

10. Кириллов, В. Ф. Здоровье детей, проживающих в районе размещения атомной электростанции / В. Ф. Кириллов, Т. Ш. Миннибаев, Е. В. Абашова // Гигиена и санитария. — 2001. — № 1. — С. 65–68.
11. Ляликов, С. А. Регионарные особенности физического развития детей и подростков Беларуси / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов // Экологическая антропология. — Мн.-Люблин-Лодзь, 1997. — С. 99–103.
12. Максимова, Т. М. Физическое развитие детей в условиях формирования новой социальной структуры населения / Т. М. Максимова // Пробл. соц. гиг. и история мед. — 1998. — № 2. — С. 14–18.
13. Мельник, В. А. Антропометрическая характеристика детей и подростков г. Гомеля в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика, Н. И. Штаненко // Христианство и медицина: II Белорусско-Американская науч.-практ. конф. врачей, посвящ. 18-летию катастрофы на ЧАЭС: сб. рецензир. статей, представленных на конф. — Гомель: Гомель-Амарелло, 2004. — С. 10–12.
14. Мельник, В. А. Гармоничность физического развития городских и сельских детей в постчернобыльский период / В. А. Мельник, Э. М. Заика // X съезд Белорусского общества физиологов: тез. докл. — Мн., 2001. — С. 106.
15. Мельник, В. А. Морфофункциональная характеристика сельских детей, подверженных внутриутробному облучению в результате аварии на ЧАЭС / В. А. Мельник, Э. М. Заика, А. И. Киеня // Жизнь после Чернобыля: 16 лет спустя: матер. науч.-практ. конф., посвященной 15-летию Респ. диспансера радиационной мед., Минск, 2002 г. / Респ. диспансер радиационной мед. — Мн., 2002. — С. 122–126.
16. Морфофункциональные константы детского организма: справ. / В. А. Доскин [и др.]; под общ. ред. В. А. Доскина. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
17. Морфофункциональные особенности подросткового возраста / Л. А. Щеплягина [и др.] // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 31–36.
18. Никитюк, Б. А. Факторы роста и морфофункционального созревания организма / Б. А. Никитюк. — М.: Наука, 1978. — 468 с.
19. Оценка данных физического развития девушек-подростков Центрального региона / И. И. Соколова [и др.] // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. — № 3. — С. 78.
20. Пляскина, В. И. Здоровье детей обучающихся в школах нового типа / В. И. Пляскина // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 62–65.
21. Проблемы здоровья детей и их физического развития / М. В. Антропова [и др.] // Здравоохранение Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 17–21.
22. Саливон, И. И. Количественный подход к определению типов телосложения у школьников / И. И. Саливон, Н. И. Полина. — Мн.: УП «Технопринт», 2003. — 40 с.
23. Сауткин, М. Ф. Новые тенденции в физическом развитии школьников Рязани / М. Ф. Сауткин // Здравоохран. Рос. Федерации. — 1999. — № 5. — С. 21–23.
24. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин [и др.] // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 59–62.
25. Суханова, Н. Н. Физическое развитие школьников к концу XX века: анализ и прогноз / Н. Н. Суханова // Рос. педиатр. журн. — 1999. — № 2. — С. 36–41.
26. Тамбовцева, Р. В. Возрастные изменения массы тела и мышц кистей у мальчиков 7–17 лет / Р. В. Тамбовцева // Морфология. — 1995. — № 3. — С. 45–48.
27. Усоева, Н. А. Физическое развитие девочек подросткового и юношеского возраста / Н. А. Усоева // Здравоохранение Беларуси. — 1992. — № 8. — С. 31–34.
28. Физическое развитие детей Кировской области / Л. П. Абросимова [и др.] // Гигиена и санитария. — 1998. — № 2. — С. 30–32.
29. Характеристика уровней артериального давления, физического развития и факторов риска атеросклероза у школьников, проживающих в зонах радиоактивного загрязнения / И. Б. Тубол [и др.] // Терапев. арх. — 1995. — № 1. — С. 17–19.
30. Широченко, Н. Д. Антропологическое исследование физического развития подростков / Н. Д. Широченко, Г. Г. Рыжикова, Н. Г. Аксенова // Морфология. — 1998. — № 3. — С. 134.
31. Щедрин, С. А. Проявление общебиологических закономерностей в физическом развитии школьников г. Новосибирска / С. А. Щедрин // Морфология. — 2001. — № 4. — С. 56–59.
32. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие и адаптационные возможности современных школьников / Ю. А. Ямпольская // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 1. — С. 9–11.
33. Ямпольская, Ю. А. Физическое развитие школьников Москвы в последнее десятилетие / Ю. А. Ямпольская // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 65–68.
34. Яйленко, А. А. Уровень физического развития и конституциональные особенности ребенка как диагностические особенности его здоровья / А. А. Яйленко, Н. Н. Зернова, Т. И. Леонькова // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 5. — С. 11.
35. Watanabe, T. Circadian reference to normal and diseased children / T. Watanabe, M. Nagashima, Y. Hojo // Acta Paediatr Jpn. — 1994. — P. 683–689.

Поступила 04.01.2010

УДК 616.132.-002-085 ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть II)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В обзоре представлена информация о современной медикаментозной и инструментальной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия.

THE ACUTE CORONARY SYNDROME : POSSIBILITY ON THE MODERN THERAPY (literature review. Part II)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardial Dinspensary

The information about the modern medical treatment of the acute coronary syndrome was presented in this review.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina.

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на электрокардиограмме (ЭКГ).

• низкомолекулярный гепарин

Антикоагулянтная терапия независимо от избранной стратегии ведения (инвазивной или консервативной) является обязательным эле-

ментом лечения больных с ОКС [1]. У больных с ОКС без подъема интервала ST (ОКСбпST) с высоким и умеренным риском ишемических событий инвазивная стратегия имеет определенные преимущества перед консервативной [2].

В 10 рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение низкомолекулярного гепарина (НМГ) с нефракционированным гепарином (НФГ). В 2 исследованиях оценивался дальтепарин (FRISC, FRIC), еще в одном — надропарин (FRAXIS), а в 6 — эноксапарин (EVET, ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE, INTERACT, A to Z). В исследованиях с дальтепарин и надропарин выявили исходные смертность и частоту развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) по сравнению с таковыми в исследованиях с НФГ, тогда как в 5 из 6 исследований эноксапарина обнаружили различия по смертности и частоте развития нефатального ИМ, которые подтверждали превосходство эноксапарина перед НФГ; суммарное отношение шансов (ОШ) составляло 0,91 (95 % доверительный интервал (ДИ) от 0,83 до 0,99) [3, 4, 5]. К преимуществам НМГ относятся легкость подкожного введения и отсутствие необходимости в мониторинговании. Кроме того, НМГ стимулирует тромбоциты меньше, чем НФГ, и менее часто ассоциируется со спровоцированной гепарином тромбоцитопенией [6].

В объединенном анализе исследований ESSENCE и TIMI 11B преимущество эноксапарина перед НФГ при оценке влияния на серьезные конечные точки (смерть и (или) ИМ) регистрировалось с 8 дня от начала исследований и сохранялось на последующих этапах. Достоверное различие в частоте смертельных исходов, ИМ и необходимости в неотложной реваскуляризации в пользу эноксапарина в этом мета-анализе прослеживалось до 1 года [4, 7].

В последующих исследованиях по эноксапарину (ACUTE, INTERACT, A to Z) получены основания для возможной замены НФГ эноксапарина у больных, получавших в связи с ОКС не только ацетилсалициловую кислоту (АСК), но и мощные антитромботические средства, блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых (ГП) рецепторов тромбоцитов эптифибатида и тирофибан. Более того, в крупном сравнительном исследовании SYNERGY возможность подобной замены НФГ эноксапарином продемонстрирована для больных ОКС с ранней инвазивной стратегией лечения [8]. При объединенном анализе данных основных исследований по сравнению эноксапарина с НФГ при ОКСбпST показано преимущество эноксапарина перед НФГ по показателю снижения риска развития таких серьезных неблагоприятных исходов, как смерть и ИМ. Это преимущество достигалось без существенного дополнительного риска крупных кровотечений и увеличения потребности в применении препаратов крови для лечения этих кровотечений [9].

Важнейшим элементом доказательной базы эноксапарина при ОКС следует считать результаты исследования EXTRACT-TIMI 25, в котором на достаточно большом количестве больных (более 20 тыс. пациентов) убедительно показано преимущество эноксапарина перед НФГ у пациентов с ОКСбпST на ЭКГ (подвергнутых тромболитической терапии (ТЛТ)) [10].

• продленная терапия НМГ

В исследованиях FRISC, FRIC, TIMI 11B и FRISC-II оценивалась потенциальная польза пролонгированного введения НМГ после выписки из стационара [3]. Анализ результата с момента рандомизации позволил выявить значительное снижение в группе дальтепарина совокупной конечной точки, включавшей смерть или ИМ, к 30-му дню (3,1 % против 5,9 %; $p = 0,002$), но не по истечении 3 месяцев (6,7 % против 8 %, $p = 0,17$). Совокупный показатель смертности, частоты развития ИМ и реваскуляризации за весь период лечения снизился по истечении 3 месяцев (29,1 % против 33,4 %, $p = 0,031$). Пользу от продленного введения дальтепарина имели только пациенты, получавшие медикаментозное лечение, и больные с повышенными уровнями ТнТ. Однако в клинической практике, учитывая «агрессивность» ранней инвазивной стратегии, длительное применение НМГ не является актуальным. Проведенные исследования показали также, что продолжение введения НМГ после 8 сут не повышает эффективности лечения ОКСбпST [11].

• преимущества использования НМГ перед НФГ

НМГ имеют ряд отличий от НФГ, результатом которых является относительная простота практического применения. НМГ имеют более высокое соотношение анти Ха/анти Па активности, меньшую чувствительность к тромбоцитарному фактору IV, более предсказуемый антикоагулянтный эффект при меньшей частоте тромбоцитопений. Эти препараты можно вводить подкожно, дозируя их по весу больного и не проводя лабораторный контроль. Существуют доказательства того, что НФГ эффективнее плацебо у больных, получающих АСК. Имеются данные, свидетельствующие о преимуществах НМГ эноксапарина перед НМГ в острую фазу болезни. Исследования других НМГ (дальтепарина и надропарина) продемонстрировали эффективность, сходную с эффективностью НФГ [12]. Более длительное применение гепарина (НМГ-эноксапарина) после ТЛТ, не влияя на частоту реперфузии коронарной артерии (КА), снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий.

Таким образом, введение НМГ (в течение 2–8 сут) в острую фазу болезни по меньшей мере также эффективно, как и применение НФГ. Ис-

пользовать НМГ на практике значительно удобнее из-за простоты введения, отсутствия необходимости в постоянном лабораторном контроле. Безопасность НМГ равна безопасности НФГ [4, 8].

• блокаторы фактора Ха

Фондапаринукс — первый селективный ингибитор Ха-фактора, одобренный для применения у больных ОКСпST и ОКСпбST. В исследовании OASIS-5 при сравнении эффективности он был не хуже эноксапарина на ранних сроках их применения и обеспечивал снижение риска смерти и ишемических событий (в сравнении с эноксапарином) через 30 дней и 6 месяцев наблюдения. Снизив риск крупных кровотечений практически вдвое, он оказался существенно безопаснее, чем эноксапарин. Абсолютное большинство больных-участников OASIS-5 (> 14 000 из 20078) получали лечение, основанное на инвазивной стратегии, и около половины из них были подвергнуты чрезожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [13].

Фондапаринукс — представитель пентасахаридов избирательно блокирует активированный X-фактор свертывания крови, предотвращая, таким образом, образование тромбина. Его преимущество перед другими НМГ состоит в однократном использовании и практически отсутствии развития такого осложнения, как тромбоцитопения [13]. Поэтому препарат имеет преимущество при повышенной опасности геморрагических осложнений (включая существенное нарушение функции почек) и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Для профилактики тромботических осложнений при ЧКВ у больных, получающих фондапаринукс, во время процедуры рекомендуется в/в вводить стандартные дозы НФГ. Также он может применяться для профилактики венозных тромбозов и тромбозмболии сосудов малого круга кровообращения. Таким образом, применение фондапаринукса ассоциируется со значимым уменьшением числа летальных исходов к 30 дню (295 против 352; $p = 0,02$) и к 180 дню (574 против 638, $p = 0,05$) и со значительным снижением смертности, частоты развития ИМ и инсульта ($p = 0,007$) к 180 дню [13].

В исследовании OASIS-6 (12092 больных ИМпST из 447 госпиталей 41 страны) установлено, что при подкожном введении 2,5 мг фондапаринукса в течение 8 дней число смертельных случаев и рецидивов ИМ на 9, 30 день и в конце наблюдения (3-6 мес) было достоверно ниже, чем при применении НМГ или плацебо. При объединенном анализе данных о больных, подвергнутых ЧКВ в исследованиях OASIS-5 и OASIS-6, фондапаринукс был сопоставим с НФГ и эноксапарином по частоте развития ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт) — 8 % в каждой из групп, но существенно снижал

риск тяжелых кровотечений (2,9 % против 5,5 %, отношение рисков 0,52, $p < 0,0001$). В результате снижения риска геморрагических осложнений фондапаринукс имел преимущества перед препаратом сравнения по суммарной эффективности, учитывающей ишемические и геморрагические события (9 % в группе фондапаринукса и 11,8 % в группе сравнения, ОШ 0,75; $p = 0,001$) [13].

12. Блокаторы Пб/Ша ГП рецепторов тромбоцитов

Препараты этой группы могут использоваться при выполнении ЧКВ в ранние сроки заболевания. В других случаях при ИМпST они не показаны.

Активированные Пб/Ша рецепторы тромбоцитов связываются с фибриногеном, образуя соединения между активированными тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба. Блокаторы этих рецепторов могут полностью предотвращать образование таких соединений. Эффективность прямых ингибиторов ГП Пб/Ша рецепторов изучена у пациентов с ОКС как подвергшихся ЧКВ, так и вне связи с таким вмешательством [14]. Исследования показали, что препараты этой группы (в частности, абциксимаб) высоко эффективны при кратковременном внутривенном введении у больных с ОКС, подвергаемых процедурам ЧКВ.

Применение некоторых средств этой группы (эптифибатид, тирофибан) в комбинации с НФГ в испытаниях, где использование ЧКВ не было обязательным, дало несколько лучшие результаты, чем применение одного НФГ. Однако и в них частота выполнения ЧКВ в острой стадии заболевания была достаточно высокой, и полученные данные во многом объясняются улучшением исходов ЧКВ при одновременном введении Пб/Ша блокаторов тромбоцитов [15].

Поверхность тромбоцитов содержит большое количество Пб/Ша ГП рецепторов. При активации тромбоцитов эти рецепторы претерпевают конформационные изменения, которые увеличивают их сродство к фибриногену и другим лигандам. Связывание молекул фибриногена с рецепторами на различных тромбоцитах приводит к формированию тромбоцитарных агрегатов. Этот механизм не зависит от стимула к агрегации тромбоцитов и представляет собой окончательный и обязательный путь к тромбоцитарной агрегации. Антагонисты Пб/Ша ГП рецепторов действуют посредством захвата данных рецепторов, предотвращая агрегацию тромбоцитов. Экспериментальные и клинические исследования позволили установить тот факт, что захват, по меньшей мере, 80 % от общего количества рецепторов и ингибирование агрегации тромбоцитов приводит к мощному антитромботическому воздействию [15, 16].

Изучение эффективности использования блокаторов Пб/Ша ГП рецепторов при ОКС проводилось в исследованиях TARGET, CAPTURE, GUSTO IV, PRISM, PRISM-PLUS и PURSUIT [17, 18].

По результатам мета-анализа применения блокаторов Пб/Ша ГП рецепторов на базе вышеперечисленных 6 крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, охвативших 31 402 пациента с НС/ИМбпСТ, для которых не была рутинно запланирована коронарная реваскуляризация, во всей популяции, риск смерти или развития ИМ к 30 дню был значительно снижен в когортах, получавших активное лечение (11,8 % против 10,8 %, ОШ 0,91 при ДИ от 0,84 до 0,98; $p = 0,015$) [19]. Лечебный эффект представлялся более выраженным у пациентов из группы более высокого риска с подъемами уровня тропонина или депрессиями сегмента ST на ЭКГ. Осложнения в виде выраженных кровотечений чаще наблюдались в группе, получающей антагонисты Пб/Ша ГП рецепторов, чем в группе плацебо (2,4 % против 1,4 %; $p < 0,0001$) [17, 18, 19, 20].

Таким образом, выявлена связь между процедурами реваскуляризации и явным лечебным эффектом блокады Пб/Ша ГП рецепторов, она была сильнее выражена у пациентов с наиболее значимым высоким риском тромботических осложнений [19, 20]. В исследованиях ACUTE-II, A to Z, SYNERGY, ACUITY и вышеупомянутых исследованиях имеющаяся доказательная база позволяет рекомендовать перед первичной инвазивной стратегией у тропонин-отрицательных пациентов из группы низкого риска к АСК и антикоагулянтной терапии добавить внутривенный блокатор Пб/Ша ГП рецепторов либо клопидогрел, а перед ангиографией у тропонин-положительных пациентов — оба этих препарата [15].

При консервативной терапии добавление эптифибатида или тирофибана к антикоагулянтной или пероральной антитромботической терапии может быть целесообразным у пациентов из группы высокого риска [21].

13. Прямые ингибиторы тромбина

Применение гирудина рекомендуется для лечения больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином. В настоящее время ни один из препаратов прямых ингибиторов тромбина не рекомендован к применению при ОКСбпСТ [22]. Гирудин, прототип прямых ингибиторов, подвергался широкому изучению, но с неоднозначными результатами.

Мета-анализ исследований GUSTO-III, TIMI 9B, OASIS 1 и OASIS 2 показал снижение относительного риска (ОР) смерти и ИМ, равными 0,90 ($p = 0,015$), при использовании гирудина по сравнению с НФГ к 35 дню после рандомизации; значение ОР были сходными у

пациентов, получавших ТЛТ (0,88), и у пациентов, не получавших ее (0,90) [23].

Бивалирудин проходил дальнейшее изучение в исследовании ACUITY [24], где проводилось сравнение гепарина с ингибированием Пб/Ша ГП рецепторов. Выявлены не менее эффективные 30-дневные показатели снижения любых проявлений ишемии (7,7 % против 7,3 %), выраженных кровотечений (5,3 % против 5,7 %) и совокупных клинических исходов (11,8 % против 11,7 %). Полученные результаты не позволяют пока сделать окончательные выводы о необходимости активного использования бивалирудина. Необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования по изучению эффективности данного препарата при ОКС [24].

14. Антикоагулянты непрямого действия

При неосложненном течении ИМпСТ использование антикоагулянтов непрямого действия ни в остром периоде, ни в последующем не оправдано.

В исследовании ATACS, OASIS и OASIS 2 прием варфарина снижал смертность и частоту развития ИМ при титровании уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–2,5, однако оказавшуюся статистически недостоверной ($p < 0,37$) [25].

Исследования CARS и ASPECT-2, WARIS-2, проводимые с участием пациентов, перенесших ИМ, были досрочно прекращены из-за отсутствия доказательств пользы от сочетания уменьшенной дозы АСК и варфарина перед изолированным приемом АСК [25].

В комбинированном исследовании гемотерапии и предотвращения летальных исходов не обнаружено преимуществ в использовании варфарина (при МНО от 1,5 до 2,5) в сочетании АСК в дозе 81 мг/сут против изолированной терапии АСК в дозе 162 мг/сут после первого ИМ в отношении общей смертности (первичная конечная точка), смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта или нефатального ИМ (средняя продолжительность последующего наблюдения 2,7 года) [26].

Исследования ASPECT-2 и WARIS-2 показали снижение частоты развития смертности и повторного ИМ при сочетании применения АСК и варфарина перед АСК у пациентов без использования интервенционных методик. Данная терапия возможна при высоком риске артериальных и венозных тромбозов (фибрилляции предсердий, наличии тромбов в полости левого желудочка с высокой вероятностью его фрагментации (рыхлый, негомогенный, флоттирующий тромб), обширном или переднем ИМ, механических искусственных клапанах сердца, а также венозных тромбозах и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) [117]. При использовании антикоагулянтов непрямого действия без одновременного приема антиагрегантов МНО

должно составлять 2,5–3,5; при их сочетании с АСК — 2,0–3,0 (предпочтительно 2,0–2,5).

Более сложен вопрос об использовании антикоагулянтов непрямого действия в остром периоде заболевания, если больной получал их ранее, например, в связи с ФП, протезированием клапанов сердца, венозными или артериальными тромбозами и ТЭ. Они на период лечения гепарином или фондапаринуксом могут быть отменены с последующим возвратом с учетом правил перехода от антикоагулянтов прямого действия к непрямым [25, 26].

15. Антитромбоцитарные агенты

• **аспирин (ацетилсалициловая кислота, АСК)**

Ряд наиболее убедительных доказательств, касающихся долгосрочного прогностического воздействия терапии на пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), относится к АСК [27, 28, 29]. Использование АСК при ССЗ определяется ее влиянием на соотношение активности синтеза тромбоксана А₂ и синтеза простаглицина PGI₂, подавляющего агрегацию тромбоцитов и вызывающего вазодилатацию, и эффекты, связанные с преобладанием действия PGI₂.

Эффективность и безопасность АСК подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований практически у всех групп пациентов с ССЗ [27]. Проведенный мета-анализ использования аспирина (195 исследований, n = 143000) продемонстрировал 22 % снижение шансов смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульта, начиная с ранних сроков заболевания вне зависимости от ТЛТ [28].

Поэтому все больные с подозрением на ИМпСТ, не имеющие противопоказаний и в предыдущие несколько суток не использовавшие АСК, должны как можно быстрее принять таблетку, содержащую 250 мг действующего вещества. В последующем результаты целого ряда исследований показали, что применение АСК в дозе 75 мг/сут у пациентов с ССЗ снижает риск развития ИМ и внезапной смерти на 34 %, а общую и сердечно-сосудистую смертность — на 32 %, риск рецидива нефатального ИМ — на 49 %, нефатального инсульта — на 46 %. Количество сохраненных жизней от 2,5 на 100 больных до 60 лет, 7–8 при возрасте более 60 лет [28, 29, 30].

Из всех клинических исследований по оценке АСК при нестабильной стенокардии или ИМбпСТ последовательно подтверждали поразительную пользу АСК по сравнению с плацебо независимо от различий в схемах исследования [27, 28, 30]. При использовании АСК у пациентов с ОКСбпСТ частота развития ИМ и смертность у больных снижались в 2 раза. Сравнительных исследований различных доз по АСК не проводилось, однако по данным ре-

комендаций оптимальной является доза 75–325 мг. При этом рекомендовано начальную дозу 160–325 мг разжевать, а в дальнейшем переходить на прием поддерживающей дозы АСК 75–325 мг [28]. Быстрое действие АСК и ее способность снижать смертность у пациентов с подозрением на ИМ, включенных в исследование ISIS-2, привело к рекомендации немедленно начинать терапию АСК, как только поставлен диагноз ОКС. Причем использование не кишечных форм аспирина предпочтительнее ввиду более быстрого всасывания препарата в полости рта [30].

• **первичная профилактика развития ССО**

Использование АСК с целью первичной профилактики ССО изучалось в 5 крупных контролируемых исследованиях: Physicians Health Study, British Doctor Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT), Primary Prevention Project (PPP).

По данным мета-анализа, в который были включены около 60 тыс. пациентов, прием АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32 %, а общее количество сосудистых событий — на 15 % (предупреждение от 6 до 20 ИМ на 1000 пролеченных АСК) [120]. В настоящее время АСК является единственным антиагрегантным препаратом, рекомендованным для лечения ишемического инсульта. По результатам мета-анализа, включавшим данные о 40 тыс. пациентов, прием АСК предотвратил 7 повторных ОНМК и 13 смертей на 1000 пациентов с инсультом в течение 6 мес [91].

16. Антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату

Производные тиенопиридина: тиклопидин и клопидогрел — антагонисты аденозиндифосфата, приводящие к угнетению агрегации тромбоцитов.

Два тиенопиридина — тиклопидин и клопидогрел — одобрены для проведения антитромботической терапии [30]. Воздействие тиклопидина и клопидогрела является необратимым, но для достижения максимального эффекта в отсутствие нагрузочной дозы требуется несколько дней.

Тиклопидин успешно используется для вторичной профилактики инсульта и ИМ, а также для предотвращения закрытия стента и окклюзии шунта. Полезность тиклопидина ограничивают его неблагоприятные эффекты: желудочно-кишечные осложнения (диарея, абдоминальная боль, тошнота и рвота), нейтропения и редко — тромбопеническая пурпура.

Исследование CLASSICS продемонстрировало лучшую переносимость клопидогрела при наличии или отсутствии нагрузочной дозы, чем тиклопидина. Таким образом, по современным данным, предпочтительным тиенопиридином является клопидогрел из-за обширной доказатель-

ной базы, более быстрого начала действия, особенно после нагрузочной дозы, и лучшего профиля безопасности, чем у тиклопидина [30].

17. Комбинированное применение АСК и клопидогрела

Механизмы антитромбоцитарного действия тиенопиридинов и аспирина различны, поэтому возможно комбинирование этих средств. Прием АСК и клопидогрела показан всем больным независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением случаев, когда необходима срочная операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ)) [27, 28, 29]. В исследованиях CLARITI-TIMI28 и COMMIT изучался совместный прием аспирина и клопидогрела, что на 36 % уменьшало число окклюзированных инфаркт-связанных КА, снижало смертность и частоту рецидивов ИМ.

В исследовании CAPRI ОР развития инсульта, смерти или ИМ был снижен на 8,7 % в пользу клопидогрела с 5,8 до 5,3% ($p = 0,04$) в течение 3 лет наблюдения. Польза была наивысшей для пациентов с заболеваниями периферических артерий. В этой группе наблюдалось снижение ОР на 24 % ($p = 0,03$). Эффективность клопидогрела оказалась равной таковой АСК [30].

Применение клопидогрела в качестве монотерапии показано при невозможности использовать АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата.

В исследовании CURE ($n = 12\,562$) у пациентов с НС/ИМбпСТ продемонстрировано значительное снижение частоты внутригоспитальной выраженной ишемии и реваскуляризации, а также необходимости фибринолитической терапии или внутривенного введения блокаторов П₂/П₃ ГП рецепторов тромбоцитов, со снижением сердечно-сосудистой смертности до 9,3 % в группе клопидогрела при наблюдении от 3 мес до 1 года (ОР 0,8, $p < 0,001$) [29]. Таким образом, исследование CURE предоставило убедительные доказательства того, что добавление клопидогрела и АСК при госпитализации в случае ведения пациентов с НС/ИМбпСТ, у которых планировался неинтервенционный подход, эффективно [27, 30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial (The VINO study) / R. Spacer [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 23. — P. 230–238.
2. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trial / S. R. Mehta [et al.] // *J.A.M.A.* — 2005. — Vol. 293. — P. 2908–2917.
3. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 561–568.
4. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the

ACUTE 2 study The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin / M. Cohen [et al.] // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 144. — P. 470–477.

5. The F.R.A.X.I.S. Study Group Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S.(FRAXiparine in Ischemic Syndrome) // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 1553–1562.

6. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes / *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 775–782.

7. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: result of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIb trial / E. M. Antman [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100. — P. 1593–1601.

8. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial / J. J. Ferguson [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 45–54.

9. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview / J. L. Petersen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 89–96.

10. For the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction / E. M. Antman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1477–1488.

11. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes a randomized controlled trial / F. J. Neumann [et al.] // *J.A.M.A.* — 2003. — Vol. 290. — P. 1593–1599.

12. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in NON-Q-Wave Coronary Events Study Group A comparison of Low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease / M. Cohen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 447–452.

13. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 1464–1476.

14. PRISM Study Investigators Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban Platelet receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management / C. Heeschen [et al.] // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1757–1762.

15. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial / A. Kastrati [et al.] // *J.A.M.A.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1531–1538.

16. The platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for the acute coronary syndromes // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 316–321.

17. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial experience / M. W. McClure [et al.] // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 2892–2900.

18. The CAPTURE Investigators Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1429–1435.

19. Simons, M. L. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial / M. L. Simons // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1915–1924.

20. The EPISTENT Investigators Randomized placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 87–92.

21. Routine upstream initiation vs. deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. The ACUTY Timing Trial / G. Stone [et al.] // *J.A.M.A.* — 2007. — Vol. 297. — P. 591–602.

22. Antman, E. M. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial / E. M. Antman // *Circulation*. — 1994. — Vol. 90. — P. 1624–1630.
23. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators Effects of recombinant hirudin (Lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a randomized trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 429–438.
24. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G. W. Stone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2203–2216.
25. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis / S. S. Anand [et al.] // *J.A.M.A.* — 1999. — Vol. 282. — P. 2058–2067.
26. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program clinical trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study / L. D. Fiore [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 557–563.
27. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Hayden [at al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 136. — P. 161–172.
28. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494–502.
29. Optimal timing of coronary artery bypass graft surgery after acute myocardial infarction / J. H. Braxton [et al.] // *Circulation*. — 1995. — Vol. 92. — P. 66–68.
30. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding / F. K. Chan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 532. — P. 238–244.

Поступила 12.11.2009

УДК 616.216.1-002

ЯТРОГЕННЫЕ СИСУИТЫ (обзор литературы)

К. Л. Мигманова

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Данная работа представляет собой обзор литературы, посвященной проблемам ятрогенных синуситов. Рассмотрены классификация, физиология, диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение.

Ключевые слова: околоносовые пазухи, ятрогенная патология, нозокомиальные синуситы, компьютерная томография.

YATROGENESIS SINUSITIS (literature review)

K. L. Migmanova

Military Medical Academy of S. M. Kirov, Saint-Petersburg

This article provide the reviw of the modern literature, denoted to the problemes of yatrogenesis sinusitis, sinusitis is considered in aspects of the classifications, physiology, diagnostics, medical treatment and surgery.

Key words: paranasal sinuses, yatrogenesis pathology, nosocomial sinusitis, computed tomography.

Острые и хронические синуситы занимают одно из ведущих мест в структуре ЛОР-заболеваний и являются сложной клинической проблемой [2]. Заболеваемость синуситами составляет 25–30 % от общей стационарной ЛОР-патологии [4].

Данное заболевание полиэтиологично и в каждом конкретном случае имеет свой патогенез. Нередко воспалительные заболевания пазух тесно взаимосвязаны с патологическими процессами в нижних дыхательных путях, сосудистыми и неврологическими проблемами, угнетенным иммунитетом, а также травмами и различными медицинскими манипуляциями.

В практической деятельности врачам часто приходится встречаться с ятрогенными синуситами, вызванными медицинскими манипуляциями.

Впервые термин «ятрогенные синуситы» был введен в 1982 году Carlan E. S. [11]. Данное заболевание достаточно широко освещено в медицинской литературе последних лет. Всестороннее изучение ятрогенных синуситов является одной из актуальных проблем современной медицины.

По данным медицинской литературы, ятрогенные синуситы можно классифицировать следующим образом:

- 1) одонтогенные, или дентарные синуситы, связанные с постановкой импланта или попаданием инородного тела в верхнечелюстную пазуху при манипуляциях стоматолога;
- 2) нозокомиальные синуситы (внутрибольничные);
- 3) микотические воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух;
- 4) лучевые синуситы;
- 5) эозинофильные синуситы (аллергическая реакция на лекарства).

Одонтогенные верхнечелюстные синуситы. Согласно данным большинства авторов, отмечен рост частоты хронических одонтогенных верхнечелюстных синуситов [2, 21]. Это связано, в первую очередь, с состоянием периодонта, а также с резистентностью микроорганизмов к антибиотикам [16]. Так, причиной одонтогенного синусита может стать зуб на