток) значительно уменьшал высвобождение кардиоспецифических ферментов — КФК и ее МВ-фракции. Ни в одном из исследований не отмечено снижения смертности среди больных, которым в остром периоде ИМ назначался верапамил. Более того, у значительной части больных препарат приходилось отменять из-за развития синоатриальной блокады и (или) АВ-блокады II-III ст.

Ни в одном из 8 контролируемых исследований, посвященных изучению эффектов нифедипина у больных острым ИМ, не было обнаружено благоприятного влияния препарата на электрокардиографические, ферментные или сцинтиграфические показатели размера ИМ или на смертность. Более того, в крупном исследовании, выполненном в Норвегии, показано, что рассчитанные по суммарной величине высвобожденной МВ-фракции КФК размеры ИМ в группе больных с угрожаемым ИМ, получавших нифедипин, были несколько больше, чем в контрольной группе. При этом в некоторых подгруппах больных, получавших препарат, размеры ИМ были достоверно больше, чем в соответствующих подгруппах больных, получавших плацебо, а именно: у больных с исходной артериальной гипертонией, у больных с гипотонией (снижение САД больше чем на 10% от исходного уровня) или с увеличением ЧСС больше чем на 10 в 1 мин после приема первых двух доз препарата. По наблюдениям G.Muller и соавт. [1984], 2-недельная смертность в группе больных с угрожаемым ИМ, получавших нифедипин, была достоверно выше, чем в группе больных, получавших плацебо (7,9% против 0%).

В двух контролируемых исследованиях изучалось влияние дилтиазема на размеры ИМ, которые оценивались по высвобождению КФК и ее МВ-фракции и по величине дефекта перфузии миокарда при количественной сцинтиграфии с таллием-201 [J.Wolf, 1985; F.Zannad и соавт., 1988]. Дилтиазем назначался в/в капельно со скоростью 15 мг/час (т.е. 360 мг/с) в течение 24 или 72 часов с последующим переходом на прием препарата внутрь в дозе 240 или 360 мг/с. В одном исследовании средние значения активности КФК и ее МВ-фракции не различались у сравниваемых групп, в другом были достоверно ниже в группе больных, получавших дилтиазем. В обоих исследованиях отмечено достоверное уменьшение сцинтиграфических размеров ИМ при лечении дилтиаземом по сравнению с плацебо. На смертность дилтиазем влияния не оказывает, однако у больных с не-Q-ИМ он более чем на 50% уменьшает частоту повторного ИМ (или рецидива). Нарушения внутрижелудочковой проводимости значительно реже развиваются при назначении дилтиазема в остром периоде ИМ, чем при применении верапамила.

Таким образом, несмотря на свои потенциально полезные фармакологические свойства, антагонисты кальция первого поколения (верапамил, нифедипин, дилтиазем) не оказывают заметного влияния на прогноз жизни у больных острым ИМ. В то же время имеются некоторые данные, свидетельствующие о том, что применение дилтиазема и, возможно, верапамила может ограничить размеры развивающегося ИМ.

## **2.4. Дифференцированный подход к лечению больных “неосложненным” инфарктом миокарда**

---

В разное время большое число разнообразных лекарственных средств, а также способов немедикаментозного воздействия предлагалось для лечения больных острым ИМ и в частности для ограничения размеров ИМ. Как правило, предлагаемые методы лечения не проходили строгой научной проверки (рандомизация, контрольные группы, объективные способы оценки эффекта и др.). В клинической же практике целесообразно применять лишь такие методы лечения, которые показали свою эффективность в контролируемых исследованиях в сравнении с плацебо. Сводные данные контролируемых лекарственных препаратов у больных острым ИМ приведены в табл. 3. Приведенные данные позволяют врачу более целенаправленно выбирать препараты для лечения больного острым ИМ. Очевидно, что при лечении больных с неосложненным течением острого ИМ следует в первую очередь использовать лекарственные препараты, эффективность которых уже доказана.

Неблагоприятный эффект ряда препаратов на течение острого ИМ, установленный в выборочных контролируемых исследованиях, отнюдь не означает, что эти препараты вообще не следует назначать больным острым ИМ. Просто необходим более дифференцированный подход к их назначению. Так, например, дилтиазем, как показано в одном крупном контролируемом исследовании, не оказывает существенного влияния на исход заболевания у больных острым ИМ, взятых в целом, однако он значительно улучшает прогноз в подгруппе больных с не-Q-ИМ. С другой стороны, бета-адреноблокаторы, улучшая прогноз у больных с Q-ИМ, по-видимому, не изменяют исхода у больных с не-Q-ИМ.

Таблица 3.

*Эффективность различных видов терапии в остром периоде инфаркта миокарда*

Вид терапии	Влияние на раннюю смертность	Влияние на частоту раннего повторного инфаркта миокарда
Лидокаин (в/в и в/м)	+10%	—
Магний (в/в)	-50%	—
Стрептокиназа (в/к)	-18%	+100%
Стрептокиназа (в/в)	-26%	+57%
— в первые 6 ч	-26%	—
— позднее 6 ч	-17%	—
АПСАК (в/в)	-52%	—
Рскомбинантный ТАП (в/в)	-26%	—
Бета-адреноблокаторы	-13%	-19%
Гепарин (в/в и п/к)	-17%	-22%
Аспирин (внутрь)	-21%	-44%
Нитраты (в/в)	-35%	—
Антагонисты кальция	+10%	—
— Верапамил	-40%	—
— Нифедипин	+13%	—
— Дилтиазем	+23%	—

Обозначения: (+) = увеличение, (-) = уменьшение, в/к — внутрикоронарно, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, АПСАК — анизолированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс, ТАП — тканевой активатор плазминогена

В настоящее время считается более или менее общепринятым, что современная терапия острого неосложненного ИМ должна включать следующие лекарственными препараты: 1) стрептокиназа (или любое другое ТЛС); 2) аспирин; 3) гепарин; 3) пропранолол (или другой бета-блокатор без ВСА). Среди кардиологов нет единства по вопросу о целесообразности в/в применения нитроглицерина во всех случаях неосложненного ИМ. Антагонисты кальция применяются преимущественно при лечении больных с не-Q-ИМ.

Учитывая ключевую роль тромбоза коронарных артерий в развитии ИМ и результаты клинических исследований, патогенетически наиболее обоснованный и эффективный подход к лечению больных в первые часы острого ИМ — это тромболитическая терапия, показания (табл. 4) и противопоказания (табл. 5) к которой должны рассматриваться у каждого больного с подозрением на острый ИМ.

Таблица 4.

*Показания к тромболитической терапии у больных с подозрением на острый инфаркт миокарда \**

- |   |   |
|---|---|
| 1 | Боль в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 мин, которая не купируется приемом нитроглицерина   |
| 2 | Электрокардиографические изменения, которые могут предвещать последующее развитие трансмурального ИМ: подъем сегмента ST на 1 мм или более на меньшей мере в двух смежных прекардиальных отведениях (при подозрении на передний ИМ) или в двух из трех "нижних" отведениях от конечностей (при подозрении на нижний ИМ) |
| 3 | Возможность начать тромболитическую терапию не позднее 6 ч после возникновения болевого приступа  |

\* Некоторые кардиологи применяют более строгие критерии отбора больных для тромболитической терапии, а именно: подъем сегмента ST не менее чем на 2 мм в двух смежных прекардиальных отведения при подозрении на передний ИМ и возможность начать терапию в первые 4 ч. [R.Schlant, 1989; P.Hughenoltz и H.Suryapranata, 1989 и др.]

*Противопоказания к тромболитической терапии***I. Абсолютные противопоказания:**

Острое внутреннее кровотечение

Недавнее (в течение 10 дней) серьезное кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей

Недавняя (в течение 10 дней) обширная операция, травма с возможным повреждением внутренних органов (например после сердечно-легочной реанимации) или биопсия внутренних органов

Недавняя (в течение 2 мес) травма или операция на головном или спинном мозге

Опухоли головного мозга или органов брюшной полости

Несконтролируемая артериальная гипертония (АД выше 200/120 мм рт.ст.)

Геморрагический диатез

Геморрагический инсульт в анамнезе, остаточные явления после перенесенного инсульта или недавнее (в течение 6 мес) преходящее нарушение мозгового кровообращения

Подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит

Аллергическая реакция на тромболитический препарат (стрептокиназу или АПСАК)

**II. Относительные противопоказания:**

Тяжелая артериальная гипертония (АД, равное 180/110 мм рт.ст. или выше)

Заболевания, сочетающиеся с повышенным риском развития кровотечения (включая тяжелые заболевания печени или почек)

Сосудистое заболевания головного мозга

Травма головного мозга, операция на головном или спинном мозге, кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей в анамнезе

Пожилый возраст (старше 75 лет)

Беременность

Острый перикардит или инфекционный эндокардит

Диабетическая геморрагическая ретинопатия

Предшествующая терапия стрептокиназой или АПСАК (особенно в первые 6–9 мес), если предполагается лечение этими препаратами) (урокиназа или рекомбинантный ТАП не противопоказаны)

---

Применяемые в настоящее время ТЛС приблизительно одинаково эффективны при лечении больных острым ИМ, если их назначают в первые часы заболевания, в оптимальных дозах (см. табл. 2) и сочетании с аспирином, гепарином и бета-адреноблокаторами [A.Ross, 1989; A.Maggioli и соавт., 1991]. Поэтому при выборе препарата для тромболитической терапии необходимо принимать во внимание такие обстоятельства, как удобство и безопасность применения и стоимость препарата.

В большинстве случаев средством выбора для тромболитической терапии острого ИМ, по-видимому, следует считать стрептокиназу, в первую очередь из-за ее наименьшей стоимости. Важным достоинством АПСАК является простота его введения, поскольку препарат вводится в виде болюса в течение 2–5 мин, что даст возможность использовать его уже на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи больным с подозрением на острый ИМ. С другой стороны, инфузионный способ назначения других ТЛС более безопасен и позволяет прекратить их введение в случае развития гипотонии или других осложнений и побочных явлений. Рекомбинантный ТАП особенно показан в тех случаях, когда требуется повторное введение ТЛС у больных, которым ранее вводилась стрептокиназа или АПСАК. Рекомбинантный ТАП считают также препаратом выбора у больных в кардиогенном шоке, так как быстрее лизирует коронарный тромб и реже вызывает развитие гипотонии (по сравнению со стрептокиназой и АПСАК). Третья подгруппа больных, у которых можно ожидать большего эффекта от применения ТАП, — это больные, госпитализированные поздно, чем через 4–6 часов после развития ИМ, поскольку считается, что ТАП лучше, чем другие ТЛС, лизирует старые тромбы [H.White, 1991].

После тромболитической терапии для предупреждения ретромбоза (и реинфаркта) применяют аспирин, гепарин, а иногда также верапамил и нитроглицерин.

Аспирин рекомендуют назначать как можно раньше в дозе от 100 до 325 мг/с, причем иногда первую дозу аспирина (обычно 250 мг) вводят в/в. При одновременном применении гепарина некоторые кардиологи уменьшают дозу аспирина до 80–100 мг/с, чтобы снизить риск развития кровотечения [W.Penny и соавт., 1988]. По мнению других исследователей, малые дозы аспирина недостаточны для подавления гиперактивности тромбоцитов в первые

24 ч после тромболитической терапии острого ИМ; для предотвращения ретромбоза они рекомендуют назначать аспирин в дозе 160–325 мг/с [ISIS-2, 1988; GISSI-2, 1990]. Длительность применения аспирина после острого ИМ не менее 1 мес.

В остром периоде ИМ гепаринотерапию обычно начинают после введения полной дозы стрептокиназы, урокиназы или АПСАК, в то время как при лечении с помощью рекомбинантного ТАП гепарин вводят одновременно с ТЛС. Вначале гепарин вводят в/в в виде болюса в дозе 5000 ЕД, затем капельно со скоростью 1000 ЕД/ч в течение не менее 24 ч под контролем частичного активированного тромбопластинового времени (или времени свертывания крови). В дальнейшем гепарин обычно назначают п/к по 12500 ЕД 2 раза в день или по 7 000–10 000 ЕД 3 раза в день. Иногда сразу начинают с п/к введения гепарина; этот способ, по-видимому, несколько менее эффективен, чем в/в введения, зато более удобный в клинической практике. Обычная продолжительность гепаринотерапии при неосложненном течении ИМ — от 3 до 7 дней.

По данным К. Lee и соавт. [1988], применение верапамила (до 5 мг в/в) и нитроглицерина (5 мкг/мин в/в) увеличивает эффективность тромболитической терапии острого ИМ с использованием стрептокиназы.

Раннее (в первые 2–4 ч) в/в введение бета-адреноблокаторов увеличивает эффективность тромболитической терапии при ИМ. Из бета-блокаторов наиболее часто применяются пропранолол, метопролол и атенолол (табл. 6).

В первые 2–4 ч после начала острого ИМ бета-блокаторы вводят в/в под контролем ЧСС, АД и ЭКГ. Бета-блокаторы не назначают или их в/в введение прекращают, если ЧСС уменьшается ниже 50 в мин, САД снижается ниже 100 мм рт.ст., появляются клинические признаки сердечной недостаточности, интервал PQ удлиняется свыше 0,22 сек. или развивается АВ-блокада II–III ст. Применение бета-блокаторов противопоказано также у больных с бронхиальной астмой или тяжелым обструктивным бронхитом.

Поддерживающие дозы бета-адреноблокаторов у больных острым ИМ подбираются таким образом, чтобы поддерживать ЧСС в пределах от 55 до 65 в 2 мин, а САД выше 95–100 мм рт.ст. Особенно показана терапия бета-блокаторами у больных с артериальной гипертонией, синусовой тахикардией, ранней постинфарктной стенокардией или мерцанием предсердий с быстрым желудочковым ритмом.

При наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов, а также у больных с не-Q-ИМ может быть полезным применение антагониста кальция дилтиазема (дилзема, кардила). Рекоменду-

емые дозы дилтиазема: 10–20 мг (до 0,3 мг/кг) медленно в течение 2–3 мин, затем со скоростью 10–15 мг/ч в течение не менее 24 ч (т.е. до 360 мг/с); в дальнейшем внутрь по 60 мг каждые 6 ч.

**Таблица 6.**

*Рекомендуемые схемы назначения бета-адреноблокаторов у больных с подозрением на острый инфаркт миокарда*

Препарат	Начальная терапия	Поддерживающая терапия
Пропранолол (патентованные названия: индерал, обзидан, анаприлин)	В/в 0,1 мг/кг в виде трех равных доз с интервалом в 5 мин	Внутрь через 1 ч после в/в введения по 20–80 мг каждый 6 ч
Метопролол (патентованные названия: беталок, лопрессор, спесикор)	В/в 15 мг в виде трех равных доз с интервалом в 2 мин	Внутрь по 50 мг каждые 6 ч в течение первых 48 ч, затем по 100 мг 2 раза в сутки
Атенолол (патентованные названия: тенормин, атенол)	В/в 5–10 мг дробно	Внутрь по 50 мг 2 раза в сутки

Учитывая данные о благоприятном влиянии нитроглицерина на размеры ИМ и прогноз жизни, некоторые кардиологи рекомендуют его в/в инфузию в течение первых 24–48 ч у всех больных без гипотонии (САД выше 100 мм рт.ст.) и без выраженной брадикардии или тахикардии (ЧСС в пределах от 55 до 110 в мин) [В. Jugdutt, J. Warnica, 1988; S. Yusuf и соавт., 1988]. Другие кардиологи не считают возможным рекомендовать в/в применение нитратов во всех случаях несложненного ИМ.

Особенно показан нитроглицерин у больных с клиническими признаками левожелудочковой недостаточности. У больных с артериальной гипертензией или с высоким ОПСС, по-видимому, лучше использовать нитропруссид натрия, который более эффективно (по сравнению с нитроглицерином) расширяет артерии и снижает ОПСС. При недостаточной эффективности нитратов или в случае развития толерантности к ним при длительной инфузии в качестве вазодилататоров иногда используют антагонисты кальция (нифедипин или дилтиазем).

Нитроглицерин (как и другие нитраты) не следует применять у больных с подозрением на ИМ правого желудочка, поскольку у них для поддержания сердечного выброса особенно важен адекватный венозный приток к правому желудочку и потому назначение нитратов может вызвать развитие резкой гипотонии.

В США и других развитых странах, как показывают расчеты, доля больных с подозрением на острый ИМ, у которых имеются показания, но отсутствуют противопоказания к тромболитической терапии, составляет от 15 до 25%. Далеко не все из них действительно получают такую терапию, учитывая высокую стоимость современных ТЛС (ведь даже в/в терапия стрептокиназой стоит 300 долларов США 1986 г.). В России из-за высокой стоимости ТЛС лишь немногие больные, госпитализированные в крупные медицинские центры, могут рассчитывать на своевременную тромболитическую терапию. Вот почему в нашей стране основа терапии острого ИМ — не ТЛС, а аспирин, и бета-адреноблокаторы и, по-видимому, нитраты.

В крупных контролируемых исследованиях доказана эффективность аспирина, метопролола и атенолола при остром ИМ даже в тех случаях, когда эти препараты назначались через 6–24 ч после возникновения болевого приступа [MIAMI, 1985; ISIS-1, 1986; ISIS-2, 1988].

Аспирин и бета-блокаторы рекомендуют комбинировать с гепарином у больных с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений (обширный передний трансмуральный ИМ, возраст старше 70 лет, сердечная недостаточность или кардиогенный шок, необходимость длительного пребывания на постельном режиме, ожирение, варикозное расширение вен, указания на тромбофлебит глубоких вен голени или эмболии легочной артерии в анамнезе и др.). После гепаринотерапии у таких больных переходят на терапию антикоагулянтами непрямого действия и малыми дозами аспирина (80 мг/с) [W.Penny и соавт., 1988].

Особенности лечения больных с не-Q-ИМ. В настоящее время отсутствуют доказательства, что применение ТЛС и (или) бета-адреноблокаторов может ограничить размеры некроза или улучшить прогноз жизни у больных с не-Q-ИМ, или правильно сказать, без подъема сегмента ST в первые часы заболевания. Вместе с тем в одном крупном выборочном исследовании обнаружено, что дилтиазем в дозе 360 мг/с, назначаемый в первые 24–72 ч после развития не-Q-ИМ, эффективно предупреждает ранний повторный ИМ (или рецидив) и снижает частоту рефрактерной постинфарктной стенокардии и стенокардии, сопровождающейся переходящими изменениями сегмента ST и зубца T [R.Gibson и соавт., 1986]. Учитывая результаты этого исследования, а также данные о синергизме дилтиазема и аспирина в отношении торможения агрегации тромбоцитов, R.Gibson [1989] рекомендует назначать эти препараты всем больным с подозрением на ИМ без подъема сегмента ST в первые часы и больным с не-Q-ИМ.

*Дифференцированный подход к лечению больных с подозрением на острый инфаркт миокарда*



Итак, существуют разные подходы к лечению больных несложным острым ИМ в зависимости от ЭКГ-типа ИМ — с патологическим зубцом Q или без него. При лечении Q-ИМ, развитию которого в первые часы обычно предшествует подъем сегмента ST, применяются ТЛС, аспирин, гепарин и бета-адреноблокаторы. Напротив, у больных с депрессией сегмента ST и (или) инверсией зубца T, характерными для не-Q-ИМ, показано применение дилтиазема и аспирина (схема 3).

## Глава 3.

# ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Как известно, в 15–25% случаев острый ИМ протекает бессимптомно или малосимптомно и, как правило, своевременно не распознается. Среди больных с клиническими проявлениями острого ИМ приблизительно в 60% случаев имеет место так называемое “неосложненное” течение заболевания, когда серьезные лечебные вмешательства не требуются, а больные нуждаются лишь в тщательном наблюдении. Особенно это касается больных, которые были госпитализированы спустя 4–6 ч после появления симптомов острого ИМ и у которых по этой причине трудно ожидать существенного эффекта от тромболитической терапии и (или) в/в введения бета-адреноблокаторов.

Частота осложнений, влияющих на исход острого ИМ, а значит, требующих специфической терапии, колеблется, по данным разных авторов, от 10 до 50% в зависимости от использованных критериев отбора. Осложнения острого ИМ можно разделить на три большие группы:

- 1) Электрические осложнения, или нарушения сердечного ритма и проводимости;
- 2) Гемодинамические (или механические) осложнения, или нарушения насосной функции сердца: острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких или без него, кардиогенный шок, острая митральная регургитация, вентральный разрыв сердца, разрыв (перфорация) межжелудочковой перегородки, аневризма сердца и др.;
- 3) Реактивные и прочие осложнения: эпистенокардитический перикардит, тромбоэмболия сосудов малого и большого круга кровообращения, ранняя постинфарктная стенокардия, синдром Дресслера и др.

### 3.1. Лечение аритмий и нарушений внутрисердечной проводимости

Нарушения ритма сердца и внутрисердечной проводимости в остром периоде ИМ можно классифицировать следующим образом в зависимости от их прогностического значения: 1) незначительные аритмии и нарушения проводимости, обычно не требующие лечения; 2) значительные (серьезные) аритмии, кото-

рые нужно лечить как можно скорее; и 3) аритмии, представляющие собой угрозу жизни больного и требующие неотложного лечения (табл. 7).

### 3.1.1. Общие принципы лечения нарушений ритма сердца

В настоящее время врач располагает широким выбором эффективных средств для лечения нарушений ритма сердца, как медикаментозных, так и немедикаментозных (электронимпульсная терапия, электрокардиостимуляция и т.е.). Поэтому при выборе лечебного вмешательства важно знать и учитывать особенности патогенеза различных видов аритмий, их клиническое и прогностическое значение, механизмы лечебного действия и побочные эффекты различных антиаритмических препаратов, возможные их взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также индивидуальные особенности организма больного.

В большинстве случаев выбор антиаритмического препарата у больного острым ИМ осуществляется — с учетом характера аритмии — эмпирическим путем. При выборе препарата необходимо помнить, что все без исключения антиаритмические препараты могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию синусового узла, внутрисердечную проводимость и сократительную способность миокарда; особенно выражено это влияние при наличии исходной дисфункции синусового узла, нарушений АВ-или внутрижелудочковой проводимости и сниженной сократимости сердечной мышцы (признаки застойной сердечной недостаточности, фракция выброса (ФВ) левого желудочка меньше 40%). Поэтому выбирать следует такие препараты, которые оказывают наименьшее (по сравнению с другими препаратами) отрицательное действие на электрические и механические функции сердца (табл. 8).

По некоторым данным, частота побочных явлений, связанных с применением антиаритмических препаратов в остром периоде ИМ, намного выше, чем у больных без ИМ, что следует принимать во внимание, решая вопрос о целесообразности медикаментозной антиаритмической терапии. Необходимо также помнить о возможности аритмогенного (проаритмического) действия, присутствующего в той или иной мере всем антиаритмическим препаратам. Так, по сообщению G.Hirsowitz и соавт. (1984), частота проаритмогенных эффектов отдельных антиаритмических препаратов колеблется от 5 до 23%. Наиболее часто аритмогенные эффекты наблюдаются при назначении хиинидина (15%), пропранолола (15%) и энкаинаида (23%); реже других препаратов эти эффекты вызывают дизопирамид (ритмилен, ритмодап) (6%), амиодарон (кордарон) (5%) и этmozин (морицизин) (5%).

*Прогностическое значение аритмий и нарушений проводимости в остром периоде инфаркта миокарда*

Незначительные (обычно не требуют лечения)	Значительные (следует лечить как можно скорее)	Угрожающие жизни — (требуют неотложного лечения)
Синусовая брадикардия*	Синоатриальная блокада	Желудочковая тахикардия
Синусовая тахикардия	АВ блокада II ст. типа II Мобитца**	Трепетание желудочков
Синусовая аритмия	Полная АВ блокада**	Фибрилляция желудочков
Миграция водителя ритма	Ускоренный идиовентрикулярный ритм**	Остановка желудочков (асистолия)
Ускоренный ритм из АВ соединения*	Блокада левой или правой ножки пучка Гиса**	
АВ-блокада I ст.	Двух- или трехпучковая блокада**	
АВ-блокада II ст. типа I Мобитца (типа Самойлова-Венкебаха)*	Частые (более 6 в 1 мин) предсердные экстрасистолы*	
Редкие предсердные экстрасистолы	Предсердная или узловая тахикардия	
Редкие желудочковые экстрасистолы	Трепетание предсердий	
	Мерцание предсердий	
	Частые (более 5 в 1 мин), групповые или ранние (типа R-на-T) желудочковые экстрасистолы	

\* Лечение требуется, если аритмия сопровождается ухудшением клинического состояния больного.

\*\* Состояние серьезное, особенно если указанные нарушения ритма и проводимости возникли во время инфаркта миокарда, однако, когда нет клинических симптомов, специфическое лечение не показано. Многие кардиологи рекомендуют в таких слу-

чаях с профилактической целью ввести временный трансвенозный кардиостимулятор с регулируемой частотой. Показаниями к временной кардиостимуляции считаются также остановка желудочка (асистолия), синусовая брадикардия, сопровождающаяся гипотонией или обмороками и не поддающаяся лечению атропином и изадрином, повторные остановки синусового узла в случае неэффективности медикаментозной терапии.

Таблица 8.

*Влияние антиаритмических препаратов на частоту сердечного ритма, внутрисердечную проводимость и сократительную способность миокарда*

Класс антиаритмических препаратов	препарат	Частота сердечных сокращений	Длина интервала PQ	Ширина комплекса QRS	Длина интервала QT	Скорость проведения по дополнительным путям	Сократимость миокарда
IA	Хинидин	0/+	-/0/+	+	++	-	0
	Новокаинамид	0/+	0/+	+	++	-	0
	Дизопирамид	+/0	0	0/+	+	-	--
IB	Дифенин	0	0	0	0/-	0/+	0
	Лидокаин	0	0	0	0	+/0	0
	Мексилетин	0	0	0	0	+/0	0
	Этмозин	0	0	0/+	0	0/-	0
IC	Этацизин	0	0/+	++	0	-	-
II	Пропранолол	--	+	0	0/-	-/0	-
	Пиндолол	-/0	+/0	0	0	0	0/-
III	Кордарон	0	+	0	++	--	0
IV	Верапамил	-/0	+	0	0	0/+	0
	Дилтиазем	0	+	0	0	0/+	0
	Дигоксин (в/в)	-	0/+	0	-	0/+	+

	АТФ (в/в 1-3 мл)	0	+	0	0	-	0
--	------------------	---	---	---	---	---	---

Обозначения: (+) = увеличение (усиление), (-) = уменьшение (ослабление, замедление), (0) = отсутствие эффекта, в/в = внутривенно.

Ишемия и некроз миокарда, гемодинамические, вегетативные, эстрогенные и другие факторы способствуют возникновению аритмий и нарушений проводимости в остром периоде ИМ. Среди этих потенциально устранимых факторов наибольшее значение, по-видимому, имеют следующие: гипокалисемия, гипомагниемия, повышенные уровни катехоламинов, ангиотензина и альдостерона, метаболический ацидоз, дыхательный алкалоз, артериальная гипертензия, гипотония, синусовая тахикардия или брадикардия, связанные с повышенным тонусом соответственно симпатического или парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и т.д. Поэтому прежде чем приступать к специфической антиаритмической терапии у больных острым ИМ следует по возможности устранить указанные аритмогенные факторы. Иногда этого бывает достаточно для достижения желаемого противоаритмического эффекта. Так, возникновение серьезных желудочковых аритмий, как показывает наблюдение, можно предотвратить в/в введением магния. Учитывая важную роль гиперактивности симпатико-адреналовой системы, для подавления ЖЭ, рефрактерной к лидокаину и новокаинамиду, с успехом применяется пропранолол. В остром периоде ИМ ЖЭ нередко возникает на фоне синусовой брадикардии, обусловленной повышенным тонусом блуждающего нерва; в таких случаях, как показывают клинические наблюдения, для устранения желудочковых аритмий часто не требуется назначение лидокаина, но достаточно увеличить ЧСС, например, с помощью атропина.

Указанные метаболические, гемодинамические и другие факторы, сопутствующие острому ИМ, не только предрасполагают к развитию аритмий, но и снижают противоаритмическую эффективность антиаритмических препаратов, а также потенцируют их нежелательные побочные эффекты, в частности аритмогенный и кардиодепрессивный. Так, хорошо известно, что в условиях гипокалиемии значительно снижает эффективность многих антиаритмических препаратов и в то же время усиливаются аритмогенные эффекты, например, сердечных гликозидов, хинидина и новокаинамида.

Таким образом, к выбору лекарственных препаратов для лечения нарушений ритма сердца в остром периоде ИМ следует подходить с большой осторожностью, учитывая не только состояние больного и характер аритмии, но и сопутствующие обстоятельства, кото-

рые могут как усиливать, так и ослаблять эффективность антиаритмических препаратов или их побочные эффекты.

### 3.1.2. Особенности лечения некоторых аритмий

Синусовая брадикардия с ЧСС менее 60 в 1 мин наблюдается, по данным различных авторов, у 10–40% больных острым ИМ; средняя частота ее обнаружения — около 15%. Более характерна она для ИМ нижней или задней стенки левого желудочка.

В первые часы острого ИМ синусовая брадикардия обычно обусловлена повышенным тонусом блуждающего нерва. При отсутствии гипотонии, АВ-блокады II–III ст. или желудочковых аритмий такая брадиаритмия не требует лечения. В тех случаях, когда синусовая брадикардия сопровождается гипотонией, сердечной недостаточностью или желудочковыми аритмиями, в/в назначаются атропин в дозе 0,5 мг (0,5 мл 0,1% раствора), при необходимости дозу можно повторить через 5–15 мин (общая доза атропина при этом не должна превышать 2 мг). ЧСС следует поддерживать в пределах 60–65 в мин, не допуская возникновения синусовой тахикардии, которая может усилить ишемию миокарда. Следует учитывать, что атропин в дозе менее 0,5 мг или при его п/к или в/м назначении может оказывать парадоксальное действие, а именно вызывать развитие брадикардии и замедлять АВ-проводение. Эти эффекты объясняют либо стимуляцией центров блуждающего нерва в продолговатом мозге, либо периферическим парасимпатомиметическим действием атропина на сердце.

Если атропин не дает достаточного эффекта или имеются противопоказания к его применению, то используют стимуляторы бета-адренергических рецепторов, например, изопроterenол (изадрин, изупрел). В остром периоде ИМ изопроterenол обычно вводится в/в капельно со средней скоростью 1–2 мкг/мин. Для борьбы с синусовой брадикардией, сочетающейся с гипотонией, некоторыми клиницистами используется такой прием, как приподнятие нижних конечностей. Они считают брадикардию рефлекторной реакцией на снижение венозного притока крови в результате ее перераспределения во время ангинозного приступа. Приподнятие нижних конечностей вызывает перераспределение крови из венозного русла в грудную клетку, увеличивая тем самым преднагрузку, сердечный выброс и АД.

Синусовая брадикардия, которая наблюдается через 6–12 ч после начала острого ИМ, обычно не связана с гипертонусом блуждающего нерва; ее причинами являются либо дисфункция синусового узла, вызванная его ишемией, либо действие лекарственных препаратов, например, бета-адреноблокаторов. В большинстве таких

случаев можно ограничить наблюдением за больным. Терапия проводится при возникновении нарушений гемодинамики или серьезных желудочковых аритмий. Атропин редко бывает эффективным при лечении “поздней” синусовой брадикардии, поэтому она считается показанием для временной трансвенозной электрокардиостимуляции.

**Синусовая тахикардия** с ЧСС более 100 в 1 мин наблюдается приблизительно у 25–30% больных острым ИМ. Часто она является реакцией на боль, стресс, гипоксию, гиповолемию, дисфункцию левого желудочка, некоторые препараты (атропин, изопроterenол и др.) или перикардит. В большинстве случаев синусовой тахикардии специальная терапия не проводится, а необходимы поиск и устранение ее причины. Бета-адреноблокаторы могут быть полезными при лечении синусовой тахикардии, особенно в тех случаях, когда она является признаком гиперкинетического типа кровообращения, который более характерен для молодых больных с первым ИМ без значительного поражения сердечной мышцы. С другой стороны, бета-блокаторы противопоказаны у больных, у которых синусовая тахикардия является проявлением левожелудочковой недостаточности.

**Предсердная экстрасистолия** регистрируется у 15–30% больных острым ИМ. Сама по себе она мало влияет на течение заболевания, однако может быть предвестником предсердных тахиаритмий. Предсердная экстрасистолия обычно не требует специального лечения.

**Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия** встречается довольно редко — в 2–5% случаев. Во время пароксизма ЧСС обычно бывает в пределах 120–180 в 1 мин, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и в отдельных случаях вызывает серьезное ухудшение состояния больного острым ИМ.

Лечение пароксизма наджелудочковой тахикардии начинают с мероприятий, направленных на повышение тонуса блуждающего нерва (проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса и др.), а при их неэффективности назначают верапамил (5–10 мг в/в в течение 2–5 мин) или дигоксин (0,75–1,5 мг в/в). При выраженных нарушениях гемодинамики проводят электроимпульсную терапию (ЭИТ) разрядом малой мощности (10–25 Дж) или частую предсердную стимуляцию с использованием трансвенозного электрода.

**Трепетание предсердий** наблюдается у 1–3% больных, обычно носит преходящий характер и обусловлено чрезмерной симпатической стимуляцией предсердий у больных с левожелудочковой недостаточностью. Чаще всего трепетание предсердий протекает с АВ-блокадой и проведением 2:1, и, соответственно,

при частоте предсердного ритма от 250 до 350 в 1 мин частота сокращений желудочков бывает в пределах от 125 до 175 в 1 мин.

В тех случаях, когда число сокращений желудочков превышает 125 в 1 мин или когда аритмия сопровождается сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком или ишемией миокарда, терапия должна быть неотложной. Обычно проводится ЭИТ с использованием разряда мощностью 25–50 Дж. Если после первого разряда трепетание предсердий у больного продолжается, можно попытаться перевести его в мерцание предсердий с помощью повторного разряда очень малой мощности (5–10 Дж). Если ЭИТ привела к развитию мерцания предсердий, для восстановления синусового ритма используется разряд большой мощности (100–200 Дж). Сердечные гликозиды противопоказаны больным, у которых планируется проведение ЭИТ.

Вторым средством неотложной терапии при трепетании предсердий являются сердечные гликозиды (дигоксин, изоланид). Сердечные гликозиды в больших дозах замедляют ритм желудочковых сокращений. Кроме того, они увеличивают частоту сокращений предсердий, переводя его таким образом в мерцание. Как только это произошло, дигитализацию прекращают. Часто после отмены сердечных гликозидов мерцание предсердий самопроизвольно исчезает и восстанавливается синусовый ритм; иногда синусовый ритм восстанавливается без перехода трепетания предсердий в мерцание.

Если синусовый ритм не восстанавливается на фоне терапии сердечными гликозидами, для замедления ритма желудочковых сокращений до 70 в 1 мин к гликозидам добавляют верапамил (5–10 мг), дилтиазем 10–20 мг) или пропранолол (2,5–5 мг). Если на фоне лечения сердечными гликозидами (вначале в/в, затем внутрь) в течение 48 часов синусовый ритм не восстановился, назначают хинидин по 200–400 мг каждые 6 часов. Суточная доза хинидина не должна превышать 1,2–1,5 г.

**Мерцание предсердий** встречается в несколько раз чаще, чем трепетание предсердий, — в 10–15% случаев. Как и трепетание, мерцание предсердий обычно носит преходящий характер и чаще наблюдается у больных с левожелудочковой недостаточностью, а также у больных с перикардитом или ишемическим повреждением предсердий. Потеря вклада предсердной систолы в наполнение левого желудочка в сочетании с ускоренным ритмом сокращений желудочков обычно приводит к значительному уменьшению сердечного выброса, особенно в тех случаях, когда сократительная способность левого желудочка была снижена еще до развития аритмии.

Лечение пароксизмальной формы мерцания предсердий в основном сходно с таковым при трепетании предсердий. Для ЭИТ мерцания предсердий обычно требуется электрический разряд мощностью 100—200 Дж.

Если у больного нет признаков застойной сердечной недостаточности или если частота сокращений желудочков не превышает 100 в 1 мин, то терапией выбора является назначение сердечных гликозидов (дигоксина, изоланида), при необходимости в комбинации с верапамилом, дилтиаземом или пропранололом. Цель такой терапии — поддержание частоты сокращений желудочков в пределах 60–80 в 1 мин. Для восстановления синусового ритма применяют хинидин (по схеме) в сочетании с сердечными гликозидами.

По мнению J. Cowan и соавт. [1986], альтернативой дигоксину при лечении мерцания предсердий у больных острым ИМ может быть амиодарон (кордарон). Они показали, что по сравнению с дигоксином амиодарон (5–10 мг/кг в/в в течение 30 мин) обеспечивает более быстрый контроль желудочкового ритма и, возможно, быстрее восстанавливает синусовый ритм. В течение 4 часов синусовый ритм, по их данным, восстановился у 75 % больных, получавших амиодарон, но лишь у 10% больных, получавших дигоксин. Важные преимущества амиодарона авторы видят в том, что он (в отличие от дигоксина) не увеличивает потребности миокарда в кислороде и обладает сосудорасширяющим действием на коронарные и периферические артерии.

**Желудочковая экстрасистолия** регистрируется у 90–95% больных острым ИМ. В большинстве случаев частота ЖЭ не превышает 5 в 1 мин. Редкая ЖЭ не вызывает существенных нарушения гемодинамики и не влияет на течение острого ИМ, а потому не требует специального лечения. Медикаментозная антиаритмическая терапия проводится в тех случаях, когда ЖЭ сочетается с повышенным риском возникновения ФЖ.

Общепринятыми критериями для начала лечения ЖЭ при ИМ считаются следующие: 1) когда число ЖЭ превышает 5 в 1 мин; 2) когда они появляются в “ранимый” период сердечного цикла (т.е. на восходящем колене и вершине зубца Т; так называемые “ранние” ЖЭ, или ЖЭ типа R-на-T); 3) когда имеется политопная (полиморфная) ЖЭ; 4) когда ЖЭ носят характер парных или групповых. Иными словами, лишь частые и (или) сложные ЖЭ являются показанием к медикаментозной терапии.

С наибольшим успехом для лечения ЖЭ в остром периоде ИМ используется лидокаин. Лидокаин назначают в/в в виде болюса вначале в дозе 1 мг/кг (но не больше 100 мг), затем по 0,5 мг/кг каждые 8–10 мин до подавления ЖЭ или появления побочных

эффектов или достижения общей дозы 4 мг/кг (или 200–300 мг). В дальнейшем проводится в/в инфузия со скоростью от 2 до 4 мг/мин (у взрослого человека с массой тела 70 кг).

У больных с повышенной чувствительностью к лидокаину или в случае его недостаточной эффективности обычно применяют новокаинамид (прокаинамид) или мексилетин (мекситил).

Терапию новокаинамидом начинают с повторных болюсов по 1–2 мг/кг (или по 100 мг) с интервалом в 5 мин до исчезновения ЖЭ или достижения общей дозы 1000 мг. Затем проводится инфузия со скоростью от 20 до 80 мкг/кг×мин (т.е. приблизительно по 100–300 мг/ч у больного с массой тела 70 кг).

Мексилетин вводят в/в в дозе 150–250 мг в течение 2–5 мин, затем 250 мг в течение 30 мин, 250 мг в течение 2,5 и 500 мг в течение 8 ч. Другая схема назначения препарата: 200–250 мг в течение 5–15 мин, далее 250 мг в течение первого часа и 125 мг в течение следующих двух часов. Поддерживающая доза мексилетина составляет 500–1000 мг/с.

В первые 6 ч после развития острого ИМ рефрактерная к лидокаину и новокаинамиду ЖЭ, особенно если она сочетается с синусовой тахикардией, может эффективно подавляться с помощью бета-адреноблокаторов (например, с помощью пропранолола в дозе до 0,1 мг/кг).

В литературе есть сообщения об успешном лечении ЖЭ в остром периоде ИМ другими антиаритмическими препаратами, такими, как бретилий, дизопирамид и амиодарон. Бретилий (орнид) применяется в/в и в/м. При в/в введении нагрузочная доза препарата — 500 мг (или 7–10 мг/кг); поддерживающая доза — 0,5–3,0 мг/мин. При в/м назначении антиаритмическое действие наступает через 20–60 мин; обычная терапевтическая доза — 500 мг каждые 6 ч. Самый частый побочный эффект бретилия — гипотония, которая наблюдается у 50–75% больных и ограничивает его использование в остром периоде ИМ. Дизопирамид (ритмилен) вводится в/в: вначале 1–2 мг/кг (обычно 100 мг, но не более 150 мг) в течение не менее 5 мин, далее инфузия со скоростью 20–40 мг/ч. Максимальная суточная доза дизопирамида — 800 мг. Из-за выраженного кардиодепрессивного эффекта препарата требуется большая осторожность при его назначении у больных острым ИМ. Амиодарон (кордарон) назначается в/в: вначале медленно в дозе 300–450 мг (не больше чем 5 мг/кг) в течение 30 сек — 3 мин, затем поддерживающая инфузия — 300 мг в течение 20 мин — 2 ч. Максимальная доза амиодарона — 1200 мг/с. При в/в введении препарат может вызывать дисфункцию синусового узла и нарушение АВ-проводимости, однако в дозе не более 5 мг/кг не оказывает заметного отрицатель-

ного инотропного действия, даже у больных с умеренной дисфункцией левого желудочка.

Обычно ЖЭ исчезает самостоятельно через 48–72 ч после начала ИМ. Если же ЖЭ сохраняется на протяжении более длительного времени, начинают хроническую пероральную терапию (хинидин 200–400 мг каждые 6 ч; новокаинамид 500–1000 мг каждые 4 ч; мексилетин 100–300 мг каждые 6–8 ч; дизопирамид 100–300 мг каждые 6–8 ч и т.д.).

**Желудочковая тахикардия (ЖТ)** встречается приблизительно у 10% больных, причем нередко она развивается без “предупреждающих” аритмий. Различают два вида ЖТ — нестойкую (нестойчивую) и стойкую (устойчивую). Нестойкая ЖТ длится менее 30 сек, не сопровождается клиническими проявлениями и обычно регистрируется лишь при длительном мониторинговании ЭКГ. Стойкая ЖТ длится 30 сек и более и (или) сопровождается нарушениями гемодинамики и клиническими симптомами (потеря сознания, резкая гипотония и даже аритмический кардиогенный шок).

Лечение стойкой ЖТ обычно начинают с повторного в/в введения 50 или 100 мг лидокаина с интервалом в 5 мин; при отсутствии эффекта от лидокаина проводится ЭИТ. Хотя для купирования пароксизма часто достаточно разряд мощностью 10–50 Дж, многие кардиологи рекомендуют начинать сразу с разряда мощностью от 100 до 200 Дж, так как использование разрядов малой мощности может оказаться неэффективным и вместо купирования ЖТ вызвать ее ускорение или трансформировать в фибрилляцию желудочков.

При возникновении выраженных нарушений гемодинамики во время пароксизма ЖТ немедленно применяют ЭИТ, а при отсутствии дефибриллятора — в/в вводят один из антиаритмических препаратов (лидокаин, новокаинамид, мексилетин, бретилий, амиодарон).

Всегда следует помнить о возможности купировать пароксизм ЖТ с помощью резкого удара кулаком в область грудины.

**Ускоренный идиовентрикулярный ритм** с частотой сокращения желудочков от 60 до 100 в 1 мин наблюдается в 8–20% случаев острого ИМ. Как правило, эта аритмия возникает на фоне синусовой брадикардии, носит преходящий характер и не требует никакого лечения. Обычно ускоренный идиовентрикулярный ритм самопроизвольно исчезает, когда ЧСС возрастает. Поэтому некоторые кардиологи считают полезным ускорение синусового ритма с помощью атропина для подавления активного эктопического очага в желудочках (или в области АВ-соединения). Если эта аритмия сопровождается ЖЭ, можно использовать лидокаин.

**Фибрилляция желудочков** наблюдается примерно у 15% больных острым ИМ, госпитализованных в палаты интенсивного наблюдения. В зависимости от обстоятельств возникновения различают первичную, вторичную и позднюю внутрибольничную ФЖ.

Первичная ФЖ обычно возникает в первые сутки после начала острого ИМ (особенно часто в первые 6–8 ч) как непосредственная реакция на ишемию миокарда у больных без сердечной недостаточности или с минимальными ее проявлениями. Первичная ФЖ — механизм остановки сердца в подавляющем большинстве случаев внезапной смерти у больных острым ИМ, а также другими формами ИБС. Отдаленный прогноз у больных, переживших первичную ФЖ, как правило, хороший. В одном из исследований 87% с первичной ФЖ были выписаны из стационара.

Вторичная ФЖ развивается на фоне прогрессирующей левожелудочковой недостаточности или кардиогенного шока и сочетается с плохим прогнозом: из стационара выписывается не более 20–30% больных со вторичной ФЖ. Чаще всего она возникает в период между 12-ю часами и 4-ми сутками заболевания.

Поздняя внутрибольничная ФЖ — так условно называют случаи ФЖ, которые возникают через 48 и более часов после начала острого ИМ, обычно после перевода больного из палаты интенсивного наблюдения в общую палату. Несомненно, у части больных поздняя ФЖ связана с развитием повторного ИМ (или рецидива) или ишемии миокарда, однако в большинстве случаев в основе ее лежит обширный первичный ИМ. Клинические наблюдения показывают, что особенно высокий риск развития поздней ФЖ у больных с обширным ИМ передней стенки левого желудочка, осложненным блокадами ножек пучка Гиса, а также длительной синусовой тахикардией, мерцанием или трепетанием предсердий. Повышенный риск у этих больных, по-видимому, сохраняется лишь в течение 6 недель. Поэтому считают, что больные острым ИМ с высоким риском развития поздней ФЖ должны находиться в стационаре не менее 6 недель, тем более что эффективных методов профилактики этой аритмии не существует. Больным, пережившим позднюю ФЖ (или ЖТ), показано проведение электрофизиологического исследования для уточнения особенностей генеза аритмии и подбора оптимальной антиаритмической терапии, поскольку 1-годовалая смертность среди нелеченных больных с поздней ФЖ достигает 85%.

Лечение ФЖ начинают с ЭИТ: вначале используют разряд мощностью в 200 Дж, в случае отсутствия эффекта — второй разряд в 200 или 300 Дж. Некоторые кардиологи при проведении неотложной ЭИТ сразу используют разряд максимальной мощности — 400 Дж. При неэффективности приступают к стандартным

реанимационным мероприятиям и быстро вводят в/в раствор бикарбоната натрия (от 40 до 90 мэкв, т.е. 50—100 мл стандартного 7,5% раствора). При лечении рефрактерной ФЖ (или ЖТ) может быть полезен бретилий (5 мг/кг в виде болюса). Если повторная ЭИТ оказалась неэффективной, повторное введение бретилия (10 мг/кг) может устранить ФЖ; в случае рецидивов аритмии проводится инфузионная терапия со скоростью около 2 мг/мин.

**Брадиаритмии и нарушения внутрисердечной проводимости** не требуют специального лечения, если протекают бессимптомно, частота желудочковых сокращений не снижается ниже 60 в 1 мин и нет повышенного риска развития полной поперечной блокады сердца. Атропин может быть полезен в некоторых случаях АВ-блокады II ст. типа I Мобитца, особенно если она возникает у больного с ИМ нижней стенки левого желудочка, однако его введение оправдано только при наличии клинических проявлений. Установка трансвенозного электрода для временной эндокардиальной стимуляции сердца с регулируемой частотой показана в следующих случаях: 1) асистолия; 2) полная АВ-блокада; 3) АВ-блокада II ст. типа II Мобитца; 4) блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой передней или задней ветви левой ножки, развивавшаяся в остром периоде ИМ; 5) блокада левой ножки пучка Гиса, развивавшаяся в остром периоде ИМ; 6) АВ-блокада II ст. типа I Мобитца, осложненная гипотонией, в случае рефрактерности к терапии лидокаином; 7) повторные эпизоды остановки синусового узла в случае рефрактерности к терапии лидокаином.

## 3.2. Лечение гемодинамических осложнений

---

### 3.2.1. Острая сердечная недостаточность

**Острая левожелудочковая недостаточность** с застойными явлениями или без них — довольно частое и серьезное осложнение острого ИМ. Сердечная недостаточность легкой или средней степени тяжести встречается у 40–50 % больных с трансмуральным ИМ, обычно в первые часы после его развития. Считается, что левожелудочковая недостаточность развивается при поражении 20–25% массы миокарда левого желудочка.

У 10–15% больных с трансмуральным ИМ возникает острая левожелудочковая недостаточность с застойными явлениями в легких, характеризующаяся влажными хрипами, которые выслушиваются над нижними отделами легких и не исчезают после откашливания, а также синусовой тахикардией, одышкой, ортопноэ, появлением третьего тона сердца.

Гемодинамические параметры левожелудочковой недостаточности включают: а) САД выше 100 мм рт.ст.; б) низкий сердечный

выброс (сердечный индекс меньше  $2,5 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ ; и в) давление наполнения левого желудочка выше  $18 \text{ мм рт.ст.}$

Для лечения острой левожелудочковой недостаточности вызванной ИМ, в настоящее время используют три основные группы лекарственных средств: 1) периферические вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид натрия); 2) мочегонные препараты (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота) и 3) препараты с положительным инотропным действием (сердечные гликозиды, допамин, добутамин, амринон).

При левожелудочковой недостаточности в остром периоде ИМ уровень АД обычно достаточен для того, чтобы можно было начинать ее терапию с мероприятий, направленных на уменьшение посленагрузки на левый желудочек, т.е. с в/в введения вазодилататоров типа нитропруссида натрия или нитроглицерина.

Нитропруссид натрия более эффективно уменьшает посленагрузку на сердце, поскольку он действует как на венозный, так и на артериальный отдел системы кровообращения. Нитроглицерин действует преимущественно на венозное русло, но зато он ослабляет ишемию миокарда благодаря своему вазодилатирующему действию на коронарные артерии. Когда ишемия миокарда не выражена и коронарорасширяющий эффект нитроглицерина не требуется, препаратом выбора для лечения острой левожелудочковой недостаточности у больных острым ИМ является нитропруссид натрия (в дозе от 20 до 200 мкг/мин). Напротив, в первые часы после возникновения ИМ, когда ишемия играет решающую роль в развитии дисфункции миокарда левого желудочка, предпочтительнее введение нитроглицерина (средняя доза — 50–100 мкг/мин).

Острая левожелудочковая недостаточность, вызванная острым ИМ, отличается рядом важных особенностей от хронической застойной сердечной недостаточности, что следует учитывать при назначении диуретических средств: 1) объем циркулирующей крови обычно нормальный или сниженный; 2) сердечный выброс умеренно снижен или остается нормальным; 3) задержка натрия и воды почками минимальная; и 4) сердечная недостаточность может быть преходящей.

Учитывая эти особенности патогенеза сердечной недостаточности в первые часы и сутки острого ИМ, при лечении больных с умеренной сердечной недостаточностью, кроме периферических вазодилататоров, применяют небольшие дозы диуретиков (например, фуросемид в/в струйно, начиная с 10–20 мг). Вводить фуросемид следует с большой осторожностью, так как он может вызвать массивный диурез с последующим снижением объема

циркулирующей плазмы, сердечного выброса, системного АД, а следовательно, и коронарной перфузии.

При отсутствии достаточного эффекта от применения вазодилататоров используют симпатомиметические амины (допамин, добутамин). Рекомендуемые дозы до п а м и н а — от 5 до 30 мкг/кг × мин; добу т а м и н а — от 2,5 до 10 мкг/кг × мин. Для лечения тяжелой застойной сердечной недостаточности применяется также а м р и н о н , ингибитор фосфодиэстеразы, который обладает положительным инотропным действием и сосудорасширяющим свойством. Начальная доза амринона — 0,75 мг/кг, поддерживающая — 5–10 мкг/кг × мин.

Сердечные гликозиды в настоящее время обычно не применяются для лечения умеренной сердечной недостаточности в остром периоде ИМ. Дигоксин и другие сердечные гликозиды обладают относительно слабым положительным инотропным эффектом (по сравнению с симпатомиметическими аминами или ингибиторами фосфодиэстеразы), действие их наступает не сразу; к тому же они могут вызывать или усугублять опасные для жизни желудочковые аритмии и (или) нарушения внутрисердечной проводимости. По этим причинам применение сердечных гликозидов при ИМ ограничивается в основном случаями сочетания левожелудочковой недостаточности с мерцательной тахикардией, когда необходимо уменьшить число желудочковых сокращений. Однако и в таких случаях, по мнению некоторых кардиологов, предпочтительнее в/в введение не сердечных гликозидов, а других препаратов, например, амиодарона (кордарона), антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема) или бета-блокатора ультракороткого действия эсмолола (бревиблока).

Приблизительно у 10% больных с трансмуральным ИМ острая левожелудочковая недостаточность достигает степени отека легких. Лечение острого отека легких, осложняющего течение ИМ, следует проводить следующим образом:

1) Придание больному возвышенного, сидячего или полусидячего положения, чтобы уменьшить венозный возврат к сердцу.

2) Введение морфина (2–5 мг в/в, при необходимости — повторное введение препарата через 15 мин) для уменьшения венозного возврата к сердцу, снижения давления в легочных капиллярах и уменьшения возбуждения больного. Выраженное улучшение наступает обычно в течение ближайших 15–30 мин после введения морфина.

3) Ингаляция 100% кислорода с пеногасящим веществом (этиловым спиртом, антифомсиланом) с помощью лицевой маски. Скорость ингаляции — 6–8 л/мин, предпочтительнее под повышенным давлением. Искусственная вентиляция легких под повышен-

ным давлением, увеличивая внутриальвеолярное давление, уменьшает трансудацию жидкости из альвеолярных капилляров, а затрудняя венозный приток в грудную клетку, снижает давление в легочных капиллярах. Периодически производят аспирацию пены из верхних дыхательных путей.

4) Введение "петлевых" диуретиков (фуросемид в дозе 40-160 мг или этакриновая кислота в дозе 50-100 мг в/в струйно медленно) обеспечивает быстрый диурез, уменьшает объем циркулирующей крови и таким образом ослабляет отек легких. "Петлевые" диуретики оказывают свое максимальное действие в течение 15-30 мин.

5) Введение периферических вазодилататоров с целью уменьшения пред- и посленагрузки на сердце (под контролем АД): нитроглицерина (0,3-0,6 мг под язык и в/в капельно, начиная с 5-10 мкг/мин), нитропрусида натрия (в/в капельно, начиная с 20 мкг/мин) или нифедипина (коринфар, адалата по 10-20 мг под язык).

6) Наложение жгутов на конечности для уменьшения венозного возврата к сердцу и снижения давления в легочных капиллярах. Давление жгутов должно быть достаточным для прекращения венозного оттока, но артериальное кровоснабжение при этом должно сохраняться. Жгуты накладывают с интервалом около 15 мин.

Все эти мероприятия по возможности осуществляются одновременно.

7) Сердечные гликозиды (дигоксин, целанид, строфантин и др.) могут быть полезными у больных с мерцательной тахикардией или другими наджелудочковыми аритмиями для уменьшения числа желудочковых сокращений. Вопрос о целесообразности их применения у больных с синусовым ритмом дискутируется, учитывая повышенный риск развития дигиталисной интоксикации (и опасных для жизни желудочковых аритмий) в остром периоде ИМ. Доза сердечных гликозидов у больных острым ИМ должна составлять 3/4 обычной.

Обычно дозы сердечных гликозидов: дигоксин (лазикор) — 0,5-1 мг (2-4 мл 0,025% раствора), целанид (изоланид) — 0,8-1,6 мг (4-8 мл 0,2% раствора), строфантин (оубаин) — 0,25-0,5 мг (0,5-1 мл 0,05% раствора).

8) Эуфиллин (аминофиллин) в дозе 5-10 мл 2,4% раствора особенно полезен при наличии бронхоспазма. Препарат обладает, кроме того, прямым стимулирующим действием на миокард, вызывает умеренную венодилатацию, улучшает почечный кровоток и оказывает умеренный диуретический эффект.

(4–8 мл 0,2% раствора), строфантин (оубаин) — 0,25–0,5 мг (0,5–1 мл 0,05% раствора).

8) Эуфиллин (аминофиллин) в дозе 5–10 мл 2,4% раствора особенно полезен при наличии бронхоспазма. Препарат обладает, кроме того, прямым стимулирующим действием на миокард, вызывает умеренную венодилатацию, улучшает почечный кровоток и оказывает умеренный диуретический эффект.

Терапия гипотонии или кардиогенного шока у больных с преимущественно правожелудочковой недостаточностью, которая обычно наблюдается при остром ИМ нижней локализации с вовлечением правого желудочка, принципиально отличается от терапии острой левожелудочковой недостаточности или кардиогенного шока, вызванного поражением лишь левого желудочка. Как мочегонные препараты, так и венозные вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид натрия и др.) противопоказаны при правожелудочковой недостаточности, поскольку они, уменьшая венозный возврат к сердцу, снижают сердечный выброс.

Для лечения гипотонии у больных с острым ИМ правого желудочка используют массивное введение плазмозаменителей (или плазмы, или альбумина) с целью увеличения преднагрузки на правый желудочек и его сердечного выброса в комбинации с добутамином и артериальными вазодилататорами (фентоламином или гидралазином). Добутамин (в отличие от норадреналина и допамина) не только обладает положительным инотропным действием, но и вызывает вазодилатацию периферических (системных и легочных) артерий. Благодаря артериальной дилатации, вызываемой добутамином и фентоламином (или гидралазином) уменьшается посленагрузка на левый желудочек, снижается конечное диастолическое давление в нем, давление в левом предсердии и легочной артерии и в конечном счете уменьшается посленагрузка на правый желудочек и возрастает его сердечный выброс.

### 3.2.2. Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — наиболее тяжелое осложнение острого ИМ — встречается в 10–15% случаев трансмурального ИМ. Несмотря на интенсивную медикаментозную терапию, смертность среди больных с кардиогенным шоком достигает 80–95%. Принято считать, что кардиогенный шок развивается, если nekротизируется более 40% массы миокарда левого желудочка.

У небольшой части больных шок возникает немедленно после развития острого ИМ. Обычно же признаки кардиогенного шока появляются спустя несколько часов после возникновения ИМ, а

иногда и на 2–3-и сутки. Примерно у половины больных шок развивается в первые 24 ч после появления симптомов острого ИМ.

Диагностика кардиогенного шока, вызванного острым ИМ, основывается на следующих клинических критериях: 1) выраженная артериальная гипотония (т.е. САД ниже 80 мм рт.ст., а у больных с артериальной гипертензией снижение САД больше чем на 30 мм рт. ст.); 2) клинические признаки нарушения периферического кровообращения, такие как бледная, влажная, холодная на ощупь кожа, цианоз; 3) олигурия с выделением менее 20 мл мочи в 1 ч; 4) заторможенность и спутанное сознание (иногда после кратковременного периода беспокойства и возбуждения).

Гемодинамические параметры кардиогенного шока включают: а) выраженную гипотонию (САД ниже 80 мм рт.ст.); б) резкое снижение сердечного выброса (сердечный индекс меньше 2,5, а обычно меньше 2,0 л/мин  $\times$  м<sup>2</sup>); в) повышенное давление наполнения левого желудочка (выше 18 мм рт.ст.).

Неотложные мероприятия при кардиогенном шоке начинаются с купирования болевого приступа наркотическими анальгетиками. Больного укладывают на постель, нижние конечности приподнимают под углом приблизительно 15°, чтобы восстановить циркуляцию крови. Необходимо позаботиться о достаточном поступлении в организм кислорода.

Основу медикаментозной терапии кардиогенного шока составляют симпатомиметические амины (норадреналин, допамин, добутамин).

В случаях резкой гипотонии (САД менее 70 мм рт.ст.) препаратом выбора является н о р а д р е н а л и н , стимулятор альфа-адренорецепторов с выраженным вазоконстрикторным действием. Он обладает также бета-адренергической активностью и поэтому увеличивает сократимость миокарда. Норадреналин эффективно повышает АД, но одновременно увеличивает посленагрузку на левый желудочек и сократительную способность сердечной мышцы, а значит, и потребность миокарда в кислороде. Поэтому норадреналин вводят в малых дозах (скорость инфузии 2–16 мкг/мин) до тех пор, пока САД не возрастет до 80–90 мм рт. ст., а затем переходят на в/в введение д о п а м и н а , который оказывает менее выраженное, чем норадреналин, сосудосуживающее действие.

В малых дозах (2–10 мкг/кг  $\times$  мин) допамин оказывает в основном положительное ино- и хронотропное действие, стимулируя бета-адренорецепторы сердца. При назначении более высоких доз наблюдается вазоконстрикторное действие препарата, связанное со стимуляцией альфа-адренорецепторов сосудов. Кроме того, в низких дозах (до 2 мкг/кг  $\times$  мин) допамин вызывает сильное

расширение почечных и мезентериальных артерий благодаря своей прямой допаминергической активности.

Если САД находится в пределах 75–90 мм рт.ст., то введение допамина начинают с 2–5 мкг/кг × мин, увеличивая каждые 2–5 мин скорость инфузии на 5–10 мкг/кг × мин до достижения максимальной скорости 20–30 мкг/кг × мин. Считается, что когда скорость инфузии допамина, необходимая для поддержания САД на уровне 90 мм рт.ст., превышает 20–30 мкг/кг × мин, действие препарата определяется преимущественно его эффектами на альфа-адренорецепторы периферических артерий. В таких случаях переходят на инфузию д о б у т а м и н а .

Добутамин, являясь стимулятором бета-адренергических рецепторов, вызывает значительный положительный инотропный, минимальный положительный хронотропный и периферический сосудорасширяющий эффекты. Вводится он в/в капельно со скоростью от 2,5 до 10 мкг/кг × мин. Препарат не следует применять в случаях выраженной гипотонии, когда желательно добиться вазоконстрикции. В то же время добутамин может быть полезен у больных с умеренной гипотонией (САД в пределах 75–90 мм рт.ст.). Добутамин может применяться в комбинации с допamiном.

Норадреналин, допамин и добутамин не назначают на фоне низкого давления наполнения левого желудочка (меньше 10 мм рт.ст.). В этих случаях вначале необходимо увеличить объем циркулирующей плазмы путем введения плазмозаместителей (реополиглюкина, реомакродекса), а при их отсутствии — нативной плазмы, альбумина или изотонических растворов глюкозы или хлорида натрия. Плазмозаместители вводят в/в дробными дозами по 100–150 мл со скоростью 20 мл/мин под контролем давления наполнения левого желудочка. Инфузию норадреналина (допамина, добутамина) начинают при давлении заклинивания легочных капилляров 14–18 мм рт.ст., что весьма приблизительно соответствует центральному венозному давлению, равному 10–15 мм вод.ст.

При медикаментозной терапии с использованием симпатомиметических аминов и плазмозаместителей летальность среди больных с кардиогенным шоком остается в пределах 80–100%. Применение сердечных гликозидов, глюкагона и (или) больших доз кортикостероидов, по-видимому, не улучшает прогноза жизни у больных с кардиогенным шоком.

Определенные успехи в лечении шока связаны с использованием аппаратов вспомогательного кровообращения. В частности, применение внутриаортальной баллонной контрпульсации в комплексе с медикаментозной терапией позволило снизить смерт-

ность при кардиогенном шоке до 75–80%. Критериями для подключения аппаратуры для вспомогательного кровообращения считают: а) сердечный индекс меньше  $1,8 \text{ л/мин} \times \text{м}^2$ ; б) оптимальная преднагрузка на левый желудочек (давление заклиниваний легочных капилляров выше 20 мм рт.ст.; в) неэффективность медикаментозной терапии.

### 3.2.3. Острая митральная регургитация

Острая митральная регургитация, вызванная ишемией или некрозом сосочковой мышцы, довольно часто встречается при ИМ. Однако полный или частичный разрыв сосочковой мышцы является редким, но часто фатальным осложнением острого ИМ, возникающим обычно спустя 2–10 дней после его развития. Чаще встречается разрыв задней сосочковой мышцы как осложнение ИМ нижней стенки левого желудочка; разрыв передней сосочковой мышцы связан с ИМ переднебоковой локализации.

Разрыв сосочковой мышцы проявляется тяжелой сердечной недостаточностью, не поддающейся медикаментозной терапии и приводящей к смерти 90% больных в течение 2 недель. Эффективность хирургических вмешательств по замене митрального клапана, выполненных в первую неделю после обширного ИМ, оказалась невысокой. По возможности нужно стремиться стабилизировать состояние больного с помощью терапевтических средств и аппаратуры для вспомогательного кровообращения по крайней мере в течение нескольких недель, а лучше месяцев, прежде чем прибегать к операции на открытом сердце с протезированием митрального клапана.

Медикаментозная терапия при острой митральной регургитации в остром периоде ИМ должна быть направлена на: 1) поддержание сердечного выброса с помощью допамина или добутамина и 2) уменьшение степени регургитации путем уменьшения с помощью артериальных вазодилататоров (нитропрусида натрия, фентоламина, гидралазина и др.) градиента давления между левым желудочком и левым предсердием (если только у больного нет артериальной гипотонии).

### 3.2.4. Другие разрывы сердца

Разрыв свободной стенки левого желудочка (внешний разрыв) встречается у 5–10% больных с обширными трансмуральными ИМ. В большинстве случаев разрыв происходит в промежутке между 2-м и 10-м диском после развития ИМ. Обычно он возникает у больных старше 60 лет, без предшествующего ИМ в анамнезе, страдающих артериальной гипер-

тонией, которая сохраняется после развития ИМ, чаще у женщин, чем у мужчин.

Разрыв стенки сердца сопровождается гемоперикардом, тампонадой сердца, острой сердечной недостаточностью и практически 100%-ой смертностью. Выживание больного с разрывом сердца возможно в случае немедленного оперативного вмешательства, а также у больных с неполным разрывом, когда организующийся тромб и перикард закрывают место разрыва и таким образом предотвращают развитие гемоперикарда.

Разрыв (перфорация) межжелудочковой перегородки наблюдается реже, чем внешний разрыв сердца (в 2-4% случаев). Обычно его развитие происходит в первую неделю острого ИМ и сопровождается появлением сильной одышки, вызванной острой левожелудочковой недостаточности с застойными явлениями или отеком легких. Позже может развиваться правожелудочковая недостаточность, степень развития которой зависит от размера перфорации и состояния миокарда правого желудочка.

Смерть часто наступает в течении недели. Однако если с помощью медикаментозной терапии состояние больного удастся поддерживать на сравнительно стабильном уровне на протяжении 2 месяцев, то постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки можно устранить во время операции на открытом сердце.

### 3.2.5. Аневризма сердца

Аневризма левого желудочка обнаруживается у 15-20% больных, переживших острый период трансмурального ИМ. Она представляет собой ограниченное выпухание стенки сердца, обычно левого желудочка в области верхушки и передней стенки; аневризма нижнезадней области левого желудочка встречается в 4 раза реже. Различают острую, подострую и хроническую аневризму сердца. Острая аневризма формируется в первые недели ИМ, когда некротизированный участок миокарда растягивается и выпячивается под влиянием внутрижелудочкового давления. В дальнейшем некротизированный участок миокарда рубцуется и аневризма переходит в хроническую. Реже аневризма образуется в подостром периоде за счет растяжения несокращенного рубцового поля.

Возникновению аневризмы сердца после ИМ способствуют такие факторы, как обширность ИМ, трансмуральный его характер, наличие у больного артериальной гипертензии и несоблюдение режима покоя в ранние сроки заболевания.

Важность прижизненной диагностики аневризмы сердца определяется тем, что во-первых, при острой аневризме чаще

происходит разрыв сердца; во-вторых, она способствует образованию пристеночных тромбов и связанному с ними развитию системных тромбоэмболических осложнений; в-третьих, она может быть причиной рефрактерной к медикаментозной терапии сердечной недостаточности или рецидивирующих желудочковых тахикардий.

Хирургическое иссечение аневризмы сердца проводится не ранее чем через 3 месяца после возникновения ИМ.

### 3.2.6. Прочие осложнения

**Перикардит** (эпистенокардитический). Приблизительно у 10-20% больных в остром периоде можно обнаружить признаки воспаления перикарда. Перикардит, определяемый по шуму трения перикарда, развивается обычно после трансмурального ИМ — в 25% случаев по сравнению с 9% при нетрансмуральном ИМ [G.Толст и соавт., 1989].

Обычно эпистенокардитический перикардит протекает благоприятно и не требует лечения. При выраженном болевом синдроме проводят симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными средствами в обычных дозах внутрь (1,5 г/с аспирин, 75-100 мг/с индометацин, 75-100 мг/с вольтарен, 0,6-1,2 г/с бруфен), а при сильных болях — в/м. При недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных средств назначают преднизолон в начальной дозе 20-40 мг/с с быстрым ее уменьшением; курс лечения обычно не более 1 недели.

**Тромбоэмболические осложнения** клинически диагностируются приблизительно у 10% больных, однако при аутопсии тромбоэмболии обнаруживаются в 45% случаев. Это указывает на то, что тромбоэмболии при ИМ часто протекают бессимптомно. Тромбоэмболии являются причиной смерти по меньшей мере 25% госпитализированных больных острым ИМ.

Терапия тромбоэмболических осложнений при ИМ обычно ограничивается назначением антикоагулянтов. При отсутствии противопоказаний в течение 5-7 дней проводится лечение гепарином (10 000 ЕД в/в струйно, затем по 1 000 ЕД/ч или по 5 000-7 500 ЕД каждые 4 часа под контролем частичного активированного времени) с последующим переходом на прямые антикоагулянты.

Массивная легочная эмболия служит показанием для тромболитической терапии.

**Ранняя постинфарктная стенокардия** (т.е. стенокардия, появившаяся в сроки от 48 ч до 3-4 недель после развития ИМ)

относится к категории нестабильной стенокардии и является неблагоприятным прогностическим признаком. Постинфарктная стенокардия чаще возникает после острого не-Q-ИМ — в среднем в 39% случаев против 17% при Q-ИМ (R.Gibson, 1989).

Для лечения постинфарктной стенокардии используются нитраты (в том числе нитроглицерин в/в), бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), аспирин и (или) антикоагулянты.

Постинфарктный синдром (синдром Дресслера) обычно развивается на 2–6-й неделе острого ИМ, но может возникнуть и через несколько дней.

Лечение синдрома Дресслера состоит в назначении 40–60 мг преднизолона в сутки в течение 7–10 дней. Затем препарат можно сразу отменить. В случае рецидива синдрома вновь назначаются преднизолон, но в меньшей дозе — 15–20 мг/с в течение нескольких недель или месяцев с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата.

# ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Под вторичной профилактикой понимают комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рецидивов заболевания и его осложнений. У больных, перенесших острый ИМ, вторичная профилактика имеет своей целью предотвращение летального исхода (включая внезапную смерть) и развитие повторного ИМ и (или) застойной сердечной недостаточности.

Как показывают клинические наблюдения, отдаленный прогноз после перенесенного острого ИМ в значительной мере определяется такими факторами, как: 1) проходимость инфаркт-обусловившей коронарной артерии; 2) тяжесть и распространенность стенозирующего атеросклероза коронарных артерий; 3) состояние функции левого желудочка; 4) наличие или степень выраженности остаточной ишемии миокарда; и 5) наличие серьезных желудочковых аритмий.

Для оценки проходимости инфаркт-обусловившей артерии, тяжести и распространенности коронарного атеросклероза требуется проведение инвазивного исследования — селективной КАГ, что в нашей стране возможно лишь у небольшой части больных. Да и возможности для восстановления проходимости инфаркт-обусловившей коронарной артерии после острого ИМ весьма ограничены. По данным TIMI Study Group [1989], только у 1/2 больных, получавших тромболитическую терапию в остром периоде ИМ, технически осуществима баллонная коронарная ангиопластика. Добиться обратного развития коронарного атеросклероза у подавляющего большинства больных ИБС также, по видимому, невозможно. До сих пор лишь у некоторых больных с гиперхолестеринемией удавалось вызывать регрессию коронарного атеросклероза с помощью длительного назначения гиполипидемических препаратов. Поэтому в клинической практике при оценке риска и выборе способа вторичной профилактики после ИМ необходимо прежде всего исходить из результатов клинико-инструментального обследования с использованием неинвазивных методов исследования (эхокардиография, радионуклидная вентрикулография, проба с дозированной физической нагрузкой, холтеровское мониторирование ЭКГ, сцинтиграфия миокарда с таллием-201 и

т.д.). В многочисленных исследованиях показано, что на основании результатов такого обследования, выполненного перед выпиской из стационара, среди больных, перенесших острый ИМ, можно выделить группу больных с высоким риском и, следовательно, плохим прогнозом. Это больные с выраженной дисфункцией левого желудочка (признаки застойной сердечной недостаточности и (или) ФВ левого желудочка меньше 30–40%), с ранней постинфарктной стенокардией или резко положительными результатами пробы с дозированной физической нагрузкой (низкая толерантность к физической нагрузке, выраженная депрессия сегмента ST во время нагрузки), с серьезными желудочковыми аритмиями (ЖЭ III–V градаций по Лауну) и т.д. Именно больные с высоким риском в первую очередь должны быть объектом вторичной медикаментозной профилактики после ИМ.

## 4.1. Медикаментозная профилактика

Для вторичной профилактики после ИМ используют следующие основные группы лекарственных средств: 1) антикоагулянты непрямого действия; 2) антитромбоцитарные препараты (антиагреганты); 3) бета-адреноблокаторы; и 4) антагонисты кальция.

**Антикоагулянты непрямого действия** применяются после ИМ с целью профилактики коронарного ретромбоза, а также тромбоэмболических осложнений.

По сводным данным 16 выборочных клинических исследований, длительная терапия непрямыми антикоагулянтами вызывает достоверное снижение частоты повторного ИМ. Частота повторного ИМ среди больных, получавших антикоагулянты, составила 12,9% по сравнению с 22,9% в контрольной группе. Смертность от сердечных причин была соответственно 13,1% и 19,3%; различие показателей не было статистически значимым. Таким образом, длительная антикоагулянтная терапия снижает смертность в среднем на 32% и частоту повторного ИМ — в среднем на 44%.

Несмотря на продемонстрированную эффективность длительной терапии непрямыми антикоагулянтами, целесообразность ее до сих пор представляется спорной, что объясняется следующими обстоятельствами. Во-первых, довольно трудно сохранять оптимальные дозы препаратов при длительном амбулаторном лечении. Во-вторых, даже при хорошо налаженном контроле за терапией непрямыми антикоагулянтами частота тяжелых кровотечений колеблется от 3 до 8% в год, а частота фатальных кровотечений составляет около 1%. В-третьих, другие лекарственные препараты оказались не менее эффективными, чем непрямые антикоагулянты, но гораздо более безопасными (например, аспирин, пропранолол).

**Антиагреганты** (аспирин, дипиридамо́л, сульфинпиразон) довольно широко применяются для вторичной профилактики после ИМ. Эффективность антиагрегантов оценивалась по меньшей мере в 10 крупных контролируемых исследованиях у больных, перенесших ИМ.

В 8 исследованиях назначался аспирин в дозе от 300 до 1500 мг/с, причем в 2 исследованиях в комбинации с диниридамо́лом (персантином, кураптилом). В большинстве исследований обнаружено недостоверное снижение смертности и (или) частоты нефатального повторного ИМ среди больных, получавших аспирин. Эффективность препарата не зависела от его дозы или комбинации с диниридамо́лом. По сводным данным 8 выборочных контролируемых исследований, длительное применение аспирина снижает смертность в среднем на 15%, частоту нефатального повторного ИМ — на 31% и частоту нефатального инсульта — на 42%. Как показано в двух сравнительных исследованиях, по своей эффективности аспирин не уступает или превосходит антикоагулянты непрямого действия. Следует отметить, что профилактическое действие аспирина, по-видимому, зависит от типа ИМ. С.Klimt и соавт. [1986] показали, что при назначении аспирина в течение 1 года частота коронарных событий (смертность + повторный ИМ) уменьшилась на 48% в подгруппе больных с не-Q-ИМ, но лишь на 7% в подгруппе больных с Q-ИМ.

Профилактическая эффективность сульфинпиразона (антурана) после ИМ изучалась в двух крупных контролируемых исследованиях, результаты которых разноречивы. В одном из этих исследований обнаружено уменьшение общей, сердечной и внезапной смертности при длительном назначении 800 мг/с сульфинпиразона, тогда как в другом отмечено значительное снижение частоты нефатального повторного ИМ при отсутствии изменений смертности.

**Бета-адреноблокаторы**, как показано в нескольких контролируемых исследованиях, значительно улучшают отдаленный прогноз у больных, перенесших ИМ. По сводным данным 25 выборочных контролируемых исследований, длительное применение бета-блокаторов после ИМ снижает общую смертность в среднем на 22%, частоту внезапной смерти — на 32% и частоту нефатального повторного ИМ — на 27%. Наиболее эффективны бета-блокаторы без ВСА, а именно: пропраноло́л, тимоло́л, метопроло́л и др.

Бета-блокаторы могут назначаться больным с умеренной или компенсированной сердечной недостаточностью. По данным K.Chadda и соавт. (1986), у больных с сердечной недостаточностью пропраноло́л снижает общую смертность в той же степени (на 27%), что и у больных без сердечной недостаточности (на 25%), однако частота внезапной смертности снижается на 47% у первых,

но лишь на 13% у вторых. У больных со сложными ЖЭ пропранолол снижает общую смертность в той же мере, что и у больных без ЖЭ (на 31% и 25% соответственно), зато внезапная смертность уменьшается на 28% у первых и на 16% у вторых. Учитывая, что сердечная недостаточность и сложные ЖЭ характеризуют подгруппы больных, перенесших ИМ, с высоким риском смерти вообще и внезапной смерти в частности, приведенные данные указывают на то, что абсолютная польза от длительного назначения бета-блокаторов наибольшая в подгруппах больных с высоким риском. Нет доказательств, что бета-блокаторы улучшают прогноз жизни или снижают частоту повторного ИМ у больных с не-Q-ИМ [M.Gheorghide и соавт., 1988].

**Антагонисты кальция.** В нескольких контролируемых исследованиях наблюдалась более высокая смертность среди больных, перенесших ИМ, при лечении нифедипином по сравнению с контрольными группами. В то же время отмечено некоторое снижение смертности и (или) частоты нефатального повторного ИМ, при назначении верапамила и дилтиазема. Так результаты выполненного в Дании контролируемого исследования [1984] свидетельствуют о недостоверном снижении смертности (на 7%) и частоты повторного ИМ (на 16%) при назначении верапамила в дозе 360 мг/с в течение 6 месяцев. При более длительном назначении препарата обнаружено статистически достоверное снижение как смертности, так и частоты повторного ИМ в подгруппе больных, у которых не было клинических проявлений сердечной недостаточности в остром периоде ИМ. Установлено, что эффективность длительной терапии верапамилом в определенной мере зависит от локализации и глубины перенесенного ИМ. Верапамил, например, не влияет на смертность у больных с переднебоковым Q-ИМ, однако существенно уменьшает ее при нижнезаднем Q-ИМ (на 35%) и при не-Q-ИМ (на 20%).

Дилтиазем в дозе 240 мг/с не оказывает существенного влияния на общую смертность и частоту нефатального повторного ИМ, что можно объяснить неоднородностью состава больных, включавшихся в исследование. Дифференциальный анализ результатов исследований, однако, показал, что дилтиазем увеличивает смертность в подгруппе больных, у которых в остром периоде ИМ имелись рентгенологические признаки застоя в легких, однако снижает ее у больных без признаков застоя в легких. Сравнительно более эффективен препарат в плане снижения общей смертности у больных с нижнезадним ИМ (по сравнению с ИМ переднебоковой локализации) и у больных с ФВ левого желудочка 40% или больше (по сравнению с более низкой ФВ). Наиболее благоприятный эффект длительное применение дилтиазема оказывает у больных, перенесших не-Q-ИМ: в расчете на 1 год наблюдения частота случаев смерти от сердеч-

ных причин и нефатального повторного ИМ в подгруппе больных, перенесших не-Q-ИМ и получавших препарат, была на 40% меньше, чем в контрольной подгруппе [W. Boden и соавт., 1988]. При ретроспективном анализе было обнаружено, что дилтиазем эффективно предотвращает развитие повторного ИМ только при назначении в первые 6 месяцев после не-Q-ИМ, но не оказывает никакого влияния на частоту поздних повторных ИМ.

Таким образом, верапамил и дилтиазем, по-видимому, не влияют на отдаленный прогноз после переднебокового Q-ИМ и ухудшают его у больных с явной или скрытой сердечной недостаточностью. С другой стороны, эти антагонисты кальция улучшают прогноз у больных, перенесших нижнезадний Q-ИМ и в особенности не-Q-ИМ.

Данные литературы о профилактическом эффекте антикоагулянтов непрямого действия, аспирина, бета-адреноблокаторов и антагонистов у больных, перенесших ИМ, приведены в табл. 9.

Таблица 9.

*Эффективность различных видов медикаментозной профилактики после острого инфаркта миокарда*

Вид терапии	Влияние на смертность	Влияние на частоту нефатального повторного инфаркта миокарда
Непрямые антикоагулянты	-32%	-44%
Аспирин	-15%	-31%
Бета-адреноблокаторы	-22%	-27%
Антагонисты кальция	+2%	-33%
— Верапамил	-7%	-16%
— Нифедипин	+3%	—
— Дилтиазем	0%	—

Обозначения: (+) = увеличение, (-) = уменьшение

Итак, в настоящее время из эффективных лекарственных препаратов пригодными для длительного применения в амбулаторных условиях у больных, перенесших острый ИМ, являются следующие: аспирин, пропранолол и другие бета-блокаторы без ВСА (метопролол, атенолол, тимолол), верапамил и дилтиазем. Профилактическая эффективность этих препаратов, как было ска-

зано, в значительной мере зависит от ЭКГ-типа и локализации ИМ, наличия или отсутствия сердечной недостаточности или желудочковых аритмий. Данные выборочных контролируемых исследований могут помочь при выборе лекарственного средства для вторичной профилактики ИМ у отдельных больных.

Пропранолол (в дозе до 180–240 мг/с) считается препаратом выбора для вторичной профилактики после Q-ИМ, особенно переднебоковой локализации. Длительное назначение пропранолола (или другого бета-блокатора без ВСА) особенно показано больным с высоким риском, т.е. в тех случаях, когда после острого периода ИМ сохраняются признаки ишемии миокарда (приступы стенокардии, бессимптомная ишемия миокарда), умеренная дисфункция левого желудочка и (или) желудочковые аритмии. Спорным остается вопрос о целесообразности длительного применения бета-адреноблокаторов у больных с низким риском (и, следовательно, с хорошим отдаленным прогнозом). Некоторые исследователи не рекомендуют назначать бетаблокаторы таким больным, в то время как другие считают возможным длительное применение бета-блокаторов, если терапия не вызывает каких-либо побочных явлений.

При наличии внесердечных противопоказаний к назначению бета-блокаторов у больных, перенесших Q-ИМ, особенно нижнезадней локализации, целесообразным, по-видимому, является применение верапамила. У больных с застойной сердечной недостаточностью после Q-ИМ показано длительное назначение каптоприла (капотена) или других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые, по данным выборочных контролируемых исследований, могут значительно улучшить прогноз жизни. У больных с серьезными желудочковыми аритмиями, рефрактерными к терапии бета-блокаторами, можно улучшить прогноз жизни с помощью амиодарона (кордарона), что установлено в нескольких контролируемых исследованиях (см. ниже).

Хотя, как уже упоминалось, нет убедительных доказательств профилактической эффективности аспирина у больных, перенесших Q-ИМ, тем не менее многие кардиологи рекомендуют длительное его назначение в небольших дозах (от 160 до 325 мг/с).

Верапамил и дилтиазем являются препаратами выбора для вторичной профилактики у больных, перенесших нижнезадний Q-ИМ или в особенности не-Q-ИМ. И верапамил, и дилтиазем рекомендуют применять в комбинации с небольшими дозами аспирина, учитывая следующие данные. Во-первых, профилактическая эффективность аспирина после не-Q-ИМ подтверждается результатами выборочных контролируемых исследований. Во-вторых, доказан синергизм аспирина и антагонистов

кальция (дилтиазема в частности) в отношении торможения агрегации тромбоцитов.

Таким образом, данные выборочных контролируемых исследований свидетельствуют о важности дифференцированного подхода к выбору лекарственных средств для вторичной профилактики после острого ИМ в зависимости от глубины и локализации перенесенного ИМ, от наличия или отсутствия сердечной недостаточности и (или) желудочковых аритмий.

## **4.2. Воздействие на факторы риска ишемической болезни сердца**

Все основные факторы риска ИБС (гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, курение сигарет и др.), по-видимому, сохраняют свое значение для прогрессирования заболевания у больных, перенесших ИМ. Поэтому воздействие на факторы риска ИБС — обязательная часть лечебно-профилактических мероприятий по вторичной профилактике после острого ИМ.

### **4.2.1. Гиперхолестеринемия**

Гиперхолестеринемия — один из основных факторов риска развития повторного ИМ и смерти больных, перенесших острый ИМ. В зависимости от плазменных уровней общего холестерина (ХС) выделяют три степени гиперхолестеринемии: умеренная (уровни ХС от 5,2 до 6,5 ммоль/л), средняя (от 6,5 до 7,8 ммоль/л) и тяжелая (более 7,8 ммоль/л).

У больных с гиперхолестеринемией необходимо стремиться снизить плазменные концентрации общего ХС до оптимального уровня, равного 5,2 ммоль/л или меньше. Лечение гиперхолестеринемии начинают с изменений пищевого рациона. Общая калорийность пищи должна быть достаточной для достижения и поддержания веса тела, близкого к “идеальному”; потребление жира уменьшают до 30% общей калорийности пищи при соотношении между насыщенными, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами — 1:1:1 и содержания ХС в пище менее 300 мг/с.

При отсутствии достаточного эффекта от диетотерапии назначают гипохолестеринемические препараты.

В контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность таких гипохолестеринемических средств, как никотиновая кислота (ниацин), холестирамин, колестипол, ловастатин (мевалолин, мевакор), гемфиброзил (гевилон), пробукол и др. Обнаружено значительное замедление (а в отдельных случаях и обратное развитие) коронарного атеросклероза при лечении никотиновой кислотой и ловастатином, однако только при

длительном назначении никотиновой кислоты наблюдалось достоверное снижение смертности среди мужчин, перенесших ИМ.

#### 4.2.2. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (ДАД 95 мм рт.ст. или выше) ухудшает течение и прогноз заболевания у больных, перенесших ИМ. При наличии гипертензии риск смерти и вероятность развития повторного ИМ и (или) застойной сердечной недостаточности в несколько раз выше, чем при ее отсутствии.

Принципы гипотензивной терапии у больных, перенесших ИМ, несколько отличаются от таковых у больных без ИБС.

Во-первых, если целью гипотензивной терапии обычно считают нормализацию АД, то у больных с различными формами ИБС, как показывают клинические наблюдения, снижение ДАД ниже 85 мм рт.ст. нежелательно, так как при этом может нарушаться перфузия миокарда.

Во-вторых, при выборе гипотензивных средств для длительной терапии у больных, перенесших ИМ, рекомендуют отдавать предпочтение тем лекарственным препаратам, которые, наряду с антигипертензивным эффектом, оказывают благоприятное действие на сердечную деятельность и коронарное кровообращение (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция и др.). Кроме того, необходимо также учитывать эффекты гипотензивных препаратов на прогрессирование гипертрофии миокарда левого желудочка и липидный состав крови (табл. 10).

Таблица 10.

*Влияние гипотензивных средств на обратное развитие гипертрофии левого желудочка и липидный состав крови*

Препараты	Обратное развитие гипертрофии и левого желудочка	Влияние на липидный состав крови		
		Триглицериды	Холестерин	Холестерин липопротеинов высокой плотности
Мочегонные средства:				
Гидрохлоротиазид (гипотиазид)	0	↑	↑ или 0	0 или ↓
Клопамид (бринальдикс)	0	0	0	0
Индапамид (арифон)	0	0	0	0 или ↑

Спиронолактон (верошпирон)	нет данных	0	0	0
Симпатолитические средства:				
Резерпин (серпазил)	+	0 или ↓	0	0 или ↓
Метилдопа (допегит)	+	0	0	0 или ↓
Клонидин (гемитон)	+	нет данных	0 или ↓	нет данных
Гуанфацин (эстулнк)	+	0		0
Бета-адреноблокаторы:				
— Неселективные (пропранолол, тимолол, надолол)	+	↑	0	↓
— Кардиоселективные (метопролол, атенолол и др.)	+	↑ или 0	0	↓ или 0
— С внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол и др.)	+	0 или ↑	0	0 или ↑
Альфа-адреноблокаторы:				
Празозин (пратсиол)	+	↓ или 0	↓ или 0	↑ или 0
Прямые вазодилататоры:				
Гидралазин (апрессин), миноксидил (лонитен)	0	0	0	0
Антагонисты кальция:				
Верапамил (финоптин), нифедипин (коринфар), дилтиазем (кардил)	+	0	0	0
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента:				
Каптоприл (капотен), эналаприл, лизиноприл	+	0	0	0

Обозначения: (+) = наличие эффекта, (0) = отсутствие эффекта  
(↑) = увеличение концентрации, (↓) = уменьшение концентрации

### 4.2.3. Курение сигарет

Курение сигарет — один из главных факторов риска возникновения и прогрессирования коронарного атеросклероза, а следовательно, и ИБС. Кроме того, курение (главным образом за счет никотина) вызывает синусовую тахикардию, повышает АД и таким образом увеличивает потребность миокарда в кислороде. Доказана способность табачного дыма вызывать коронарospазм и ишемию миокарда. В эксперименте показана также способность никотина увеличивать агрегацию тромбоцитов и снижать порог для возникновения ФЖ. У злостных курильщиков повышены плазменные уровни общего ХС и понижены уровни антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности. Сообщается, что курение может ограничивать возможности медикаментозной терапии, поскольку компоненты табачного дыма являются индукторами некоторых печеночных ферментов, которые катализируют расщепление многих лекарственных препаратов, например, бета-блокаторов, антагонистов кальция и некоторых гипотензивных препаратов.

Установлено, что отказ от курения оказывает благоприятное влияние на течение и прогноз заболевания у больных, перенесших ИМ. Так, во Фремингемском исследовании показано, что за 6 лет наблюдения общая смертность среди больных, перенесших ИМ и полностью прекративших курение, более чем на 60% ниже, чем у больных, продолжавших курить.

### 4.3. Профилактика внезапной смерти

---

У больных, перенесших острый ИМ, сохраняется высокий риск развития внезапной сердечной смерти. Учитывая ведущую роль желудочковых аритмий в патогенезе внезапной смерти, неоднократно предпринимались попытки снизить ее риск с помощью антиаритмических препаратов.

В большинстве исследований, касавшихся изучения эффективности антиаритмических препаратов I класса (таких, как дифенин, мексилетин, токаннид, флекаинид, энкаинид и др.) у больных, перенесших ИМ, смертность среди больных основной группы не отличалась от таковой в контрольной группе или же была более высокой.

Нет доказательств благоприятного влияния амиодарона на прогноз после острого ИМ у больных с опасными для жизни желудочковыми аритмиями. В то же время результаты недавно проведенного контролируемого исследования свидетельствуют о возможной эффективности длительного применения амиодарона у больных с бессимптомными ЖЭ высоких градаций (по Лауну). F.Burkart и соавт [1989] изучили прогноз у 312 больных, пере-

несших ИМ, которые были разделены на три сопоставимые группы: 1-я — получала антиаритмические препараты 1 класса, 2-я — а-миодарон (200–400 мг/с) и 3-я — не получала антиаритмической терапии. В течение 1 года наблюдения умерли 12 из 114 больных 1-й группы, 5 из 98 больных 2-й группы и 15 из 114 больных контрольной группы. Смертность среди больных, леченных амиодароном, была достоверно (на 61%) ниже, а число случаев внезапной смерти — на 76% меньше, чем в контрольной группе. Анализ эффективности амиодарона в зависимости от состояния функции левого желудочка показал, что препарат эффективен только у больных с ФВ левого желудочка 40% или больше (достоверное снижение смертности на 86%).

В другом исследовании отмечено уменьшение общей смертности на 52% и случаев аритмической смерти или ЖТ с успешной реанимацией на 57% при терапии амиодароном (в среднем по 179 мг/с) в течение 1 года после ИМ в подгруппе больных с частой ЖЭ или пароксизмами ЖТ при суточном мониторинге ЭКГ (J.Cairnes и соавт., 1990).

Таким образом, если не считать бета-блокаторов, амиодарон (кордарон) — единственный из антиаритмических препаратов, способный улучшать прогноз жизни больных, перенесших ИМ, снижая повышенный риск внезапной сердечной смерти. У больных с высоким риском внезапной смерти амиодарон, по-видимому, столь же эффективен, как и, например, пропранолол, однако он значительно чаще, чем бета-блокаторы, вызывает серьезные побочные эффекты при длительном назначении. Поэтому применение амиодарона после ИМ рекомендуют ограничить подгруппой больных с желудочковыми аритмиями, у которых бета-адреноблокаторы либо противопоказаны, либо недостаточно эффективны. В первую очередь это — больные с сердечной недостаточностью, а также больные, которые были успешно реанимированы после ФЖ/ЖТ, развившейся во время лечения бета-блокаторами.

#### 4.4. Профилактика сердечной недостаточности

В первые несколько дней или недель после трансмурального ИМ в зависимости от его размеров в миокарде левого желудочка происходит структурная перестройка (или “ремоделирование” — remodeling), которая выражается в увеличении массы миокарда левого желудочка и (или) его объемов, а также повышении конечного диастолического давления в левом желудочке. Ремоделирование является одним из важнейших компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих поддержание достаточного сердечного выброса в условиях снижения сократительной функции левого желудочка. Однако по мере прог-

рессирования гипертрофии и дилатации левого желудочка после ИМ деятельность его нарушается, что в конечном счете ведет к развитию застойной сердечной недостаточности.

Вопрос о возможности предотвратить или замедлить прогрессирование постинфарктной дилатации левого желудочка в настоящее время изучается. Предполагают, что ограничение физических нагрузок и раннее назначение сердечных гликозидов может играть определенную роль в замедлении дилатации левого желудочка у больных с его дисфункцией, вызванной трансмуральным ИМ. Но данных, подтверждающих это предположение, нет.

В опытах на крысах обнаружено, что длительное назначение ингибитора АПФ каптоприла замедляет развитие гипертрофии левого желудочка и дилатацию его полости после ИМ. На той экспериментальной модели показано достоверное улучшение выживаемости при лечении каптоприлом; благоприятный эффект препарата был наибольшим у животных с ИМ умеренных размеров (некроз 20–40% массы миокарда левого желудочка).

Эти экспериментальные данные были подтверждены в двух проспективных клинических исследованиях, включавших больных с низкой фракцией выброса (меньше 40–45%), но без клинических признаков сердечной недостаточности [M.Pfeffer и соавт., 1988; N.Sharpe и соавт., 1991]. В этих исследованиях показано, что терапия каптоприлом (в дозе от 75 до 100 мг/с), начатая в первую неделю после возникновения Q-ИМ, замедляет, а в некоторых случаях предотвращает дальнейшее прогрессирование постинфарктной дилатации левого желудочка. Конечный систолический объем левого желудочка, который является наиболее важным показателем выживаемости после ИМ, значительно уменьшается у больных, леченных каптоприлом, и увеличивается у больных, получавших плацебо; ФВ увеличивается при лечении каптоприлом и не изменяется при назначении плацебо. Таким образом, длительная терапия каптоприлом ослабляет постинфарктную дисфункцию левого желудочка и, возможно, предотвращает развитие застойной сердечной недостаточности и улучшает прогноз жизни у больных, перенесших трансмуральный ИМ.

Изучение эффективности профилактического применения каптоприла у больных с бессимптомной постинфарктной дисфункцией левого желудочка продолжается. Тем не менее на основании уже имеющихся данных некоторые кардиологи (N.Sharpe, 1991; L.Moys и соавт., 1991) рекомендуют назначать каптоприл в первые дни после начала Q-ИМ у больных с низкой ФВ левого желудочка. Начальная доза препарата — 6,25–12,5 мг, при хорошей переносимости дозу в течение 2–3 дней увеличивают до 50 мг 2–3 раза в день; длительность терапии не менее 3 месяцев.

Таким образом, в настоящее время есть основания ожидать, что каптоприл (и другие ингибиторы АПФ) окажется эффективным средством профилактики застойной сердечной недостаточности у больных, перенесших обширный трансмуральный ИМ.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> . . . . .	3
Список сокращений . . . . .	5
<b>Глава 1. ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ПАТОГЕНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА</b> . . . . .	6
1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ . . . . .	6
1.2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ . . . . .	8
<b>Глава 2. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ “НЕОСЛОЖНЕННЫМ” ИНФАРКТОМ МИОКАРДА</b> . . . . .	13
2.1. ОБЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ . . . . .	13
2.2. ПРОФИЛАКТИКА ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ . . . . .	17
Лидокаин (17), бета-адреноблокаторы (21), магний (21)	
2.3. РАННЯЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ И ОГРАНИЧЕНИЕ РАЗМЕРОВ ИНФАРКТА МИОКАРДА . . . . .	23
2.3.1. Тромболитические средства . . . . .	26
Механизмы фибринолиза (27), фибринолизин (28), стрептокиназа (29), стрептодеказа (30), урокиназа (30), проурокиназа (31), анизолированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс (31), тканевой активатор плазминогена (32), эффективность тромболитических средств (33), осложнения тромболитической терапии (37)	
2.3.2. Гепарин . . . . .	38
2.3.3. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) . . . . .	41
2.3.4. Нитраты . . . . .	44
2.3.5. Бета-адреноблокаторы . . . . .	47
2.3.6. Антагонисты кальция . . . . .	50
2.4. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ “НЕОСЛОЖНЕННЫМ” ИНФАРКТОМ МИОКАРДА . . . . .	52

<b>Глава 3. ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА</b> . . . . .	<b>61</b>
<b>3.1. ЛЕЧЕНИЕ АРИТМИЙ И НАРУШЕНИЙ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ</b> . . . . .	<b>61</b>
3.1.1. Общие принципы лечения нарушений ритма сердца . . . . .	62
3.1.2. Особенности лечения некоторых аритмий . . . . .	66
Синусовая брадикардия (66), синусовая тахикардия (67), предсердная экстрасистолия (67), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (67), трепетание предсердий (67), мерцание предсердий (68), желудочковая экстрасистолия (69), желудочковая тахикардия (70), ускоренный идиовентрикулярный ритм (70), фибрилляция желудочков (70), брадиаритмии и нарушения внутрисердечной проводимости (73)	
<b>3.2. ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ</b> . . . . .	<b>73</b>
3.2.1. Острая сердечная недостаточность . . . . .	73
3.2.2. Кардиогенный шок . . . . .	77
3.2.3. Острая митральная регургитация . . . . .	79
3.2.4. Другие разрывы сердца . . . . .	80
3.2.5. Аневризма сердца . . . . .	81
3.2.6. Прочие осложнения . . . . .	82
<b>Глава 4. ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА</b> . . . . .	<b>84</b>
<b>4.1. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА</b> . . . . .	<b>85</b>
Антикоагулянты непрямого действия (85), антиагреганты (86), бета-адреноблокаторы (86), антагонисты кальция (87)	
<b>4.2. ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА</b> . . . . .	<b>90</b>
4.2.1. Гиперхолестеринемия . . . . .	90
4.2.2. Артериальная гипертензия . . . . .	91
4.2.3. Курение сигарет . . . . .	92
<b>4.3. ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ</b> . . . . .	<b>93</b>

4.4. ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....	94
--	----

Сдано в набор 15.10.92. Подписано в печать 1.12.92  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Гарнитура “Таймс”. Печать офсетная  
Усл. печ. л. 6,25. Тираж 1 000 экз. Заказ № 1

Издательство ЛИА «ДОК»