



Министерство здравоохранения Московской области

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Методические рекомендации
для врачей амбулаторной практики

УТВЕРЖДАЮ
Министр здравоохранения Московской области



Н.В. Сулонова
2015 г.

УДК 616.12-009.72-08
ББК 57.10

Рекомендации подготовлены

Глезер М.Г. – д.м.н., профессор, кафедра профилактической и неотложной кардиологии ИПО Первого московского медицинского университета имени И.М. Сеченова МЗ РФ, главный внештатный кардиолог Минздрава Московской области

Стабильная ишемическая болезнь сердца. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики. – М.: ООО «Медиком», 2015. – 28 с.

Рецензенты

Агеев Ф.Т. – д.м.н., профессор, руководитель научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. Мясникова А.Л. Федерального Государственного Учреждения Российского Кардиологического научно-производственного комплекса РосЗдрава, лауреат премии Правительства Российской Федерации

ISBN 978-5-91264-068-1

Гордеев И.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ

ISBN 978-5-91264-068-1

© ООО «Медиком»

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смерти среди взрослого населения во всех цивилизованных странах мира. Хорошее знание факторов риска ее развития, клинических проявлений и практическое применение подходов, которые на современном этапе используют для профилактики и лечения, будут способствовать не только уменьшению страданий пациентов, но и улучшению качества их жизни и прогноза.

Выделяют острые и хронические формы ИБС (**таблица 1**). Стенокардия часто является первым клиническим проявлением ИБС у женщин, инфаркт миокарда – у мужчин.

Таблица 1. Классификация ишемической болезни сердца

Острая	Код по МКБ X
Внезапная коронарная смерть	I 46
Острый инфаркт миокарда	I 21
Повторный инфаркт миокарда	I 22
Нестабильная стенокардия	I 20.0
Стенокардия Принцметала (вариантная, вазоспастическая)	I 20.1
Хроническая	
Стенокардия напряжения (I–IV функционального класса) и покоя	I20.8
Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда	I25.2
Нарушения ритма и проводимости, сердечной недостаточности	I48, I48, I50
Атеросклеротическая болезнь сердца	I25.1
Аневризма сердца	I25.3
Аневризма коронарной артерии	I25.4
Ишемическая кардиомиопатия	I25.5
Бессимптомная (безболевая) ишемия миокарда	I25.6
Другие формы ишемической болезни сердца	I25.8
Хроническая ишемическая болезнь сердца, неуточненная	I25.9

Стенокардия – это боль, имеющая характерные признаки (таблица 2), описание их может варьировать в зависимости от эмоционального статуса пациента, индивидуальной переносимости болей, образовательного и культурного уровня.

Иногда у пациентов присутствуют не все вышеперечисленные признаки и приступы можно отнести к атипичным или носят совершенно другой характер, тогда их относят к нетипичным болевым ощущениям. Это необходимо учитывать и при проведении дифференциального диагноза стенокардии и болевого синдрома, возникающего при других заболеваниях (таблица 3) и при установлении вероятности ангиографически значимого стеноза коронарных артерий у лиц разного пола и возраста до проведения диагностических тестов (таблица 6).

Решая вопрос о вероятности наличия ИБС следует учитывать наличие факторов, которые приводят к развитию атеросклероза (таблица 4)

При этом следует учитывать так называемые гендерспецифические факторы риска – к раннему развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом (нарушения менструального цикла, например, синдром поликистозных яичников, менопауза, особенно хирургическая в возрасте до 50 лет, гестационный диабет, гестационная АГ, преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды, рождение детей с малым весом).

Таблица 2. Клинические признаки, характерные для типичной стенокардии

Признаки	Характеристика
Характер боли	сжимающая, давящая, жгучая
Локализация	за грудиной или левее от нее
Иррадиация	наиболее частая в левую руку, плечо, лопатку, в область горла, нижнюю область, в правую руку, ноги, челюсть. Реже боль иррадирует в эпигастральную область и нижнюю челюсть справа
Провоцирующие факторы	физическая или психоэмоциональная нагрузка, выход на холод, ветер, еда, курение, высокое артериальное давление
Продолжительность	от 30 секунд до 20 минут
Купирующие факторы	прекращение нагрузки, отдых
Реакция на прием нитроглицерина	положительная – прекращение боли через 0,5–3 мин после приема, редко до 20 минут

Таблица 3. Дифференциальная диагностика болевого синдрома в грудной клетке

Сердечно-сосудистые заболевания неишемической природы	Разрыв аорты, перикардит
Заболевания легких	Тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, плевропневмония, плеврит, мезотелиома плевры
Заболевания желудочно-кишечного тракта	Пищевод – эзофагит, спазм, рефлюкс Желчный пузырь – колика, холецистит, желче-каменная болезнь, холангит Язвенная болезнь, гастрит Поджелудочная железа – панкреатит
Болезни грудной стенки и позвоночника	Костохондрит, реберно-хрящевой синдром, реберный хондрит (синдром Титце), фиброзит, миозит, остеохондроз грудного отдела позвоночника, перелом ребер, артрит ключично-грудинного сочленения, опоясывающий лишай
Психические расстройства	Нейроциркуляторная астеня, панические атаки, гипервентиляционный синдром, депрессия, соматоформные расстройства

Таблица 4. Факторы, оказывающие влияние на раннее развитие атеросклероза

Параметры стиля жизни	Эндогенные параметры (модифицируемые)	Личностные параметры (немодифицируемые)
Курение	Гиперхолестеринемия	Пол (мужской)
Злоупотребление алкоголем	Артериальная гипертония	Возраст
Малоподвижный образ жизни	Сахарный диабет	Наличие у близких родственников клинических проявлений атеросклероза в возрасте: – до 55 лет у мужчин – до 65 лет у женщин
Питание с высоким содержанием холестерина	Ожирение	
	Повышение ТГ	
	Снижение ЛПВП	
	Тромбогенные факторы	

Высокий уровень провоспалительных факторов (лейкоцитоз, С-реактивный белок, фибриноген), наличие системных заболеваний соединительной ткани также способствуют раннему развитию атеросклероза.

Таблица 5. Факторы и состояния, провоцирующие или усугубляющие ишемию миокарда

Увеличивающие потребность в кислороде	Снижающие доставку кислорода
<i>Несердечные причины</i>	
Гипертермия	Анемии
Гипертония Гипертириозидизм	Гипоксемия – пневмония, астма, ХОБЛ, легочная гипертензия, фиброзирующий альвеолит, синдром ночного апноэ
Симпатомиметическая токсичность – использование бронходилататоров, кокаина	Симпатомиметическая токсичность – кокаина
Артериовенозная фистула	Повышенная вязкость крови - полицитемия, лейкозы, тромбоцитозы
<i>Сердечные причины</i>	
Аортальный стеноз Гипертрофическая кардиомиопатия	Аортальный стеноз Гипертрофическая кардиомиопатия
Тахикардии желудочковые и наджелудочковые	

Следует также учитывать, что целый ряд состояний может провоцировать или усугублять, имеющуюся ишемию (**таблица 5**).

Итак, с учетом пола, возраста пациентов и характера болей следует оценить вероятность коронарографически значимого поражения коронарных артерий (**таблица 6**). Исходя из полученных данных, принимают решение о необходимости проведения дальнейшего обследования.

Если по результатам первичного обследования предстесовая вероятность хронической ИБС превышает 85% – дальнейшие исследования для уточнения диагноза можно не проводить, а следует определить риск и решить вопрос о тактике лечения. Если априорная вероятность хронической ИБС не превышает 15%, можно не проводить углубленного исследования. Боли, скорее всего, в этом случае могут быть не связаны с ишемическими причинами. При вероятности 15–85% необходимо провести дополнительные неинвазивные исследования. Причем при вероятности 15–65% – необходимо дальнейшее нагрузочное тестирование с ЭКГ, при 66–85% необходимо провести нагрузочное тестирование, используя различные методы визуализации сердца (стресс-ЭХО-КГ, стресс-

Таблица 6. Предстеновая оценка вероятности (в %) гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий

Возраст, годы	Боль нестенокардического характера		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39	18	5	29	10	59	28
40–49	25	8	38	14	69	37
50–59	34	12	49	20	77	47
60–69	44	17	59	28	84	58
70–79	54	24	69	37	89	68
>80	65	32	78	47	93	76

сцинтиграфия, стресс-МРТ, ПЭТ и т.д. При этом используются могут быть, как тесты с физической, так и с фармакологической нагрузкой.

Согласно данным, полученным при проведении функциональных исследований, пациенты подразделяются на группы риска (таблица 7).

Для расчета риска при проведении нагрузочного теста на тредмилле используют индекс *The Duke Treadmill Score*, который имеет хорошую прогностическую значимость для мужчин и женщин, вне зависимости от того в каких условиях проводится нагрузка (в стационаре или амбулаторных условиях)

Таблица 7. Стратификация больных с ИБС по степени риска на основании неинвазивных диагностических исследований

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
(ежегодная смертность <1%)	(ежегодная смертность 1–3%)	(ежегодная смертность >3%)
Высокий тредмил-индекс (более +5)	Пограничный тредмил-индекс – (от -11 до +5)	Низкий тредмил-индекс (менее -11)
Нормальная сократимость миокарда	Незначительная/умеренная дисфункция ЛЖ в покое (ОФВ 35–49%)	Тяжелая дисфункция ЛЖ (ОФВ<35%) в покое или при нагрузке

Окончание таблицы на стр. 6.

Окончание. Начало на стр. 5.

Незначительный дефект перфузии или его отсутствие в покое и при нагрузке*	Дефект перфузии миокарда умеренной величины, вызванный нагрузкой без сопутствующей дилатации ЛЖ и без увеличения поглощения индикатора легкими	<ul style="list-style-type: none"> • Крупный дефект перфузии при нагрузке (особенно в передней стенке ЛЖ) • либо множественные умеренные дефекты перфузии миокарда при нагрузке • либо крупный необратимый дефект перфузии миокарда в сочетании с постстрессовой дилатацией ЛЖ или увеличением поглощения индикатора легочной тканью
Нормальная сократимость миокарда по данным нагрузочной ЭХО-КГ. Имеющиеся участки локального гипокинеза не увеличиваются при нагрузке*	Нарушение локальной сократимости при фармакологической стресс-ЭХО-КГ происходит при больших дозах препарата и распространяется не более чем на 2 сегмента	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение локальной сократимости при стресс-ЭХО-КГ происходит при низких дозах препарата в 2 сегментах препарата более чем 2 сегментах или при низкой ЧСС (<120/мин) • Распространенный гипокинез по данным стресс-эхокардиографии с использованием иных методов нагрузки

Индекс Duke = время нагрузки (мин) при тредмил-тесте (протокол Bruce)

**– 5 x (величина нагрузочного отклонения сегмента ST, мм)
– 4 x (выраженность нагрузочной стенокардии),**

где выраженность нагрузочной стенокардии оценивается: 0 – боль не возникла, 1 – боль возникла, 2 – лимитирующая боль.

Как указано в **таблице 7**, при значении индекса более + 5 риск оценивается как низкий, от -11 до +5 как пограничный и при значении ниже – 11, как высокий.

Для определения функционального класса стенокардии следует использовать классификацию, предложенную Канадский обществом кардиологов (**таблица 8**).

Данные нагрузочных проб могут объективизировать функциональный класс стенокардии (**таблица 9**)

Таблица 8. Классификация стенокардии напряжения по функциональным классам (Канадская сердечно-сосудистая ассоциация)

Функциональный класс	Характеристика
I	Обычная физическая нагрузка не вызывает приступов стенокардии, боль провоцирует необычно тяжелая для больного, напряженная или быстрая, или длительная работа
II	Ограничение физической активности незначительное. Боли возникают при ходьбе по ровному месту более 500 м, подъеме вверх более чем на 1 этаж, после еды, при выходе на холодный воздух, при ветре, при эмоциональном напряжении (просмотр телевизионных передач, чтение книг), после еды и курения, при повышении АД, тахикардии
III	Значительное ограничение обычной физической активности. При ходьбе в обычном темпе менее 500 м, при подъеме на 1 пролет лестницы, приступы могут быть и в покое
IV	Любая физическая активность вызывает дискомфорт и приступы обычно бывают и в покое

Таблица 9. Характеристика функционального класса стенокардии по результатам проб с физической нагрузкой

Показатели	Функциональный класс стенокардии			
	I	II	III	IV
Число МЕ при тредмил-тесте	>7,0	4,0–6,9	2,0–3,9	<2,0
Двойное произведение при велоэргометрической нагрузке: (ЧСС*САД)/100	>278	218–277	151–217	<150
Мощность последней ступени велоэргометрической нагрузки, Вт	>125	75–100	50	25

Примечания: МЕ – метаболические единицы (оксигенация тканей в единицу времени), САД — систолическое артериальное давление на максимуме нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Особые формы ишемии миокарда

Вазоспастическая стенокардия (вариантная стенокардия, стенокардия Принц-метала)

Боль возникает в связи со спазмом коронарных артерий, может не быть связанной с физической или эмоциональной нагрузкой, сопровождается подъемом сегмента ST на ЭКГ (в отличие от обычной стено-

кардии, при которой происходит депрессия сегмента ST), может также сопровождаться развитием нарушений ритма, что может привести к инфаркту миокарда и внезапной смерти. Вазоспастическая стенокардия может сочетаться с обычными приступами стенокардии. При коронарографии коронарные артерии могут быть интактными или содержать атеросклеротические бляшки. Для подтверждения диагноза могут потребоваться пробы с ацетилхолином, метахолином, гистамином, дофамином, провоцирующими спазм.

У таких пациентов часто имеются и другие признаки вазоспазма – например, синдром Рейно, мигрень. Лечение проводят большими дозами антагонистов кальция и нитратами пролонгированного действия.

Кардиальный синдром Х. Этим термином обозначают триаду признаков: 1. Типичный болевой синдром в грудной клетке при нормальных или малоизмененных коронарных артериях, с отсутствием признаков атеросклероза или вазоспазма эпикардальных артерий (по данным коронароангиографии), но имеющих положительные результаты нагрузочных тестов, когда на ЭКГ выявляются типичные признаки ишемии (депрессии сегмента ST) 2. Эта ишемия может быть связана с неадекватной дилатацией резистивных коронарных артерий вследствие дисфункции эндотелия. 3. Чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Рефрактерная стенокардия – стенокардия, сохраняющаяся у пациента, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. При этом следует быть твердо убежденным, что боли не связаны с другими причинами, чем ишемия и что пациенту невозможно улучшить состояние с применением хирургических подходов. В этом случае используют альтернативные методы лечения (трансмокардиальная лазерная реваскуляризация, стимуляция спинного мозга; усиленная внешняя контрапульсация, стимуляция ангиогенеза).

Безболевая ишемия миокарда – эпизоды ишемии миокарда, зарегистрированные с помощью суточного мониторирования ЭКГ или при нагрузочных пробах, не сопровождающиеся болевым синдромом. Безболевые эпизоды могут составлять до 80% от всех эпизодов ишемии. Выделяют три типа безболевой ишемии миокарда (классификация P. Cohn, 1993).

1. ишемия у людей с доказанным (с помощью коронарографии) гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, не имеющих в анамнезе приступов стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма или застойной сердечной недостаточности.
2. безболевая ишемия у больных с инфарктом миокарда в анамнезе без приступов стенокардии
3. безболевая ишемия у больных в сочетании с типичными приступами стенокардии или их эквивалентами.

Причина отсутствия боли при возникновении ишемии миокарда не совсем ясна. Возможно, это обусловлено индивидуальным повышением порога болевой чувствительности, либо наличием нейропатии, например, при сахарном диабете. Безболевая ишемия может ухудшать прогноз, особенно у лиц с установленным диагнозом ИБС. Прогноз особенно неблагоприятен при суммарно большой продолжительности эпизодов ишемии в течение суток (> 60 минут). Лечение практически не отличается от лечения болевых эпизодов ишемии.

Тактика ведения пациентов со стабильной ИБС

Всем пациентам с ИБС вне зависимости от выбранной тактики ведения должны быть даны **рекомендации по немедикаментозным мероприятиям**, снижающим риск прогрессирования заболевания. Эти мероприятия в основном направлены на изменение стиля жизни пациента:

- **Прекращение курения.** Важным для пациентов со стабильной стенокардией является прекращение курения, а также всемерное уменьшение воздействия дыма из окружающего воздуха (пассивное курение). При этом на каждом визите у пациента следует уточнять и фиксировать в медицинских документах статус курения. Необходимо дать рекомендации по прекращению и лечебным программам по прекращению курения.
- **Физическая нагрузка.** Следует рекомендовать пациентам умеренные аэробные физические нагрузки не менее 30 минут 7 дней (минимум 5 дней) в неделю. Чаще всего речь должна идти о ходьбе, беге или плавании. Важно предупредить больных о том, что физические нагрузки не должны провоцировать болевые приступы и о том, что больные должны избегать нагрузок, связанных с

натуживанием и задержкой дыхания, которые могут провоцировать ишемию миокарда.

- **Правильное питание.** Рекомендуется диета, содержащая много фруктов, овощей, продуктов с низким содержанием животных жиров, увеличение употребления омега-3-ненасыщенных жирных кислот за счет повышения употребления рыбы или в капсулах до 1 г в день, у пациентов с артериальной гипертонией – уменьшение употребления соли, снижение употребления гастрономических продуктов (колбасы, сосиски, изделия в панировке и т.д.).
- **Поддержание нормальной массы тела** (индекс массы тела – 18,5–24,9 кг/м²) **и окружности талии.** При необходимости снижения массы тела – начальной целью является ее снижение на 10%. Необходимо проводить коррекцию и других компонентов метаболического синдрома (см. медикаментозные мероприятия).

Как видно из **рисунка 1**, при установлении диагноза стабильной ИБС пациенту сразу должна быть назначена оптимальная медикаментозная терапия и начаты диагностические мероприятия по установлению степени риска (см. разделы выше).

Пациенты, с установленной высокой степенью риска, должны быть направлены в учреждения, которые занимаются ангиографией и коро-



Рисунок 1. Алгоритм принятия решения о тактике ведения пациентов со стабильной ИБС

нарной реваскуляризацией, для решения вопроса о необходимости, возможности и типе предполагаемого оперативного лечения с целью улучшения прогноза.

В случае если пациент не имеет признаков высокого риска смерти и не имеет клинической симптоматики, удовлетворен качеством своей жизни, то продолжают оптимальную медикаментозную терапию. Если имеется клиническая симптоматика и, особенно если он не удовлетворен качеством своей жизни, следует обсудить возможность оперативного лечения, конечно с учетом его личных предпочтений.

Стратегия лечения пациентов со стабильной ИБС

Выделяют два равнозначных стратегических направления в лечении пациентов с ИБС:

Лечение, направленное на улучшение прогноза	Лечение, направленное на уменьшение ишемии/стенокардии и улучшение качества жизни
<p>Дезагреганты – практически всем – Ацетилсалициловая кислота (75–165 мг), после ОКС или оперативных вмешательств на коронарных артериях до 12 мес – ацетилсалициловая кислота + тикагрелор (180 мг в сутки) или клопидогрел (75 мг)</p> <p>Антикоагулянты – при фибрилляции предсердий – Варфарин (МНО-2,0-3,0)</p> <p>Статины – всем – до достижения уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50% от исходного уровня)</p> <p>ИАПФ – при АГ, низкой ФВ, СД, а также у всех других, страдающих ИБС – Престариум А 10 мг, Рамиприл 10 мг</p> <p>Бета-адреноблокаторы – перенесшим ИМ – в течение 3 лет</p>	<p>Антиангинальные/антиишемические препараты – нитраты, – бета-адреноблокаторы, – антагонисты кальция, – блокатор I_f тока ивабрадин, – миокардиальные цитопротекторы – триметазидин, – нитратоподобные – никорандил, молсидомин, – блокатор позднего Na тока – ранолазин</p>
Реваскуляризация миокарда (АКШ)	Реваскуляризация миокарда (АКШ, ангиопластика)

Медикаментозная терапия, направленная на улучшение прогноза

- Должны быть назначены дезагреганты, и в первую очередь речь идет о назначении ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе 75–165 мг. У лиц, перенесших острый коронарный синдром или операцию реваскуляризации, до 12 мес проводят двойную дезагрегантную терапию с назначением комбинации ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором (180 мг в сутки) или клопидогрелем (75 мг). В зависимости от типа использованного стента обязательная продолжительность двойной антиагрегантной терапии может меняться. Так при использовании непокрытых стентов продолжительность может составлять 6 месяцев при использовании покрытых стентов – не менее 12 месяцев.
- При наличии у пациентов фибрилляции предсердий и необходимости проведения антикоагулянтной терапии назначают варфарин при том важно поддерживать МНО в диапазоне 2,0–3,0 либо назначить новые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан).
- Обязательным является назначение статинов вне зависимости от исходного уровня липидов и на неопределенно долгий срок. Поскольку необходимо достичь значения уровня ЛПНП < 1,8 ммоль/л или снижение более чем на 50% от исходного уровня следует использовать аторвастатин (суточные дозы 40–80 мг) или розувастатин (суточные дозы 20–40 мг).
- Для уменьшения прогрессирования атеросклероза должны быть использованы ИАПФ при АГ, низкой ФВ, СД, а также у всех других, страдающих ИБС. Рекомендованными препаратами являются Престариум А 10 мг, Рамиприл 10 мг эффективность которых была доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях EUROPA и HOPE
- Больные, перенесшие инфаркт миокарда, в течение 3 лет должны получать бета-адреноблокаторы (лучше липофильные, например, метопролол) для улучшения прогноза
- Кроме того необходимым является адекватный контроль АД (140–130/80–90 мм рт. ст.) и сахарного диабета (HbA1c < 7%, избегая гипогликемии).

Цель антиангинальной терапии – уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, возвращение к нормальной двигательной активности (в идеале снижение тяжести стенокардии до 1 функционального класса) при сохранении высокого качества жизни.

Таким образом, эффективность антиангинальной терапии следует оценивать по снижению количества приступов болей и по уменьшению количества принятых таблеток короткодействующего нитроглицерина. В связи с этим целесообразно рекомендовать пациентам вести дневник, в котором отмечать количество приступов, количество принятых таблеток нитроглицерина и обстоятельства, при которых возникают боли.

Вторым подходом анализа эффективности лечения является использование объективных методов оценки ишемических изменений, к которым относят регистрацию ЭКГ, оценку локальной сократимости миокарда или его перфузии при нагрузочных тестах.

Можно также оценивать противоишемическую эффективность лечения по выраженности возникающих ишемических изменений (депрессий сегмента ST на ЭКГ) или увеличению времени нагрузки, при которой возникают эти изменения.

Для уменьшения частоты приступов стенокардии могут быть применены методы реваскуляризации миокарда: в частности **ангиопластика со стентированием коронарных артерий, либо аорто-коронарное шунтирование**. Клиническим показателем, который свидетельствует о необходимости реваскуляризации миокарда, является стенокардия напряжения с недостаточным эффектом от максимально возможной медикаментозной терапии, значительно ограничивающая физическую активность пациента (стенокардия III–IV ф.к.). Остальные показания верифицируются по данным коронароангиографии (число пораженных коронарных артерий, степень стеноза, его локализация, доступность для вмешательства и многие др.) и вентрикулографии. Следует помнить, что **нарушение функции левого желудочка (снижение фракции выброса менее 35%), признаки сердечной недостаточности не считаются противопоказаниями к оперативному вмешательству**, хотя ухудшают его прогноз. Таким образом, показания и противопоказания к оперативному лечению и выбору типа вмешательства должны оцениваться индивидуально.

Медикаментозные подходы для уменьшения ишемии миокарда, стенокардии и улучшения качества жизни

В настоящее время рассматривают 3 основных подхода (рисунок 2) к уменьшению выраженности ишемии миокарда и стенокардии и улучшения качества жизни пациентов со стабильной ИБС.

При решении этих задач используют различные хирургические и медикаментозные подходы:

- I. Увеличение доставки кислорода с кровью (хирургическая коррекция, вазодилататоры – нитраты и антагонисты кальция)
- II. Снижение потребности миокарда в кислороде (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, Кораксан, ИАПФ)
- III. Защита миокарда с помощью препаратов, предотвращающих метаболические последствия ишемии (главным образом речь идет о триметазидине – Предуктале MB).

Медикаментозные препараты, увеличивающие коронарный кровоток НИТРАТЫ

Механизм положительного действия нитратов при стенокардии обусловлен:

1. влиянием на коронарные сосуды, сопротивление которых снижается, в том числе и в стенозированной области. Оксид азота (NO), донатором которого являются нитраты, стимулирует фер-



Рисунок 2. Подходы к уменьшению выраженности ишемии/стенокардии и сохранению жизнеспособного миокарда

мент гуанилат-циклазу, увеличивает уровень циклического гуанозин монофосфата и приводит к снижению тонуса сосудов. Тем самым обеспечивается увеличение коронарного кровотока, коллатерального кровотока, улучшается перфузия субэндокардиальных слоев миокарда;

2. влиянием на гемодинамику с расширением посткапиллярных емкостных сосудов, снижением венозного возврата (уменьшение преднагрузки). Это приводит к уменьшению конечно-диастолического и конечно-систолического давления в левом желудочке и улучшению насосной функции сердца. Кроме того снижается тонус артериол, что уменьшает посленагрузку и также облегчает работу сердца. При этом расширение вен (емкостных сосудов) происходит уже при малых дозах препаратов, а расширение артерий и артериол (резистивных) нарастает по мере увеличения дозы нитратов.

3. Снижением потребности миокарда в кислороде

Кроме того положительное действие нитратов связано с тем, что оксид азота может оказывать антиагрегантный эффект, снижать адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток за счет ингибирования адгезионных молекул и, тем самым, уменьшает окислительный стресс, повреждающий эндотелий сосудов, ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток. Это играет ключевую роль в поддержании величины просвета артерий при ИБС. Помимо этого антиоксидантные свойства нитратов могут реализовываться и за счет других механизмов: 1. Ингибирование окисления свободных жирных кислот, фосфатидилхолина и частиц липопротеидов низкой плотности; 2. Индукция синтеза ферритина в эндотелии и связывание свободных ионов железа уменьшает образование супероксида; 3. Индукция внеклеточной супероксиддисмутазы (ecSOD) нейтрализует свободнорадикальные формы кислорода.

Для купирования приступов стенокардии используют коротко действующие формы, в основном нитроглицерин в виде таблеток, растворов, мази, аэрозолей, пластырей. Следует предупреждать пациентов о том, что нитроглицерин довольно быстро распадается особенно при прямом воздействии света, в связи с чем следует 1 раз в месяц менять упаковки препарата и не держать их на свету. Удобно для купирования приступов использовать аэрозольные формы нитропрепаратов.

Для профилактики приступов стенокардии и ишемии назначают: пролонгированные формы нитроглицерина, препараты изосорбида динитрата или изосорбида мононитрата

Одной из основных проблем с длительным назначением нитратов является развитие толерантности, которую определяют, как снижение гемодинамической и антиангинальной эффективности в процессе поддерживающей терапии нитратами.

В связи с этим следует строго соблюдать правила назначения нитратов:

- Короткодействующие препараты применяют только для купирования болей
- Препараты средней и большой продолжительности действия – для профилактики приступов стенокардии, возникающих повторно в течение дня
- Динитраты назначают 1–3 раза в день, оставляя период «свободного» от нитратов времени в течение 6–8 часов
- Пролонгированные мононитраты чаще назначают 1 раз в день
- При необходимости их назначения 2 раза в день должен быть соблюден принцип «асимметричного» или «эксцентрического» приема препарата – утром и днем или днем и вечером

Увеличение коронарного кровотока может быть достигнуто назначением антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, которые у пациентов с ИБС следует использовать только в комбинации с бета-адреноблокаторами. Наиболее часто с этой целью используют амлодипин, обладающий длительным действием, в малой степени влияющий на частоту сердечных сокращений (ЧСС). Механизм антиангинального действия описан ниже.

Положительный антиангинальный и противоишемический эффект может быть получен при назначении таких препаратов как никорандил, ранолазин.

Медикаментозные препараты, снижающие потребность миокарда в кислороде

Снижение потребности миокарда в кислороде является важнейшим направлением в лечении пациентов со стабильной стенокардией. Потребность миокарда в кислороде определяется тремя основными вели-

чинами: уровнем артериального давления (АД), частотой сердечных сокращений и сократительной способностью миокарда и в клинической практике **поддержание рекомендованных значений АД (140–130/90–80 мм рт. ст.) и ЧСС (50–60 ударов в 1 минуту) является наиболее важными составляющими успешного лечения пациентов со стенокардией.**

Для снижения АД у пациентов с ИБС можно использовать любые из рекомендованных препаратов, однако в первую очередь речь идет о бета-адреноблокаторах, ИАПФ (сартанах), антагонистах кальция, а также об антагонистах минералокортикоидных рецепторов и диуретиках. Для увеличения приверженности больных к терапии лучше использовать фиксированные комбинированные лекарственные формы антигипертензивных препаратов (например амлодипин с периндоприлом или лизиноприлом, верапамил с трандолаприлом и т.д.).

Наряду со снижением АД, **достижение целевых значений ЧСС является основой лечения пациентов со стабильной стенокардией.** В качестве примера значимости этого подхода можно привести следующий расчет. Если пациент или пациентка имеет в покое ЧСС 80 ударов в 1 мин, а болевой приступ возникает при нагрузке, когда ЧСС достигает 110 ударов в 1 мин, то его **хронотропный резерв** составляет $110 - 80 = 30$ ударов в 1 мин. Если назначение препаратов с отрицательным хронотропным эффектом снизит ЧСС до 50 ударов в 1 мин, то хронотропный резерв сердца увеличится вдвое ($110 - 50 = 60$ ударов в 1 мин) и соответственно увеличится возможность пациента выполнять физическую нагрузку.

Для снижения ЧСС в настоящее время используют три группы препаратов:

- Бета-адреноблокаторы
- Недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)
- Блокаторы F каналов (ивабрадин – Кораксан)

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Механизм антиангинального действия β-адреноблокаторов при стенокардии связан с

- уменьшением ЧСС в покое и при нагрузке
- уменьшением АД в покое и при нагрузке

- уменьшением сократимости
- уменьшением возбудимости
- уменьшением потребности миокарда в кислороде

β-адреноблокаторы являются препаратами выбора при сочетании стенокардии с артериальной гипертонией, суправентрикулярными нарушениями ритма, нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма, с постинфарктным кардиосклерозом, с мигренями, тремором;

Четыре препарата из этой группы рекомендованы для лечения больных с сердечной недостаточностью (метопролол сукцинат пролонгированного действия, бисопролол, карведилол, небиволол) – в подобной ситуации именно им должно быть отдано предпочтение.

Доза должна быть подобрана так, чтобы ЧСС в покое была в пределах 50–60 в 1 минуту, а систолическое АД при этом не снижалось ниже 100 мм рт.ст.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Механизм антиангинального действия антагонистов кальция связан с

- уменьшением содержания внутриклеточного Ca^{2+}
- снижением тонуса преимущественно артериол
- уменьшением общего периферического сопротивления сосудов, и как следствие уменьшение после нагрузки
- увеличением коронарного кровотока
- устранением спазма коронарных артерий при вариантной стенокардии,
- улучшением способности переносить физическую нагрузку при стенокардии напряжения
- недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) уменьшают ЧСС и АД, замедляют проведение в атрио-вентрикулярном узле и возбудимости миокарда, тем самым снижают потребность миокарда в кислороде,

Кроме того антагонисты кальция усиливают продукцию NO, улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов, уменьшают клеточную пролиферацию в сосудах, тормозят кальцификацию и атерогенез сосудов.

В исследовании **APISIS** показано, что лица, перенесшие инфаркт миокарда, при лечении верапамилом пролонгированного действия (изоптин СР 480 мг в сутки) имеют такой же прогноз, как леченные метопрололом сукцинатом (Беталок ЗОК в дозе 200 мг в сутки).

БЛОКАТОРЫ ТОКА ПО F-КАНАЛАМ

Ивабрадин (Кораксан) является первым препаратом в новом классе лекарственных средств для лечения стенокардии. Механизм его отрицательного хронотропного действия обусловлен ингибированием тока натрия и калия по f каналам, которые находятся, главным образом, в пейсмекерных клетках синусного узла. Тем самым уменьшается скорость спонтанной диастолической деполяризации, что приводит к более позднему возникновению очередного потенциала действия, что приводит к замедлению ЧСС.

В рандомизированных сравнительных исследованиях показано, что Кораксан оказывает выраженный, сравнимый с действием β -адреноблокаторов и антагонистов кальция, антиангинальный и противоишемический эффект.

Особенностью этого препарата, которая принципиально отличает его от других антиангинальных препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, является отсутствие влияния на другие параметры центральной гемодинамики, то есть ивабрадин не изменяет уровень АД, сердечный выброс и периферическое сопротивление. В связи, с чем он может быть с успехом использован в тех ситуациях, когда назначение β -адреноблокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция невозможно или затруднено, например, у пациентов с гипотонией.

Показано, что положительный антиангинальный эффект Кораксана обусловлен не только снижением ЧСС. В отличие от β -адреноблокаторов, при использовании которых на нагрузке происходит сужение просвета коронарных артерий за счет относительной альфа-агонистической активности, Кораксан сохраняет коронарный кровоток и поддерживает нормальную реакцию коронарных сосудов (вазодилатацию) в ответ на физическую нагрузку. При расчете на снижение ЧСС 1 удар в минуту при назначении Кораксана коронарный кровоток на нагрузке выше на 40%, чем при использовании, например, бета-адреноблокатора – атенолола.

Таким образом, **антиангинальный эффект кораксана обеспечивается двумя механизмами: с одной стороны обусловлен снижением частоты сердечных сокращений и следовательно снижением потребности в кислороде, а с другой стороны поддержанием коронарного кровотока во время нагрузки**, что отличает его действие от эффектов β -адреноблокаторов.

Препарат не оказывает влияния на липидный и углеводный обмен.

Назначают в дозе 5 мг 2 раза в сутки во время еды, для лиц старше 75 лет начальная дозировка может быть снижена до 2,5 мг 2 раза в сутки. В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 недели доза может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки. В случае снижения ЧСС до значения менее 50 уд/мин в покое – снижение дозировки до 2,5 мг 2 раза в сутки, если ЧСС не нормализуется препарат следует отменить. Уменьшение доз ивабрадина может потребоваться при клиренсе креатинина менее 15 мл/мин. Препарат не подвергается диализу и во время его проведения не требуется изменения доз.

Не следует комбинировать ивабрадин с верапамилом и другими мощными ингибиторами цитохрома P450, в том числе с противогрибковыми средствами группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками из группы макролидов (klarитромицин, эритромицин пероральный, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеаз (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон. Кетоконазол (200 мг в сутки) или джозамицин (1 г 2 раза в сутки) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7–8 раз.

Частичные ингибиторы окисления жирных кислот (цитопротекторы)

Самостоятельным и очень важным направлением в лечении пациентов со стабильной стенокардией (со стабильной ИБС) является применение энергетических миокардиальных цитопротекторов, то есть препаратов, **корректирующих энергетический обмен в миокарде** во время ишемии/реперфузии. К настоящему времени по этому показанию, по сути, используют лишь один препарат триметазидин.

Имеется достаточное число исследований, свидетельствующих о достоверном антиангинальном эффекте триметазидаина. Мета-анализы различных исследований свидетельствуют о том, что триметазидин по

своей антиангинальной и противоишемической эффективности аналогичен антиангинальным препаратам других групп.

Антиишемическое и соответственно антиангинальное действие триметазидина обусловлено частичным ингибированием окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях за счет селективного ингибирования конечного фермента в цикле β -окисления – длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА тиолазы и восстановлением нарушенного ишемией сопряжения гликолиза и окисления пирувата. Это позволяет сердцу лучше (экономнее) использовать недостаточное в условиях ишемии количество кислорода и продолжать синтезировать АТФ, которая необходима для нормального функционирования клетки. Именно этот механизм препятствует возникновению клеточного ацидоза и накоплению недоокисленных жирных кислот, лактата, кислых эквивалентов, которые и являются отчасти причиной возникновения ангинозной боли. То есть предотвращение боли – самого позднего в ишемическом каскаде проявления – происходит при использовании триметазидина на самых первых этапах ишемии, на уровне нарушения метаболизма и, тем самым, не позволяет развиваться и более поздним изменениям – нарушениям сократимости миокарда, ишемическим изменениям на ЭКГ и, как указывали, боли.

Особую пользу можно получить при использовании триметазидина у пациентов с сахарным диабетом, так как нарушения метаболизма в кардиомиоцитах при этом заболевании очень близки к тем, которые наблюдаются при ишемии.

Кроме того, положительное действие препарата может быть обусловлено подавлением агрегации тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови, триметазидин ингибирует движение нейтрофилов к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоцитов. Это предупреждает образование чрезмерного количества радикалов кислорода, способных увеличивать зону поражения за счет индукции апоптоза и/или некроза кардиомиоцитов.

Следует учитывать, что при торможении окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, любыми метаболическими препаратами, в цитоплазме кардиомиоцитов накапливаются недоокисленные жирные кислоты. Это приводит к разрушению структуры биологических мембран, в том числе плазматической, что снижает их барьерные

свойства, увеличивает пассивный транспорт ионов и в конечном итоге заканчивается коллоидно-осмотическим лизисом клеток (некрозом). Уникальной особенностью триметазида является его способность стимулировать включение жирных кислот и их остатков в состав фосфолипидных компонентов мембран, увеличивая их стабильность и сохраняя структурную целостность, а также предупреждая накопление жирных кислот в цитоплазме клеток. Этот эффект триметазида, наряду с выше описанными свойствами, лежит, отчасти, в основе его цитопротективного действия. Другим механизмом, по которому триметазид предотвращает гибель клеток, является способность препарата закрывать мегалопору, формирующуюся при ишемии/реперфузии.

Дополнительную пользу можно получить при использовании триметазида

- у больных с систолической дисфункцией левого желудочка ишемической природы, в том числе после перенесенного острого инфаркта миокарда. Триметазид предотвращает снижение фракции выброса и даже способствует ее повышению, уменьшает объемы сердца, увеличивает толерантность к физической нагрузке, улучшает функциональный класс сердечной недостаточности и качество жизни больных. При этом отмечено снижение числа сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного инфаркта миокарда (в том числе, повторных инфарктов миокарда и реваскуляризаций), а также частоты госпитализаций и улучшение выживаемости пациентов с дисфункцией ЛЖ, в том числе и неишемического генеза.
- у пациентов, подвергаемых процедурам реваскуляризации коронарных артерий – использование триметазида до оперативных вмешательств (АКШ, ЧТКВ) уменьшает выраженность повреждения миокарда (уменьшение выхода в кровь маркеров повреждения миокарда и периоперативных нарушений ритма), длительная терапия после вмешательства – снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, уменьшает частоту развития рестенозов, улучшает переносимость физических нагрузок, качество жизни и выживаемость больных.
- при реабилитации больных после острого инфаркта миокарда триметазид потенцирует лечебные эффекты программы физи-

ческих тренировок, а при самостоятельном его применении обладает способностью достоверно повышать физическую работоспособность больного и улучшать перфузию миокарда по данным изотопной сцинтиграфии миокарда.

Триметазидин (Предуктал МВ модифицированного высвобождения) выпускается в таблетках, содержащих 35 мг активного вещества, назначают 2 таблетки в день на неопределенно долгий срок.

Другие антиангинальные препараты, которые могут быть использованы при лечении пациентов со стенокардией и действие которых может быть отчасти обусловлено увеличением кровотока и снижением потребности в кислороде.

Никорандил

Механизм антиангинального действия этого препарата обусловлен, главным образом, способностью препарата открывать АТФ-зависимые калиевые каналы. Возникающая при этом гиперполяризация клеточной мембраны приводит к торможению открывания потенциал регулируемых кальциевых каналов. В результате поступление кальция по этим каналам в цитоплазму гладкомышечных клеток снижается и, соответственно, снижается выход кальция из саркоплазматического ретикулума, что и приводит к снижению тонуса сосудов. Кроме того, снижение тонуса сосудов происходит за счет нитратоподобного действия никорандила, который сам является донором оксида азота.

Никорандил практически не изменяет ЧСС и сократимость миокарда, но может вызывать некоторое снижение АД особенно в ортостатическом положении. Об этом особо должны быть предупреждены пациенты, принимающие нитраты. В принципе никорандил хорошо сочетается с любыми другими антиангинальными препаратами. Важной особенностью этого препарата является возможность не только предупреждать приступы стенокардии (в дозе 10–20 мг 1–3 раза в сутки, максимальная суточная доза 80 мг), но и при приеме под язык купировать приступы стенокардии (в течение 4–15 минут).

Было установлено, что калиевые каналы активируемые АТФ имеются не только с плазматических мембранах но и во внутренней мембране митохондрий активация этих каналов в митохондриях вызывает

снижение образования радикалов кислорода самими митохондриями. Снижение уровня внутриклеточного кальция и образования радикалов кислорода непосредственно в митохондриях тормозят открывание митохондриальной поры с транзитной проницаемостью что обуславливает кардиопротективный эффект по типу фармакологического preconditionирования. В исследовании IONA никорандил в комплексной терапии улучшал прогноз у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией.

Ранолазин

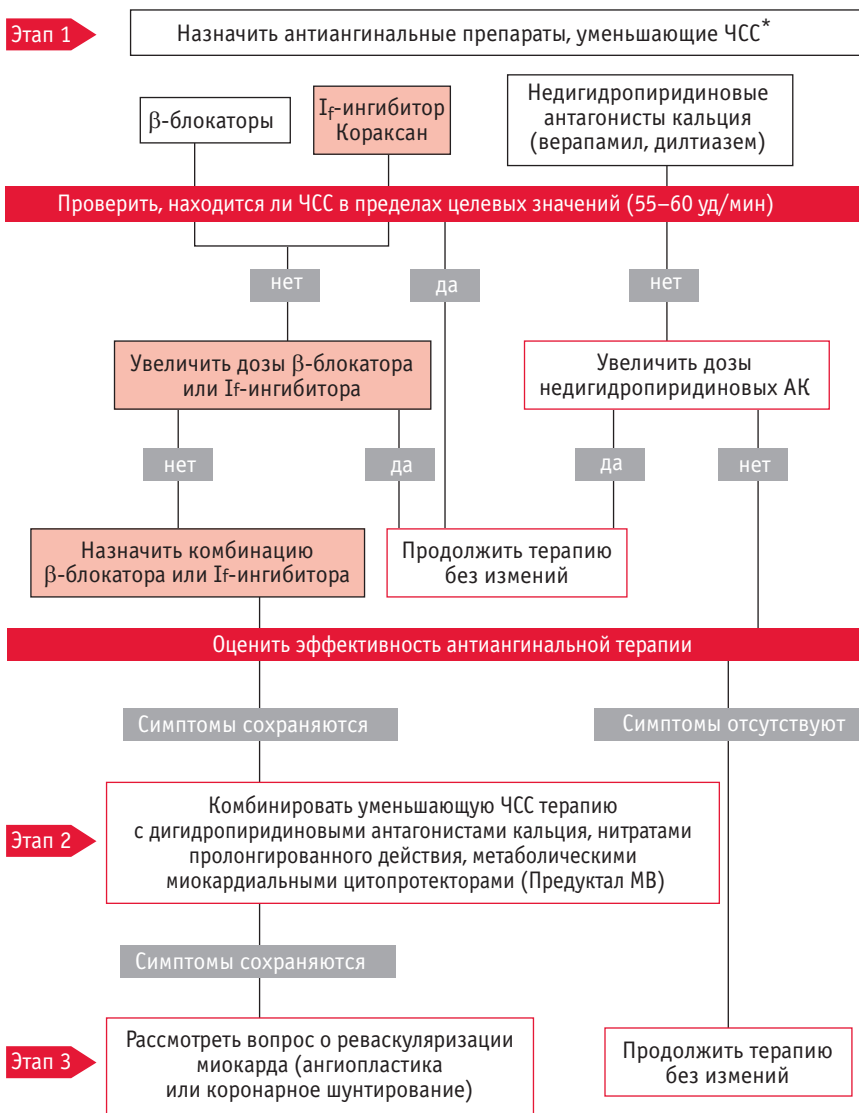
Механизм действия обусловлен блокадой позднего натриевого тока, который значительно увеличен при ишемии. Снижение поступления натрия и кальция внутрь кардиомиоцитов, уменьшает жесткость стенки левого желудочка, улучшает диастолическое расслабление. Это приводит к улучшению кровотока, особенно по внутримиокардиальным сосудам. Назначают по 500–1000 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная антиангинальная терапия

На рисунке 3 показаны основные принципы рационального назначения антиангинальных препаратов.

Как видно из данного рисунка для снижения ЧСС назначают любой из трех классов препаратов с отрицательным хронотропным эффектом, основываясь в выборе на клиническую ситуацию. Так, у пациентов перенесших недавно острый коронарный синдром, препаратами выбора, несомненно, являются бета-адреноблокаторы. При бронхиальной астме предпочтение отдается верапамилу и ивабрадину, при сердечной недостаточности – бета-блокаторам и ивабрадину. Важно при этом титровать дозы для достижения целевых значений ЧСС или максимально переносимых. Возможно и целесообразно сочетание бета-адреноблокаторов с ивабрадином. Далее целесообразной является комбинация препаратов с отрицательным хронотропным эффектом с метаболическим цитопротектором, а далее добавление препаратов с другим антиангинальным эффектом.

На сегодняшний день нет данных о целесообразности использования для лечения комбинации никорандила, ранолазина с метаболическим цитопротектором триметазидином.



* Выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФО ЛЖ, аритмии, бронхальной астмы) и переносимости терапии.

Рисунок 3. Алгоритм антиангинальной терапии больного стабильной стенокардией с ЧСС > 60 уд/мин

Диспансерное ведение

Диспансерное наблюдение и ведение больных с неосложненными хроническими формами ИБС может проводиться врачами-терапевтами. Наблюдение осложненных форм ИБС, коррекция лечения при изменении состояния, появлении новых или обострении уже имевшихся симптомов, решение вопроса о проведении углубленного исследований (коронарографии, стресс-тестов) должно проводиться с участием кардиолога. Частота посещений ЛПУ должна быть не реже 4–6 раз в течение первого года с момента установки диагноза. Далее при стабильном состоянии – не менее 2 раз в год. Всем больным рекомендуется проведение стандартного ЭКГ исследования в 12 отведениях в покое, ЭХО-кардиографии и уровня липидов не реже 1–2 раз в год. Более частое наблюдение необходимо в период подбора оптимальной медикаментозной терапии. Ухудшение состояния, появление симптомов нестабильности, выявление признаков сердечной недостаточности или снижение фракции выброса требует и более частого наблюдения или решения вопроса о срочной госпитализации. Больные при постановке на диспансерный учет должны пройти обучение в ШКОЛЕ для коронарных больных. Важно информировать о необходимости ведения дневников, учитывающих АД, ЧСС и частоту приступов стенокардии.

Критерии эффективности лечения:

- Улучшение функционального класса стенокардии (оптимально достижение 1 функционального класса)
- Достижение целевых значений АД и ЧСС, липопротеидов низкой плотности
- Отсутствие прогрессирования заболевания, развития осложнений

Критерии эффективности работы врача и медучреждения

1. Полнота охвата больных с ИБС диспансерным наблюдением (отношение числа больных, состоящих на диспансерном учете по поводу данного заболевания, к общему числу зарегистрированных больных с данным заболеванием)
2. Своевременность взятия больных с ИБС под диспансерное наблюдение (отношение числа больных, взятых под диспансерное

наблюдение в отчетного периода (из числа лиц с впервые установленным диагнозом) к общему числу лиц с впервые установленным диагнозом, подлежащего диспансерному наблюдению)

3. Доля больных с ИБС, находящихся на диспансерном наблюдении, которые прошли обучение в Школах пациентов
4. Доля больных ИБС, регулярно принимающие статины и другие классы препаратов, влияющих на прогноз
5. Доля больных ИБС, достигших целевых значений АД и ЧСС, липопропротеидов низкой плотности

