



Всероссийское научное общество кардиологов

Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ

Российские рекомендации

**Разработаны комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов**

Москва 2006

Всероссийское научное общество кардиологов

Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Согласно редакции 2003 года.

(Основаны на рекомендациях Европейского кардиологического общества [1, 2] с учетом Рекомендаций американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца) [3]

Москва, 2006

© Всероссийское научное общество кардиологов
Воспроизведение в любом виде и перепечатка данных материалов возможны только с разрешением ВНОК

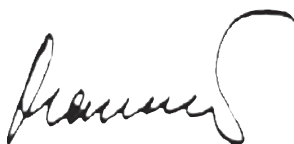
Глубокоуважаемые коллеги!

Вторая версия Российских Рекомендаций по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST на ЭКГ так же, как и первая – результат работы экспертов Всероссийского научного общества кардиологов.

Настоящие рекомендации составлены с учетом новых данных, появившихся с момента опубликования первой версии в 2001 году. Они могут считаться единым стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, основанного на самых современных представлениях о патогенезе, диагностике и лечении этой группы заболеваний и, обязательно, с учетом специфических условий российского здравоохранения.

Предложенные методы лечения, основанные на четкой стратификации факторов риска, подтверждены результатами проведенных в последнее время международных, многоцентровых исследований и доказали свою эффективность у тысяч пролеченных больных.

Всероссийское научное общество кардиологов надеется, что Российские Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST станут руководством к действию для каждого кардиолога.



Президент ВНОК,
академик Р.Г. Оганов

Содержание

1. Введение	6
1.1. Некоторые определения [4]	6
1.1.1. Соотношение понятий НС и ИМБП ST. НС с повышенными уровнями СТр.....	6
2. Диагноз	7
2.1. Клиническая симптоматика	7
2.2. Физикальное обследование	8
2.3. ЭКГ	8
2.4. Биохимические маркеры повреждения миокарда.....	8
2.5. Оценка риска.....	8
2.5.1. ФР.....	8
2.5.1.1. Клинические данные	9
2.5.1.2. ЭКГ	9
2.5.1.3. Маркеры повреждения миокарда – СТр.....	9
2.5.1.4. ЭхоКГ.....	9
2.5.1.5. Нагрузочные тесты перед выпиской	10
2.5.1.6. КАГ.....	10
3. Методы лечения	10
3.1. Антиишемические препараты.....	10
3.1.1. БАБ	10
3.1.2. Нитраты	10
3.1.3. АК	11
3.2. Анти тромботические препараты. Анти тромбины.....	11
3.2.1. Гепарины (НФГ и НМГ).....	11
3.2.1.1. Длительное введение НМГ у больных с признаками повышенного риска осложнений	11
3.2.2. Прямые ингибиторы тромбина.....	12
3.2.3. Лечение геморрагических осложнений, связанных с терапией анти тромбинами.....	12
3.3. Анти тромботические препараты. Анти тромбоцитарные средства	12
3.3.1. Аспирин (ацетил салициловая кислота)	12
3.3.1.1. Доза аспирина	12
3.3.1.2. Резистентность к аспирину	12
3.3.2. Антагонисты рецепторов к АДФ: тиенопиридины	13
3.3.3. Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.....	13
3.3.3.1. Антагонисты ГП IIb/IIIa тромбоцитов и НМГ	14
3.4. Непрямые антикоагулянты при ОКС.....	14
3.5. Фибринолитическое (тромболитическое) лечение	14
3.6. Коронарная реваскуляризация	14
3.6.1. КАГ.....	14
3.6.2. ЧКВ. Стенты.....	15
3.6.2.1. АТТ после ЧКВ	15
3.6.2.2. ЧКВ и НМГ	15
3.6.3. КШ	16
3.6.4. Показания к ЧКВ и хирургическим вмешательствам	16
3.6.5. Сравнение эффективности инвазивного и медикаментозного методов лечения	16
4. Стратегия лечения больных с ОКС	17
4.1. Первичная оценка больного	17
4.2. Больные с признаками острой окклюзии крупной КА	17
4.3. Больные с подозрением на ОКСБП ST.....	17
4.3.1. Применение гепарина.....	17
4.3.1.1. НФГ.....	17
4.3.1.2. НМГ	18

4.3.2. Больные с высоким непосредственным риском смерти или развития ИМ по результатам начального наблюдения (8-12 часов)	19
4.3.3. Больные с низким риском смерти или развития ИМ в ближайшее время	20
4.4. Ведение больных после стабилизации состояния	21
5. Примерная последовательность действий при ведении больных ОКСБП ST	22
5.1. Первый контакт с врачом (участковым, кардиологом поликлиники).....	22
5.2. Врач скорой помощи	22
5.3. Приемный покой больницы.....	23
5.3.1. Больницы без кардиологического БИТ или имеющие возможности для экстренного лечения больных в приемном покое.....	23
5.3.2. Больницы с кардиологическим БИТ.....	23
5.4. БИТ (при его отсутствии отделение, в котором осуществляется лечение).....	23
5.4.1. Учреждения с хирургической службой или возможностью выполнения ЧКВ.....	24
5.5. Кардиологическое отделение после перевода из БИТ	25
Приложение.....	26
Литература	31
Состав Комитета экспертов ВНОК по подготовке рекомендаций	32

Список сокращений и условных обозначений, используемых в рекомендациях

АВ – атриовентрикулярное, -ая	ЛЖ – левый желудочек
АВСК – активированное время свертывания крови	ЛКА – левая КА
АГ – артериальная гипертония	МВ КФК – МВ (Muscle Brain) фракция КФК
АД – артериальное давление	МНО – международное нормализованное отношение
АДФ – аденозиндифосфат	не Q-ИМ – ИМ без зубца Q
АК – антагонисты кальция	НМГ – низкомолекулярный гепарин(ы)
АКК/ААС – Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца	НС – нестабильная стенокардия
АКШ – аорто-коронарное шунтирование.	НФГ – нефракционированный гепарин
АТТ – антитромботическая терапия	п/к – подкожно, -ое
АТФ – аденозинтрифосфат	ОИМ – острый ИМ
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	ОКС – острый коронарный синдром(ы)
БАБ – β -адреноблокаторы	ОКСБП ST – острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ
БАП – баллонная ангиопластика	ОКСП ST – ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ
БИТ – блок интенсивной терапии	ОХС – общий холестерин
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса	САД – систолическое АД
ВГН – верхняя граница нормы для используемого метода	СД – сахарный диабет
в/в – внутривенно, -ое	СН – сердечная недостаточность
ГЛЖ – гипертрофия ЛЖ	СС – стабильная стенокардия
ГМГ-КоА – гидроксид метилглутарил коэнзим А	СТр – сердечные тропонины
ГП IIb/IIIa рецепторы – гликопротеиновые IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов.	ТЛТ – тромботическая терапия
ГП IIb/IIIa тромбоцитов – гликопротеины IIb/ IIIa тромбоцитов	Тр – тропонины
ГТГ – гипертриглицеридемия	ФВ – фракция выброса
ДАД – диастолическое АД	ФК – функциональный класс
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФР – факторы риска
ИМ – инфаркт миокарда	ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ИМБП ST – ИМ без подъемов сегмента ST на ЭКГ	ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ИМП ST – ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (БАП КА и/или установка стенки, атеректомия, другие методы устранения стенозов КА, устройства для проведения которых, как правило, вводятся через периферический сосуд)
КА – коронарная -ые артерия –и	ЧСС – частота сердечных сокращений
КАГ – коронароангиография	ЭКГ – электрокардиограмма
КБС – коронарная болезнь сердца	ЭхоКГ – эхокардиография
КК – креатинкиназа	SaO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом
КФК – креатинфосфокиназа	ТХА ₂ – тромбоксан А ₂
КШ – коронарное шунтирование	

1. Введение

Для КБС как хронического заболевания, характерны периоды стабильного течения и обострений. Период обострения КБС обозначают как ОКС. Этот термин объединяет такие клинические состояния, как ИМ, включая неQ-ИМ, мелкоочаговый, микро- и т.д.) и НС. НС и ИМ являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса – тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия КА, и последующих дистальных тромбоэмболий.

Термин ОКС был введен в клиническую практику, когда выяснилось, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности ТЛТ, должен решаться до окончательного диагноза наличия или отсутствия крупноочагового ИМ.

При первом контакте врача с больным при подозрении на наличие ОКС по клиническим и ЭКГ признакам он может быть отнесен к одной из двух его основных форм.

ОКСП ST. Это больные с наличием боли или других неприятных ощущений (дискомфорта) в грудной клетке и стойкими подъемами сегмента ST или «новой», впервые возникшей, или предположительно впервые возникшей БЛНПГ на ЭКГ. Стойкие подъемы сегмента ST отражают наличие острой полной окклюзии КА. Целью лечения в данной ситуации является быстрое и стойкое восстановление просвета сосуда. Для этого при отсутствии противопоказаний используются тромболитические агенты или прямая ангиопластика – ЧКВ.

ОКСБП ST. Больные с наличием боли в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но БП ST. У этих больных могут определяться стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T; ЭКГ при поступлении может быть и нормальной. Стратегия ведения таких больных заключается в устранении ишемии и симптомов, наблюдении с повторными (серийными) регистрацией ЭКГ и определением маркеров некроза миокарда: СТр и МВ КФК. В лечении таких больных тромболитические агенты не эффективны и не используются. Лечебная тактика зависит от степени риска (тяжести состояния) больного.

1.1. Некоторые определения [4]

ОКС – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ОИМ или НС, включает в себя ОИМ, ИМП ST, ИМБП ST, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ признакам, и НС. Термин появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику до окончательного диагноза перечисленных состояний. Используется для обозначения больных при первом контакте с ними и подразумевает необходимость лечения как больных ИМ или НС.

ИМБП ST – острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда. На начальных ЭКГ отсутствуют подъемы ST. У большинства больных, у которых болезнь начинается как ИМБП ST, зубцы Q не появляются и в конце концов диагностируется неQ-ИМ. ИМБП ST отличается от НС наличием (повышением уровней) маркеров некроза миокарда, которые при НС отсутствуют.

НС – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъемов ST. Отсутствует выброс в кровотоки биомаркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза ИМ.

1.1.1. Соотношение понятий НС и ИМБП ST.

НС с повышенными уровнями СТр

Понятие ИМБП ST появилось в связи с широким внедрением в клиническую практику определения СТр. Больные с ОКСБП ST с повышенным уровнем СТр имеют худший прогноз (более высокий риск) и требуют более активного лечения и наблюдения. Термин ИМБП ST используется для «маркировки» больного на протяжении непродолжительного времени, пока не выяснится окончательно, не развился ли у него крупноочаговый ИМ или процесс ограничился возникновением неQ-ИМ. Выделение ИМБП ST без определения СТр на основании менее чувствительных маркеров некроза, в частности МВ КФК, возможно, но приводит к выявлению только части больных с очагами некроза в миокарде и, следовательно, высоким риском.

Таким образом, для быстрого разграничения внутри ОКСБП ST, ИМБП ST и НС требуется определение уровней СТр.

НС и ИМБП ST – состояния очень близкие, имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов. В России в медицинских учреждениях используются разные, как количественные, так и качественные методы определения СТр. Соответственно в зависимости от чувствительности метода определения маркеров некроза одно и то же состояние может оцениваться по-разному: НС или ИМБП ST. До сих пор официально не сформулировано отношение к диагностике ИМ на основании факта повышения содержания СТр любой степени выраженности. С другой стороны, положительный анализ на Тр (повышенные уровни при количественном определении) существенно влияет на выбор метода и места лечения и должен быть каким-то образом отражен в диагнозе. Поэтому допустимо использование формулировки «НС с повышенным уровнем СТр» (Т или I) как равнозначной термину ИМБП ST. Эта формулировка предусмотрена классификацией НС Hamm CW и Braunwald E – НС класса IIIB, Тр положительная (таблица 1).

2. Диагноз

2.1. Клиническая симптоматика

Больные с подозрением на развитие ОК-СБП ST, лечение которых рассматривается в настоящих рекомендациях, при обращении за

медицинской помощью могут быть отнесены к следующим клиническим группам:

- больные после затяжного >15 мин. приступа ангинозной боли в покое. Такое состояние обычно служит основанием для вызова скорой помощи или экстренного обращения в лечебное учреждение каким-то другим путем. Оно соответствует III классу НС по классификации Hamm CW и Braunwald E (таблица 1). Относящиеся к этой группе больные составляют основной объект настоящих рекомендаций;
- больные с впервые возникшей в предшествовавшие 28-30 дней тяжелой стенокардией;
- больные, у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей СС с появлением характеристик, присущих по крайней мере III ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов (Приложение), и/или приступов боли в покое (прогрессирующая стенокардия, стенокардия кресчендо).

ОКС могут проявляться атипично, особенно у молодых (25-40 лет) и пожилых (>75 лет) больных, больных СД и женщин. Атипичные проявления НС включают в себя боль, возникающую преимущественно в покое, боль в эпигастрии, остро появившиеся расстройства пищеварения, колющую боль в грудной клетке, боль с признаками, присущими поражению плевры, или нарастание одышки. В этих

Таблица 1

Классификация НС Hamm CW, Braunwald E. [5]			
	А – Развивается в присутствии экстракардиальных факторов, которые усиливают ишемию миокарда. Вторичная НС	В – Развивается без экстракардиальных факторов Первичная НС.	С – Возникает в пределах 2-х недель после инфаркта миокарда. Постинфарктная НС
I – Первое появление тяжелой стенокардии, прогрессирующая стенокардия; без стенокардии покоя	IA	IB	IC
II – Стенокардия покоя в предшествующий месяц, но не в ближайшие 48 час; (стенокардия покоя, подострая)	IIA	IIВ	IIС
III – Стенокардия покоя в предшествующие 48 час; (стенокардия покоя, острая)	IIIA	IIIB IIВ – Тропонин - IIВ – Тропонин +	IIIC

Примечание: * Circulation 2000; 102:118.

случаях правильной диагностике способствуют указания на более или менее длительное существование КБС.

2.2. Физикальное обследование

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

2.3. ЭКГ

ЭКГ покоя – основной метод оценки больных с ОКС. Следует обеспечить регистрацию ЭКГ при наличии симптомов и сравнивать с ЭКГ, снятой после их исчезновения. Желательно сравнение зарегистрированной ЭКГ со «старыми», полученными до настоящего обострения, особенно при наличии ГЛЖ или предшествовавшего ИМ. Зубцы Q, указывающие на рубцы после ИМ, высоко специфичны для выраженного коронарного атеросклероза, но не свидетельствуют о нестабильности в настоящий момент.

ЭКГ признаки нестабильной КБС – смещения сегмента ST и изменения зубца T. Особенно велика вероятность наличия НС при сочетании соответствующей клинической картины с депрессиями сегмента ST > 1 мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T > 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R; последний признак менее специфичен. Глубокие симметричные инверсии зубца T в передних грудных отведениях часто свидетельствуют о выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви ЛКА; неспецифические смещения сегмента ST и изменения зубца T, по амплитуде ≤ 1 мм, менее информативны.

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

Подъем сегмента ST указывает на трансмуральную ишемию миокарда вследствие окклюзии КА. Стойкий подъем сегмента ST характерен для развивающегося ИМ. Прехо-

дящий подъем сегмента ST может быть при стенокардии Принцметала (вазоспастической стенокардии).

2.4. Биохимические маркеры повреждения миокарда

При ОКСБП ST СТр T и I как маркеры некроза миокарда из-за их большей специфичности и надежности предпочтительнее традиционно определяемых КФК и ее МВ фракции. Повышенный уровень СТр T или I отражает некроз клеток миокарда. При наличии других признаков ишемии миокарда – загрудинная боль, изменения сегмента ST такое повышение следует называть ИМ [6].

Определение СТр позволяет обнаружить повреждение миокарда примерно у трети больных без повышения МВ КФК. Для подтверждения или исключения повреждения миокарда необходимы повторные заборы крови и измерения в течение 6-12 часов после поступления и после любого эпизода сильной боли в грудной клетке.

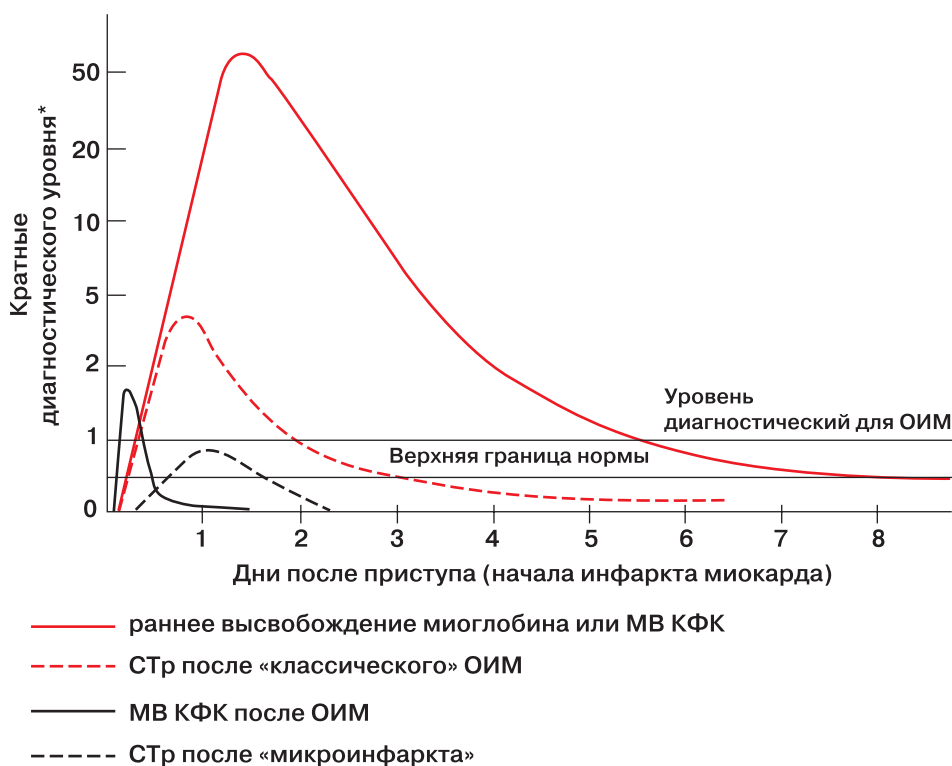
Изменение содержания различных маркеров некроза миокарда во времени по отношению к болевому приступу представлено на рисунке 1. Миоглобин является относительно ранним маркером, тогда как повышение МВ КФК и СТр появляется позже. СТр могут оставаться повышенными в течение 1-2 недель, что затрудняет диагностику повторного некроза у больных с недавним ИМ (таблица 6 в Приложении).

2.5. Оценка риска

У больных с диагнозом ОКСБП ST в каждом конкретном случае выбор лечебной стратегии зависит от риска развития ИМ или смерти.

2.5.1. ФР

Риск смерти и возникновения ИМ увеличивается с возрастом. С повышенным риском коронарных осложнений связаны мужской пол и такие предшествующие проявления КБС, как тяжелая и длительно существующая стенокардия или ранее перенесенный ИМ. Признаками повышенного риска являются нарушения функции ЛЖ, застойная СН, а также АГ и СД. Большинство хорошо известных ФР КБС также являются признаками плохого прогноза при ОКС.



* Вертикальная ось — содержание маркера в крови по отношению к уровню, достаточному для диагноза ОИМ (диагностическому уровню для ИМ), принятому за единицу.

Рис. 1 Биохимические маркеры некроза миокарда и изменения их содержания в крови после болевого приступа.

2.5.1.1. Клинические данные

Прогностически важными являются время, прошедшее после последнего эпизода ишемии, наличие стенокардии покоя и ответ на медикаментозное лечение. Эти признаки, наряду с концентрацией СТр, учтены в классификации Hamm CW и Braunwald E. (таблица 1).

2.5.1.2. ЭКГ

Данные ЭКГ являются решающими для диагностики ОКС и оценки прогноза. У больных с депрессией сегмента ST риск последующих осложнений выше, чем у больных, у которых единственным изменением является инверсия зубца T. В свою очередь, последние имеют больший риск осложнений по сравнению с больными при нормальной ЭКГ.

Безболевыми («немые») эпизоды ишемии миокарда не могут быть определены с помощью обычной ЭКГ. Поэтому целесообразно Холтеровское мониторирование ЭКГ, хотя его возможности ограничены регистрацией только

двух-трех отведений и получением результата не менее, чем через несколько часов после записи*.

2.5.1.3. Маркеры повреждения миокарда — СТр

У больных с повышенным уровнем СТр краткосрочный и отдаленный прогнозы менее благоприятны по сравнению с пациентами без такого повышения. Риск новых коронарных событий коррелирует со степенью повышения Тр. Повышение риска, связанное с высоким уровнем СТр, не зависит от других ФР, включая изменения ЭКГ в покое или при длительном мониторировании. Выявление больных с повышенным содержанием СТр имеет значение для выбора метода лечения.

2.5.1.4. ЭхоКГ

ЭхоКГ позволяет оценить состояние систолической функции ЛЖ, которое имеет важное прогностическое значение. Во время ишемии миокарда могут быть обнаружены локальная

* Перспективной методикой является непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях с постоянным анализом результатов с помощью компьютера. Непрерывное мониторирование сегмента ST полезно и для оценки влияния лечения на ишемию

гипокинезия или акинезия стенки ЛЖ, а после исчезновения ишемии – восстановление нормальной сократимости. Для оценки прогноза и выбора тактики ведения больных важно диагностировать такие состояния, как стеноз устья аорты или гипертрофическая кардиомиопатия.

2.5.1.5. Нагрузочные тесты перед выпиской

Стресс–тест, выполненный после стабилизации состояния больного и перед выпиской, полезен для подтверждения диагноза КБС и для оценки риска ее осложнений. Значительная часть больных не может выполнить нагрузочные тесты, и это само по себе связано с плохим прогнозом. Добавление визуализационных методов, позволяющих обнаружить ишемию миокарда, таких как ЭхоКГ, обеспечивает дальнейшее повышение чувствительности и специфичности прогноза. Однако крупные, длительные, прогностические исследования с использованием стресс-ЭхоКГ у больных после эпизода ОКСБП ST отсутствуют.

2.5.1.6. КАГ

Этот метод исследования дает информацию о наличии стенозирующих изменений КА и их тяжести. Пациенты с многососудистым поражением и больные со стенозом ствола ЛКА имеют более высокий риск серьезных осложнений. КАГ оценка степени и локализации стеноза, вызвавшего ухудшение, и других стенозов, является необходимой в случае, если планируется ЧКВ. Наибольший риск связан с наличием дефектов наполнения, указывающих на внутрикоронарный тромб.

3. Методы лечения

3.1. Антиишемические препараты

Эти препараты уменьшают потребление кислорода миокардом, снижая ЧСС, АД, подавляя сократимость ЛЖ или вызывают вазодилатацию.

3.1.1. БАБ

БАБ рекомендуют применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний; причем у больных с высоким риском развития неблагоприятных событий сначала предпочтителен в/в путь введения. Нет до-

казательств того, что какой-то конкретный БАБ более эффективен. Терапия может быть начата с метопролола, пропранолола или атенолола. В случаях, когда по мнению врача необходимо очень быстрое прекращение действия БАБ, целесообразно использовать эсмолол.

С наиболее коротко действующих препаратов следует начинать лечение при наличии сопутствующих заболеваний, например патологии легких или дисфункции ЛЖ. Парентеральное введение БАБ требует тщательного наблюдения за АД, желательное непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего приема БАБ *per os* должно быть достижение ЧСС 50-60 уд/мин. Не следует использовать БАБ у больных с выраженными нарушениями АВ проводимости (АВ блокада I степени с PQ>0,24 сек, II или III степеней) без работающего искусственного водителя ритма, бронхиальной астмой в анамнезе, тяжелой острой дисфункцией ЛЖ с признаками СН*.

Особую осторожность следует соблюдать у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, начиная лечение с относительно коротко действующего, кардиоселективного БАБ, например, метопролола в уменьшенных дозах.

3.1.2. Нитраты

Следует учитывать, что применение нитратов при НС основано на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте. Данные контролируемых исследований, которые доказывали бы оптимальные дозировки и длительность применения, отсутствуют.

У больных, с сохраняющимися эпизодами ишемии миокарда (и/или коронарной боли) целесообразно назначать нитраты в/в. Дозу следует постепенно увеличивать («титровать») до исчезновения симптомов или появления побочных эффектов: головной боли, гипотензии. Следует помнить о том, что длительное применение нитратов может вызвать привыкание.

По мере достижения контроля над симптомами, в/в введение нитратов следует заменить на непарентеральные формы, соблюдая при этом некоторый безнитратный интервал.

* О применении БАБ после устранения острой ишемии миокарда у больных с хронической СН см. соответствующие рекомендации ВНОК.

3.1.3. АК

Мета-анализы результатов испытаний эффективности АК при НС показали, что этот класс препаратов не предупреждает развитие ОИМ и не снижает смертность. Более того, согласно данным некоторых несравнительных исследований применение коротко действующего нифедипина может быть связано с увеличением смертности. С другой стороны, есть указания на положительное действие недигидропиридиновых препаратов (дилтиазема и верапамила) при ИМ БП ST.

АК могут способствовать устранению симптомов у больных, уже лечившихся БАБ и нитратами. Дилтиазем и верапамил можно применять для лечения больных с противопоказаниями к БАБ и у пациентов с вариантной (вазоспастической) стенокардией. Не следует использовать нифедипин или другие дигидроперидины без сопутствующей терапии БАБ. АК противопоказаны больным с значительными нарушениями сократительной функции ЛЖ или АВ проведения.

3.2. Антитромботические препараты.

Антитромбины

Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикoronарному тромбозу. Тромб состоит из фибрина и тромбоцитов. Соответственно, уменьшают тромбообразование ингибиторы тромбина – прямые (гирудин) и непрямые – НФГ или НМГ, а также антитромботические препараты: аспирин, тиенопиридины, блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

3.2.1. Гепарины (НФГ и НМГ)

НФГ. На протяжении длительного времени в качестве АТТ НС и ИМБП ST (ОКСБП ST) рекомендуют применять НФГ. Методом контроля терапии НФГ является определение АЧТВ; метод его определения изложен в Приложении. В клинической практике поддержание терапевтической концентрации гепарина в крови затруднено, прежде всего, из-за непредсказуемого связывания его с белками плазмы крови, концентрация которых повышается вследствие острофазовых реакций. Гепарин мало эффективен в отношении тромбо-

цитарного тромба и слабо влияет на тромбин, входящий в состав тромба.

НМГ имеют ряд отличий от НФГ, обуславливающих относительную простоту их практического применения. НМГ характеризуются более высоким соотношением анти-Ха/анти Па активности, меньшей чувствительностью к тромбоцитарному фактору 4, более предсказуемым антикоагулянтным эффектом при меньшей частоте тромбоцитопений. Эти препараты можно вводить п/к, дозируя их по весу больного, и не проводя лабораторный контроль. Существуют доказательства того, что НМГ эффективнее плацебо у больных, получающих аспирин. Имеются данные, свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НФГ в острую фазу болезни*.

Испытания других НМГ (далтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с эффективностью НФГ. Сравнительные исследования наиболее широко распространенных НМГ при ОКСБП ST не проводились.

Таким образом, введение НМГ в течение 2-8 суток в острую фазу болезни, так же эффективно, как и применение НФГ. Использовать НМГ на практике значительно удобнее из-за простоты введения, отсутствия необходимости в постоянном лабораторном контроле. Безопасность НМГ равна безопасности НФГ.

Крупные исследования НМГ показали, что продолжение введения НМГ после 8 суток в среднем и у всех больных без учета конкретной клинической ситуации, риска осложнений и перспектив инвазивного лечения не приводит к повышению эффективности лечения ОКСБП ST.

3.2.1.1. Длительное введение НМГ у больных с признаками повышенного риска осложнений

Анализ данных, полученных у больных в испытаниях препаратов НМГ при ОКСБП ST показал, что пациенты, у которых длительное введение НМГ может оказать положительное действие, существуют. Выявить их можно, правильно охарактеризовав риск осложнений перед началом терапии НМГ. В исследовании FRISC (Fragmin during Instability in Coronary

* Получены в исследованиях ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-wave Coronary Events) и TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase IIb)

artery disease) назначение НМГ в течение 30-45 дней оказалось эффективным у больных с уровнем СТрТ > 0,1 мкг/л*. В этом исследовании продолжительное введение (до 90 дней) НМГ оказалось эффективным у больных, у которых в остром периоде имелись эпизоды ишемии при мониторинге ЭКГ в 12 отведениях в течение 24 часов, или векторкардиограммы. Анализ результатов FRISC-II позволяет предположить, что у больных высокого риска введение НМГ целесообразно продолжать до показанной таким больным инвазивной процедуры реваскуляризации миокарда.

3.2.2. Прямые ингибиторы тромбина

Применение гирудина и ему подобных препаратов рекомендуется для лечения больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином. В настоящее время ни один из прямых ингибиторов тромбина не рекомендован к применению при ОКСБП ST.

3.2.3. Лечение геморрагических осложнений, связанных с терапией антитромбинами

Небольшие кровотечения обычно требуют простого прекращения лечения. Крупное кровотечение из желудочно-кишечного тракта, проявляющееся рвотой кровью, меленой, или внутричерепное кровоизлияние могут потребовать применения антагонистов гепарина (Приложение). При этом увеличивается риск возникновения тромботического феномена отмены. Антикоагулянтное и геморрагическое действия НФГ блокируются введением протамина сульфата, который нейтрализует анти IIa активность препарата. Протамина сульфат лишь частично нейтрализует анти-Ха активность НМГ.

3.3. Антитромботические препараты.

Антитромбоцитарные средства

3.3.1. Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

Аспирин ингибирует циклооксигеназу-1 и блокирует образование ТХА₂. Таким образом, подавляется агрегация тромбоцитов, индуцируемая таким путем. Доказано, что аспирин в дозах 75-325 мг/сут. существенно снижает частоту случаев смерти и ИМ у больных НС. Продолжение приема аспирина после стаби-

лизации состояния обеспечивает отдаленный положительный профилактический эффект. В исследованиях, в которых было продемонстрировано позитивное действие аспирина при ОКС, использовались преимущественно «простые», не кишечнорастворимые формы препарата.

Существует ряд противопоказаний назначению аспирина и редких побочных эффектов: аллергия, активная пептическая язва, местное кровотечение или геморрагические диатезы.

Лечение аспирином рекомендуется всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии явных противопоказаний.

3.3.1.1. Доза аспирина

В исследованиях, доказавших положительное действие аспирина при НС, использовались дозы 75-325 мг/сут. и даже более высокие. Согласно мета-анализу основных работ по АТТ не только при обострениях КБС, клиническая эффективность аспирина в дозах 75-160 мг/сут. не уступала эффективности более высоких доз [7]. Согласно этому мета-анализу при применении аспирина в дозах < 75 мг/сут. его эффективность падала и достоверно не отличалась от эффективности плацебо. С другой стороны, результаты исследования CURE (The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial) показали, что при продолжительном приеме аспирина в дозах > 150-160 мг/сут., возрастала опасность кровотечений, как при комбинировании препарата с клопидогрелем, так и при изолированном применении.

Поэтому предпочтительными для длительного лечения следует считать дозы аспирина в диапазоне 75-160 (150) мг/сут. Однако, данных, указывающих на нецелесообразность по каким-либо причинам применения доз 160-325 мг/сут. в остром периоде болезни, в частности на этапе госпитализации или в связи с инвазивными процедурами, нет.

3.3.1.2. Резистентность к аспирину

У части пациентов аспирин не оказывает ожидаемого влияния на результаты лабораторных тестов, характеризующих агрегацию тромбоцитов *in vitro*, или/и на время кровотечения. Это явление обозначают как «резистентность

* Во FRISC-II использовался дальтепарин, и соответственно положения этого раздела относятся к применению дальтепарина.

к аспирину». Доля таких больных в различных исследованиях значительная (до 40%), что противоречит положительным клиническим результатам применения аспирина. Расхождения объясняют несовершенством методов оценки агрегации *ex vivo* и трудностями стандартизации определения времени кровотечения. С другой стороны, на «резистентность к аспирину» ссылаются и при возникновении тромботических осложнений у больных, принимавших аспирин. Предполагают, что во многих подобных случаях истинной резистентности нет, а отсутствие антитромботического эффекта связано с недостаточной приверженностью лечению (*non-compliance*), влиянием одновременно принимаемых других лекарств (например, нестероидных противовоспалительных средств) и тяжестью течения основного заболевания. Несмотря на сделанные замечания, следует иметь в виду, что какая-то доля, очевидно небольшая, больных ОКС, использующих только аспирин, по каким-то причинам, в т.ч., вероятно из-за наличия истинной резистентности, в действительности лишена антитромботического вмешательства. Пригодные для применения в клинической практике лабораторные методы быстрого выявления таких больных еще не определены. Поэтому сведения о возможной устойчивости к аспирину у части больных в настоящее время следует рассматривать как дополнительное основание для включения в комплекс АТТ при ОКСБП ST наряду с аспирином других антитромботических агентов – тиенопиридина клопидогреля, а у больных наиболее высокого риска – антагонистов ГП IIb/ IIIa тромбоцитов. С большой степенью вероятности можно предположить, что у больных, на которых не действует аспирин, эффект окажут эти средства.

3.3.2. Антагонисты рецепторов к АДФ: тиенопиридины

Производные тиенопиридина тиклопидин и клопидогрель – антагонисты АДФ, приводящие к угнетению агрегации тромбоцитов. Их действие наступает медленнее, чем аспирин. Поэтому в начале лечения используются однократные ударные (нагрузочные) дозы препаратов. Тиклопидин целесообразно применять для лечения больных, которым по каким то

причинам не может быть назначен аспирин. Однако часто можно встретить непереносимость самого этого лекарства из-за желудочно-кишечных расстройств или аллергических реакций. Могут развиваться нейтропения и тромбоцитопения, поэтому обязательно строгое наблюдение за числом лейкоцитов и тромбоцитов; рекомендуется выполнять клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы через каждые 2 недели на протяжении первых 3 месяцев лечения.

Клопидогрель имеет значительно меньше побочных эффектов, чем тиклопидин. Оба тиенопиридина (клопидогрель предпочтителен из-за меньшей вероятности возникновения серьезных осложнений) могут быть рекомендованы для неотложного и длительного лечения больных, которые не переносят аспирин, и в сочетании с аспирином – для кратковременного лечения пациентов, подвергнутых по стентированию КА.

Механизмы антитромботического действия тиенопиридинов и аспирина различны, поэтому целесообразно комбинировать эти препараты. В крупном, рандомизированном исследовании у больных ОКСБП ST CURE получены указания на большую эффективность длительного применения (до 1 года) сочетания клопидогреля и аспирина, начатого в первые 24 часа ОКС, по сравнению с приемом одного аспирина для предупреждения осложнений КБС (случаи сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульты). Преимущество комбинации аспирин + клопидогрель при ОКС проявлялось уже на протяжении первых суток применения. Поэтому желательнее использовать сочетание аспирина и клопидогреля с самого начала лечения больного с ОКС в случаях, когда не предполагается срочная операция КШ*.

Первая («нагрузочная») доза клопидогреля – 300 мг, последующие – 75 мг 1 раз в сутки.

3.3.3. Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Активированные IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов связываются с фибриногеном, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбо-

* У больных CURE применение клопидогреля в связи с потенциальной опасностью кровотечений прекращалось не менее чем за 5 дней до КШ; ввиду отсутствия достаточных данных о выполнении КШ у больных, не прекращающих прием клопидогреля, в клинической практике следует поступать также, как это было предусмотрено протоколом CURE

цитарного тромба. Блокаторы этих рецепторов могут полностью предотвращать образование таких соединений. Эффективность прямых ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов изучена у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ и вне связи с таким вмешательством. Исследования показали, что препараты этой группы, особенно абциксимаб, высоко эффективны при кратковременном в/в введении у больных с ОКС при процедурах ЧКВ.

Применение тирофибана и эптифибатида в комбинации с НФГ в испытаниях, в которых ЧКВ не было обязательным, дало несколько лучшие результаты, чем назначение одного НФГ. Однако в них частота выполнения ЧКВ в острой стадии заболевания была достаточно высокой, и полученные данные во многом объясняются улучшением исходов ЧКВ при одновременном введении блокаторов ГП IIb/IIIa. Тем не менее, использование инфузии тирофибана или эптифибатида дополнительно к введению гепарина признается целесообразным у больных с ОКСБП ST при высоком риске осложнений, даже если в комплексном лечении в остром периоде заболевания не планируется ЧКВ.

3.3.3.1. Антагонисты ГП IIb/IIIa тромбоцитов и НМГ

Сведения об эффективности антагонистов ГП IIb/IIIa, в т.ч. при ЧКВ, относятся к их применению одновременно с НФГ. В последнее время появились данные, свидетельствующие о безопасности и эффективности комбинирования этих средств, в частности тирофибана и НМГ. Соответственно, у больного, получающего НМГ, переход на НФГ во время введения тирофибана вне связи с ЧКВ, не обязателен (3.6.2.2.).

3.4. Непрямые антикоагулянты при ОКС

Длительное применение непрямым антикоагулянтов после эпизода ОКС, преимущественно крупноочагового ИМ, имеет большую историю, однако окончательного заключения о его целесообразности у всех больных, в отличие от больных с высоким риском венозных тромбозов, не сделано. Препятствия для внедрения этого метода профилактики тромбозов – сложности контроля и мнение о том, что действие антикоагулянтов не сможет превзойти эффект добавления к аспирину дру-

гих антиагрегантов, например клопидогреля. Однако существуют данные, указывающие на способность непрямым антикоагулянтам дополнить эффект аспирина у больных с ОКСБП ST в первые 48 часов и при длительном лечении после стабилизации состояния, причем использованная терапия умеренной интенсивности (МНО 2,0–2,5) оказалась вполне безопасной. Это следует иметь в виду в случаях, когда у конкретного больного применение только аспирина признается недостаточным, но по каким-то, например, экономическим, причинам не может быть использован клопидогрель.

3.5. Фибринолитическое (тромболитическое) лечение

В нескольких исследованиях при ОКСБП ST, проведенных со стрептокиназой, тканевым активатором плазминогена или урокиназой, показано, что эти вмешательства связаны даже с некоторым увеличением риска смерти и ИМ. Соответственно, ТЛТ больным с ОКСБП ST не рекомендуется.

3.6. Коронарная реваскуляризация

ЧКВ или КШ при ОКСБП ST выполняют для лечения повторяющейся (рецидивирующей) ишемии и для предотвращения ИМ и смерти. Показания и выбор метода реваскуляризации миокарда определяются степенью и распространенностью стенозирования КА, КАГ характеристиками стенозов. Необходимо учитывать возможности и опыт учреждения в проведении как плановых, так и экстренных процедур.

3.6.1. КАГ

КАГ производят для выявления, определения степени выраженности атеросклеротического поражения КА и принятия решения о проведении инвазивного вмешательства. В остром периоде заболевания КАГ показана только при наличии всех условий для проведения инвазивных вмешательств на КА (ЧКВ или АКШ).

Специальных мер предосторожности при выполнении КАГ нет. Лишь у больных с очень нестабильной гемодинамикой при отеке легких, гипотензии, тяжелой, угрожающей жизни аритмии, целесообразно уменьшить число внутрикоронарных инъекций и не проводить левую венгеркулографию. Функцию

ЛЖ в этих случаях можно оценить с помощью ЭхоКГ. При наличии возможности целесообразно применить внутриаортальный баллонный контрпульсатор.

Для выбора метода инвазивного вмешательства важно описание стеноза, ответственного за появление симптомов. Предположить, какой из нескольких стенозов, имеющих у больного, является таковым, помогает локализация ЭКГ изменений. Экцентричность, неровность границ, изъязвленность, смутность очертаний бляшки и дефекты наполнения являются признаками внутрикоронарного тромба и, соответственно, высокого риска развития осложнений. Следует учитывать, что КАГ высоко специфична, но мало чувствительна в отношении выявления тромба. Важно распознать наличие выраженной извитости КА, кальцификации бляшки или расположения ее на изгибе сосуда, т.к. это может препятствовать установке стента.

3.6.2. ЧКВ. Стенты

В 80-е и ранние 90-е годы отмечали, что результаты ЧКВ у больных с ОКС не столь хороши, как у больных со СС. БАП вызывает разрыв бляшки и может увеличить ее тромбогенность. Эта проблема в значительной степени решена применением стентов, антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов и тирофиридинов. Однако, даже в случае использования этих средств частота развития ИМ в ходе процедуры остается довольно высокой, хотя и меньшей, чем при отсутствии подобного лечения. Смертность, связанная с процедурами ЧКВ, в учреждениях с большим объемом выполняемых процедур низка.

Имплантация стента при нестабильной КБС может способствовать механической стабилизации разорвавшейся бляшки в месте сужения, особенно при наличии бляшки с высоким риском осложнений. Специальных исследований эффективности именно имплантации стентов при ОКС не проводили, но в некоторых работах такие больные присутствовали. В частности, в BENESTENT II (Belgian Netherlands Stent Study II) в подгруппе больных с ИС имплантация стентов после БАП была безопасной и сопровождалась меньшей частотой рестенозов, чем БАП без стентирования.

В исследованиях, в которых были продемонстрированы преимущества ранней инвазивной стратегии лечения ОКСБП ST по сравнению с ранней консервативной, стенты использовались очень часто: TACTICS (Thrombolysis in Myocardial Infarction) в 83% процедур ЧКВ в группе инвазивного лечения, в RITA-3 (Randomized Intervention Trial of Unstable Angina) – в 88% всех ЧКВ. Поэтому их результаты следует относить только к практике учреждений с не меньшей долей стентирования при срочных ЧКВ.

3.6.2.1. АТТ после ЧКВ

После имплантации стента больные должны принимать аспирин и в течение месяца обязательно тиклопидин или клопидогрель. Комбинация аспирин + клопидогрель лучше переносится и более безопасна. Очевидно после ЧКВ клопидогрель целесообразно добавлять к аспирину в течение 1 года. В исследование CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation), на результатах которого базируется это положение, участвовало большое число больных, у которых ЧКВ, как правило со стентированием, выполняли в период ИС.

3.6.2.2. ЧКВ и НМГ

В качестве антитромботического агента при ЧКВ традиционно используется НФГ, дозирование которого в этом случае контролируется определением АВСК. Увеличивают безопасность и эффективность процедур одновременным использованием инфузии антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Накапливающиеся данные свидетельствуют о возможности применения во время ЧКВ НМГ вместо НФГ (в этом плане изучались дальтепарин и эноксапарин). Однако указания на сопоставимую с НФГ эффективность и безопасность НМГ при ЧКВ, в т.ч. и в сочетании с ингибиторами ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, получены в нерандомизированных исследованиях или при анализе рандомизированных работ, в которых заранее не планировалось изучение безопасности и эффективности ЧКВ с использованием НМГ вместо НФГ.

Группой экспертов предложен алгоритм введения перед ЧКВ антитромбинов у больных, у которых для лечения ОКСБП ST уже

применяется НМГ (рисунок 3 в Приложении). Следует учитывать, что исследования, из которых получены основания для составления этого алгоритма, или не были специально предназначены для сравнения НМГ и НФГ у больных с ЧКВ, или не были рандомизированными.

3.6.3. КШ

Операционная смертность и риск развития ИМ при КШ в настоящее время низки. Эти показатели выше у больных с тяжелой НС (III класс) и НС после недавнего <7 дней ИМ. Заслуживают внимания результаты одного из исследований эффективности инвазивных вмешательств при ОКСБП ST – FRISC II (Fragmin during Instability in Coronary artery disease), в котором КШ выполняли преимущественно уже «стабилизированным» больным. Риск операционной смертности был низким (2,1%), несмотря на то, что большая часть больных имела стенозы ствола ЛКА или многососудистые поражения.

3.6.4. Показания к ЧКВ и хирургическим вмешательствам

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

Больным с поражением ствола ЛКА или 3-сосудистым поражением, особенно при нарушенной функции ЛЖ, показано АКШ. У больных с 2-сосудистым поражением или 3-сосудистым со стенозом, подходящим для имплантации стентов, показания КШ или ЧКВ оценивают индивидуально.

У небольшого числа больных с многососудистым поражением, нуждающихся в полной реваскуляризации, не выполнимой методом ЧКВ, раннее хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. В данном случае допустима первоначальная ангиопластика только одного сосуда, «ответственного» за обострение болезни, с последующей «полной» дилатацией всех стенозов или АКШ после стабилизации состояния. Поэтапное ЧКВ может быть выполнено у больных с тяжелыми сопутствующими

заболеваниями, исключающими оперативные вмешательства.

3.6.5. Сравнение эффективности инвазивного и медикаментозного методов лечения

Последние рандомизированные исследования выявили преимущества раннего инвазивного лечения ОКСБП ST по сравнению с так называемой «ранней консервативной» стратегией, когда инвазивное вмешательство выполнялось только по строгим показаниям. Результаты FRISC II показали, что у больных нестабильной КБС с умеренным и высоким риском осложнений использование инвазивного лечения после применения в течение нескольких дней современных антиишемических и антитромботических лекарств (аспирина и НМГ) в сравнении с консервативным может приводить к уменьшению смертности, частоты ИМ, повторных эпизодов ишемии и госпитализаций.

Превосходство действительно раннего (без попыток предварительной стабилизации состояния больных) инвазивного лечения ОКСБП ST было продемонстрировано относительно недавно в исследованиях TACTICS и RITA-3. Их важными отличиями от предшествовавших работ с отрицательными результатами были использование антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (в TACTICS – тирофибана во всех случаях) и большая частота имплантации стентов. Ранняя инвазивная стратегия по данным этих исследований оказывала явное симптоматическое действие, не влияя существенно на риск смерти и развития ИМ.

В RITA-3 в большинстве центров (37 из 45) отсутствовали возможности для выполнения инвазивных вмешательств, и больных переводили в учреждения, в которых такие возможности были; при экстраполяции на Россию необходимо учитывать состояние дорог, а в Москве – скорость уличного движения.

Необходимо принять во внимание, что данные о преимуществах инвазивного лечения ОКСБП ST как после стабилизации состояния больных (FRISC-II), так и при раннем его назначении на фоне введения антагониста ГП IIb/IIIa тромбоцитов (TACTICS), получены в лечебных учреждениях с большим объемом как плановых, так и экстренных процедур.

4. Стратегия лечения больных с ОКС

При выработке стратегии лечения, применимой для большинства больных, госпитализированных с подозрением на ОКС, в каждом конкретном случае допустимы отклонения от рекомендаций в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Врач принимает решение с учетом анамнеза, клинических симптомов, данных, полученных в ходе наблюдения за больным и обследования за время госпитализации, а также исходя из возможностей лечебного учреждения.

4.1. Первичная оценка больного

Первичная оценка больного с жалобами на боль в грудной клетке или другими симптомами, позволяющими предположить наличие ишемии миокарда, включает в себя тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование с обращением особого внимания на возможное наличие признаков клапанного порока сердца (аортального стеноза), гипертрофической кардиомиопатии, СН и заболеваний легких.

Следует зарегистрировать ЭКГ и начать мониторинг ЭКГ для контроля за ритмом сердца*. При повторных эпизодах боли в грудной клетке необходимо выполнять ЭКГ во время боли и после ее исчезновения (спонтанного, под влиянием нитратов или других средств). Чрезвычайно информативно сравнение зарегистрированной ЭКГ со «старыми», особенно при наличии сопутствующей патологии сердца, например ГЛЖ.

Следует определить маркеры повреждения миокарда; предпочтительно СТр Т или I. Диагностическая и прогностическая ценность этих СТр одинакова, однако методика измерения уровня СТр Т в отличие от таковой СТр I унифицирована, что, в частности делает более обоснованным использование нормативов, предлагаемых производителем, и позволяет сравнивать результаты, полученные в разных учреждениях. Лабораторная оценка включает в себя также определение гемоглобина для выявления наличия анемии.

4.2. Больные с признаками острой окклюзии крупной КА

Больные со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ или «новой» БЛНПГ являются кандидатами для немедленного применения метода лечения, направленного на восстановление кровотока по окклюзированной КА – тромболитик, ЧКВ.**

4.3. Больные с подозрением на ОКСБП ST

Лечение таких больных с наличием депрессии сегмента ST/инверсии зубца Т, ложноположительной динамики зубца Т, или «нормальной» ЭКГ при явной клинической картине ОКС следует начинать с применения:

аспирина per os 250-500 мг (первая доза – разжевать таблетку, не покрытую оболочкой); затем по 75-325 мг 1 раз в сутки ежедневно***); гепарина (НФГ или НМГ);

БАБ

При продолжающейся или повторяющейся боли в грудной клетке добавляют нитраты per os или в/в.

При наличии противопоказаний или непереносимости БАБ их можно заменить на АК (недигидропиридины – дилтиазем или верапамил).

4.3.1. Применение гепарина

4.3.1.1. НФГ

НФГ рекомендуют применять следующим образом. Введение осуществляется под контролем АЧТВ с тем, чтобы через 6 часов после начала введения оно в 1,5-2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом «терапевтическом» уровне. Не рекомендуется использовать с целью контроля гепаринотерапии определение времени свертываемости крови. Начальная доза НФГ: болюс 60-80 Ед/кг (но не > 5000 ЕД), затем инфузия 12-18 Ед/кг/час (но не > 1250 Ед/кг/час) [8] и определение АЧТВ через 6 часов, после которого производится коррекция скорости инфузии препарата.

Определять АЧТВ следует через 6 часов после любого изменения дозы гепарина. В зависимости от полученного результата скорость инфузии (дозу) следует корригировать с тем, чтобы

* Предпочтительно многоканальное мониторирование ЭКГ для контроля и за ишемией миокарда

** ЧКВ Целесообразно только в учреждениях с отвечающим современным требованиям объемом плановых и экстренных процедур (Приложение).

*** О дозе аспирина для длительного применения после стабилизации состояния см 3.3.1.1.

поддерживать АЧТВ на терапевтическом уровне. Если АЧТВ находится в «терапевтических» пределах при 2 последовательных измерениях, то его определения можно выполнять через каждые 24 часа. Определение АЧТВ (и коррекцию дозы НФГ в зависимости от его результата) следует производить при существенном изменении (ухудшении) состояния больного – возникновении повторных приступов ишемии миокарда, кровотечения, артериальной гипотонии.

Кровь для определения АЧТВ может быть взята до начала инфузии НФГ, однако откладывать введение препарата до получения результата этого анализа не рекомендуется, т.к. это может привести к значительной задержке применения гепарина.

Для дозирования НФГ в зависимости от величин АЧТВ предложены несколько алгоритмов (номограмм). На таблицах 2 и 3 представлены алгоритмы, содержащиеся в документах, подготовленных ведущими специалистами по АТТ [9, 10]. Алгоритм из таблицы 2 применим в учреждениях, в которых используются те же ре-

активы и контрольное АЧТВ находится в тех же пределах. Согласно этому алгоритму первая доза (5000 ЕД) одинакова для всех больных, а не рассчитывается на вес тела. Дальнейшая скорость инфузии (32000ЕД/24 часа) относится только к первым 6 часам лечения, после этого времени дозирование будет меняться в соответствии с номограммой в зависимости от значений АЧТВ.

В других случаях может быть применена номограмма из таблицы 3, в которой использованы не абсолютные величины АЧТВ, а его изменения по отношению к контрольному АЧТВ конкретной лаборатории. Дозы НФГ, предлагаемые создателями этой номограммы, очевидно при ОКСБП ST превышать не следует.

Лабораторные показатели, которые рекомендуется контролировать в процессе лечения гепаринами, изложены в таблице 4 (Приложение).

4.3.1.2. НМГ

Дозы препаратов НМГ представлены в Приложении.

Таблица 2

Регулирование (подбор) дозы гепарина [9]

Начальная доза 5000 ЕД в/в струйно (болюс), затем постоянная в/в инфузия, начальная скорость введения из расчета 32000 ЕД за 24 часа (концентрация 40 ЕД/мл). Первое определение АЧТВ – через 6 час после болюса с последующей коррекцией скорости введения в соответствии с номограммой					
АЧТВ(сек)	Повторить болюс (ед)	Прекратить инфузию(мин)	Изменить скорость инфузии (дозу) мл/час* (ЕД/час)	Время следующего измерения АЧТВ	
<50	5000	0	+3 (+120)	6 час	
50-59	0	0	+3 (+120)	6 час	
60-85	0	0	0 (0)	Следующее утро	
86-95	0	0	-2 (-80)	Следующее утро	
96-120	0	30	-2 (-80)	6 час	
>120	0	60	-4 (-160)	6 час	

Примечание: * при разведении 40 ЕД/мл. Нормальное АЧТВ (стандартные реагенты Dade Actin FS) – 27-35 сек

Таблица 3

Номограмма введения НФГ с использованием относительных изменений АЧТВ (по отношению к контрольной величине конкретной лаборатории) [8]

Начальная доза	80 Ед/кг болюс*, затем 18 Ед/кг/час*
АЧТВ < 1,2 контрольной величины	80 Ед/кг болюс* и увеличить скорость инфузии на 4 Ед/кг/час
АЧТВ < 1,2 – 1.5 контрольной величины	40 ед/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 2 Ед/кг/час
АЧТВ < 1,5 – 2.3 контрольной величины	Без изменений
АЧТВ < 2,3 – 3 контрольной величины	Уменьшить скорость инфузии на 2 Ед/кг/час
АЧТВ > 3 контрольной величины	Остановить введение на 1 час, затем продолжить его, уменьшив скорость введения на 3 Ед/кг/час

* Согласно настоящим Рекомендациям не следует превышать дозы 5000 Ед (при болюсном введении) и 1250 Ед/час – при в/в инфузии.

В первые 8-12 часов наблюдения особое внимание нужно обращать на возобновление загрудинной боли, во время которой следует регистрировать ЭКГ. Необходимо тщательно следить за появлением признаков гемодинамической нестабильности (гипотензии, хрипов в легких) и своевременно их лечить. Рекомендуется длительное мониторирование ЭКГ для контроля за ишемией миокарда и повторное определение СТр. На основе этих клинических, ЭКГ и биохимических данных можно оценить риск развития осложнений и выбрать стратегию дальнейшего лечения (рисунок 2).

4.3.2. Больные с высоким непосредственным риском смерти или развития ИМ по результатам начального наблюдения (8-12 часов)

К этой категории относятся больные, у которых в период наблюдения (8-12 час) выявлены следующие признаки повышенного риска:

- повторные эпизоды ишемии миокарда - либо повторяющаяся боль, либо динамика сегмента ST, особенно депрессии или переходящие подъемы сегмента ST;
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- повышение содержания в крови СТр (I или T) или МВ КФК*;
- развитие гемодинамической нестабильности - гипотензия, признаки застойной СН за период наблюдения;
- серьезные нарушения ритма - повторные эпизоды желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков;
- изменения на ЭКГ, которые не позволяют оценить (выявить) отклонения сегмента ST;
- СД.

К больным высокого риска следует отнести и тех, у кого сумма баллов по системе TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (таблица 7 в Приложении) > 4.

И таких больных рекомендуется следующая стратегия лечения:

- 1 продолжить в/в введение НФГ (по алгоритмам таблиц 2 или 3) в течение 2-5 суток или п/к НМГ (Приложение);
- 2 добавить клопидогрель (если не назначен ранее) в начальной дозе 300 мг, затем 75 мг/сут;

3 при наличии целесообразно применить в/в инфузию препарата из группы антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (тирофибана или эптифибатида);

4 у больных с серьезными нарушениями ритма, гемодинамической нестабильностью, ранней постинфарктной стенокардией, АКШ в анамнезе следует выполнить КАГ. При наличии благоприятных условий - расстояние, транспорт, договоренность, предполагаемая длительность транспортировки и др., возможен перевод в другое учреждение для КАГ и инвазивного лечения.

4а В учреждениях, отвечающих соответствующим требованиям (Приложение) КАГ следует выполнять у всех больных высокого риска при первой возможности**.

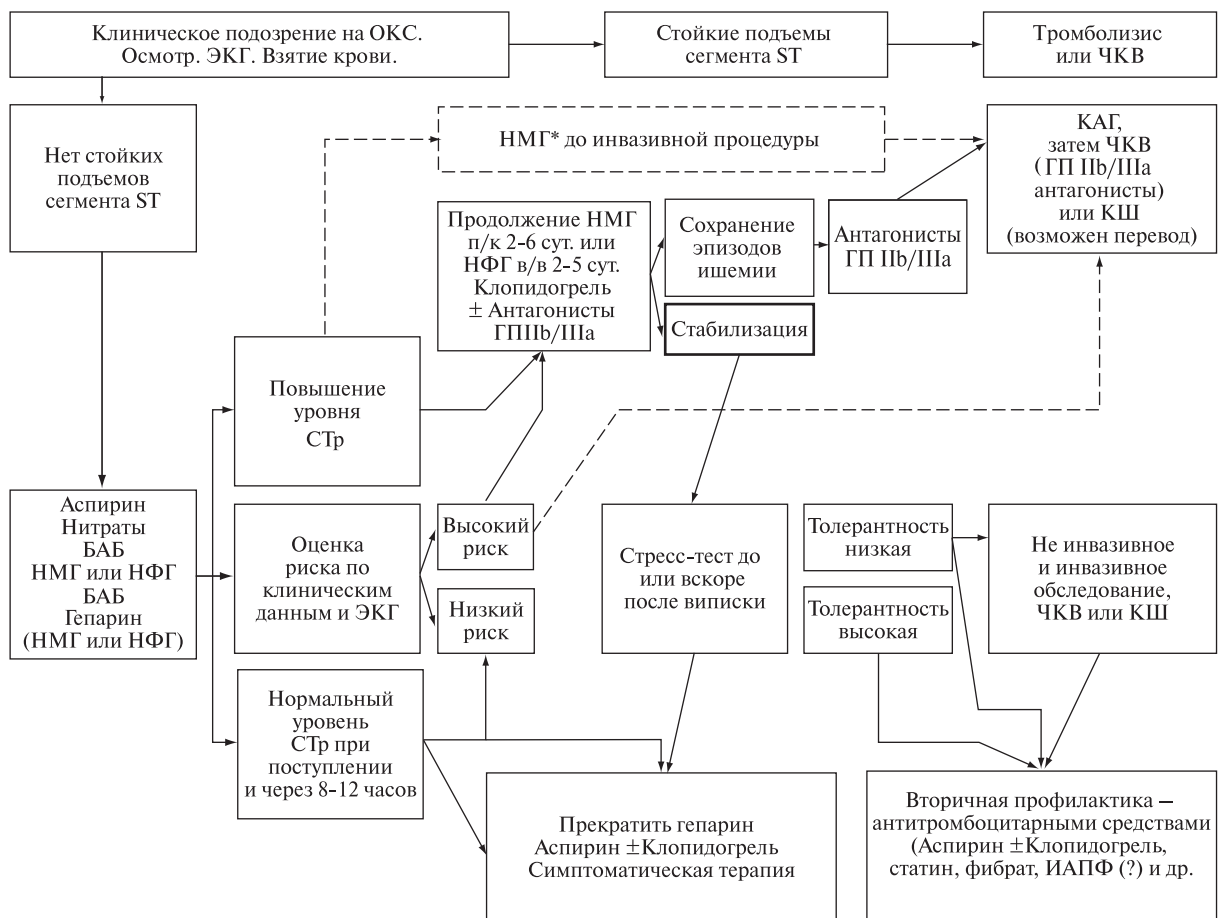
Реваскуляризация миокарда. При атеросклеротическом повреждении КА, позволяющем провести процедуру реваскуляризации, вид вмешательства выбирают на основании характеристик и протяженности стенозов. В целом рекомендации по выбору метода реваскуляризации при ОКСБП ST аналогичны общим рекомендациям для этого способа лечения. Если выбрана ангиопластика со стентированием или без него, ее можно провести немедленно после КАГ, в пределах одной процедуры. У больных с поражением одной КА основным вмешательством является ЧКВ. АКШ рекомендована больным с поражением ствола ЛКА и 3-сосудистым поражением, особенно при наличии дисфункции ЛЖ, кроме случаев с серьезными сопутствующими заболеваниями, являющимися противопоказаниями к операции. При 2-сосудистом и в некоторых случаях 3-сосудистом поражении применимы как КШ, так и ЧКВ.

Как было отмечено ранее, в некоторых случаях возможно выполнение поэтапной процедуры с экстренным ЧКВ и стентированием сосуда, «ответственного» за обострение болезни, и в дальнейшем решение вопроса о необходимости вмешательства в местах других поражений (КШ либо ЧКВ).

5 при невозможности выполнить реваскуляризацию, больных рекомендуется лечить гепарином: НМГ до второй недели заболевания в сочетании с максимальной

* Использование МВ КФК при невозможности определения Тр приводит к недооценке риска у многих больных.

** Понятие «возможность» включает в себя достаточную стабилизацию состояния больного, обеспечение участия в процедуре наиболее квалифицированного персонала, способного выполнить ЧКВ во время того же вмешательства.



Примечание: * - обосновывающие данные относятся к применению дальтепарина.

Рис. 2 Алгоритм лечения больных с ОКС.

антиишемической терапией, аспирином и клопидогрелем.

После стабилизации состояния больного следует рассмотреть вопрос об инвазивном лечении в другом лечебном учреждении, располагающем соответствующими возможностями.

4.3.3. Больные с низким риском смерти или развития ИМ в ближайшее время

К этой категории относятся больные со следующими характеристиками:

- без повторных болей в грудной клетке за период наблюдения;
- без повышения уровней СТр или других биохимических маркеров некроза миокарда при первичном и повторном (через 6-12 часов) определениях;
- без депрессий или подъемов сегмента ST на ЭКГ, но с наличием инверсии зубца T, сглаженного зубца T или нормальной ЭКГ.

Этим больным следует рекомендовать прием per os аспирина, БАБ, при необходимости

нитратов или АК. Методы вторичной профилактики обсуждаются ниже. После периода наблюдения до 12 часов с момента поступления, во время которого выясняется, что риск осложнений низкий, введение НФГ или НМГ может быть прекращено, если изменения на ЭКГ отсутствуют и не повышен уровень СТр при повторном (с интервалом не <6 часов) анализе крови.

Стресс-тесты. У больных низкого риска на 3-7 сутки после приступа, послужившего основанием для госпитализации, при условии отсутствия повторных эпизодов ишемии миокарда в покое, рекомендуется выполнение стресс-теста с ФН или фармакологического; цель – подтверждение диагноза КБС и оценка риска развития неблагоприятных событий.

Больным со значительной ишемией во время теста, особенно при низкой толерантности к нагрузке на велоэргометре или тредмиле, следует произвести КАГ и, в зависимости от ее результатов – процедуру реваскуляризации

миокарда – ЧКВ или КШ, возможно в другом учреждении.

Стандартный нагрузочный тест с регистрацией ЭКГ может оказаться неинформативным (отсутствие изменений при относительно небольшой нагрузке).

У таких больных может стать необходимым выполнение стресс-ЭхоКГ, нагрузочной перфузионной сцинтиграфии миокарда или КАГ.

Диагноз в некоторых случаях может остаться неясным, особенно при отсутствии изменений на ЭКГ за период наблюдения, нормальном уровне маркеров некроза миокарда, нормальных результатах нагрузочных тестов и хорошей переносимости нагрузки. Симптомы, явившиеся причиной госпитализации, в таких случаях, вероятно, обусловлены не ишемией миокарда. Целесообразно обследование других органов и систем. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у таких больных низкий. Возможно проведение дополнительных обследований в амбулаторных условиях.

4.4. Ведение больных после стабилизации состояния

У всех больных оправдано агрессивное и широкое воздействие на ФР. Как правило, большая часть неблагоприятных событий возникает в первые месяцы после появления ОКС. Стабильность клинического состояния больного не означает стабилизацию лежащего в основе патологического процесса. Данные о длительности процесса заживления разорвавшейся бляшки неоднозначны. Согласно некоторым исследованиям, несмотря на клиническую стабильность на фоне медикаментозного лечения, стеноз, «ответственный» за обострение КБС, сохраняет выраженную способность к прогрессированию. Повышенное образование тромбина наблюдалось в течение по меньшей мере 6 месяцев после проявления НС или ИМ. Все это диктует необходимость активных вмешательств, направленных на регресс атеросклероза и уменьшение тромботического потенциала.

После перенесенного ОКС следует продолжать применение БАБ, т.к. они улучшают прогноз.

Больные должны прекратить курить.

Следует продолжать АТТ, аспирином, и, при возможности – клопидогрелем (75 мг/сут.). Клопидогрель целесообразно применять на протяжении ~1 года*, аспирин – неопределенно долго. Комбинирование аспирина и клопидогреля особенно желательно в случаях, когда для лечения обострения КБС использовалась ЧКВ.

Без промедления нужно начинать гиполипидемическое лечение ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), которые при длительном применении существенно снижают смертность и частоту осложнений у больных с высоким и средним уровнем ХС ЛНП. Прием статинов целесообразно начинать в период госпитализации по поводу ОКС, используя в качестве ориентира для выбора дозы уровни липидов в пробах крови, забранных при поступлении. Убедительные данные о безопасности применения с первых дней ОКСБП ST имеются в отношении аторвастатина**.

Целевыми при лечении должны быть уровни ОХС < 4,5 ммоль/л (~175 мг/дл), ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (~100 мг/дл) [10,11]. Соответственно, статины целесообразно назначать при показателях, превышающих эти значения. Окончательный ответ на вопрос о том, следует ли применять препараты группы статинов независимо от исходного уровня ОХС или ХС ЛНП у всех больных с ОКС пока отсутствует.

У больных с ХС ЛВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), изолированным или сочетающимся с другими нарушениями липидного профиля, особенно ГТГ, целесообразно использовать препарат из группы фибратов. Достоверные сведения об уменьшении риска осложнений КБС при вторичной профилактике у больных с низким содержанием ХС ЛВП и нормальным – ХС ЛНП существуют только в отношении гемфиброзила.

Есть основания полагать, что определенную роль во вторичной профилактике ОКС могут играть ИАПФ. Данные исследований

* Такой была длительность применения клопидогреля в исследованиях, продемонстрировавших его эффективность после ОКСБП ST. Вероятно, целесообразно и более продолжительное применение клопидогреля, но подтверждения правильности этого предположения отсутствуют.

** Исследование MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering).

HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) и EUROPA (European trial on Reduction of cardiac events with Perindopril in Stable coronary Artery disease), в которых использовались соответственно рамиприл и периндоприл в высоких дозах, показывают, что при относительно длительном применении эти средства могут уменьшать риск возникновения «основных коронарных событий» – сердечно-сосудистую смерть, ИМ, остановку сердца, и у больных КБС без признаков недостаточности кровообращения. Следует однако, учитывать, что эти исследования не планировались для изучения действия ИАПФ непосредственно после ОКСБП ST, а в исследовании EUROPA такие больные вообще отсутствовали.

Атеросклероз и его осложнения обусловлены многими факторами, поэтому для уменьшения частоты сердечно-сосудистых осложнений особое внимание следует уделять воздействию на все модифицируемые ФР.

5. Примерная последовательность действий при ведении больных ОКСБП ST

5.1. Первый контакт с врачом (участковым, кардиологом поликлиники)

Оценка состояния, в зависимости от нее возможны следующие варианты.

I. В пределах ближайших 48 часов больной перенес сильный приступ боли, заставляющий подозревать развитие ОКС:

- вызов скорой помощи или экстренная госпитализация в лечебное учреждение, предпочтительно имеющее БИТ для кардиологических больных или хотя бы специализированное кардиологическое отделение;
- дать аспирин, если больной его еще не получает – разжевать 250-500 мг препарата, не покрытого оболочкой;
- при продолжающейся боли – нитроглицерин под язык;
- БАБ per os при отсутствии явных клинических противопоказаний – выраженные гипотония, брадикардия, застойная СН;
- обеспечить соблюдение постельного режима;
- оценить выраженность факторов, способствующих усугублению ишемии – АГ, СН, аритмии. Принять меры к их устранению или уменьшению.

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

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

5.2. Врач скорой помощи

- Если состояние заставило вызвать скорую помощь по поводу боли или неприятных ощущений (дискомфорта) в грудной клетке, то вероятность наличия ОКС чрезвычайно высока, и основной целью должна быть как можно более быстрая госпитализация, не тратя время на вызов «специализированной» бригады!
- Дать аспирин – разжевать 250-500 мг препарата, не покрытого оболочкой, если больной его еще не принимает.
- При сильной боли, сохраняющейся после применения нитроглицерина, – морфин в/в.
- Если есть возможность – зарегистрировать ЭКГ. При подъемах ST – срочная госпитализация, желательно с извещением учреждения, в которое предполагают доставить больного; действовать в соответствии с рекомендациями по лечению ОКСБП ST.
- В любом случае при наличии ЭКГ изменений, включая подъемы ST, и отсутствии явных некардиальных причин для их появления может быть введен в/в струйно НФГ в дозе 70 ЕД/кг (~ 5000 ЕД). Перед этим необходимо убедиться, что отсутствуют явные противопоказания к применению гепарина.
- При депрессиях ST или изменениях T, при уверенности в отсутствии некардиальных причин развившегося состояния и противопоказаний к применению гепарина можно начать п/к введение НМГ.
- Оценить степень выраженности факторов, способствующих усугублению ишемии, – АГ, СН, аритмии. Принять меры к их устранению.

5.3. Приемный покой больницы

5.3.1. Больницы без кардиологического БИТ или имеющие возможности для экстренного лечения больных в приемном покое

- Учитывать, что сам по себе факт экстренной госпитализации (включая «самотек») в связи с болью или неприятными ощущениями (дискомфортом) в грудной клетке — признак высокой вероятности развития у больного ОКС.
- Обезболивание — при сильной, продолжающейся, несмотря на применение нитроглицерина, боли — морфин в/в.
- Аспирин — разжевать 250-500 мг препарата, не покрытого оболочкой, если не использован раньше.
- Регистрация ЭКГ и назначение АТТ в зависимости от состояния сегмента ST: подъемы ST — ТЛТ желательно с началом уже в приемном покое, направление в кардиологическое или, при его отсутствии, терапевтическое отделение для начала или продолжения начатого в приемном покое введения тромболитика; другие действия в соответствии с рекомендациями по лечению ОКСП ST; депрессии ST, отрицательные T или нормальная ЭКГ — при отсутствии противопоказаний начать лечение гепарином — п/к НМГ (в этих условиях предпочтителен) или в/в НФГ (4.3.1., таблицы 2, 3 и 4).
- Оценить степень выраженности факторов, способствующих усугублению ишемии миокарда — АГ, СН, аритмии, приняв меры к их устранению.
- Собрать анамнестическую и клиническую информацию, позволяющую оценить риск развития осложнений (таблица 7).
- Если есть возможность — определить содержание СТр в крови (предпочтительно Тр Т), или, при недоступности экспресс метода, осуществить забор крови для последующего определения.
- Направление в кардиологическое или, при его отсутствии, терапевтическое отделение для продолжения начатой терапии.
- Дальнейшее — см. ниже.

5.3.2. Больницы с кардиологическим БИТ

Больные, поступающие с подозрением на ИМ, но не те, у которых изменения на ЭКГ

обнаружены при случайном осмотре или через значительный промежуток времени после ангинозного приступа, не задерживаясь в приемном покое направляются непосредственно в БИТ.

5.4. БИТ (при его отсутствии отделение, в котором осуществляется лечение)

Продолжать лечение, начатое в соответствии с настоящими рекомендациями на предшествующих этапах.

- Дать разжевать аспирин — 250-500 мг препарата, не покрытого оболочкой, если ранее не назначен. Поддерживающая доза для лечения в период госпитализации 75-325 мг/сут. 1 раз. Если больной не может принимать аспирин (астма, другие проявления аллергии к аспирину), но противопоказания к АТТ отсутствуют, назначить клопидогрель per os (300 мг, затем по 76 мг/сут.) или тиклопидин (500 мг, затем 250 мг 2 раза/сут.).
- Зарегистрировать ЭКГ: при подъемах ST — начать введение тромболитика (если не сделано ранее) и действовать согласно рекомендациям по лечению ИМ.
- При отсутствии подъемов ST на ЭКГ — начать или продолжить введение гепарина (НФГ в/в или НМГ п/к). Определение АЧТВ при инфузии гепарина производится через каждые 6 часов. Контроль введения НФГ (4.3.1.1., таблицы 2, 3, 4). Если болюс гепарина введен на догоспитальном этапе менее, чем за 6 час до этого, болюсное введение не осуществляется, а производится только в/в инфузия препарата. Определение АЧТВ в этом случае желательно выполнять не позднее, чем через 6 часов после введения болюса НФГ на догоспитальном этапе.
- Начать мониторингирование ЭКГ и продолжать его в период нахождения больного в БИТ.
- Если согласно предварительному впечатлению врача больной может быть отнесен к категории высокого риска — добавить к аспирину клопидогрель (300 мг per os, затем по 75 мг/сут.).
- При показаниях — проводить симптоматическую антиишемическую терапию: в/в морфин, БАБ, нитроглицерин (таблица 5 в Приложении).
- Определить содержание СТр (Т или I) в крови, узнать результат, если это сделано раньше, и при отрицательном или «нор-

мальном» показателе – не пропустить время для повторного анализа.

- При признаках артериальной гипоксемии (цианоз, низкое насыщение артериальной или капиллярной крови кислородом или снижено напряжение кислорода в ней) – обеспечить подачу кислорода через носовые катетеры.
- Обеспечить Постельный режим.
- Собрать следующие данные, позволяющие использовать их для оценки риска последующих неблагоприятных событий по системе ТІМІ (Приложение): возраст; наличие «коронарных» ФР – КБС в семье, СД, АГ, ГХС, курение к моменту обострения КБС; наличие стенозов > 50% одной из КА при выполненной когда-то ранее КАГ; отклонение сегмента ST на ЭКГ при поступлении; число приступов стенокардии в предшествующие 24 часа; использование аспирина в последние 7 дней; повышение уровней маркеров некроза миокарда. Оценить общий риск, суммировав полученные баллы (таблица 7).
- Если, согласно первичной оценке, больной относится к категории высокого риска – назначить (добавить к аспирину) клопидогрель (если не использован раньше) – 300 мг per os (первая доза), затем по 75 мг/сут. Обеспечить наблюдение в течение 8-12 часов. В конце этого периода должна быть произведена повторная оценка риска дальнейших осложнений: повышение уровня СTr; повторяющиеся эпизоды боли; изменения на ЭКГ или их динамика – депрессии ST, отрицательные T, инверсия T; признаки СН; тяжелые аритмии.
- При низком риске осложнений по данным повторной оценки (4.3.3.) – прекратить введение гепарина, перевести в обычное отделение (кардиологическое, при его наличии, или терапевтическое).
- При высоком риске (4.3.2.) – продлить в/в введение НФГ (4.3.1.1., таблицы 2,3,4) или п/к НМГ. Продолжительность введения НФГ – 2-5 суток в зависимости от достижения стабилизации состояния. Контроль введения НФГ – определение АЧТВ (4.3.1.1.).

Не рекомендуется использовать с целью контроля гепаринотерапии определение времени свертываемости крови. Дозирование НФГ – таблицы 2 и 3. После окончания в/в инфузии НФГ возможен переход на его п/к введение (12500 ЕД 2 раза в сутки) на 1-3 дня для предупреждения феномена отмены. Продолжительность введения НМГ – до 8 суток (Приложение). В некоторых случаях возможно более длительное применение НМГ (3.2.1.1.)

- При высоком риске осложнений, особенно при нестабильной гемодинамике (гипотония, застой в легких), начать в/в введение препарата из группы антагонистов ГП IIb/IIIa тромбоцитов (тирофибан, эптифибатид) при его наличии.
- Если стабилизация состояния не достигнута комплексной терапией (максимально возможное антиишемическое лечение, аспирин, клопидогрель, НФГ или НМГ ± тирофибан или эптифибатид) целесообразна экстренная КАГ и в зависимости от ее результатов – процедура реваскуляризации (5.4.1.Б).
- Перевод в кардиологическое или общетерапевтическое, при отсутствии кардиологического, отделение – после прекращения в/в введения НФГ. НМГ п/к может быть продолжен в обычном отделении больницы.

5.4.1. Учреждения с хирургической службой или возможностью выполнения ЧКВ

А. Состояние больного стабилизировано.

Если стабилизация состояния – отсутствие повторных эпизодов ишемии, требующих дополнительных мер по сравнению с проводимой базовой терапией достигнута после 4-5 дней терапии аспирином, клопидогрелем и НФГ или НМГ, следует рассмотреть вопрос об инвазивном лечении – КАГ и в зависимости от ее результатов ЧКВ или КШ. ЧКВ желательно выполнять на фоне введения препарата из группы ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Если ЧКВ производится в относительно поздние сроки, введение НМГ* может быть продолжено до вмешательства (3.2.1.1.).

* Обосновывающие данные относятся к дальгепарину

Б. Стабилизация состояния медикаментозной терапией не удается. В отдельных случаях при сохраняющихся, несмотря на максимальную медикаментозную терапию, ишемии, нестабильной гемодинамике — КАГ и ЧКВ или АКШ могут быть выполнены экстренно в зависимости от коронарной анатомии и реальных возможностей учреждения. В этих случаях ЧКВ целесообразно при наличии возможности введения перед и во время процедуры препарата из группы ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов.

Если велика вероятность того, что на ранних стадиях лечения будет применено ЧКВ, то с самого начала в качестве антитромбина следует применять НФГ и при возможности — клопидогрель.

5.5. Кардиологическое отделение после перевода из БИТ

- Продолжение применения аспирина, БАБ, при необходимости нитратов.
- Начало приема гиполипидемических

средств — статина или по показаниям фибрата (4.4.). Рассмотреть вопрос о назначении ИАПФ.

- Контроль АД, других ФР.
- Стресс-тест (предпочтительны велоэргометрия или использование тредмила) для оценки эффективности антиангинальной терапии и формулирования рекомендаций по дальнейшему режиму. У больных низкого риска (4.3.3.) стресс-тест с ФН или фармакологический может быть выполнен не ранее 3 суток после приступа, явившегося основанием для госпитализации, и при условии отсутствия повторных эпизодов ишемии миокарда в покое.
- При сохраняющихся приступах стенокардии, наличии признаков недостаточности кровообращения, нарушениях ритма сердца — проведение КАГ и инвазивного лечения или направление в учреждение, в котором такое обследование и лечение возможны.

Приложение

Оценка тяжести стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов [12]

Класс III

Выраженное ограничение обычной, привычной для человека физической активности. Стенокардия появляется при ходьбе по ровной местности уже через 1-2 квартала и при подъеме на 1 пролет лестницы с нормальной, обычной для человека скоростью.

Класс IV

Любая физическая активность вызывает стенокардию (дискомфорт). Стенокардия может возникать и в покое.

Антитромботические средства

Антитромбины

НФГ

Гепарина раствор для инъекций 50000 ЕД/мл (Россия)

Вводится под контролем определения АЧТВ желателно по протоколу, представленному в таблице 2 в течение 2-5 суток. При других контрольных величинах АЧТВ для конкретной лаборатории следует стремиться удлинить показатель в 1,5-2,5 раза, определяя его с теми же временными интервалами (таблица 2). Примерная схема коррекции скорости введения НФГ в этом случае представлена в таблице 3, а также 4.3.1.1.

Методика определения АЧТВ

В основе теста лежит определение времени свертывания плазмы крови в присутствии активатора контактной фазы свертывания крови и фосфолипидов (частичного тромбопластина) после добавления хлорида кальция. В качестве активатора контактной фазы могут быть

использованы суспензия коалина, эллаговая кислота или микрочастицы окиси кремния. В качестве фосфолипидов (частичного тромбопластина) используется спиртовой экстракт ткани мозга, состоящий в основном из кефалина.

Необходимое оборудование:

- Центрифуга (3000 об/мин) для получения плазмы из цитратной крови.
- Любой простейший коагулометр (при наличии секундомера может быть заменен водяной баней)

Необходимые реактивы:

Растворы цитрата натрия, хлорида кальция для коагулологических тестов, тромбопластина.

Краткое изложение метода:

Венозная кровь больного в момент ее взятия (или сразу после него) аккуратно смешивается с раствором цитрата натрия (соотношение ~ 9:1) и центрифугируется ~ 15 минут при 3000 об/мин. К определенному объему* цитратной плазмы больного добавляется определенный объем^ раствора тканевого тромбопластина. К смеси после непродолжительной инкубации^^ при температуре ~ 37° добавляется хлорид кальция (также predetermined* объем). Время, прошедшее от добавления хлорида кальция до образования сгустка является результатом теста. Образование сгустка регистрируется по изменению прозрачности созданной смеси (в более сложных коагулометрах) или с помощью механической регистрации изменения вязкости плазмы.

Результат должен быть получен врачом в пределах 60 минут после взятия крови.

^Соотношение объемов как и ^^время инкубации как правило описаны в инструкции по использованию конкретного коммерческого набора реактива, содержащего тромбопластин для определения АЧТВ.

Лабораторные показатели необходимые для применения гепаринов при ОКС

Таблица 4

Лабораторные показатели и точки, в которых они должны определяться

	Поступление	Ежедневно	При ухудшении состояния(↓ АД, кровотечении, боли в грудной клетке с ↓ ST на ЭКГ)
Гемоглобин	+	+	+
Гематокрит	+	+	+
АЧТВ ^s	+#	+#	+ (если применяется НФГ)
Число тромбоцитов	+	+	-
Креатинин	+**	-	-

Примечания. * – определение АЧТВ минимум 1 раз в сутки или чаще (согласно номограмме); ** - обязательно в случае планируемого использования НМГ; ^s – не обязательно при применении НМГ; # – исходное АЧТВ желателно (не задерживать начало терапии НФГ до получения результата !), обязательно через 6 часов после начала введения гепарина.

НМГ

Рекомендуется применять в дозах, которые использовались в крупных исследованиях этих средств при ОКСБП ST.

Эноксапарин п/к 100 МЕ/кг (1 мг /кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2-8 суток.* Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.

Дальтепарин п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5-8 суток. В некоторых случаях возможно более длительное применение*.

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

Нейтрализация гепарина. Тактика при кровотечениях

Излагается по Материалам 6 Согласительной конференции по АТГ Американской Коллегии специалистов по заболеваниям грудной клетки [13]. Антикоагулянтный эффект гепарина может быть быстро нейтрализован в/в введением протамина. Считают, что 1 мг протамина связывает 100 ед. гепарина. Соответственно, после в/в введения 5000 ед. НФГ требуется ввести 50 мг протамина. При инфузии в расчет следует принимать только гепарин, введенный в предшествующие несколько часов, т.к. период полувыведения НФГ равен ~ 60 минутам. Больному, который получал инфузию НФГ со скоростью 1250 ЕД/час, требуется ~ 30 мг протамина. Для подтверждения нейтрализации гепарина целесообразно использовать определение АЧТВ. Протамин следует вводить медленно, за 1-3 мин, т.к. он может вызывать гипотензию и брадикардию.

Протамин нейтрализует антитромбиновую активность НМГ, но мало влияет на их действие на фактор Ха (не полностью устраняет анти-Ха активность). Клиническое значение этого факта признается неясным, и следует учитывать, что рекомендации по лечению передозировки НМГ не базируются на данных каких либо клинических исследований.

Если потребность в нейтрализации НМГ возникает в пределах 8 часов после его введения, то вводят 1 мг на 100 анти-Ха единиц (для

эноксапарина 1 мг равно ~ 100 единиц НМГ). Если кровотечение продолжается, то следует добавить 0,5 мг протамина на 100 анти-Ха единиц НМГ. После 8 часов требуются меньшие дозы (количества) протамина.

Антитромбоцитарные средства

Аспирин

Начальная доза 250-500 мг, первую таблетку, не покрытую оболочкой, следует разжевать; поддерживающая доза в период госпитализации 75-325, для длительного применения 75 – (150) 160 мг 1 раз в сутки.

Доказательств того, что так называемые кишечнорастворимые формы обладают какими либо преимуществами по сравнению с обычным аспирином, нет.

Тиенопридины

Тиклопидин. Таблетки, 250 мг 2 раза в сутки. Для ускорения наступления действия сначала может быть применена однократная нагрузочная доза в 500 мг. Во время лечения обязательно наблюдение за числом тромбоцитов и лейкоцитов. В отсутствие клопидогреля используется при непереносимости аспирина или совместно с аспирином в связи с ЧКВ (имплантацией стентов).

Клопидогрель. Таблетки, покрытые оболочкой, 75 мг./сут. 1 раз. В первые сутки дается «нагрузочная» доза – 300 мг**. Используется при непереносимости аспирина или невозможности его назначения по любой причине. Применяется и в комбинации с аспирином, как для длительного лечения, так и кратковременно (1 месяц в связи с ЧКВ со стентированием).

Антиишемические средства

Инфузия нитроглицерина в/в. Начальная скорость введения – 10 мкг/ мин. Затем она увеличивается на 10 мкг/мин каждые 3-5 минут до появления реакции АД или изменения симптоматики. Если нет реакции на 20 мкг/мин, то ступени можно увеличить до 10 мкг/мин и даже 20 мкг/ мин. Если боль и признаки ишемии миокарда снижаются или исчезают, то дозу не увеличивают, если не уменьшаются, то дозу увеличивают до появления реакции АД.

*Приведены методики длительности введения препаратов НМГ в исследованиях, в которых была продемонстрирована их эффективность (равная или превосходящая эффективность НФГ).

**Для более быстрого наступления эффекта допускается использование однократной дозы 600 мг. Применение этой дозы возможно перед ЧКВ со стентированием, особенно при отсутствии в учреждении абиксимаба

Если АД начинает снижаться, то ступени увеличения дозировки следует сократить, а интервалы между ними – увеличить. Особую осторожность следует соблюдать при снижении САД < 110 мм рт.ст. или на 25% от исходного у больного АГ. Хотя максимальная доза (скорость введения) нитроглицерина неизвестна, не рекомендуется превышать 200 мкг/мин. Известно, что инфузия нитроглицерина в течение 2-4 недель со скоростью 300-400 мкг/час не вызывает повышения уровня метгемоглобина в крови.

Если боль и/или другие признаки ишемии появляются во время инфузии нитроглицерина, то следует увеличить скорость его введения.

Если на протяжении 12 часов боль и/или другие признаки ишемии миокарда не возникают, следует попытаться уменьшить дозу и начать переход на непарентеральные препараты, при назначении которых необходимо стремиться соблюдать безнитратные интервалы.

БАБ

Целесообразно назначать практически всем больным при отсутствии противопоказаний. У больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или ЭКГ признаками ишемии миокарда начинать применение БАБ следует с в/в введения. Для начальной терапии предпочтительны наиболее изученные при острой ишемии миокарда пропранолол, метопролол или атенолол. Общий принцип дозирования препаратов – постепенное повышение дозы (титрование) до устранения симптомов или достижения целевой ЧСС. При лечении

БАБ важно стремиться поддерживать ЧСС в интервале 50-60 уд/мин.

Пропранолол. Начальная доза в/в 0,5-1,0 мг. Уже через час можно начать прием per os в дозе 40-80 мг. каждые 4 часа, при необходимости доза может быть увеличена до 360-400 мг/сут.

Метопролол. Начальная доза в/в 5 мг за 1-2 мин, с повторением каждые 5 мин до общей дозы 15 мг, через 15 мин после последнего в/в введения (если он хорошо переносится) начать прием per os 50 мг каждые 6 часов в течение 48 часов, затем интервалы между приемами могут быть увеличены. Обычная поддерживающая доза 100 мг 2-3 раза в сутки, однако, возможно использование и более высоких дозировок в зависимости от динамики симптомов и ЧСС.

Атенолол. Начальная доза в/в 5 мг, через 5 мин еще 5 мг в/в, затем через 1 час после последнего в/в введения 50-100 мг per os с последующим приемом 50-100 мг 1-2 раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы ≥ 400 мг/сут.

Эсмолол. Начальная доза 0,1 мг/кг/мин в/в с повышением на 0,05 мг/кг/мин через каждые 10-15 мин, если позволяет уровень АД, до достижения желаемого терапевтического эффекта, или появления симптомов, заставляющих прекратить наращивание дозы, или до достижения дозы 0,3 мг /кг/мин. При необходимости достижения более быстрого эффекта возможно медленное (за 2-5 мин) струйное в/в введение «ударной» дозы 0,5 мг /кг [3]. Для введения эсмолола необходим дозирующий насос.

Таблица 5

Антиишемическая (симптоматическая) терапия ОКС [4]

Продолжающаяся ишемия или другие признаки высокого риска*	
Есть	Нет
Постельный режим с постоянным мониторингом ЭКГ	
Кислород для поддержания SaO ₂ >90%	
Нитроглицерин в/в	
БАБ per os или в/в	БАБ per os
Морфин в/в при боли, возбуждении, или застое в легких	
Внутриаортальная баллонная контрпульсация, если сохраняются ишемия или гемодинамическая нестабильность	
ИАПФ для устранения АГ или дисфункции ЛЖ, после ИМ	ИАПФ для устранения АГ или дисфункции ЛЖ, после ИМ

Примечание. * повторяющаяся стенокардия и/или ишемические изменения ЭКГ(> 0,05 mV депрессии ST или БЛНПГ) в покое или при активности низкого уровня; или ишемия с симптомами СН, ритмом галопа, вновь возникшей или нарастающей митральной регургитацией; или гемодинамическая нестабильность нарушенная функция ЛЖ (ФВ <0,40 по неинвазивным данным); или злокачественная желудочковая аритмия.

Маркеры некроза миокарда

Таблица 6

Маркеры некроза миокарда, рекомендуемые для диагностики ИМ [1,4,5]

Маркер	Время определения	Повышенное значение, достаточное для выявления некроза в миокарде	Особенности
Общая КФК	<ul style="list-style-type: none"> Первые часы после острого события 	<ul style="list-style-type: none"> >2 раз > ВГН 	<ul style="list-style-type: none"> Повышена в пределах 24 ч после острого события Недостаточно специфична для миокарда
МВ фракция КФК (лучше масса, а не активность)	<ul style="list-style-type: none"> Первые часы после острого события. Если не повышена и прошло <6 ч после появления боли – повтор через 6-12 ч после начала боли 	<ul style="list-style-type: none"> > 99-го перцентиля для контрольной группы 1 в 2 анализах или Однократное повышение >2 раз > ВГН в первые часы после острого события. Уровень должен повыситься и снизиться 	<ul style="list-style-type: none"> Повышена в пределах 24 ч после острого события Менее специфична для миокарда чем СТр Менее чувствительна к некрозу миокарда, чем СТр
СТр (I или T)	<ul style="list-style-type: none"> При поступлении Если негативен и прошло <6 ч после появления боли – повтор через 6-12 ч после начала боли 	<ul style="list-style-type: none"> > 99-го перцентиля для контрольной группы¹ по крайней мере однократно в пределах 24 ч после острого события 	<ul style="list-style-type: none"> Повышены в пределах 6 ч – 10-14 сут после острого события Высоко чувствительны и специфичны к некрозу миокарда

Примечание: для выявления некроза в миокарде рекомендуется использовать – СТр, а также определение массы МВ фракции КФК, изолированное определение общей КФК не рекомендуется; ¹ – контрольные значения должны быть определены в каждой лаборатории для конкретных используемых методик и специфических условий количественного анализа с учетом требований по контролю качества [6].

Показатели, учитываемые в системе оценки риска больных ОКСБП ST (Система TIMI).

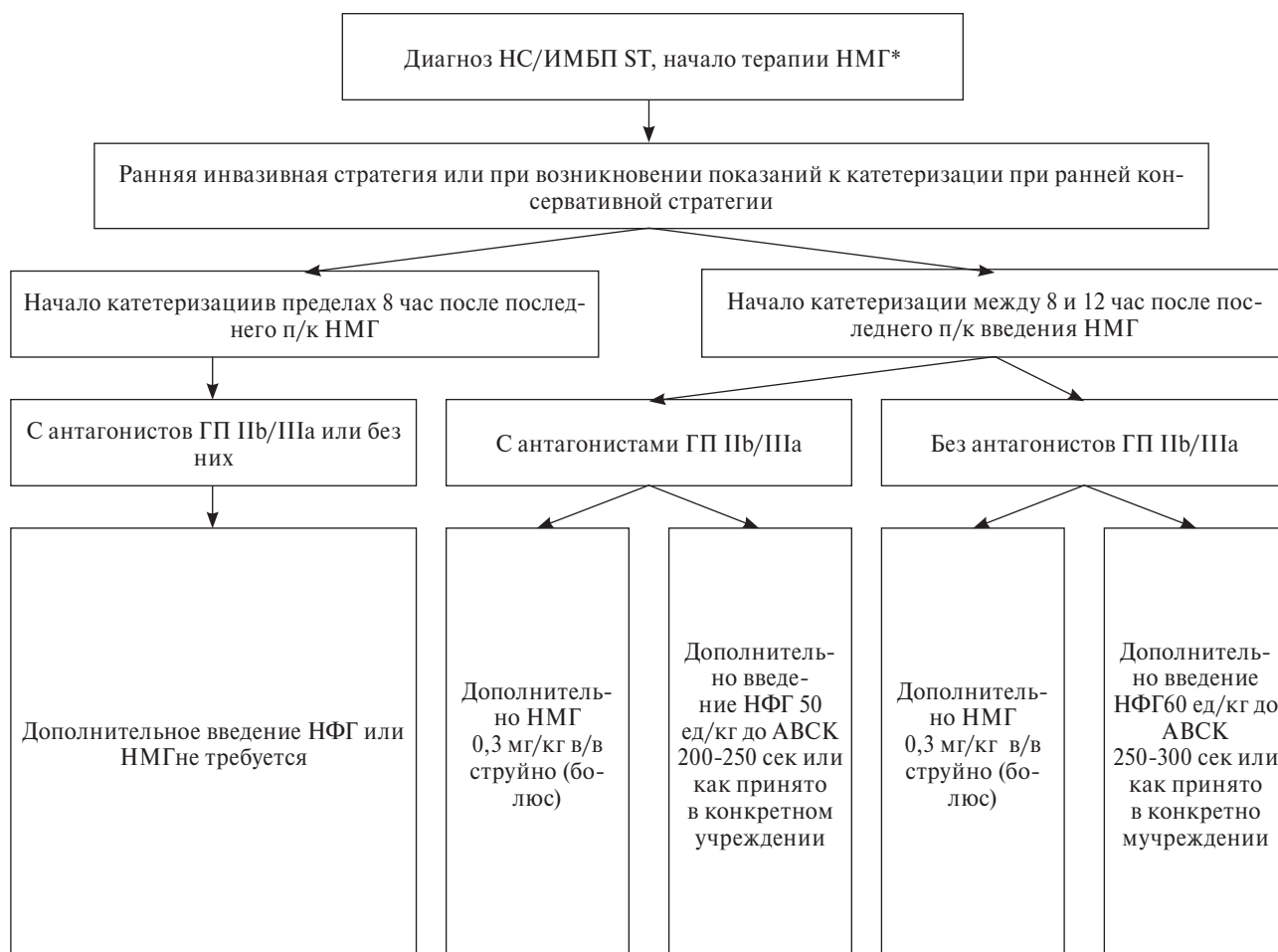
Таблица 7

Оценка риска неблагоприятных событий – смерти, (ре)ИМ, повторной тяжелой ишемии, требующей инвазивного вмешательства – у больных ОКСБП ST – система TIMI. Основана на данных исследования TIMI 11B

Возраст > 65 лет	1
> 3 коронарных ФР	1
Стеноз(ы) КА на выполненной ранее КАГ	1
Наличие смещений сегмента ST	1
> 2 приступов стенокардии в предшествующие 24 ч	1
Применение аспирина в последние 7 дней	1
Повышение уровня(ей) «сердечных маркеров»	1
Максимальное число баллов	7

Применение АТТ при выполнении ЧКВ у больных, получающих НМГ

Применение гепаринов при инвазивных вмешательствах у больных ОКСБП ST, получающих НМГ (эноксапарин) [15]



Характеристики учреждения и оператора, обязательные для выполнения процедур ЧКВ [14]

Класс I (условия, при которых согласно данным исследований и/или общему мнению экспертов выполнение процедур полезно и эффективно) оператор, выполняющий >75 процедур в год в учреждениях с высоким числом ЧКВ (>400 в год);

Класс II (условия, при наличии которых данные исследований противоречивы и имеются различия в мнениях экспертов о полезности/эффективности процедуры или лечения);

Класс IIa (данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности выполнения процедур); оператор, выполняющий ≥75 процедур в год в учреждении с низким ежегодным числом процедур (200-400); оператор, выполняющий <75

процедур в учреждении с ежегодным числом ЧКВ >400; идеально такие операторы должны допускаться к выполнению ЧКВ в учреждениях с ежегодной нагрузкой > 600 процедур.

Класс III (условия, при которых согласно имеющимся данным и/или общему мнению экспертов процедуры не полезны и не эффективны, а в отдельных случаях – вредны); ежегодная нагрузка оператора < 75 ЧКВ в учреждениях с числом процедур 200-400 в год. Учреждениям с нагрузкой <200 процедур в год следует рассмотреть вопрос о прекращении выполнения ЧКВ.

Перечисленные характеристики относятся к лечебным учреждениям с кардиохирургической службой. В руководстве АКК/ААС 2001г по ЧКВ возможность проведения ЧКВ в учреждениях без такой службы рассматривается только в качестве первичной процеду-

ры у больных ОКС со стойкими подъемами ST или «новыми» БЛПГ. При этом выполнение первичной (до введения тромболитика) ЧКВ допускается, если существует реальная возможность в течение 1 часа доставить больного в операционную другого учреждения,

располагающего активно действующей кардиохирургической службой. Однако соответствующее положение относится к классу IIb, т.е. относительно класса IIa польза и эффективность ЧКВ в таких условиях еще менее обоснованы.

Литература

1. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406–32
2. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809–40.
3. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>
4. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *JACC* 2000; 36: 970–1062
5. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*, 2000; 102 (1): 118–22
6. Myocardial Infarction Redefined—A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *JACC* 2000; 36: 959–1062.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
8. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2001; 119: Suppl.
9. Hirsh J, Anand S, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103: 2994–3018
10. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003; 17: 1601–10.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
12. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54:522–3.
13. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S– 94
14. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (Revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *Circulation* 2001; 103: 3019–41
15. Kereiakes DJ, Montalescot G, Antman EM, et al Low-molecular-weight heparin therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes and during percutaneous coronary intervention: an expert consensus. *Am Heart J*. 2002; 144(4): 615–24

Состав Комитета экспертов ВНОК по подготовке рекомендаций «Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ»

Председатель комитета экспертов – Академик РАМН, Оганов Р.Г. (Президент ВОНК)

Члены комитета

д.м.н., Агапов А.А. (Москва), Академик РАМН Акчурин Р.С. (Москва), проф. Алемян Б.Г. (Москва), член-корр. РАН Беленков Ю.Н. (Москва), проф. Волкова Э.Г. (Челябинск), проф. Габинский Я.Л. (Екатеринбург), проф. Грацианский Н.А. (Москва), проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск), проф. Довгалецкий П.Я. (Саратов), проф. Иоселиани Д.Г. (Москва), проф. Карпов Ю.А. (Москва), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), проф. Люсов В.А. (Москва), проф. Марков В.А. (Томск), проф. Панченко Е.П. (Москва), проф. Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург), проф. Поздняков Ю. М. (Жуковский), проф. Руда М.Я. (Москва), проф. Самко А.Н. (Москва), проф. Сидоренко Б.А. (Москва), проф. Сыркин А.Л. (Москва), проф. Туев А.В. (Пермь), проф. Шалаев С.В. (Тюмень), член-корр. РАМН Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург).

Подготовка текста рекомендаций – проф. Грацианский Н.А. (Москва)