

# Инфаркт миокарда без зубца Q: современные представления о патогенезе, критериях диагностики и методах антитромботической терапии

Е.Н. Амосова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, патогенез, диагностика, лечение антитромботическое

Появление термина «инфаркт миокарда (ИМ) без зубца Q», в отличие от термина «ИМ с зубцом Q», в начале 80-х годов обусловлено значительной частотой расхождений результатов оценки тяжести ишемического некроза миокарда по данным ЭКГ и патологоанатомического исследования. С тех пор он приобрел широкое распространение в мире и принят VI Национальным конгрессом кардиологов Украины (2000 г.) [1].

ИМ без зубца Q, ИМ с зубцом Q и нестабильная стенокардия (НС) имеют общий ведущий патогенетический механизм – коронаротромбоз, что обуславливает сходство многих клинических проявлений этих заболеваний и подходов к их лечению. В связи с этим заболевания объединены понятием «острый коронарный синдром» (ОКС).

В ранние сроки (в первые несколько часов с момента возникновения) ОКС разделяют на две большие группы: с подъемом сегмента ST и без такового. Это в значительной степени диктуется практическими соображениями, поскольку при ОКС с подъемом сегмента ST во всех ситуациях следует стремиться к «открытию» инфарктзависимой венечной артерии (ВА) с применением тромболитической терапии либо перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики (ПТКА). Больным с ОКС без подъема сегмента ST эти методы не показаны ввиду их неэффективности. Целесообразность использования этих терминов обусловлена также невозможностью достаточно точно прогнозировать исход ОКС с подъемом сегмента ST и без такового, в отношении образования ИМ и его глубины, особенно при раннем начале лечения, что позволяет у значительной части больных предупредить некроз миокарда или ограничить его объем.

В отличие от стабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС), при ОКС ишемия миокарда возникает не вследствие повышения потребности миокарда в кислороде, а острого или подострого первичного уменьшения коронарного кро-

вотока при разрыве или эрозии атеросклеротической бляшки с развитием коронаротромбоза, коронаростазма и микроэмболизации дистального коронарного русла. Склонность бляшки к разрыву или эрозированию поверхности ассоциируется с большим объемом липидного ядра, тонкой фиброзной капсулой, увеличением содержания в ней макрофагов и других клеток воспаления при отсутствии исходного гемодинамически значимого сужения просвета ВА. Возникновение разрыва или эрозии связано с местным воспалительным процессом и/или механическими факторами. При разрыве или эрозии ведущую роль играют активированные макрофаги, накапливающиеся в большом количестве в покрышке, которые выделяют металлопротеиназы, способные разрушать ее внеклеточный матрикс. Механические факторы – это в основном местные силы растяжения, достигающие наибольшей величины в области «плеча» бляшки, где чаще всего возникает разрыв. Эти силы увеличиваются при повышении артериального давления (АД) и частоты сокращений сердца, которые считают важными триггерами разрыва бляшки.

Разрыв или эрозия бляшки обуславливает активацию тромбоцитов и факторов свертывания плазмы, что «запускается» тканевым фактором, который освобождается из липидного ядра после нарушения целостности покрышки и, образуя комплекс с фактором VIIIa, способствует образованию фактора Ха, который, в свою очередь, обуславливает продукцию тромбина (фактора IIa). Тромбин не только непосредственно «запускает» образование фибрина, но и потенцирует процесс тромбообразования соответственно двум механизмам положительной обратной связи – посредством дальнейшей активации тромбоцитов и стимуляции образования факторов VIIa, XIa и Va.

В последние годы установлена важная роль в патогенезе ОКС эмболии венечных артериол и капилляров фрагментами тромба, образовавшегося

в месте разрыва или эрозии бляшки. Эти эмболы блокируют участки микроциркуляторного русла с образованием мелких очагов некроза миокарда даже в отсутствие тромботической окклюзии эпикардиальных ВА. Доказательствами существования такой микроэмболизации при ОКС являются:

- обнаружение участков микроциркуляторного русла, закупоренных микротромбами, состоящими из тромбоцитов, при внезапной сердечной смерти [27];

- отсутствие реперфузии участков миокарда у 30 % больных после успешной реканализации инфарктзависимой ВА в ранние сроки ИМ по данным ангиографии [16];

- положительный эффект ингибитора гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (ГП IIb/IIIa) абсиксимаба в отношении восстановления кровотока по инфарктзависимой ВА по данным интракоронарного доплеровского исследования и оценки регионарной сократимости миокарда после стентирования [20].

Возникновение той или иной клинической формы ОКС (НС, ИМ без зубца Q или с зубцом Q) и ее клиническое течение зависят от взаимодействия целого ряда факторов: степени тромботической окклюзии ВА, быстроты и полноты ее реканализации вследствие спонтанного фибринолиза или лечения, наличия дистальной микротромбоэмболизации и ее распространенности, степени развития коллатералей, а также выраженности «нестабильности» бляшки и стойкости ее сохранения. При этом при НС и ИМ без зубца Q значительно чаще, чем при ИМ с зубцом Q, отмечают неполную тромботическую окклюзию ВА, раннюю спонтанную реканализацию (что при ИМ без зубца Q подтверждается ранним пиком активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) в крови и наличием контрактурных повреждений кардиомиоцитов при гистологическом исследовании) и относительно хорошее развитие коллатералей тромбированной ВА. Вместе с тем свойственная больным с ОКС без зубца Q большая частота сохранения коронаротромбоза по истечении 1 сут заболевания способствует нестабильности коронарного кровотока, сохранению ишемии миокарда в зоне перфузии инфарктзависимой ВА в относительно поздние сроки, повышению риска возникновения повторного ИМ.

Отличительным признаком ИМ без зубца Q от НС при сходстве патогенеза, клинических проявлений и основных осложнений является некроз кардиомиоцитов вследствие длительной ишемии. Его обнаружение в клинике стало возможным в последние годы с внедрением высокочувствительных и специфичных (почти 100 %) биохимических мето-

дов выявления маркеров некроза миокарда, прежде всего, сердечных тропонинов Т и I, что позволяет обнаруживать некроз массой менее 1 г. Важность определения даже минимального по величине некроза кардиомиоцитов при ОКС установлена по данным многочисленных исследований, в которых отмечена точная связь содержания сердечных тропонинов в крови с прогнозом у больных с ОКС без зубца Q [22]. В связи с этим эксперты Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологии пересмотрели критерии диагностики ИМ [24], поставив во главу угла наличие в крови биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов – сердечных тропонинов Т или I либо, что менее надежно, повышения активности МВ-фракции КФК. В соответствии с этими рекомендациями диагноз ИМ (с зубцом Q или без него) как некроза миокарда вследствие ишемии устанавливается при наличии типичных изменений в крови этих биохимических показателей и одного или более из следующих признаков:

- симптомов ишемии миокарда;
- «новых» патологических зубцов Q;
- ишемических изменений на ЭКГ и/или
- проведенных недавно диагностических либо лечебных манипуляций на ВА [17].

Ввиду высокой чувствительности сердечных тропонинов в отношении выявления даже мельчайших очагов некроза, не «улавливаемых» по динамике МВ-фракции КФК примерно в 30 % наблюдений [4], использование новых будет способствовать увеличению числа больных, у которых установлен диагноз ИМ без зубца Q, которое возросло по сравнению с данными 80-х годов более чем вдвое, после широкого внедрения метода определения активности МВ-фракции КФК вместо общей КФК и АСТ [19]. Такое «увеличение» заболеваемости оправдано, существенное неблагоприятное прогностическое значение повышения уровня тропонинов позволит выявлять большее количество больных с ОКС повышенного риска, оптимизировать их лечение и вторичную профилактику.

В соответствии с Консенсусом Европейского общества кардиологов и Американского колледжа кардиологии [17] и рекомендациями экспертов Европейского общества кардиологов [8] «золотым стандартом» биохимической диагностики ИМ является увеличение содержания сердечных тропонинов Т и I в периферической крови, которое развивается через 4–8 ч после их освобождения из кардиомиоцитов вследствие протеолиза сократительных белков и сохраняется в течение примерно 10 сут. Поэтому определять содержание любого из этих маркеров в крови следует дважды – при гос-

питализации больного и в первые сутки, как правило, через 6-12 ч. Биохимическим критерием наличия некроза миокарда рекомендуют считать повышение уровня тропонина по крайней мере в одной из этих проб. При невозможности проведения исследования определяют активность МВ-фракции КФК. При этом диагностическое значение имеет ее повышение в динамике через 6-8 ч в течение первых 24 ч выше верхней границы нормы минимум в двух последовательных пробах крови, или в 2 раза и более выше верхней границы нормы в одной пробе. Менее желательны определять активность общей КФК как значительно менее специфичный маркер некроза миокарда. Если же альтернативы нет, диагностически значимым следует считать повышение ее на пике более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, но даже в такой ситуации точность диагностики ИМ ограничена. Использовать для диагностики ИМ определение активности АСТ, ЛДГ и ее изоферментов не рекомендуется.

Хотя у большинства больных клинические признаки ишемии миокарда при ИМ без зубца Q типичны (затяжной ангинозный приступ, плохо поддающийся купированию с помощью нитроглицерина), следует иметь в виду возможность атипичного болевого синдрома и его астматического эквивалента, особенно у пациентов относительно молодого (до 40 лет) и старческого возраста.

ЭКГ признаками ИМ без зубца Q, в соответствии с рекомендациями Консенсуса [17], являются «новые» депрессии сегмента ST или патологические изменения зубца T в двух последовательных отведениях и более, которые регистрируют минимум на двух ЭКГ, записанных с интервалом минимум несколько часов, причем более точно этот интервал не оговорен. Эти изменения ЭКГ имеют ограниченную диагностическую ценность, так как при их отсутствии диагноз ИМ не исключается. Следует отметить, что депрессия сегмента ST связана со значительно более высоким риском нефатального повторного ИМ и смерти, чем отрицательный зубец T [26].

Современное лечение больных с ИМ без зубца Q основано на применении лекарственных средств с доказанной по данным многоцентровых контролируемых исследований эффективностью в отношении предупреждения повторного ИМ и смерти. Это антитромбоцитарные препараты (аспирин, тиенопиридиновые производные и ингибиторы ГП IIb/IIIa), антитромбиновые препараты – нефракционированный (НФГ) и низкомолекулярные (НМГ) гепарины, гирудин, блокатор кальциевых каналов дилтиазем как препарат антиишеми-

ческого и кардиопротекторного действия. Больным, у которых, несмотря на проведение оптимального медикаментозного лечения, сохраняются ишемия миокарда, нестабильность показателей гемодинамики, острая левожелудочковая недостаточность и угрожающие жизни желудочковые аритмии, показана неотложная рентгенохирургическая реваскуляризация миокарда. Однако данные многоцентровых исследований об эффективности «сплошной» ранней (в первые 2-4 сут) ПТКА по сравнению с таковой только медикаментозного лечения таких больных противоречивы (исследования TIMI IIIB, 1994; VANQWISH, 1998; FRISC-II, 1999), при отсутствии таких факторов риска обе тактики считают одинаково приемлемыми [2].

Способность аспирина значительно уменьшать частоту возникновения нефатального повторного ИМ и смерти у больных с ОКС без зубца Q неоспоримо доказана [25]. В основе этого эффекта лежит уменьшение образования тромбосана  $A_2$  путем необратимой блокады циклооксигеназы тромбоцитов и, как следствие, торможение их агрегации при воздействии этого индуктора. Аспирин назначают, начиная с дозы 325 мг (таблетку разжевать), затем 80-160 мг (в зависимости от массы тела) 1 раз в сутки. Противопоказаниями к применению аспирина являются: непереносимость (в большинстве наблюдений – в виде астмы), активное кровотечение, гемофилия, активная язва желудка, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия.

Блокатор АДФ агрегации тромбоцитов – производное тиенопиридина тиклопидин (250 мг 2 раза в день), который начинает действовать лишь через 3-10 сут применения, по своей эффективности и переносимости не имеет существенных преимуществ по сравнению с аспирином [7], будучи значительно дороже. Поэтому его применяют лишь при реакции гиперчувствительности к аспирину или тяжелой гастропатии, но не при активном кровотечении или активной пептической язве. Эффективность при ОКС другого блокатора АДФ агрегации – клопидогреля, отличающегося более быстрым, по сравнению с тиклопидином, антитромбоцитарным действием и лучшей переносимостью, изучается в исследовании CURE.

Более мощными, по сравнению с аспирином и производными тиенопиридина, антитромбоцитарными препаратами являются блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, посредством которых к мембране этих клеток фиксируются молекулы фибриногена и фактора Виллебранда, «сшивая» их друг с другом в тромбоцитарный тромб. В ряде многоцентровых исследований показана способность различных представителей блокаторов ГП IIb/IIIa

при внутривенном введении значительно уменьшать риск возникновения фатального и нефатального повторного ИМ и смерти больных с ИМ без зубца Q и НС, которым осуществляли ПТКА (EPIC, 1994; IMPACT-II, 1997; RESTORE, 1997; EPILOG, 1997 и др.). Аналогичные результаты получены при инфузии эптифибатида и тирофибана в дополнение к антитромботической терапии с использованием аспирина и гепарина у больных с ОКС без зубца Q, которым реваскуляризацию миокарда не производили (исследования PURSUIT, 1998; PRISM-PLUS, 1998). При применении таблетированных форм блокаторов ГП IIb/IIIa у больных с ОКС положительный клинический эффект не отмечен (OPUS-TIMI [14]; EXCITE, 1999; SYMPHONY I и II, 2000), а по данным мета-анализа даже установлено повышение летальности. Ввиду повышенной частоты развития внечерепного кровотечения и высокой стоимости этих препаратов, оговорены следующие показания к включению блокаторов ГП IIb/IIIa (только для внутривенного введения) в антитромботическую терапию больных с ОКС без зубца Q [2, 4]:

- наличие рефрактерной к медикаментозному лечению ишемии миокарда при невозможности осуществить его хирургическую реваскуляризацию, а также других факторов повышенного риска (увеличение содержания тропонинов Т или I в крови, острая левожелудочковая недостаточность, артериальная гипотензия);

- планируемое проведение ПТКА.

Обсуждается также целесообразность использования этих мощных антитромботических препаратов при развитии ОКС на фоне применения аспирина, что свидетельствует о его неэффективности.

При применении аспирина риск возникновения нефатального и фатального повторного ИМ и повторной дестабилизации стенокардии у больных с ОКС без зубца Q в течение 1-й недели составляет около 10 %, в срок до 40 дней – 20 %, до 150 дней – 40 % [13]. Это обусловлено в основном продолжающейся продукцией тромбина, что требует применения аспирина в сочетании с гепарином в патогенетическом лечении таких больных.

В основе антикоагулянтного действия НФГ, представляющего собой смесь гликозаминогликанов с молекулярной массой 3000 – 30 000 Д, лежит его способность в соединении с антитромбином III как кофактором блокировать ферментную активность тромбина и, в меньшей степени, фактора Ха, а также, в некоторой мере, факторов IXa и XIIIa.

Как показали результаты мета-анализа нескольких небольших плацебо-контролируемых исследований [10], назначение НФГ в виде внут-

ривенной инфузии в течение 2-7 сут под контролем частично активированного тромбопластинного времени (ЧАТВ) в дополнение к аспирину позволяет уменьшить риск возникновения нефатального ИМ, его рецидива или смерти к 14-м суткам на 64 %. На этом основании сочетанное применение аспирина и внутривенной инфузии НФГ под контролем ЧАТВ включено в стандарт лечения больных с ОКС [9]. Низкая и вариабельная биодоступность при подкожном введении и плохо контролируемый клиренс НФГ вследствие связывания с белками плазмы, эндотелием, макрофагами и нейтрализации тромбоцитарным фактором 4 обуславливают непредсказуемость его терапевтического (антитромботического) и побочного (геморрагического) эффекта, который плохо коррелирует с дозой и уровнем НФГ в крови. Вследствие этого для коррекции дозы НФГ необходимо осуществлять его непрерывную внутривенную инфузию с систематическим контролем ЧАТВ, величину которого следует поддерживать в очень низких пределах (65-85 с). Отклонение величины ЧАТВ в обе стороны от желаемой сопряжено со значительным повышением летальности [12]. Даже поддержание оптимального ЧАТВ зачастую не обеспечивает достижение ожидаемого клинического эффекта из-за несовершенства определения ЧАТВ как показателя антикоагулянтной активности гепарина и отсутствия других, более объективных, лабораторных тестов. Применение НФГ требует также контроля количества тромбоцитов в связи с развитием у 5-10 % больных иммунозависимой тромбоцитопении, способной вызывать тяжелый артериальный и венозный тромбоз.

Многих недостатков НФГ лишены НМГ с молекулярной массой в среднем 4000-5000 Д, которые существенно отличаются от НФГ механизмом действия с фармакокинетическими свойствами. В связи с наличием более короткой пентасахаридной цепи, антикоагулянтный эффект НМГ обусловлен преимущественно ингибированием фактора Ха, в том числе расположенного на поверхности тромбоцитов, и в меньшей степени – ингибированием тромбина. Основными преимуществами НМГ по сравнению с НФГ являются:

- предсказуемый и стойкий гипокоагуляционный эффект из-за отсутствия связывания с белками плазмы, эндотелием и макрофагами;

- возможность подкожного введения в фиксированных дозах в зависимости от массы тела 2 раза в сутки вследствие 100 % биодоступности и увеличения периода полужизни до 4-6 ч;

- отсутствие необходимости в лабораторном контроле;

– минимальный риск возникновения тромбоцитопении.

Использование различных методов деполимеризации позволило создавать препараты НМГ, отличающиеся по молекулярной массе, периоду полужизни и активности в отношении факторов Ха и IIa. Из-за такой гетерогенности заключение, полученное при использовании каждого НМГ, не рекомендуется распространять на другие препараты этой группы.

В крупных многоцентровых исследованиях у больных с ИМ без зубца Q и НС изучена клиническая эффективность трех препаратов НМГ – эноксапарина (клексана), дальтепарина (фрагмина) и надропарина (фраксипарина) по сравнению с таковой НФГ. При назначении дальтепарина в течение 6 сут (исследование FRIC) [18] и надропарина (исследование FRAXIS) [14] подкожно 2 раза в сутки в сочетании с аспирином не отмечены существенные преимущества по сравнению с применением НФГ внутривенно капельно в отношении суммарной частоты возникновения повторного ИМ, дестабилизации стенокардии и смерти в течение 43 сут от начала лечения. В то же время, по данным исследований ESSENCE [11] и TIMI IIB [6], назначение эноксапарина в течение 2-8 сут способствовало статистически достоверному уменьшению суммарного риска этих нефатальных обострений ИБС и смерти по сравнению с этими показателями при применении НФГ внутривенно капельно: к 14-м суткам – соответственно на 20 и 15 %, к 30-40-м суткам – на 15 и 12 %. Следует отметить стойкость сохранения преимуществ применения эноксапарина по сравнению с НФГ в исследовании ESSENCE [11]. К концу 1 года наблюдения частота возникновения нефатального повторного ИМ, НС и смерти у этих больных была на 11 % ниже, чем в группе сравнения ( $P = 0,022$ ). Такой эффект не отмечен при применении других НМГ. О преимуществах эноксапарина по сравнению с дальтепарином и надропарином свидетельствуют также данные мета-анализа результатов исследований ESSENCE (1997) и TIMI IIB (1999) [14], в которых отмечена большая эффективность по сравнению с НФГ по такому «жесткому» критерию, как суммарная частота возникновения нефатального повторного ИМ и смерти без учета более «мягкого» показателя эффективности – частоты возникновения НС или необходимости проведения неотложной реваскуляризации миокарда. Снижение суммарного риска смерти и возникновения повторного ИМ у больных, которым назначали эноксапарин, составило на 8-е сутки – 23 %, на 14-е – 21 %, на 43-и сутки – 18 % (все  $P=0,02$ ). В то же время при применении даль-

тепарина и надропарина не отмечено уменьшение частоты возникновения нефатального повторного ИМ или смерти по сравнению с этими показателями при назначении НФГ.

Большая клиническая эффективность эноксапарина по сравнению с НФГ, при эквивалентности клинического эффекта НФГ и других НМГ – дальтепарина и надропарина, в приведенных исследованиях подтверждает тезис о том, что НМГ являются разными препаратами. Клексан в отличие от дальтепарина и надропарина имеет наименьшую молекулярную массу – в среднем соответственно 4300, 5700 и 4500 Д, наибольшую величину соотношения ингибирующего эффекта в отношении факторов Ха и IIa (3,8, 2,2 и 3,5) [3], различны методы их промышленного выпуска. При оценке результатов исследований FRIC (1997) и FRAXIS (1999), в которых использовали соответственно дальтепарин и надропарин и ESSENCE (1997) и TIMI (1999), где применяли эноксапарин, следует учитывать также, что в два последних исследования были включены более тяжелые больные с ОКС. Об этом свидетельствовало большее число больных с ИМ без зубца Q (ESSENCE – 21 %, TIMI IIB – 35 %, FRIC и FRAXIS – 16 %), с ИМ в анамнезе (соответственно, 46, 32 и 25 %), а также ранее применявших аспирин (62, 84 и 56 %), что рассматривают как показатель его неэффективности и важный фактор риска при ОКС без зубца Q. Значимость неоднородности контингентов больных, включенных в эти исследования, подтверждается результатами исследования TIMI IIB (1999), в которых отмечена большая эффективность эноксапарина по сравнению с НФГ именно у больных с высоким риском (ранее применявших аспирин) по сравнению с неприменявшими этот препарат и имевшими изменения сегмента ST и зубца T по сравнению с больными без этих изменений. Основываясь на результатах исследований ESSENCE (1997) и TIMI IIB (1999) и их мета-анализа [5], Международный кардиологический форум-2000 [4] счел целесообразным рекомендовать использование в лечении больных с ИМ без зубца Q и НС вместо НФГ препаратов НМГ, подчеркнув при этом, что преимущества по сравнению с НФГ доказаны только в отношении эноксапарина, вводимого в дозе 1 мг/кг подкожно через каждые 12 ч в течение 2-5 сут.

Перспективным путем совершенствования антитромботической терапии ОКС, кроме создания НМГ, представлялось использование прямых ингибиторов тромбина, антикоагулянтное действие которых не зависит от антитромбина III. Однако, как показали результаты исследований GUSTO IIB [15] и OASIS-2 [21], использование у больных с ИМ без зубца Q и НС гирудина, вводимого внутривен-

но капельно в течение 72 ч, не имело существенных преимуществ по сравнению с назначением НФГ аналогичной продолжительности в отношении суммарной частоты возникновения нефатального (повторного) ИМ и смерти к 30-м суткам при несколько более высокой эффективности гирудина в более ранние сроки. При этом у больных, которым назначали гирудин, отмечено достоверное увеличение частоты тяжелого кровотечения, чего не наблюдали при применении НФГ. С учетом этих данных, в настоящее время единственным показанием к назначению гирудина вместо гепарина при ОКС без зубца Q является тромбоцитопения, обусловленная введением гепарина (рекомендации Европейского общества кардиологов [8], Международного форума кардиологов [4]). Существенным недостатком всех прямых ингибиторов тромбина, как и НФГ, является необходимость внутривенного капельного введения под контролем ЧАТВ (оптимально его увеличение в 1,5-2 раза по сравнению с нормой). При этом величина ЧАТВ еще менее точно отражает уровень антикоагуляции, чем при применении НФГ.

Несмотря на применение современной «тройственной» антитромботической терапии (аспирин, НФГ и ингибитор ГП IIb/IIIa), у значительной части больных с ИМ без зубца Q и НС в течение нескольких месяцев сохраняются признаки гиперкоагуляции и внутрикoronарный тромбоз, что может быть сопряжено с повышенным риском рецидива ОКС. Это обуславливает целесообразность усиления антитромботической терапии путем использования вместо НФГ эноксапарина как более эффективного препарата. Эффективность такого сочетания в отношении уменьшения частоты повторной дестабилизации ИБС показана в недавно закончившемся исследовании ACUTE (ACC meeting, New Orleans, 2000, устное сообщение), а ее безопасность – также в исследовании NICE-3 [23]. Окончательно не решен вопрос об оптимальной длительности гепаринотерапии. Хотя в исследованиях FRISC (1997), FRISC-II (1999), TIMI IIB (1999) и FRAXIS (1999) не отмечены существенные преимущества увеличения длительности применения НМГ до 14-45 сут, по сравнению с коротким (2-7 сут) курсом у больных с ОКС без зубца Q, такой дополнительный клинический эффект обнаружен у больных с повышенным уровнем тропонина Т (то есть ИМ без зубца Q) в исследовании FRISC-II (1999). Исходя из этих данных, перспективным представляется поиск дифференцированных показаний к назначению пролонгированной антитромботической терапии ОКС.

В целом проведенные в последние годы исследования значительно углубили наши представления о патогенезе ИМ без зубца Q, а совершен-

ствование его диагностики способствовало увеличению выявляемости этого заболевания. Значительные успехи, достигнутые в антитромботической терапии ИМ без зубца Q, основанной на сочетании применения современных антитромботических препаратов и НМГ, способствовали существенному улучшению его ближайших и отдаленных результатов.

## Литература

1. Клінічна класифікація ішемічної хвороби серця // Укр. кардіол. журн. – 2000 – № 1-2. – С. 120-121.
2. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. A Report of the American College of Cardiology (American Heart Association Task Force on Practice Guidelines) // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1193-1209.
3. Antman E.M. Enoxaparin: a new standard of care // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 2 (Suppl. F). – P. 7-11.
4. Antman E.M., Fox K.M., Levine S.L. for the International Cardiology Forum. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Proposed revisions // Amer. Heart J. – 2000. – Vol. 139. – P. 461-475.
5. Antman E.M., Cohen M., Radley D. et al for the TIMI IIB and ESSENCE Investigators. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina (non-Q-wave myocardial infarction: a new therapeutic standard). TIMI IIB-ESSENCE meta-analysis // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1602-1608.
6. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischaemic events in unstable angina (non-Q-wave myocardial infarction): results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI IIB) trial // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1593-1601.
7. Balsano F., Rizzon P., Vioi F. et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Shedio della Ticlopidina nel Angina Instabile Group // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 17-26.
8. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. Management of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation // Europ. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1406-1432.
9. Cairns J.A., Lewis H.D., Meade T.W. et al. Antithrombotic agents in coronary artery disease: 4-th ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy // Chest. – 1995. – Vol. 108 (Suppl.) – P. 380-400.
10. Cohen M., Adams P.C., Hawkins L. et al. Usefulness of anti-thrombotic therapy in testing angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 64. – P. 1287-1292.
11. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E.P. et al. A comparison of low-molecular weight heparin with UFH for unstable coronary artery disease: Efficacy and safety subcutaneous enoxaparin in non-Q-wave coronary events // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 447-452.
12. Comprehensive Cardiovascular Medicine / Eds. E.J. Topol, R.M. Califf. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1998. – 386 p.
13. 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.
14. The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment duration (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparin in Ishaemic Syndrome) // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 1553-1562.
15. GUSTO IIB Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 775-782.

16. Ito H., Maruyama A., Iwakura K. et al. Clinical implications of the «no-reflow» phenomenon: A predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused arteries wall myocardial infarction // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 223-228.
17. The Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: A Consensus document of the Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1501-1513.
18. Klein L.W., Buchwald A., Hillis S.E. et al. Fragmin in unstable coronary artery disease: comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 61-68.
19. Liebsen P.R., Klein L.W. The non-Q-wave myocardial infarction revisited: 10 years later // *Cardiovasc. Dis.* – 1997. – Vol. 39. – P. 399-446.
20. Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C. et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 2695-2701.
21. OASIS-2 Investigators. Effect of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina and revascularization procedures in patients with acute myocardial ischemia without ST segment elevation: a randomized trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 429-438.
22. Olatidoye A.G., Wu A.H., Feng Y.J., Waters D. Prognostic role of Troponin T versus Troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analyses // *Amer. J. Cardiology*. – 1998. – Vol. 80. – P. 1405-1411.
23. Progress in clinical trials // *Clin. Cardiology*. – 2000. – Vol. 23. – P. 858-861.
24. Report of the Joint International Society and Federatin of Cardiology (World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature). Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease // *Circulation*. – 1979. – Vol. 59. – P. 607-609.
25. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with instable coronary artery disease // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 827-830.
26. Savonitto S., Ardissino D., Granger C.B. et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes // *J.A.M.A.* – 1999. – Vol. 281. – P. 707-713.
27. Topol E.J. Inflammation and embolization in ischemic heart disease // *J. Invas. Cardiology*. – 2000. – Vol. 12 (Suppl. B). – P. 2-7.

Поступила 13.04.2001 г.

### **Non-Q-wave myocardial infarction: contemporary views on pathogenesis, diagnosis and methods of antithrombotic therapy**

E.N. Amosova

*This article represents today's views on the place of non-Q-wave myocardial infarction in the spectrum of acute coronary syndromes, its pathogenesis, diagnosis and treatment. Special attention is drawn to the means of antithrombotic therapy with proven efficacy – aspirin, IIb/IIIa thrombocyte glycoprotein receptors blockers, unfractionated and low-molecular-weight heparins.*