

ческой) [17]. Медиана ремиссии была, таким образом, короткой в обеих группах, как и следовало ожидать при использовании VAD без последующей высокодозной химиотерапии.

Alexanian et al. (2000) отобрали больных с химиочувствительной опухолью для поддерживающей терапии интерфероном или пульс терапии дексаметазоном, 20 мг/м² внутрь в течение 4 суток, каждый месяц. Лечение проводили до возникновения рецидива. Обе схемы обеспечивали одинаковую продолжительность ремиссии и выживаемость.

Глюкокортикоиды могут оказаться эффективным средством поддерживающей терапии, однако рекомендовать их применение на основании имеющихся данных пока нельзя.

В настоящее время изучается применение для поддерживающего лечения в фазе стабилизации, достигнутой с помощью химиотерапии или трансплантации стволовых клеток, нескольких новых препаратов, включая талидомид, леналидомид и бортезомиб [18].

Пока данных об их эффективности недостаточно, хотя предварительные результаты указывают на удлинение ремиссии. Доза талидомида для поддерживающего лечения не определена. Недостаток данных пока не позволяет рекомендовать для поддерживающей терапии талидомид, его аналоги или бортезомиб, за исключением тех случаев, когда лечение проводится в рамках клинических испытаний.

Аналог талидомида — леналидомид по активности, видимо, не уступает своему предшественнику [19]. В настоящее время изучается комбинированная терапия этими препаратами. Снижается ли риск тромбозоблических осложнений при лечении аналогами талидомида по сравнению с самим талидомидом, пока неясно.

Необходимы дальнейшие исследования эффективности и побочных эффектов этих препара-

тов, а также качества жизни больных, получающих такое лечение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бессмельцев, С. С. Современные подходы к химиотерапии множественной миеломы / С. С. Бессмельцев // Медико-фармацевтический форум (29 окт. – 2 нояб.): тез. докл. — М., 2002. — С. 36–37.
2. Blokhin, N. [et al.] // Ann NY Acad Sci. — 1958. — Vol. 68. — P. 1128–1132
3. Cancer Chemother.Rep. — 1962. — Vol. 21. — P. 87–99.
4. Bergsagel, D. E. Some unusual manifestations of plasma cell neoplasma / D. E. Bergsagel, P. W. Pruzanski // Neoplastic disease of the Blood / Ed. P. H. Wiernik. — N.-Y., 1985. — P. 553–573.
5. A methodological evaluation of 15 controlled clinical trials in myelomatosis / H. S. Birgens [et al.] // Scand. J. Haematol. — 1985. — Vol. 35. — P. 26–34.
6. Peptichemio, vincristine, prednisone induction treatment in multiple myeloma / G. Merlini [et al.] // Tumori. — 1985. — Vol. 71. — P. 581–588.
7. Treatment of multiple myeloma in old patients / I. P. Palva [et al.] // Eur. J. Haematol. — 1989. — Vol. 43. — P. 328–331.
8. Treatment of multiple myeloma according to the extension of the disease: a prospective, randomised study comparing a less with a more aggressive cytostatic policy. Cooperative Group of Study and Treatment of Multiple myeloma / A. Riccardi [et al.] // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70. — P. 1203–1210.
9. Westin, J. Conventional chemotherapy in multiple myeloma / J. Westin // Pathol. Biol. (Paris). — 1999. — Vol. 47. — P. 169–171.
10. The therapeutic efficacy of VBCMP-M2 protocol in multiple myeloma / M. D. Colovic [et al.] // Haematologica (Budap). — 1994. — Vol. 26. — P. 91–96.
11. Complete remission induction with combined VBMCP chemotherapy and interferon in patients with multiple myeloma / M. M. Oken [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 1996. — Vol. 20. — P. 447–452.
12. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479 / M. M. Oken [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1561–1567.
13. McElwain, T. J. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma / T. J. McElwain, R. L. Powles. — Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 822–824.
14. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan / P. J. Selby [et al.] // Br J Haematol. — 1987. — Vol. 66. — P. 55–62.
15. Barlogie, B. [et al.] // Blood. — 1987. — Vol. 70. — P. 869–872.
16. Attal, M. [et al.] // N. Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.
17. Child, J. A. [et al.] // Ibid. — 2003. — Vol. 348. — P. 1875–1883.
18. Blade, J. [et al.] // Ibid. — 2001. — Vol. 98. — P. 815a.
19. Intergroupe Francais du Myelome. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma / M. Attal [et al.] // N Engl J Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 91–97.

Поступила 07.09.2009

УДК 616.132.-002-085

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ (обзор литературы, часть I)

Д. П. Саливончик

Гомельский областной клинический кардиологический диспансер

В 4 частях обзора представлена информация о современной терапии острого коронарного синдрома (ОКС).

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

THE ACUTE CORONARY SYNDROME: THE POSSIBILITY OF THE MODERN THERAPY (REFERENCES REVIEW. PART I)

D. P. Salivonchik

Gomel Regional Clinical Cardiology Dispensary

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

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

ОКС — любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Включает в себя ИМ с подъемом ST (ИМпST), ИМ без подъема ST (ИМбпST), ИМ, диагностированный по изменениям ферментов, по биомаркерам, по поздним ЭКГ-признакам, и НС [1, 2].

Термин ОКС введен в клиническую практику ввиду необходимости проведения ранней активной медикаментозной терапии, не дожидаясь установления окончательного клинического диагноза. Этим термином объединяют такие клинические состояния, как ИМ и НС, которые являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса, а именно тромбоза различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии (КА) и развитием последующих дистальных тромбоэмболий [1, 2].

Для оптимизации принятия своевременных решений по поводу терапии пациентов с ОКС принято подразделять на 2 основные формы — с элевацией или депрессией сегмента ST на ЭКГ.

ОКСпST. 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) блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ [2].

ОКСпбST. Больные с наличием боли в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST. В данной ситуации наблюдаются стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия зубца T на ЭКГ [1].

Лечение ОКС

1. Обезболивание

Первостепенная задача лечения пациента с ИМ — быстрое и полное купирование болевого синдрома ввиду выраженной активации симпатической активности и мучительного субъективного состояния больного.

Чаще всего пациенты, имеющие в анамнезе стабильную стенокардию (СС), принимают неоднократно короткодействующие нитраты. При сохранении болевого синдрома более 20 минут и безуспешности использования нитратов (чаще 3-кратного использования) необходимо внутривенное введение наркотических анальгетиков [1, 2, 3].

Помимо выраженного анальгезирующего эффекта морфин способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен,

что особенно важно при отеке легких. Ни в одном из рандомизированных исследований не определен уникальный вклад морфина в снижение внутрибольничной летальности и смертности в целом [4].

Уменьшению болевого синдрома также способствуют восстановление проходимости КА, кровоснабжающей зону ИМ, устранение гипоксемии, использование нитратов и β -адреноблокаторов [5, 6].

2. Кислородотерапия

Кислород (O_2) применяется для лечения ИМ и ОКС в течение 100 лет. Теоретическим обоснованием для этого в течение длительного периода являлось увеличение доставки O_2 к ишемизированному миокарду, которое уменьшало площадь ИМ и улучшало клинические исходы. Подтверждением данной тактики явились предшествующие экспериментальные исследования, свидетельствующие о снижении зоны некроза при моделировании ИМ и увеличении выживаемости подопытных животных [7]. Пациенты с цианозом, дыхательной недостаточностью или другими признаками высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) должны получать O_2 в остром периоде заболевания. Кислородотерапия показана при артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови $O_2 < 90\%$), сохраняющейся ишемии миокарда, явном застое в легких через носовые катетеры со скоростью 2–8 мл/мин [8].

3. Статины

Атеросклероз — одна из основных причин заболеваемости и смертности в развитых странах. Применение статинов по праву должно находиться в основном ряду лекарственных средств, учитывая этиологию ишемической болезни сердца (ИБС). Данные последних исследований показали необходимость использования статинов, учитывая также их «ценный» плейотропный эффект в первые часы-дни острого периода ИМ [9–17].

Об эффективности статинов в коррекции дислипидемических состояний убедительно свидетельствуют результаты таких исследований, как 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, в которых показано снижение частоты ишемических поражений миокарда на 25–60 %, риска смерти на 30 % [14, 18]. Благоприятное воздействие статинов на клинические конечные точки было получено как у больных ИБС (исследования 4S [19], LIPID [20], CARE [22]), так и лиц без признаков ССЗ (исследования AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS [21, 22]). При этом современные рекомендации предписывают применение статинов не только у лиц с выраженной дислипидемией (ДЛП), но и при относительно невысоком уровне холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Кроме основного липидснижающего действия статинов свойственны так называемые нелипидные, или плейотропные эффекты, оказывающие положительное влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза [23]. На фоне приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы улучшается функция эндотелия [24], отмечается уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов [25] и С-реактивного белка, что может уменьшать активность воспаления на поверхности атеросклеротических бляшек. Важным фактором стабилизации последних считается снижение количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ, а также тканевого фактора, подавление накопления эфиров ХС в макрофагах и образование пенистых клеток [25]. Суммарное влияние статинов на частоту развития ССО при ИБС и ее эквивалентах связывают с торможением процесса атеросклероза в КА, что продемонстрировано в «классических исследованиях» с достижением регресса атеросклеротической бляшки [26].

4. Антиишемические препараты

Эти препараты уменьшают потребление O_2 миокардом (снижая ЧСС, АД, подавляя сократимость ЛЖ) или вызывают вазодилатацию:

• нитраты

Нитраты уменьшают потребность миокарда в O_2 , усиливая в то же время снабжение миокарда O_2 . Являясь эндотелийнезависимым вазодилататором, они оказывают воздействие как на периферические, так и на коронарные сосуды, снижая преднагрузку, напряжение стенок желудочка, обуславливающее потребность миокарда в O_2 [27].

Менее выраженное воздействие на артериальное кровообращение заключается в понижении систолического напряжения стенки желудочка (постнагрузки), что способствует дальнейшему снижению потребности в O_2 .

Нитроглицерин (НТГ) расширяет нормальные и атеросклеротические измененные эпикардальные КА, способствует расширению крупных КА, а также коллатеральному кровотоку и перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные области. Следует учитывать, что применение нитратов при НС основывается на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые обосновывали бы оптимальные дозировки и длительность применения НТГ, отсутствуют. Эффект использования нитратов не был доказан в крупных рандомизированных исследованиях ISIS-4, GISSI-3 [27, 28]. Однако при сохраняющейся ишемии миокарда (повторные ангинозные приступы), артериальной гипертензии (АГ) или застойной сердечной недостаточности (СН) инфузию нитратов продолжают до 24–48 ч и более.

Таким образом, в основе доводов в пользу использования НТГ при НС/ИМпбСТ лежат патофизиологические принципы и распространенные, хотя и неконтролируемые клинические наблюдения [27].

• β -адреноблокаторы

Блокаторы β -адренергических рецепторов в остром периоде ИМпбСТ за счет снижения потребности миокарда в O_2 и улучшения коронарного кровотока способствуют уменьшению ишемии миокарда, ограничению размеров ишемического поражения и, как следствие, достоверно уменьшают летальность, частоту повторного ИМ, угрожающих жизни нарушений ритма, включая фибрилляцию желудочков (ФЖ), а по некоторым данным и частоту разрывов сердца, особенно на фоне тахикардии или АГ. Эффект β -адреноблокаторов отмечен при любом варианте лечения ИМ, причем чем раньше начата терапия, тем быстрее проявляется их действие. В/венный путь предпочтителен у пациентов с АГ, сохраняющейся ишемией. При этом ЧСС не должна быть ниже 44–46 ударов в 1 мин в ночные часы в покое [5, 6, 29, 30–33].

При НС/ИМпбСТ ингибция β -адренорецепторов приводит к уменьшению работы сердца и потребности миокарда в O_2 , увеличению продолжительности диастолы, от которой зависит антеградный (прямой) и коллатеральный кровоток.

При мета-анализе 28 исследований (в дотромболитический период) с внутривенным введением β -адреноблокаторов было установлено значительное уменьшение смертности в течение 7 дней с 4,3 до 3,7 %, что соответствовало сохранению 6 жизней на каждые 1000 пациентов, получавших лечение [33а].

Поэтому исследователями [1, 2] рекомендуется исходное пероральное введение β -адреноблокаторов в течение первых 24 часов в отсутствие противопоказаний.

Мета-анализ 82 рандомизированных исследований предоставил убедительные доказательства эффективности длительного применения β -адреноблокаторов после выписки из стационара с целью снижения заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших острый ИМ [30].

В совокупности результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что β -адреноблокаторы должны использоваться всеми пациентами, перенесшими острый ИМ и не имеющими противопоказаний [22].

• блокаторы кальциевых каналов (БКК)

БКК уменьшают ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы клеточных мембран, что ингибирует сократимость как миокарда, так и гладкомышечной ткани сосудов; некоторые из них также замедляют атрио-вентрикулярную (АВ)-проводимость и подавляют формирование импульсов синусового узла. Дейст-

вующие вещества этого класса варьируют по степени, в которой они вызывают вазодилатацию, сниженную сократимость миокарда, АВ-блокаду и замедление активности синусового узла [34].

Мета-анализы влияния БКК на смертность и развитие нефатальных ИМ при НС показали, что этот класс препаратов не предотвращает развитие острого ИМ и не снижает смертность. Более того, анализ данных некоторых несравнительных исследований показал, что применение коротко действующего нифедипина может быть связано с увеличением смертности [35, 36]. Использование препаратов этой группы скорее ухудшает исходы заболевания, поэтому использование их не рекомендуется [2].

5. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)

Данная группа препаратов обладает широким спектром действия, существенно уменьшает летальность и ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у больных с ИМ и систолической дисфункцией ЛЖ [37].

ИАПФ особенно эффективны у наиболее тяжелых больных с обширным некрозом миокарда, сниженной сократительной способностью ЛЖ (фракция выброса (ФВ) $\leq 40\%$), симптомами СН, сахарного диабета (СД), у многих пациентов с хронической ИБС высокого риска, включая больных с нормальной ФВ [38]. Вместе с тем они улучшают прогноз и у больных без клинически значимого уменьшения ФВ. Положительное влияние на снижение смертности отмечается с самого начала ИМ и увеличивается при продолжении использования иАПФ [39]. Наиболее убедительные доказательства были получены в тех РКИ, в которых иАПФ назначались больным с явной или бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ. Это исследования SAVE, AIRE, TRACE [38, 40].

По сводным данным этих исследований, у больных с постинфарктной дисфункцией ЛЖ применение иАПФ позволяет снизить общую смертность на 25 %, риск развития повторного ИМ — на 16 %, частоту регоспитализаций в связи с СН — на 27 % [41]. В 4 наиболее распространенных исследованиях — ISIS-4, GISSI-3, CCS-1, SMILE-1 иАПФ назначались с малых доз внутрь [42]. В исследовании ISIS-4 отмечалось снижение смертности на 7 % при терапии каптоприлом [27], в GISSI-3 — у 19394 пациентов с применением лизиноприла — отмечено снижение смертности на 32 % у больных СД [43].

Раннее применение иАПФ при ИМ полезнее у больных в возрасте 55–64 года, независимо от пола, снижает смертность на 14 % у больных с передним ИМ, не зависит от проведения тромболитической терапии (ТЛТ). Абсолютная польза от ранней терапии иАПФ была больше у больных с тахикардией (более 100 уд./мин) при поступлении

(23 спасенных жизни), с признаками СН или классом тяжести более I по классификации Киллипа (14 предотвращенных смертей), при повторном ИМ (8,9 спасенных жизней), СД (17 жизней) и АГ (9 жизней) в анамнезе. По данным мета-анализа вышеприведенных исследований [37], из всех предотвращенных за 30 дней случаев смерти 40 % приходилось на 0–1 дни острого ИМ, 45 % — на 2–7 дни, 15 % — на 3–30 день.

Таким образом, на основании вышеуказанных исследований достигнуто согласие по поводу назначения иАПФ в первые 24 часа при отсутствии противопоказаний [44, 45].

• блокаторы рецепторов ангиотензина II

Группа препаратов, сравнимая с эффектами иАПФ (валсартан, кандесартан), используется при непереносимости последних. В программе SHARM лечение кандесартаном пациентов с ХСН (50 % после ИМ) позволило выявить снижение частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций с СН, независимо от ФВ или исходного лечения [46].

Комбинация валсартана и каптоприла увеличивала частоту неблагоприятных событий и ухудшала показатели выживаемости [46].

6. Антагонисты альдостерона

В исследовании EPHESUS селективный блокатор альдостероновых рецепторов эплеренон, применявшийся у пациентов с ИМ, осложненным дисфункцией ЛЖ либо СН, СД, снижал заболеваемость и смертность [47]. Эти данные дополняют результаты более раннего исследования RALES, в котором блокада альдостероновых рецепторов спиронолактоном уменьшала заболеваемость и смертность среди пациентов с выраженной СН, у 50% из которых заболевание было вызвано ишемическими изменениями [48].

7. Другие виды антиишемической терапии

В последнее время обсуждается возможность использования других методов, позволяющих облегчить проявления ишемии, такие как стимуляция спинного мозга, пролонгированная контрпульсация [49].

При НС/ИМбпST рассматривается вопрос использования никорандила, открывающего $K_{\text{атр}}$ -каналы и обладающего гемодинамическими и кардиопротективными эффектами. Препаратом, требующим дальнейших пилотных исследований, является ранолазин, который обладает антиангинальным действием без снижения ЧСС или артериального давления (АД). Эффект препарата, возможно, связан с воздействием на ионные каналы и схож с эффектом применения амиодарона. Однако эффективность его использования при НС/ИМбпST не доказана [50].

8. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК)

Опыт использования ВАБК достаточно большой. В проспективном регистре 22 663 пациентов,

подвергшихся ВАБК, у 5495 из которых был острый ИМ, введение баллона для ВАБК пациентам с ИМ преимущественно осуществлялось при кардиогенном шоке (КШ), для гемодинамической поддержки во время катетеризации и чрезкожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), перед хирургическим вмешательством высокого риска, при механических осложнениях ИМ или при рефрактерной НС после ИМ. Введение баллона было успешным у 97,7 % пациентов, а наиболее тяжелые осложнения возникли у 2,7 % пациентов после использования ВАБК в течение 3 суток [51, 52]. Современные исследования показали, что применение ВАБК необходимо и полезно у пациентов с возвратной ишемией, не купируемой медикаментозной терапией, при нестабильной гемодинамике, пока не станет возможной процедура коронароангиографии (КАГ) или реваскуляризации [1, 2, 22].

9. Применение анальгетиков

Прием ингибиторов циклооксигеназы-2 и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) должен быть прекращен ввиду повышенного риска развития ССО у данной категории пациентов [53]. Вторичный анализ данных EXTRACT TIMI-25 продемонстрировал повышенный риск смерти, повторного ИМ и шока у пациентов, принимавших НПВС в течение 7 дней после госпитализации [54].

10. Профилактика ФЖ, метаболическая терапия

Целесообразно поддерживать концентрацию калия в крови > 4 ммоль/л, магния > 1 ммоль/л. Нарушение содержания электролитов в крови, в частности, снижение концентрации калия при ИМпСТ наблюдается настолько часто, что в/в инфузия препаратов солей калия — почти универсальное мероприятие в начальном периоде заболевания. Введение «поляризующих смесей», содержащих в высокой концентрации глюкозу, калий и большие дозы инсулина, не оправдали себя, как и применение антиоксидантов. В первые 24–48 часов ИМпСТ повышенный уровень глюкозы следует нормализовать с помощью в/в инфузии инсулина, особенно у больных с осложненным течением заболевания. В последующем можно индивидуализировать лечение, подбирая сочетание инсулина, его аналогов и гипогликемических препаратов для приема внутрь, обеспечивающее наилучший контроль гликемии. Эффективным является сочетание использования инсулина и метформина [1, 2, 3, 22].

11. Антитромботические и антитромбоцитарные препараты

Основная роль в происхождении ОКС принадлежит внутрикоронарному тромбозу. Тромб состоит из фибрина и тромбоцитов. Соответственно, уменьшают тромбообразование ингибиторы тромбина — прямые (гирудин), или непрямые (неф-

ракционированный гепарин (НФГ), или низкомолекулярные гепарины (НМГ)); и антитромбоцитарные агенты (аспирин (АСК), тиенопиридины, блокаторы гликопротеиновых П₂/П₁ рецепторов тромбоцитов).

• нефракционированный гепарин

НФГ оказывает антикоагулянтный эффект, ускоряя действие циркулирующего антитромбина-протеолитического фермента, который инактивирует фактор Па (тромбин), фактор IXa и фактор Xa. Он предотвращает рост тромба, но не лизирует существующие тромбы [55, 56].

Опубликованы данные рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с применением НФГ [57]. В одних исследованиях сравнивали сочетание АСК и гепарина с изолированным применением АСК. В группах применения НФГ отмечено снижение смертности и частоты развития ИМ за первую неделю лечения на 54 % ($p = 0,016$). В подобных исследованиях с использованием НФГ либо НМГ снижение смертности достигло 63 % [58].

Проведенные мета-анализы (3 рандомизированных исследования) показали эффективность сочетания АСК и НФГ со снижением риска смерти и развития ИМ в первые 5 суток на 56 % ($p = 0,03$) [59]. Во втором мета-анализе, который охватил 6 исследований, анализ исходов определялся интервалом от 2 до 12 недель от начала заболевания, относительный риск (ОР) смерти и повторно ИМ был снижен на 33 % ($p = 0,06$) [60].

НФГ имеет важные фармакокинетические ограничения, которые относятся к его неспецифическому связыванию с белками и клетками, что проявляется в его низкой биодоступности, особенно при низких дозах, и выраженной вариабельности реакции пациентов на антикоагуляцию [61]. Поэтому антикоагулянтный эффект гепарина нуждается в мониторинговании с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — теста, который чувствителен к ингибирующему воздействию НФГ на тромбин (фактор 2a), фактор Xa и фактор IXa. Рекомендованный режим с учетом массы тела представляет собой первоначальный болюс 60 Ед/кг (максимум 4000 Ед) и первоначальную инфузию 12 Ед/кг/ч (максимум 1000 Ед/ч). Таким образом, использование НФГ имеет свои определенные трудности более сложным прогнозом эффективности вводимой дозы, связывания препарата с белками плазмы крови [62], что требует постоянной корректировки дозы после 6-часовых измерений АЧТВ. Инфузия НФГ продолжается до тех пор, пока АЧТВ не станет отражать терапевтический уровень. Если 2 последовательно измеренных значения АЧТВ покажут, что они находятся в терапевтических диапазонах, можно перейти к измерениям через каждые 24 ч и при необходимости проводить корректировку дозы [1, 2, 22].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Stable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction — 2002: Summary Article: 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) // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 1893–1900.
2. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E. M. Antman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 211.
3. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention — Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 156–175.
4. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative / T. J. Meine [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149. — P. 1043–1049.
5. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the CUSTO-I experience Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries / M. Pfisterer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 634–640.
6. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial / P. A. Poole-Wilson [et al.] // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 7–13.
7. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: Systematic review / M. Wijesinghe [et al.] // *Heart*. — 2009. — Vol. 95. — P. 198–202.
8. Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 1–157.
9. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial / J. A. de Lemos [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 292. — P. 1307–1316.
10. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial / S. Nissen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1071–1080.
11. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Trial / G. G. Schwartz [et al.] // *J.A.M.A.* — 2001. — Vol. 285. — P. 1711–1718.
12. Heart Protection Collaborative Group MRC/BNF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individual: a randomized placebo-controlled trial / *Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 7–22.
13. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S. M. Grundy [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 227–239.
14. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 1495–1504.
15. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy / C. P. Cannon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 438–445.
16. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1349–1357.
17. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease in improving continued compliance and reduced mortality / J. B. Muhlestein [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 87. — P. 257–261.
18. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs. Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial / T. R. Pedersen [et al.] // *J.A.M.A.* — 2005. — Vol. 294. — P. 2437–2445.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 1383–1389.
20. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1349–1357.
21. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) / A. M. Gotto [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 477–484.
22. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, П. Г. Оганов. — М.: Геотар-Медиа, 2007. — 1232 с.
23. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction // *J.A.M.A.* — 1998. — Vol. 279. — P. 1643–1650.
24. Benefits of Lipid Lowering on Vascular Reactivity in Patients with Coronary Artery Disease and Average Cholesterol Levels: A Mechanism for Reduction Clinical Events? / J. D. Cohen [et al.] // *Am. Heart J.* — 2000. — Vol. 139. — P. 734–738.
25. Effect of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Briel [et al.] // *J.A.M.A.* — 2006. — Vol. — 295. — P. 2046–2056.
26. For the Asteroid Investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy in Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial / T. J. Nissen [et al.] // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 1556–1565.
27. ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58050 patients with myocardial infarction // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 669–685.
28. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction // *Lancet*. — 1994. — Vol. 343. — P. 669–685.
29. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study / L. K. Newby [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1832–1837.
30. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta-regression analysis / N. Freemantle [et al.] // *B.M.J.* — 1999. — Vol. 32. — P. 634–640.
31. Dargie, H. J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial / H. J. Dargie // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357. — P. 1385–1390.
32. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial / Z. M. Chen [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1622–1632.
33. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the Epic, Epilog, Epistim, Capture and Rapport trials / K. Ellis [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 299–305.
- 33a. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials / S. Yusuf [et al.] // *J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 11, № 4. — P. 61–73.
34. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone / J.F. Hansen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1997. — Vol. 79. — P. 738–741.
35. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Trombolysis / W. E. Boden [et al.] // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1751–1756.
36. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies / S. Yusuf [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1991. — Vol. 67. — P. 1295–1297.
37. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 2202–2212.
38. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction:

- follow-up to 12 years / P. Buch [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 145–152.
39. Effect of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
40. Long-term ACE-inhibitor therapy in heart failure or left-ventricular dysfunction: a systemic overview of data from individual patient / M. D. Flather [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1575–1581.
41. The BARI Investigators Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 1122–1129.
42. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI-3 study / Z. Zuanetti [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 4239–4245.
43. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review / K. K. Teo [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 1037–1043.
44. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. R. Dagenais [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368. — P. 581–588.
45. Fox, K. M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 782–788.
46. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall program / M. A. Pfeffer [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 759–766.
47. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1309–1321.
48. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators The Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / B. Pitt [et al.] // Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 709–717.
49. The Working Group on Neurocardiology Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris / I. A. Ten Vaarwerk [et al.] // Heart. — 1999. — Vol. 82. — P. 82–88.
50. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial / D. A. Morrow [et al.] // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1775–1783.
51. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation / Jr. Holmes [et al.] // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2067–2073.
52. Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: the benchmark registry / G. W. Stone [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1940–1945.
53. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials / P. M. Kearney [et al.] // B.M.J. — 2006. — Vol. 332. — P. 1302–1308.
54. 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.
55. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) / W. Klein [et al.] // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 61–68.
56. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial / S. Yusuf [et al.] // J.A.M.A. — 2006. — Vol. 295. — P. 1519–1530.
57. 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.
58. Antithrombotics Trialists Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // B.M.J. — 2002. — Vol. 324. — P. 71–86.
59. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial Circulation / M. Cohen [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 89. — P. 81–88.
60. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators / R. C. Becker [et al.] // Am. Heart J. — 1999. — Vol. 137. — P. 59–71.
61. The Complication After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) Registry Steering Committee Identification, diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis: a registry of prolonged heparin use and thrombocytopenia among hospitalized patients with and without cardiovascular disease / E. M. Ohman [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. — 2005. — Vol. 19. — P. 11–19.
62. Hirsh, J. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / J. Hirsh, R. Raschke // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 188–203.

Поступила 04.09.2009

УДК 616.28 – 002.828

ОТОМИКОЗ НАРУЖНОГО И СРЕДНЕГО УХА: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

Е. С. Ядченко, В. П. Ситников, И. Д. Шляга

Гомельский государственный медицинский университет

Данная работа представляет собой обзор литературы, посвященной проблемам этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения микотического поражения наружного и среднего уха с современных позиций.

Ключевые слова: отомикоз, клиника, диагностика, микотическое лечение.

OTOMYCOSIS OF THE EXTERNAL AND THE MIDDLE EAR: CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENTS (REFERENCES REVIEW)

E. S. Yadchenko, V. P. Sitnicov, I. D. Schlyaga

Gomel State Medical University

In article the review of modern representations dedicated problems etyopathogenesis, clinic, diagnostics and treatment mycotic affection external and middle ear.

Key words: otomycosis, clinic, diagnostics, antimycotics treatment.