

А.Л.ВЕРТКИН, д.м.н., М.И.ЛУКАШОВ, к.м.н., О.Б.ПОЛОСЬЯНЦ, к.м.н., Л.А.АЛЕКСАНИН, д.м.н., МГМСУ

Оптимальное использование нитратов

ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Острый коронарный синдром (ОКС), патофизиологической основой которого является разрыв или эрозия атеросклеротической бляшки в сочетании с присоединяющимся тромбозом и эмболизацией более дистально расположенных участков сосудистого русла и клинически проявляющийся двумя патологиями — инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, является одним из самых частых и прогностически неблагоприятных состояний в неотложной кардиологии.

Внедрение термина ОКС в клиническую практику продиктовано соображениями прежде всего практического порядка — во-первых, невозможностью быстрого разграничения входящих в него состояний и, во-вторых, необходимостью раннего начала лечения до установления окончательного диагноза. В качестве «рабочего» диагноз ОКС как нельзя лучше подходит для первого контакта пациента и врача.

Объем и адекватность неотложной помощи в первые минуты и часы заболевания, т.е. в основном на догоспитальном этапе, в значительной степени определяет прогноз заболевания, поскольку именно в этот период отмечается наивысшая летальность (табл. 1). Терапия должна быть направлена на ограничение зоны некроза путем купирования болевого синдрома, восстановления коронарного кровотока, уменьшения работы сердца и потребности миокарда в кислороде, а также

на лечение и профилактику возможных осложнений.

Известно, что чем раньше будет проведена реперфузионная терапия для восстановления коронарного кровотока с использованием тромболитических препаратов, тем выше шансы на благоприятный исход заболевания (Boersma E. et al., 1996, Sharkey S.E.W. et al., 1989, Linderer T. et al., 1993, Weaver, W.D. et al., 1993, Newby L.K. et al., 1996, Rawles J., 1996, Rawles J., 1994).

По данным Dracup K. et al., (2003), задержка от появления симптомов ОКС до начала терапии колеблется от 2,5 часов в Англии до 6,4 часа в Австралии. Естественно, и во многом определяется плотностью населения, характером местности (городская, сельская), условиями проживания и др. (Bredmose P.P., et al., 2003, Ottesen M.M. et al., 2003). Kentsch M. et al., (2002) полагает, что опоздание с тромболитизмом обусловлено также временем суток, года и погодных условий, влияющих на скорость транспортировки

больных. Основные известные статистические данные своевременности и частоты проведения тромболитизиса касаются зарубежных стран, в России исследований проведения его, в частности при ОКС, имеется очень мало.

Известно, что в РФ ежедневное число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) составляет 130 000, в т.ч. по поводу ОКС от 9000 до 25 000, причем ежегодно их количество увеличивается в зависимости от региона от 1,5 до 5% в год.

В связи с этим особенно актуальным является исследование, проведенное Национальным научно-практическим обществом скорой медицинской помощи (ННПОСМП), показавшее, что тромболитическая терапия (ТЛТ) на догоспитальном этапе порой является экзотической из-за материальных и организационных трудностей.

Так, установлено, что ТЛТ больным с ОКС с подъемом сегмента ST проводится менее чем в 20% случаев, в т.ч. в мегаполисе в 13%, в средних городах — в 19%, в сельской местности — в 9%. При этом частота ее проведения не зависит от времени суток и сезона, а время вызова СМП задерживается более чем на 1,5 часа, а в сельской местности — на 2 и более. Время от появления боли и до «иглы» в среднем составляет 2—4 часа и зависит от местности, времени суток и сезона. Особенно заметен выигрыш времени в крупных городах и сельской местности, в ночное время суток и в зимнее время года. Выводы исследования свидетельствуют, что проведение догоспитального тромболитизиса позволило бы добиться снижения летальности (13% при догоспитальной ТЛТ, 22,95% при стационарной ТЛТ), а также частоты развития постинфарктной стенокардии, хотя и без существенного влияния на частоту развития рециди-

SUMMARY

The Acute Coronary Syndrome, including myocardial infarction and instable angina, is one of the most often syndromes among emergency states in cardiology. It's also characterised by poor prognosis. The article refers to the results of a number of surveys of the syndrome conducted by the National Research and Practice Ambulance Society. The surveys embrace the main problems of the coronary syndrome treatment at the pre-hospital stage. The authors conclude that the mentioned problems can be solved by the complex of well-established guidelines for doctors and their education on the basis of the complex.

A.P. VERTKIN, Doctor of Medicine, **M.I. LUKASHOV**, PhD in Medicine, **O.B. POLOS'YANTS**, PhD in Medicine, **L.A. ALEKSANYAN**, Doctor of Medicine.
Efficient administration of nitrates in ischemic heart disease.



Таблица 1 Соотношение времени развития ОКС, возможности оказания неотложной помощи и патофизиологических изменений в миокарде

20–30 мин. — звонок 03	Начало распада митохондрий
60–70 мин. — установлен диагноз инфаркта	Гибель 10–20% миоцитов
70–120 мин. — стандартная терапия, ожидание БИТ-бригады	Гибель 50% миоцитов
120–150 мин. — лечение БИТ, транспортировка в стационар	Гибель 70% миоцитов, увеличение вероятности развития кардиогенного шока в 2 раза
150–180 мин. — госпитализация, осмотр в стационаре, начало ТЛТ	
240 мин. — реперфузия	Гибель более чем 80% миоцитов в зоне риска

вов инфаркта миокарда и появления признаков сердечной недостаточности (Верткин А.Л., Мошина В.А., Мальсагова М.А., 2005).

Нами также было проведено исследование об информированности врачей СМП о существующих стандартах терапии ОКС (Родюкова И.С., 2005). При тестировании врачей 84 и 76% ориентированы в показаниях к ТЛТ и госпитализации в кардиохирургическое отделение, около половины опрошенных используют устаревшие рекомендации по применению лидокаина для профилактики аритмий, большинство правильно указали лекарственные препараты для купирования боли при ОКС (морфин — 71,9%, нитроглицерин — 71%), однако часть врачей считают необходимым использовать не рекомендованные препараты (дроперидол — 54,5%, промедол — 50,8%, анальгин — 34,3%, трамал — 32%, димедрол — 16,5%, но-шпу — 12,4% и другие медикаменты — 22%).

Использование гепарина при ОКС без подъема сегмента ST считают обоснованным 39% врачей, более половины врачей (62%), вопреки современным воззрениям, считают обязательным введение гепарина при лечении ОКС с подъемом сегмента ST.

Иллюстрацией использования устаревших рекомендаций по ведению больных с ОКС служит исследование, где применялся интегральный показатель качества оказания догоспитальной по-

мощи — досуточная летальность. Были проанализированы данные 47 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом острого инфаркта миокарда и умерших в течение первых суток стационарного наблюдения (Арина Е.Н., 2003). У большинства из них в направительных документах отсутствовала информация об анамнезе и симптомах заболевания, сопутствующая патология была указана только в 6 случаях (артериальная гипертония — у 2, декомпенсация сахарного диабета — у 3, цереброваскулярная болезнь — у 1).

Для обезболивания чаще применялся фентанил в 18 (38,2%) случаях, в то время как морфин — только в 7 (14,9%). В 8 случаях анальгетики не использовались. Инфузия нитратов проводилась только 4 (8,5%) больным, а в стремлении преодолеть

недостаточный обезболивающий эффект одного препарата (как правило, ненаркотического) использовались различные (в основном нерациональные и малоэффективные) комбинации лекарств. Так, 21 больному вводился 1 анальгетик, 15 — 2 препарата, 5 больных получили 3 и 2 больных — 4 препарата. Комбинация анальгетиков с дроперидолом применялась в 6 случаях, с димедролом — в 3, с седуксеном — в 1. Трех больным наркотики вводились внутримышечно. Возможно, поэтому в стационар 27 (57,4%) больных поступили с выраженным болевым синдромом, потребовавшим немедлен-



ного введения наркотических анальгетиков.

Во всех рассматриваемых случаях ТЛТ на догоспитальном этапе не применялась, гепарин вводился 8 больным, аспирин не использовался. Также никому не были назначены бета-адреноблокаторы.

Таким образом, проводимая терапия не всегда соответствовала общепринятым рекомендациям.

Итак, все эти исследования свидетельствуют о существующих проблемах лечения ОКС на догоспитальном этапе и требуют создания и внедрения взвешенных и тщательно обоснованных рекомендаций для врачей и их обучения с использованием данных рекомендаций.

Национальным научно-практическим обществом скорой медицинской помощи (ННПОСМП), с учетом существующих международных рекомендаций и особенностей российского здравоохранения, был предложен алгоритм ведения пациентов с ОКС на догоспитальном этапе (рис. 1).

Как видно, значительную роль в нем играет использование нитропрепаратов. Согласно рекомендации АСА/АНА (2002) лечение ОКС предусматривает применение нитроглицерина для купирования болевого синдрома, уменьшения работы сердца и потребности миокарда в кислороде, ограничение размеров инфаркта миокарда, а также для лечения и профилактики осложнений инфаркта миокарда (уровень достоверности В). Купирование болевого синдрома при остром инфаркте миокарда — одна из важнейших задач и начинается с сублингвального приема нитроглицерина (0,4 мг в аэрозоле или в таблетках). В случае отсутствия эффекта от сублингвального приема нитроглицерина (3-кратный прием с перерывами в 5 мин.) необходимо начать терапию наркотическими анальгетиками.

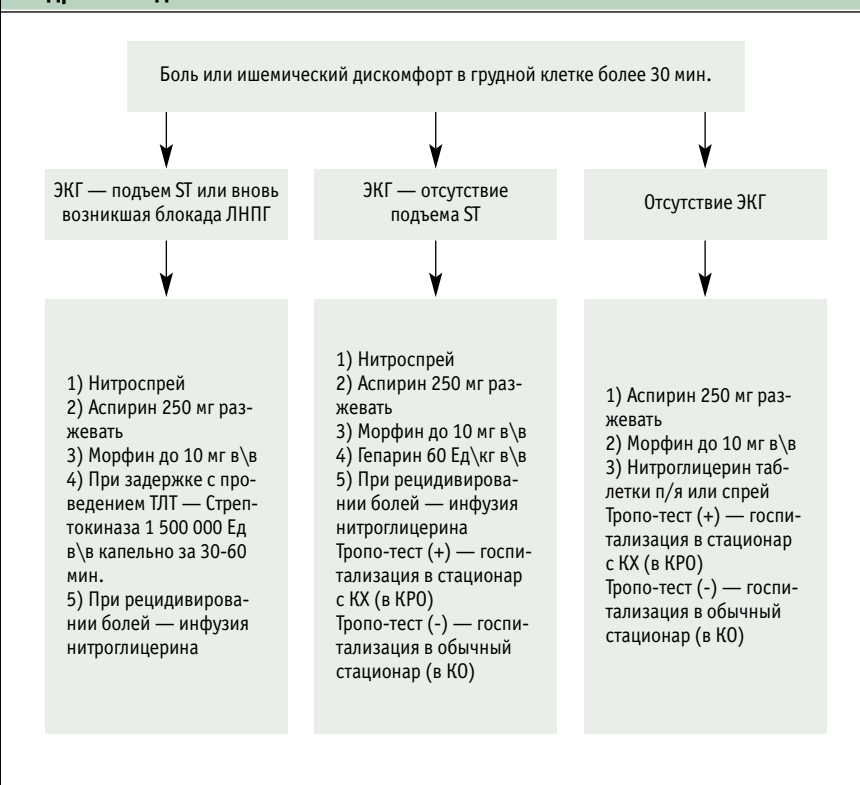
Так как имеющаяся доказательная база касается только возможности догоспитального применения тромболитиков и не содержит аргументации в пользу традиционно применяющихся у пациентов с ОКС доноров оксида азота — нитратов, в т.ч. различных их форм. В рамках программы ННПОСМП по

оптимизации лечения различных патологических состояний на догоспитальном этапе было проведено открытое рандомизированное исследование НОКС на 13 станциях СМП России и Казахстана, одной из задач которого была оценка эффективности терапии различными формами нитратов на догоспитальном этапе.

Механизм действия нитроглицерина, который используется в медицине более 100 лет, хорошо известен, и ни у кого не вызывает сомнения, что он является практически единственным и наиболее эффективным средством для купирования приступа стенокардии.

В настоящий момент в медицине применяются три группы органических нитратов: препараты нитроглицерина (НГ), изосорбида динитрата и изосорбида моонитрата. Основными различиями являются скорость наступления и продолжительность эффекта. Собственно НГ используется в 5 формах: аэрозольная, сублингвальные таблетки, таблетки для перорального приема, буккальные и внутривенные формы. Эффект нитроглицерина развивается быстро, но он непродолжителен по времени. Показаниями к применению НГ являются стенокардия низких функциональных классов (купирование приступа и профилактика); острый инфаркт миокарда, в т.ч. осложненный отеком легких; нестабильная и постинфарктная стенокардия. Показаниями для препаратов длительного действия (изосорбида динитрат и изосорбида моонитрат) является стенокардия высокого функционального класса, требующая постоянного приема нитратов. Показаниями для изосорбида динитрата также являются: купирование стенокардии; инфаркт миокарда, в т.ч. осложненный отеком легких; спазм коронарных артерий, профилактика и лечение; отек легких (в сочетании с фуросемидом); легочная гипертензия, легочное сердце (комбинированная терапия); спазм периферических артерий. Показаниями для применения изосорбида моонитрата могут быть: профилактика стенокардии, безболевая ишемия миокарда, легочная гипертензия, легочное сердце (комбинированная терапия), спазм периферических артерий, ангиоспастический ретинит.

РИСУНОК 1 Алгоритм ведения больного при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе



Однако вопрос о наиболее эффективной лекарственной форме для купирования ангинозной боли, в т.ч. на догоспитальном этапе, продолжает обсуждаться. Нитроглицерин выпускается в пяти основных формах: таблетки для сублингвального приема, таблетки для перорального приема, аэрозоль, трансдермальная (буккальная) и внутривенная. Для применения в неотложной терапии используются аэрозольные формы (нитроглицерин-спрей), таблетки для сублингвального применения и раствор для внутривенной инфузии. Структура применения различных органических нитратов претерпела значительные изменения с течением времени. Так, анализ использования в амбулаторной практике нитропрепаратов за 5 лет показал следующее: почти в 2 раза снизился объем продаж перорального нитроглицерина для приема внутрь с целью профилактики ангинозных приступов, в 3 раза — уменьшились продажи изосорбида динитрата, в то же время почти в 2 раза увеличилась доля на рынке изосорбида моонитрата — препарата, который в меньшей степени дает толерантность, обладает

продолжительным действием. С другой стороны, вообще снизилось рутинное назначение нитратов пациентам со стабильной стенокардией в амбулаторной практике, по данным опроса врачей поликлиник, проведенного ННПОСМП (2004).

Другой аспект — это все более широкое использование ингаляционных форм нитроглицерина. Так например, по данным компании RMBC, в 2004 г. через розничную аптечную сеть было куплено препарата Нитроспрей-ICN 1% 10 мл (ООО «Фармстандарт») на 282 719 долл., а в 2005 г. продажа препарата увеличилась и составила 298 236 долл.

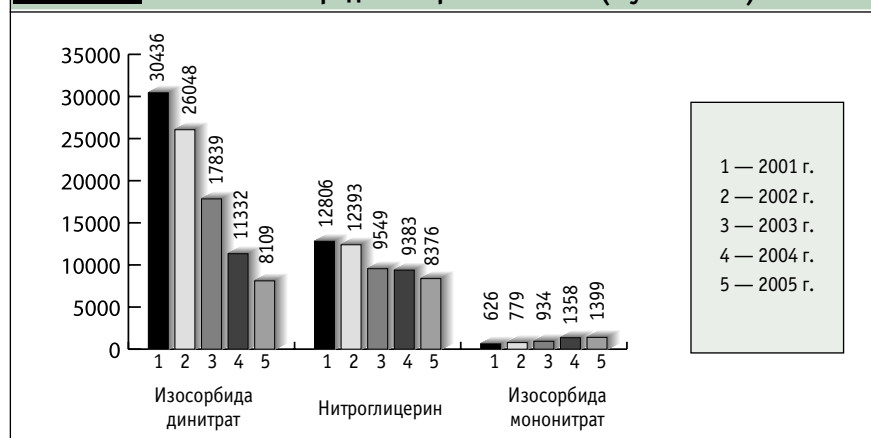
Оценка использования нитратов в неотложной кардиологии показала, что если в 2004 г. стационарами и станциями СМП было закуплено нитратов для парентерального применения на 4 118 206 долл., то за 9 месяцев 2005 года — на 3 385 540 долл., продажа ингаляционных и аэрозольных форм, напротив, увеличилась: с 145 026 долл. в 2004 г. до 159 595 долл. за 9 месяцев 2005 г.

Аэрозольная форма нитроглицерина имеет ряд неоспоримых преимуществ перед другими формами:

ТАБЛИЦА 2 Исходы заболевания (на 30-е сутки)

ОКС, %/30-дневная летальность, (n)	I группа (НГ аэрозоль) n=132	II группа (НГ инфузия) n=120
ОКС без подъема ST/летальность	4,4/4	4,9/3
ОКС с подъемом ST и ТЛТ/летальность	11,5/3	10/2
ОКС с подъемом ST без ТЛТ/летальность	18,4/7	20,5/8
ОКС без подъема ST — развитие Q-ИМ	10,3/7	8,2/5

РИСУНОК 2 Соотношение продаж нитратов за 5 лет (в упаковках)



- ♦ быстрота купирования приступа стенокардии (отсутствие в составе эфирных масел, замедляющих всасывание, обеспечивает более быстрый эффект);
- ♦ точность дозировки — при нажатии на клапан баллончика высвобождается точно заданная доза нитроглицерина;
- ♦ удобство в использовании;
- ♦ безопасность и сохранность препарата за счет специальной упаковки (нитроглицерин крайне летучее вещество);
- ♦ длительный срок годности (до 3-х лет) по сравнению с таблетированной формой (до 3-х месяцев после вскрытия упаковки);
- ♦ равная эффективность при меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с парентеральными формами;
- ♦ возможность использования при затрудненном контакте с пациентом и при отсутствии сознания;
- ♦ применение у больных пожилого возраста, страдающих снижением слюноотделения с замедленным всасыванием таблетированных форм препарата;
- ♦ из соображений фармакоэкономики очевидным является преимущество спрея, одной упаковки которого может хватить на 40–50 (!) пациентов по

сравнению с более технически сложной внутривенной инфузией, требующей наличия инфузионной системы, растворителя, венозного катетера и самого препарата.

В исследовании НОКС было проведено сравнение антиангинального эффекта, влияния на основные параметры гемодинамики, частоты развития побочных эффектов нитроглицерина при разных формах его введения — *per os* в аэрозоле или внутривенно инфузионно.

Для того чтобы сопоставить эффективность ингаляционных и парентеральных нитратов, в исследование НОКС было включено 252 пациента с ОКС. Методика исследования заключалась в оценке клинического состояния, оценке наличия болевого синдрома, измерении АД, ЧСС исходно и через 3, 15 и 30 мин. после парентерального или сублингвального введения нитратов, регистрации ЭКГ. Проводился также мониторинг нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Кроме того, оценивался 30-дневный прогноз у пациентов: летальность, частота развития Q-инфаркта миокарда у пациентов,

имеющих исходно ОКС без подъема сегмента ST.

Как следует из приведенных данных (табл. 2), различий в 30-суточной летальности выявлено не было, как не было и значимых различий в частоте случаев эволюции ОКС без подъема ST в инфаркт миокарда (ИМ) с зубцом Q, а также в частоте наступления комбинированной конечной точки (развитие ИМ или летальный исход).

В результате лечения у 54 пациентов 1-й группы использование 1–1 дозы аэрозоля способствовало быстрому купированию болевого синдрома (менее 3 мин.), 78 пациентам потребовалось дополнительное введение 2-й дозы препарата — с хорошим эффектом у 21, через 15 мин. боль сохранялась у 57 пациентов, что согласно протоколу потребовало введения наркотиков. Через 30 мин. болевой синдром сохранялся только у 11 пациентов.

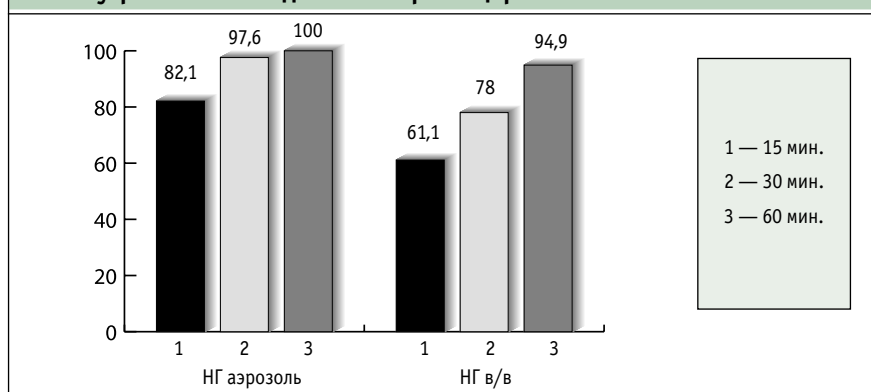
Во 2-й группе антиангинальный эффект внутривенной инфузии нитроглицерина был отмечен значимо позже. В частности, к 3-й мин. боль исчезла только у 2 пациентов, к 15-й мин. — боль сохранялась у 71 пациента, из которых 64 получили наркотическую анальгезию. К 30-й минуте болевой синдром оставался у 10 пациентов. Очень важным представляется тот факт, что частота рецидивирования болевого синдрома была одинаково небольшой в обеих группах.

Применение нитроглицерина в обеих группах привело к значимому снижению уровня САД, а у пациентов, получавших нитроглицерин *per os* — незначимому снижению уровня ДАД. У пациентов, получавших инфузию нитроглицерина, было отмечено статистически значимое снижение показателей ДАД. Статистически значимых изменений ЧСС не отмечалось. Как и следовало ожидать, инфузионное введение нитроглицерина сопровождалось значимо большей частотой развития побочных явлений, связанных со снижением АД (8 эпизодов клинически значимой гипотензии), однако все эти эпизоды были преходящи и не требовали назначения вазопрессорных агентов. Во всех случаях гипотензии достаточно было приостановить инфузию — и через 10–15

ТАБЛИЦА 3 Побочные эффекты нитратов

Группа пациентов	Коллапс	Гиперемия лица	Тахикардия	Головная боль
ОКС с подъемом ST аэрозоль (n=54)	3 (5,6%)	12 (22,2%)	5 (9,6%)	13 (24,1%)
ОКС с подъемом ST инфузия (n=41)	5 (12,1%)	4 (9,6%)	6 (14,6%)	12 (29,2%)
ОКС без подъема ST аэрозоль (n=123)	0	17(13,8%)	0	40 (32,5%)
ОКС без подъема ST инфузия (n=59)	6 (10,2%)	8 (13,6%)	5 (8,5%)	12 (20,3%)
Всего аэрозоль	3 (1,13%)	29 (10,7%)	5 (2,8%)	53 (29,9%)
Всего внутривенно	11 (11%)	12 (12%)	11 (11%)	24 (24%)

РИСУНОК 3 Процент больных с купированным болевым синдромом через 15, 30 и 45 мин. от начала терапии аэрозолем или внутривенным введением нитроглицерина



мин. АД возвращалось к приемлемому уровню. В двух случаях продолжение инфузии в более медленном темпе вновь привело к развитию гипотензии, что потребовало окончательной отмены нитроглицерина. При сублингвальном применении нитроглицерина стойкая гипотензия была получена лишь в двух случаях.

На фоне терапии нитратами побочные эффекты в виде гипотонии отмечались при использовании аэрозоля в 1,3%, при использовании внутривенной формы 12%; гиперемия лица 10,7% и 12% соответственно; тахикардия в 2,8% и в 11% случаев соответственно, головная боль при сублингвальном введении препарата отмечалась в 29,9% случаев, а при внутривенном введении в 24% случаев (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с ОКС без подъема ST сублингвальные формы нитроглицерина по обезболивающему эффекту не уступают парентеральным формам; побочные эффекты в виде гипотонии и тахикардии при внутривенном введении нитроглицерина возникают чаще, чем при сублингвальном введении, а гиперемия лица и головная боль возникают при внутривенном введении с такой же частотой, как и при сублингвальном введении.

ТАБЛИЦА 4 Индикаторы качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме

№	Наименование индикатора	Заболевание (ситуация)	Характеристика медицинской помощи, которую отражает индикатор	Формула для расчета	Источник информации, необходимой для расчета	Ответственный за сбор информации	Частота определения (1 раз в месяц, квартал, 6 месяцев, год)
1.	Доля вызовов СМП по поводу ОКС в общей структуре вызовов	ОКС	Результативность	(Число вызовов СМП по поводу ОКС/общее число вызовов СМП) x 100%	Карты вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год
2.	Досуточная летальность	ОКС	Результативность	(Число умерших больных от ОКС в первые сутки госпитализации или на этапе СМП/общее число вызовов по поводу ОКС) x 100%	История болезни ЛПУ. Карта вызова СМП	Врач-статистик ЛПУ, главный врач СМП	1 раз в год
3.	Доля больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ без противопоказаний к ТЛТ*, получивших ТЛТ	ОКС	Рациональность	(Число больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ, получивших тромболизис/общее число больных с подъемом сегмента ST на ЭКГ без противопоказаний к ТЛТ) x 100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год

Выводы работы свидетельствуют, что нитроглицерин аэрозоль не уступает по своему антиангинальному эффекту внутривенной форме.

Итак, необходимо отметить, что при оказании лечебных пособий успех ургентной терапии во многом зависит от правильного выбора формы лекарственного

средства, дозировки, способа введения, возможности адекватного контроля за его эффективностью. Для этой цели предлагается внедрение в практику работы СМП индикаторов качества оказания медицинской помощи (табл. 4).

В заключение можно сказать следующее: лечение должно состоять не

только в правильной диагностике, рациональном назначении лекарственных препаратов, но и последующем контроле с использованием индикаторов качества для обеспечения программы государственных гарантий в сфере здравоохранения и социального развития.

ТАБЛИЦА 4 (продолжение) Индикаторы качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме

№	Наименование индикатора	Заболевание (ситуация)	Характеристика медицинской помощи, которую отражает индикатор	Формула для расчета	Источник информации, необходимой для расчета	Ответственный за сбор информации	Частота определения (1 раз в месяц, квартал, 6 месяцев, год)
4.	Доля больных без подъема сегмента ST на ЭКГ без противопоказаний к введению гепарина, получивших гепарин	ОКС	Рациональность	(Число больных без подъема сегмента ST, получивших гепарин/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	
5.	Доля больных без противопоказаний к аспирину, получивших аспирин	ОКС	Рациональность	(Число больных, получивших аспирин/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год
6.	Доля больных, получивших морфин	ОКС	Рациональность	(Число больных, получивших морфин/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год
7.	Доля больных без противопоказаний к бета-блокаторам, получивших пропранолол	ОКС	Рациональность	(Число больных, получивших пропранолол/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год
8.	Доля больных, которым была начата ТЛТ в первый час от момента вызова СМП либо проведено стентирование коронарных артерий	ОКС	Своевременность	(Число больных, которым была начата ТЛТ в первый час от момента вызова СМП/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП. История болезни ЛПУ	Главный врач СМП. Врач-статистик ЛПУ	1 раз в год
9.	Доля больных ИМ, которым проводилось 12-канальное ЭКГ	ОКС	Доступность, рациональность	(Количество больных, которым проводилось мониторирование ЭКГ/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год
10.	Доля больных, получивших аэрозольные нитраты	ОКС	Рациональность	(Число больных, получивших аэрозольные нитраты/общее число вызовов по поводу ОКС)×100%	Карта вызова СМП	Главный врач СМП	1 раз в год

* Тромболитическая терапия.

