

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ЛФК И ВК



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
СТЕНОКАРДИИ. ОБЩАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАНГИНАЛЬНЫХ
И ДРУГИХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ.
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ.

В 1957 г. группой экспертов ВОЗ был предложен термин «Ишемическая болезнь сердца» для объединения некоторых давно известных заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, кардиосклероз), в основе которых лежит «ишемизация» («обескровливание» - с греч.) миокарда, обусловленная уменьшением притока к нему артериальной крови через органически или функционально измененные коронарные сосуды.

В настоящее время ИБС продолжает оставаться основной проблемой внутренней медицины. ИБС является основной причиной частичной или полной утраты трудоспособности, инвалидизации и смертности во многих странах, в том числе и в России, заболевание относится к категории «социально значимых».

Самой распространенной клинической формой ИБС является стенокардия – в возрастной группе 45-54 лет она определяется у 2-5% мужчин и 0,51 % женщин, в группе 65-74 лет – у 11-20 % мужчин и 10-14 % женщин; в России ИБС страдает 10 млн. трудоспособного населения, более трети из них – стенокардией. Стенокардия предшествует ИМ в 20, возникает после него – в 50 % случаев.

В нашей стране к ИБС относят только расстройства кровоснабжения миокарда, возникающие на почве коронарного атеросклероза или (гораздо реже) – резко выраженной неврогенной дисфункции органически неизмененных («мало измененных») коронарных артерий. Те или иные синдромы «ишемизации» миокарда, обусловленные неатеросклеротическими поражениями коронарных артерий или «некоронарогенными» механизмами, рассматриваются как проявление какого-либо основного заболевания и включаются в его клинический диагноз (например, ревматизма, узелкового панартериита, анемического состояния и др.)

Существует и крайняя точка зрения, что в основе ИБС лежит только атеросклероз коронарных артерий с вытекающими из этого логичным предложением замены термина «ИБС» на «АБС» – «атеросклеротическая болезнь сердца» (кстати, в X международной классификации болезней рубрика 125.1 расшифровывается как «атеросклеротическая болезнь сердца»).

«Факторы риска» ишемической болезни сердца

«Факторы риска» ИБС, имеющей преимущественно атеросклеротическое происхождение», практически совпадают с таковыми при атеросклерозе, уже перечисленными выше.

«Факторы риска» ИБС:

- гиперхолестеринемия;
- артериальная гипертония;
- курение (никотинизм);
- стрессовые перенапряжения ЦНС;
- гиподинамия;
- избыточный вес (ожирение).

Основные звенья патогенеза ИБС:

В основе патогенеза ИБС (и всех ее клинических форм) лежит, в сущности, единый механизм: нарушение динамического равновесия между потребностью миокарда в кислороде и реальными возможностями его доставки через систему коронарных сосудов. Указанный общий патогенез ИБС реализуется через участие ряда частных патогенетических факторов, к которым Е.И.Чазов (1995) относит следующие:

- морфофункциональный фактор (ограниченное или распространенное стенозирование коронарных артерий, изменение структуры коронарных артерий);
- функциональные особенности гемодинамики – ЧСС, венозный возврат крови, сократительная способность миокарда и др.);
- дисфункцию центральной и периферической нервной системы, регулирующей как состояние коронарных артерий, так и метаболизм миокарда, сократительную активность сердца и др. (нервно-рефлекторный механизм ишемии миокарда – рефлекторный спазм даже «неизмененных» или «малоизмененных» коронарных артерий за счет патологической импульсации со стороны внутренних органов);

- нейрогуморальные влияния нейротрансмиттеров – в частности, норадреналина и адреналина – на коронарные сосуды (коронаросуживающий эффект) и метаболизм миокарда – повышение потребности в кислороде;

- метаболический фактор (дисметаболизм и «ишемическое» повреждение миокарда за счет воздействия катехоламинов, минералокортикоидов, тиреоидных и паратиреоидных гормонов, эстрогенов, инсулина и др.);

- «тромбоцитарный» фактор (повышение адгезии тромбоцитов, содержания тромбоксана, β -тромбоглобулина, снижение уровня простациклина, повышение активности гликопротеидных рецепторов могут способствовать развитию «нестабильной» стенокардии, «предынфарктного» состояния);

- генетический фактор (особенности строения системы коронарных артерий, характера рецепции, обмена ферментов, участвующих в регуляции метаболизма миокарда – создают благоприятные условия для ишемических изменений сердечной мышцы).

Классификация ИБС (ВОЗ, 1979)

- I. Первичная остановка кровообращения.
- II. Стенокардия
 - 1. стенокардия напряжения:
 - а) впервые возникшая;
 - б) стабильная;
 - в) прогрессирующая;
 - 2. стенокардия покоя (спонтанная);
 - 3. особая форма стенокардии («вариантная», Принцметала).
- III. Инфаркт миокарда
 - 1. определенный
 - 2. возможный
 - 3. перенесенный (постинфарктный кардиосклероз).
- IV. Сердечная недостаточность.
- V. Аритмии.

Классификация ИБС (ВНКС, 1984)

1. Внезапная коронарная смерть (первичная остановка кровообращения)
 2. Стенокардия
 - 2.1. стенокардия напряжения
 - 2.1.1. впервые возникшая
 - 2.1.2. стабильная (с указанием функционального класса от I до IV)
 - 2.1.3. прогрессирующая
 - 2.2. спонтанная
 3. Инфаркт миокарда
 - 3.1. крупноочаговый (трансмуральный)
 - 3.2. мелкоочаговый («нетрансмуральный», «интрамуральный», «субэндокардиальный»)
 4. Постинфарктный кардиосклероз
 5. Нарушения сердечного ритма (с указанием формы)
 6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии).
- Определение «спонтанная» стенокардия включает в себя стенокардию «покоя», а также «вариантную» - Принцметала.

СТЕНОКАРДИЯ - приступообразная загрудинная боль или её эквиваленты у больных ИБС, возникающие в результате преобладания метаболических потребностей миокарда в кислороде над его доставкой.

К нестабильной стенокардии относят:

1. впервые возникшая стенокардия (до I месяца после возникновения первого приступа);
2. прогрессирующая стенокардия (внезапное увеличение частоты; тяжести и (или) продолжительности приступов стенокардии в ответ на обычную для данного больного нагрузку);
3. тяжелые случаи спонтанной стенокардии, требующие госпитализации больного;
4. острая коронарная недостаточность (один или несколько ангинозных приступов длительностью не менее 20 минут);
5. ранняя постинфарктная стенокардия (в сроки от 48 часов до 3-4 недель после возникновения острого инфаркта миокарда);
6. стенокардия, развивавшаяся в течение 1-3 месяцев после успешной баллонной коронарной ангиопластики или операции аорто-коронарного шунтирования;
7. иногда острый инфаркт миокарда без появления патологического зубца

Для характеристики степени тяжести стабильной стенокардии существует деление на 4 функциональных класса:

I ФК - стенокардия появляется при необычно большой, быстро выполняемой работе;

II ФК - стенокардию вызывает обычная ходьба на протяжении более 500 м или подъём по лестнице на 1-й этаж, в гору, ходьба после еды, при ветре, в холод;

III ФК - выраженное ограничение физической активности. Стенокардия возникает при обычной ходьбе на расстоянии 100-200 м. Возможны редкие случаи стенокардии покоя;

IV ФК - неспособность выполнять любую физическую работу без дискомфорта. Появляются типичные приступы стенокардии покоя.

КЛИНИКА

Типичный болевой приступ (загрудинная боль); атипичные проявления боли - в эпигастрии, только в руке, лопатке, плече, челюсти.

Эквивалентами стенокардии могут быть: изжога при быстрой ходьбе, внезапный приступ мышечной слабости в левой руке, онемение IV и V пальцев левой кисти, приступы одышки при физической нагрузке без других признаков сердечной недостаточности.

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

1. Тщательно собрать жалобы, анамнез заболевания и жизни, анализ болевого синдрома (характер, локализация, иррадиация, длительность, особенности и т.д.).
2. Диагностические критерии болевого синдрома при стенокардии (ВОЗ, 1959):
 - а) характер боли, сжимающий или давящий;
 - б) локализация боли за грудиной или в прекардиальной области по левому краю грудины;
 - в) возникновение боли на высоте физической нагрузки;
 - г) длительность боли меньше 10 минут;
 - д) быстрый и полный эффект после приёма нитроглицерина.
3. Факторы риска - возраст, пол, гиперлипидемия, АГ, сахарный диабет, курение, ожирение, гиподинамия и др.
4. ЭКГ - в покое, желательно во время болевого приступа.
5. Выявление признаков кардиосклероза (состояние сократимости миокарда и т.д.).
6. Нагрузочные ЭКГ пробы (велоэргометрия, тредмил, тест предсердной стимуляции).
7. Рентгенологическое исследование.
8. Радионуклидные методы (селективная коронарография,

Эхокардиография (ЭхоКГ) дает возможность уточнить изменения, возникшие в миокарде вследствие хронического дефицита кровоснабжения, оценить функциональное состояние сердца и основные параметры гемодинамики.

ЭхоКГ –исследование позволяет выявить у больных ИБС зоны гипо- и акинезии левого желудочка, очаговые изменения миокарда, расширение полостей сердца, признаки систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, снижение фракции выброса (ФВ), коэффициента сократимости и др. Указанная информация имеет важное клиническое и прогностическое значение, способствует диагностике ИБС и определению степени выраженности «миокардиальных» последствий коронарной недостаточности.

Коронарография – инвазионный метод исследования коронарных артерий и камер сердца. Этот метод позволяет визуализировать такие изменения коронарных сосудов, как закупорку, сужение, тромбоз, аневризматическое расширение просвета сосуда, извитость артерии (особенно передней нисходящей ветви левой коронарной артерии), не зависящие от фаз сердечной деятельности, «изъеденность» контуров венечных сосудов и др.; так же представляется возможность оценить размер камер сердца, сократительную способность миокарда, деятельность клапанов сердца, давление крови в полостях сердца и в легочной артерии

В настоящее время используются, в основном, два метода проведения коронарографии – введение специально смоделированных катетеров для левой и правой венечной артерии через пунктированную бедренную артерию (метод Джадкинса) и, реже, введение катетера через отсепарированную плечевую артерию.

Коронарография позволяет точно определить локализацию, характер и степень поражения крупных коронарных артерий. При стенозе менее 70% внутреннего диаметра коронарной артерии с чистым просветом 2 мм и более, признаки коронарной недостаточности в покое, как правило, отсутствуют. Гемодинамически значимым является сужение более 70-75%, за исключением ствола левой коронарной артерии, когда гемодинамически значимым признается сужение ее внутреннего диаметра на 50% («болезнь левой главной коронарной артерии»). Существует мнение, что критерий «50%» следует применять и к другим коронарным артериям.

У больных ИБС коронарографические изменения атеросклеротического типа чаще всего обнаруживаются в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (60 % случаев), реже – в правой коронарной (24-25 %) и в основном стволе левой коронарной артерии (5-10%).

Показания к проведению коронарографии

1. Решение вопроса о хирургическом лечении, в частности, наличие у больного стенокардии 3-4 ФК, подозрение на наличие стеноза основного ствола левой коронарной артерии или трехсосудистого поражения.
2. Уточнение диагноза у больных с неясными, нетипичными проявлениями ИБС.
3. Исключение латентно протекающей ИБС у лиц определенных профессиональных групп (летчики, космонавты и др.).
4. Инфаркт миокарда в первые часы заболевания (для проведения ТЛТ, АКШ или ТБКА с целью уменьшения зоны некрозы).
5. Проверка результатов АКШ (проходимость шунтов), если через какое-то время приступы стенокардии возобновляются.

Вентрикулография

Вентрикулография – метод рентгеноконтрастного исследования сердца, дающий возможность получить информацию о конфигурации полостей желудочков, аневризматических деформациях, кинетике клапанного аппарата, гипертрофии миокарда и др.

Вентрикулография близка по своей сущности и методике выполнения к коронарографии (обычно эти исследования проводятся одновременно, но контрастное вещество вводится не только в коронарные сосуды, но и полость левого желудочка). При ИБС вентрикулография может, в дополнение к сказанному, выявить участки акинезии, возникшие вследствие ишемических, некротических, постинфарктных склеротических изменений миокарда, оценить его сократительную функцию, выявить внутрижелудочковые разрушительные последствия инфаркта миокарда и др.

ФОРМУЛИРОВАНИЕ ДИАГНОЗА

При формулировке диагноза указывают ИБС, форму стенокардии, её функциональный класс; при нестабильной стенокардии необходимо выделять её клинический вариант, особенности течения.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение стенокардии преследует две основные цели.

Первая - улучшить прогноз и предупредить возникновение ИМ и ВС, и, соответственно, увеличить продолжительность жизни.

Вторая - уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и, таким образом, улучшить КЖ пациента.

Складывается из двух моментов:

- 1) лечение стабильной стенокардии напряжения,
- 2) лечение нестабильной стенокардии.

Основные аспекты немедикаментозного лечения стенокардии

- Информирование и обучение пациента.
- Рекомендации курильщикам отказаться от курения; при необходимости назначение специального лечения.
- Индивидуальные рекомендации по допустимой ФА. Пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, т. к. они приводят к увеличению ТФН, уменьшению симптомов, показывают благоприятное влияние на МТ, уровни липидов, АД, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину.
- Индивидуальные рекомендации по питанию. Увеличение потребления овощей, фруктов, рыбы. Диетотерапию выбирают с учетом уровней ОХС и ХС ЛНП. Больным с избыточной МТ назначают низкокалорийную диету. Недопустимо злоупотребление алкоголем.

АГ, СД и другие сопутствующие заболевания. Принципиальным является адекватное лечение сопутствующих заболеваний: АГ, СД, гипо- и гипертиреоза и др. У больных ИБС, СД и/или заболеванием почек уровень АД необходимо снижать до целевого значения $< 130/80$ мм рт. ст. Особого внимания требуют такие состояния как анемия, гипертиреоз.

Сексуальная активность. Половой акт может спровоцировать развитие стенокардии, поэтому перед ним можно принять нитроглицерин. Ингибиторы фосфодиэстеразы: сидденафил, тадафил и варденафил, используемые для лечения сексуальной дисфункции не следует применять в сочетании с пролонгированными нитратами.

Лечение антиангинальными средствами.

Применение нитратов и нитратоподобных средств у больных стабильной стенокардией

Нитраты применяются для купирования и предотвращения приступов стенокардии уже более 125 лет. Органические нитраты занимают основное место среди препаратов, применяющихся у больных ИБС. В России нитраты занимают первое место по частоте назначения среди всех препаратов у больных стенокардией.

Механизм действия.

Органические нитраты представляют собой пролекарства, которые могут оказывать терапевтические эффекты, в частности, вызывать вазодилатацию, только после предварительной биотрансформации в организме путем денитрозирования с последующим высвобождением оксида азота (NO). Оксид азота стимулирует гуанилатциклазу, катализирующую превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который, в свою очередь, вызывает вазодилатацию.

Следовательно, нитраты оказывают эффект опосредованно, увеличивая содержание цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов. Нитраты расширяют в основном участки динамического стенозирования коронарных артерий, но влияют также и на нормальные коронарные сегменты. В результате вазодилатирующего действия нитраты снижают постнагрузку левого желудочка и давление его наполнения, улучшают коронарный кровоток в субэндокардиальных отделах миокарда, наиболее чувствительных к ишемии.

Органические нитраты оказывают мощное дилатирующее влияние на коронарные сосуды только при нарушенной функции их эндотелия, в частности, у больных с коронарным атеросклерозом, когда нарушен вазомоторный тонус. Показано большое сходство между действием нитратов и эндотелиальным (или эндотелий-зависимым) фактором релаксации (EDRF). Это позволяет считать, что EDRF представляет собой эндогенный NO. С этих позиций эффект нитратов можно назвать «заместительным», т.е. подобным EDRF, а сами органические нитраты - «экзогенными EDRF».

У больных со стабильной стенокардией напряжения вследствие развития атеросклероза в коронарных артериях отмечаются нарушения дилатации - как зависимой, так и независимой от эндотелия, и одновременно отмечается склонность к констрикции коронарных артерий.

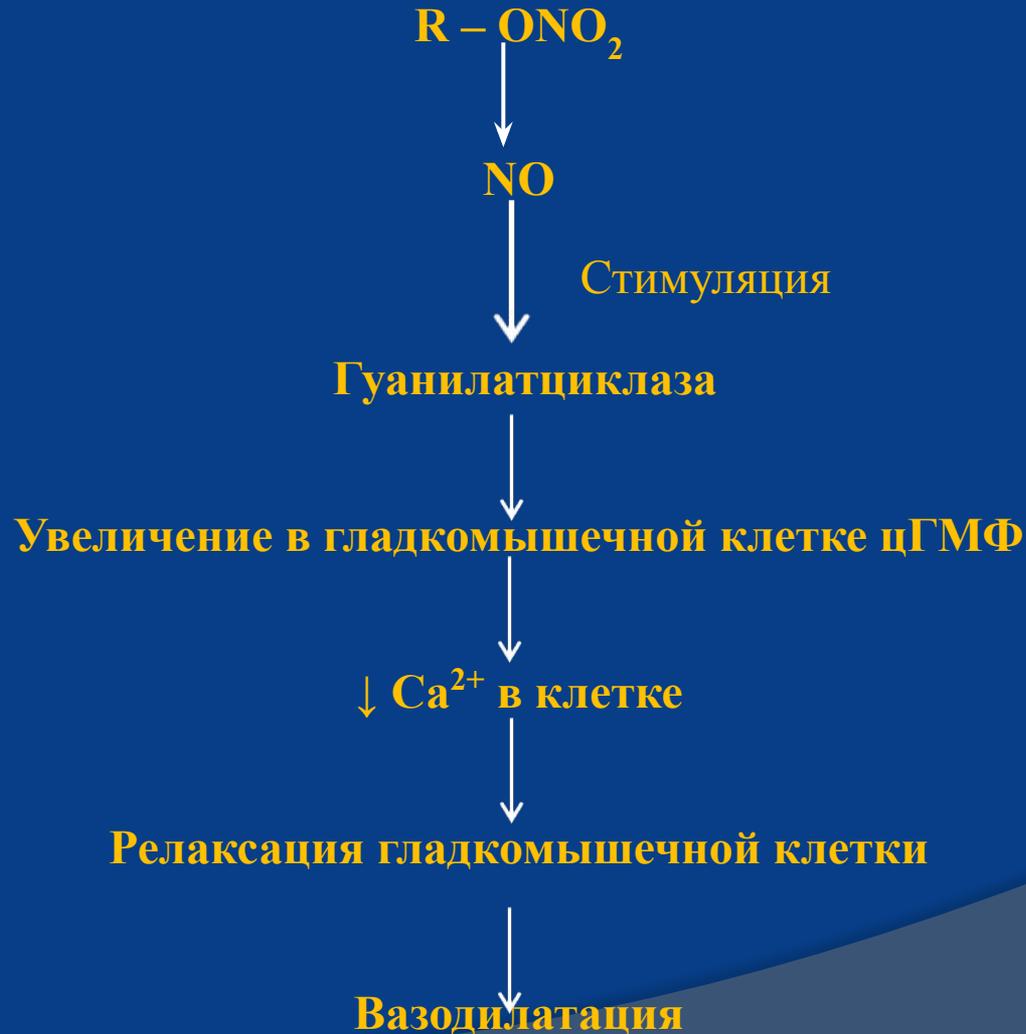
При стабильной стенокардии потенциально полезными считаются следующие фармакологические эффекты органических нитратов:

- 1) расширение системных вен, артерий и артериол;
- 2) благоприятное влияние на коронарное кровообращение;
- 3) частичная компенсация нарушенной функции эндотелия в процессе метаболизма оксида азота за счет возмещения недостатка эндотелиального фактора релаксации.

Механизм действия нитратов.

Органические нитраты – эфиры азотной кислоты ($R - O - NO_2$)

Внутри клетки сосуда нитраты взаимодействуют с SH – группами (рецепторами), образуя оксид азота (NO), который соответствует эндотелиальному расслабляющему фактору.



Гемодинамические эффекты нитратов

Показатель	Эффект
Ударный объем (УО), мл	уменьшение
Сердечный индекс (СИ), л/мин/м ²	без изменений
КДД в левом желудочке, мм рт ст	уменьшение
ЧСС, в 1 мин	увеличение
АД, мм рт ст	уменьшение
ОПСС, дин/см ²	уменьшение

Показания к назначению нитратов

- купирование приступов стенокардии,
- длительное лечение ИБС,
- профилактика приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда,
- терапия тяжелой хронической сердечной недостаточности (в комбинации с сердечными гликозидами, ингибиторами АПФ и/или диуретиками).

Отсутствие ишемии миокарда и приступов стенокардии делает применение нитратов бесполезным. Бесполезно назначать нитраты больным с подозрением на ИБС или только с факторами риска ИБС, тем более - «на всякий случай». Иногда даже адекватно подобранная в стационаре терапия назначается в амбулаторных условиях столь коротким курсом (3-4 недели), что больной фактически остается без медикаментозного лечения, что может привести к серьезным осложнениям. Нередко встречается иная крайность - гипердиагностика ИБС и применение антиангинальных препаратов (чаще всего нитратов) по принципу «на всякий случай». Очевидно, что перестраховочная «нитратная» тактика ведения больных ИБС, ничего, кроме вреда, принести не может.

При стенокардии напряжения I ФК нитраты назначают только прерывисто в лекарственных формах короткого действия, обеспечивающих короткий и выраженный эффект - таблетки, капсулы, аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динитрата. Такие формы следует применять за 5-10 мин до предполагаемой ФН, вызывающей обычно приступ стенокардии.

При стенокардии напряжения II ФК нитраты также рекомендуют принимать перед предполагаемыми ФН. Наряду с формами короткого эффекта можно использовать формы умеренно пролонгированного действия.

При стенокардии III ФК нитраты принимают постоянно в течение дня - асимметричный прием с безнитратным периодом в 5-6 ч. Для этого используют современные 5-моонитраты пролонгированного действия.

При стенокардии IV ФК, когда приступы стенокардии могут возникать и в ночное время, нитраты следует назначать так, чтобы обеспечить их круглосуточный эффект и, как правило, в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь В-АБ.

Противопоказания.

- 1) артериальная гипотония;
- 2) при повышенном внутричерепном давлении,
- 3) кровоизлиянии в мозг;
- 4) при выраженном пролабировании митрального клапана,
- 5) обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (из-за возможности усиления митральной регургитации и увеличения обструкции выносящего тракта левого желудочка, возможно развитие преобморочных и обморочных состояний). Совместное применение нитратов с силденафилом может привести к значительному снижению АД» возникновению ишемии миокарда (из-за снижения кровотока в стенозированных коронарных артериях),
- 6) глаукома.

Назначение нитратов больным стабильной стенокардией напряжения зависит от ее тяжести (функционального класса больного). При стабильной стенокардии согласно современным международным и отечественным рекомендациям, использование нитратов считается обоснованным в виде начальной терапии для уменьшения выраженности стенокардии при наличии противопоказаний к использованию (β -блокаторов; далее - в комбинации с β -блокаторами, если использование последних в виде монотерапии было недостаточно эффективным; и, наконец, в комбинации с антагонистами кальция, если применение (β -блокаторов неприемлемо из-за развития побочных эффектов.

В настоящее время из органических нитратов в клинике используются тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат, являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата.

Нитроглицерин. Препарат оказывает специфическое спазмолитическое действие на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, он является преимущественно венозным дилататором: вызывает снижение венозного возврата крови к сердцу, снижая таким образом преднагрузку. Одновременно нитроглицерин - слабый системный дилататор, действующий преимущественно на крупные артерии, тем самым он снижает постнагрузку на сердце. Нитроглицерин эффективен в профилактике и обратном развитии коронарного спазма.

Лекарственные пероральные формы с большой дозировкой нитроглицерина (таблетки сустак-форте 6,4 мг, нитронг форте 6,5 мг, нитрокор 6,5 и 8,0 мг и др.) из-за плохой биодоступности приходится назначать 2-4 раза в сутки. Однако при частом приеме больших доз этих препаратов быстрее наступает толерантность к нитроглицерину. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о невысокой эффективности препаратов нитроглицерина пролонгированного действия, что обусловлено низкими и нестабильными концентрациями действующего вещества в плазме крови.

В настоящее время нитроглицерин используется как средство для купирования приступов стенокардии, а для профилактической терапии применяются изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат.

Препараты изосорбида-динитрата (ИСДН). У больных ИБС улучшение систолической функции миокарда при приеме ИСДН обусловлено его антиишемическим эффектом благодаря снижению потребности миокарда в кислороде, уменьшению преднагрузки и улучшению перфузии субэндокардиальных отделов миокарда. Нежелательным свойством ИСДН является низкая и непостоянная биодоступность, т.е. полнота попадания лекарственного средства в системный кровоток (при приеме внутрь это 20-25%).

Аэрозоль изосорбида динитрата для ингаляции с успехом применяется для купирования приступов стенокардии. Препараты выпускаются в стеклянных флаконах (200-300 доз), в одной дозе содержится по 1,25 мг ИСДН.

Препараты ИСДН короткого действия должны применяться каждые 4-6 часов:

- нитросорбид 10 мг,
- изодинит 10 мг,
- изомак 20 мг,
- кардикет 20 мг и др.)

Препараты ИСДН пролонгированного действия:

- кардикет ретард в таблетках по 40, 60, и 120 мг;
- изо-мак ретард в капсулах по 20, 40, 60 и 120 мг,
- изосорб ретард в капсулах 40, 60 и 120 мг и др.

У больных, получающих изосорбида динитрат, добавление ингибитора АПФ (каптоприл, периндоприл) может привести к аддитивным положительным антиангинальному и антиишемическому эффектам.

Препараты изосорбида-5-мононитрата (ИС-5-МН). Антиангинальный эффект обычных таблеток ИС-5-МН наступает через 15-45 мин. после приема внутрь, максимальный - через 45-60 мин. Продолжительность антиишемического эффекта при приеме 20-40 мг ИС-5-МН составляет от 2 до 8 ч. При приеме ИС-5-МН 2 раза в сутки (утром после пробуждения и затем через 7 ч), толерантность к препарату и синдром отмены обычно не развиваются. Препараты ИС-5-МН можно принимать дополнительно перед физической нагрузкой.

К препаратам ИС-5-МН пролонгированного действия относятся:

- Оликард ретард 40 и 60 мг,
- Моно Мак Депо 50 и 100 мг,
- Моночинкве 50 мг,
- Эфокс Лонг 50 мг и др.

При приеме внутрь таблетки или капсулы ИС-5-МН полностью адсорбируются и не метаболизируются при первом прохождении через печень. Это обеспечивает малую выраженность индивидуальных колебаний концентрации ИС-5-МН в плазме. Длительность действия ретардных форм ИС-5-МН достигает 12-18 часов.

При применении препаратов ИС-5-МН снижается давление наполнения сердца, улучшается перфузия предрасположенных к ишемии субэндокардиальных зон, сократительная способность миокарда и увеличивается сердечный выброс. Они снижает системное сосудистое сопротивление и сопротивление легочных артерий. Препараты вызывают также расслабление гладких мышц бронхов, мочевых путей, желчного пузыря и желчных протоков, пищевода, тонкого и толстого кишечника, включая сфинктеры. На молекулярном уровне релаксационный эффект нитратов осуществляется, по всей видимости, посредством образования оксида азота (NO) и цГМФ.

Пролонгированные препараты ИС-5-МН назначают по 1 таблетке (капсуле) один раз в сутки утром, что не только удобно для больного, но и обеспечивает в ночное время период, свободный от действия нитрата.

Препараты ИС-5-МН с дозированным высвобождением активного вещества позволяют длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови, исключить нежелательные колебания концентрации активного вещества в течение суток, обеспечить плавное снижение концентрации к моменту окончания действия препарата и тем самым предупредить развитие толерантности. Поскольку у пациентов со стенокардией II и III функциональных классов (ФК) ангинозные приступы наблюдаются лишь в дневное время им обычно достаточно принимать препарат ИС-5-МН-пролонгированного действия 1 раз в сутки утром, что обеспечивает хороший эффект в период физической активности и создает период с низким содержанием препарата в организме в ночное время. Такой способ, с одной стороны, уменьшает вероятность развития привыкания к препарату, с другой - сводит к минимуму риск проявления синдрома отмены. Что касается пациентов с стенокардией напряжения I ФК, у которых приступы возникают достаточно редко, им вообще не следует назначать ИС-5-МН (как и другие нитраты пролонгированного действия). У таких больных целесообразно использовать нитраты короткого действия, назначая их лишь перед периодами повышенной физической активности.

Молсидомин. Нитратоподобным действием, следовательно, и антиангинальным эффектом, обладает молсидомин. Препарат отличается по химической структуре от нитратов, однако близок к ним. Вазодилатирующий эффект связан с образованием NO; препарат также уменьшает напряжение стенки миокарда, улучшает коллатеральное кровообращение в миокарде и обладает антиагрегационными свойствами. Действие молсидомина проявляется через 15-20 мин., продолжительность действия от 1 до 6 часов (в среднем 4 ч). Для профилактики приступов стенокардии - таблетки по 2-4 мг принимают 2-3 раза в сутки после еды либо применяется форма пролонгированного действия - таблетка 8 мг (ретард) 1 раз в сутки. В более тяжелых случаях можно применять таблетку по 4 мг (форте) 3 раза в сутки или по 8 мг (ретард) 2 раза в сутки. Для купирования приступов стенокардии при плохой переносимости нитроглицерина можно принять сублингвально 1-2 мг молсидомина (1/2-1 таблетку по 2 мг).

Побочные эффекты нитратов.

- ⊙ артериальная гипотония,
- ⊙ повышенное внутричерепное давление,
- ⊙ рефлекторная тахикардия,
- ⊙ головная боль.

Факторами риска развития побочных эффектов нитратов являются: использование слишком большой разовой дозы или слишком частый прием последовательных доз, прием других венозных вазодилататоров, диуретиков или алкоголя, высокая температура окружающей среды.

При передозировке, вызванной избыточной вазодилатацией, депонированием венозной крови, снижением сердечного выброса и артериальной гипертонией отмечаются признаки повышения внутричерепного давления (пульсирующая головная боль, спутанность сознания, умеренное нервное возбуждение), головокружение, сердцебиение, нарушения зрения. Иногда возникает тошнота, рвота, обмороки (в ортостазе), нехватка воздуха, одышка, обильное потоотделение, гиперемия кожи.

Толерантность к нитратам. Под толерантностью (или привыканием) понимают уменьшение продолжительности и выраженности эффекта при регулярном применении препарата или потребность в применении большой дозы для достижения того же эффекта. Наибольшее клиническое значение имеет проблема развития толерантности к антиангинальному и антиишемическому эффектам нитратов. Развитие толерантности к нитратам не может быть объяснено каким-либо одним механизмом, а состоит из комплекса взаимосвязанных процессов. Привыкание к нитратам - явление более или менее обратимое. Если к нитрату развилось привыкание, то после отмены препарата чувствительность к нему обычно восстанавливается в течение нескольких дней.

Предупреждение развития толерантности к нитратам связано:

1) с дозированием препаратов (увеличение дозы, отмена нитратов, прерывистый их прием в течение суток (т.н. «эксцентрическая» схема приема с целью обеспечения свободного периода от поступления нитратов в кровь не менее чем на 10-12 ч.); чередованием в течение суток приема нитратов (например, изосорбида динитрата в обычных таблетках и антагониста кальция (нифедипина короткого действия);

2) применением препаратов-«корректоров» (донаторы SH-групп, ингибиторы фермента, конвертирующего ангиотензин, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гидралазин, диуретики, антиоксиданты, аскорбиновая кислота, витамин E и др.).

Синдром отмены. После внезапной отмены ранее эффективной терапии нитратами может наступить обострение ИБС в виде учащения приступов стенокардии, возникновения эпизодов безболевой ишемии миокарда при снижении физической нагрузки и в покое, возникновения инфаркта миокарда и даже внезапной смерти. Кроме того, может повыситься АД (рефлекторная вазоконстрикция). Медиаторами в этом механизме констриктивных реакций, вероятно, являются такие нейрогуморальные факторы, как ренин, ангиотензин, катехоламины. Последствия синдрома отмены могут быть наиболее тяжелыми у больных стенокардией с низкой толерантностью к физической нагрузке, с частыми приступами стенокардии напряжения и покоя, при нестабильной стенокардии.

Влияние нитратов на прогноз больных ИБС точно не установлено. Выживаемость больных может быть оценена только в широкомасштабных проспективных исследованиях. Длительных многоцентровых исследований нитратов по вторичной профилактике ИБС у больных с хронической стенокардией (с целью предупреждения приступов и безболевых эпизодов ишемии миокарда, инфарктов миокарда и коронарной смерти) не проводилось. Возможно, это связано с трудностями их длительного непрерывного приема из-за развития толерантности и синдрома отмены.

У больных стенокардией после перенесенного инфаркта миокарда нитраты чаще всего применяют в сочетании с ингибиторами АПФ, предупреждающими развитие толерантности. Кроме того, у этих больных ИБС чаще всего назначают комплексное лечение, включающее, помимо пролонгированных нитратов, антитромботическую терапию, (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ (периндоприл, квинаприл), гиполипидемическую терапию (статины). При такой терапии, направленной на снижение риска смерти больных ИБС и атеросклерозом, «вычленить» роль нитратов в прогнозе довольно трудно.

Для усиления антиишемического действия оправдано использование комбинации длительно действующих нитратов и β -блокаторов, т.к. нежелательное повышение симпатического тонуса и рефлекторная тахикардия на фоне применения нитратов уменьшаются при комбинации их с β -блокаторами. С другой стороны, возможное увеличение объемов левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолического давления ЛЖ и напряжения его стенки можно предотвратить при комбинации β -блокаторов с нитратами.

Таблица. Нитраты и нитратоподобные препараты при стенокардии

Действующее вещество	Длительность действия	Препарат	Обычная дозировка
Нитроглицерин (глицерил тринитрат)	Короткодействующие	Нитроминт, Нитрокор, Нитроспрей	0,3-1,5 мг под язык при приступах стенокардии
	Длительнодействующее	Нитронг-форте	6,5-13 мг 2-4 р/сут.
Изосорбида динитрат	Умеренной продолжительности	Кардикет 20, Изо-мак 20, Нитросорбид	20-80 мг/сут.
	Длительнодействующее	Кардикет 40, 60,120, Изо-мак ретард	40-120 мг/сут.
Изосорбида -5-мононитрат	Умеренной продолжительности	Мононит, Моносан, Моночинкве	40-120 мг/сут.
	Длительнодействующее	Оликард ретард, Эфокс-лонг, Мономак депо, Моночинкве ретард, Пектрол	40-240 мг/сут.
Молсидомин	Короткодействующие	Корватон, Сиднофарм	4-12 мг/сут.
	Умеренной продолжительности	Диласидом	2-4 мг 2-3 р/сут.
	Длительнодействующее	Диласидом-ретард	8 мг 1-2 р/сут.

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Классификация β-блокаторов предусматривает несколько вариантов подразделений в зависимости от их свойств. Важнейшей характеристикой β-АБ является степень их кардиоселективности.

Различают *кардиоселективные* (атенолол, метопролол, талинолол, ацебутолол и др.) и *некардиоселективные* β-блокаторы (пропранолол, пиндолол, тимолол, окспренолол и т.д.)

Селективные β-АБ в большей степени действуют на β₁-адренорецепторы (АР) сердца и в меньшей степени оказывают влияние на β₂ – рецепторы других органов. Кардиоселективность позволяет избежать ряд побочных эффектов, в частности, бронхо- и вазоспастические реакции, а также развитие гипогликемии у больных с сопутствующим инсулинзависимым СД. β – АБ обладают различной степенью кардиоселективности. Индекс кардиоселективности (влияние на β₂/β₁ – рецепторы) равен у атенолола 1:35, у метопролола 1:20, у бисопролола – 1:75.

Кардиоселективные β - АБ имеют преимущества при назначении больным с бронхообструктивными заболеваниями, заболеваниями периферических сосудов. Однако, селективность является дозозависимой и снижается и даже исчезает при назначении больших доз БАБ.

Помимо блокады β – АР, некоторые БАБ могут одновременно оказывать на них слабое β – адреностимулирующее воздействие, т.е., имеют *собственную симпатомиметическую активность (ССА)*. β – блокаторы с ССА в меньшей степени уменьшают ЧСС в покое и во время сна, а также сердечный выброс, и могут применяться для лечения АГ у больных со склонностью к брадикардии в покое. Следует отметить, что протективное действие β - блокаторов при ИБС и ХСН доказано только для препаратов без ССА.

Некоторые β – блокаторы обладают свойствами *вазодилаторов*. Механизмы *вазодилатирующего действия* различны. У одних β – АБ это α – адреноблокирующая активность (лабеталол, карведилол), у других (целипролол) вазодилатирующая активность осуществляется благодаря наличию β_2 – агонистической активности. А у небиволола (небилет) сосудорасширяющее действие опосредовано механизмами эндотелий-зависимой вазодилатации (высвобождается оксид азота → вазодилатация).

β-блокатор	ССА	Липофильность	Периферическая вазодилатация	Средняя доза
Неселективные (β1 + β2) - блокаторы				
Пропранолол	0	Высокая	0	40-180 мг 2 р × сут
Соталол	0	Низкая	0	40-160 мг 2 р × сут
Тимолол	0	Высокая	0	5-40 мг 2 р × сут
Картеолол	+	Низкая	0	2,5-20 мг 1-2 р × сут
Надолол		Низкая	0	40-320 мг 1 р × сут
Пенбутолол	+	Умеренная	0	20-80 мг 1-2 р × сут
Пиндолол	++	Высокая		10-40 мг 2 р × сут
Селективные β1 - блокаторы				
Метопролол	0	Высокая	0	50-100 мг 1-2 р × сут
Бетаксолол	0	Умеренная	0	5-20 мг 1 р × сут

Бисопролол	0	Умеренная	0	2,5-10 мг 1 р × сут
Целипролол	+	Умеренная	+	200-600 мг 1 р × сут
Эсмолол	0	Низкая	0	Только в/в
Атенолол	0	Низкая	0	25-100 мг 1 р × сут
Небиволол	0	Низкая	+	2,5-5 мг 1 р × сут
Ацебутолол	+	Умеренная	0	200-800 мг 1-2 р×сут
α1- и β- адреноблокаторы				
Буциндолол	+	Умеренная	+	25-100мг 1 р × сут
Карведилол	0	Умеренная	+	3,125-50 мг 2 р × сут
Лабеталол	+	Низкая	+	200-800 мг 2 р × сут

β – АБ подразделяются также на *липофильные* (жирорастворимые) и *гидрофильные* (водорастворимые).

Считается, что выраженность кардиопротективных свойств β -адреноблокаторов во многом обусловлена их фармакологическими характеристиками. Наиболее выраженное влияние на смертность и частоту развития осложнений было отмечено при использовании неселективных β -адреноблокаторов пропранолола и тимолола и селективного β -адреноблокатора метопролола. Все эти препараты имеют высокую степень липофильности. Помимо липофильности, к факторам, определяющим кардиопротективные свойства β -адреноблокаторов, относят отсутствие внутренней симпатомиметической активности, селективность в отношении β_1 -адренорецепторов и отсутствие мембраностабилизирующих свойств.

Липофильные β -адреноблокаторы (например, метопролол, пропранолол и тимолол) быстро и полностью абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, но подвергаются значительному метаболизму в стенке кишечника и печени («эффект первого прохождения») и обладают низкой биодоступностью (10—30%). При снижении кровотока в печени (например, у пожилых больных, при ХСН, циррозе печени) эти препараты куммулируют в организме. Липофильные препараты имеют короткий период полувыведения (от 1 до 5 ч), их необходимо принимать 2-3 раза в сутки.

Гидрофильные (водорастворимые) β -блокаторы всасываются в желудочно-кишечном тракте медленнее, выводятся в основном почками. Не взаимодействуют с другими препаратами, метаболизирующимися в печени. Имеют более длинный период полураспада (6-24 часа), назначаются 1 раз в сутки. При нарушении функции почек элиминация водорастворимых β -блокаторов значительно замедляется.

Применение β – адреноблокаторов при ИБС.

Как известно, основными задачами лечения больных со стабильной ИБС являются:

- уменьшение числа приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда (улучшение качества жизни);
- улучшение прогноза (снижение риска ИМ, смерти и развития сердечной недостаточности).

Этим требованиям отвечает применение β -блокаторов.

Антиишемическое действие β – блокаторов опосредуется 2-мя механизмами:

- снижение потребности миокарда в кислороде,
- улучшение перфузии миокарда в диастолу.

Эффекты β -блокаторов. Снижают влияние симпатической НС на сердце. Снижают потребление миокардом O_2 за счет уменьшения ЧСС, системного АД и сократительной способности миокарда; увеличивают доставку O_2 к миокарду в связи с увеличением коллатерального кровотока и перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда.

Обладают антиаритмической активностью и повышают порог для возникновения фибрилляции желудочков, ослабляют кардиотоксические аритмогенные и неблагоприятные метаболические эффекты катехоламинов, что положительно влияет на течение ИБС. Уменьшают накопление ионов Са в ишемизированном миокарде, что положительно отражается на синтезе АТФ в митохондриях и на стабилизации мембран клеток миокарда. Некоторые из β -адреноблокаторов (пропранолол, тимолол, окспренолол) обладают антиагрегантным действием.

На фоне терапии β -блокаторами уменьшается частота приступов стенокардии, снижается потребность в нитратах, повышается толерантность к физической нагрузке. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ уменьшается количество и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда (а у больных стенокардией 75% эпизодов ишемии миокарда являются безболевыми). В то же время большинство эпизодов безболевой ишемии приходится на ранние утренние часы, т.е. до утреннего приема лекарств. Сл-но, достаточный противоишемический эффект будет сохраняться на фоне приема препаратов пролонгированного действия (1 раз в сутки): метопролола сукцинат (беталок ЗОК), бисопролола, небиволола, карведилола.

В то же время возможность однократного приема препарата в течение суток повышает приверженность пациентов к лечению.

Другой важный момент в лечении ИБС – поддержание одинаковой концентрации препарата в крови на протяжении суток. Наличие как максимальных, так и минимальных концентраций β -адреноблокаторов в крови может быть нежелательным. Высокая концентрация β -адреноблокатора в крови увеличивает риск чрезмерной блокады β -адренорецепторов и потери β_1 – селективности, что вызывает нежелательные явления, обусловленные блокадой β_2 -адренорецепторов. Напротив, периоды, во время которых отмечается низкая концентрация препарата в крови, могут сопровождаться развитием «синдрома отмены» или даже «синдрома рикошета».

Равномерная в течение суток концентрация препарата в плазме крови, отсутствие периодов как высоких, так и низких концентраций обеспечивается назначением лекарственных форм с медленным высвобождением.

Согласно существующим на сегодняшний день рекомендациям у больных со стабильной стенокардией без ИМ в анамнезе в качестве начальной терапии могут применяться как β -АБ, так и АК. Однако β блокаторам следует отдавать предпочтение при наджелудочковых тахикардиях, желудочковых нарушениях ритма, дисфункции левого желудочка, гипертиреозе, митральном и аортальном стенозах, и конечно же АГ. При легкой и умеренной степени бронхиальной обструкции допускается назначение небольших доз селективных БАБ (метопролола, бисопролола) под контролем показателей функции внешнего дыхания.

Но, как известно, селективность исчезает при назначении больших доз β -блокаторов.

Клиническая ситуация	Выбор β -адреноблокатора
Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50-60 мин)	Пиндолол и эпанолол не урежают ЧСС в покое.
АВ-блокада I степени	Пиндолол и лабеталол более предпочтительны, но в любом случае интервал PQ не должен превышать 0,26 с.
Хроническая сердечная недостаточность	В-блокаторы с вазодилатирующими свойствами (буциндолол, карведилол, небивалол), с также метапролол.
Спонтанная (вазоспастическая) стенокардия с ангиографически доказанным коронаророспазмом	При несомненной эффективности антагонистов кальция следует избегать назначения всех β -блокаторов; теоретически предпочтительнее применение селективных β_1 -блокаторов или препаратов с вазодилатирующими свойствами.
Перемежающая хромота	При умеренной форме заболевания применение β -блокаторов безопасно, в то время как при тяжелом заболевании (наличии болей в покое) предпочтительнее назначение β_1 -селективных блокаторов и (или) β -блокаторов с вазодилатирующими свойствами.

Сахарный диабет	Препаратами выбора являются β_1 -селективные препараты.
Психическая депрессия	Избегать назначения пропранолола; предпочтительнее β -блокаторы с β_2 -внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол) или гидрофильные β -блокаторы (атенолол, надолол и др).
Тиреотоксикоз	Неселективные β -блокаторы. Следует избегать назначения препаратов с ССА.
Феохромоцитома	Препарат выбора – лабеталол. Все другие β -блокаторы назначаются только после предварительного введения α -адреноблокатора (фентоламина).
Клонидин (гемитон, клофелин)	Все β -блокаторы усиливают синдром отмены клонидина (гипертензивная реакция), особенно неселективные (пропранолол, соталол).
Хроническая почечная недостаточность	Уменьшить дозы гидрофильных β -блокаторов, которые выводятся почками (атенолол, надолол, соталол); при назначении липофильных β -блокаторов следует помнить о возможности накопления активных метаболитов таких препаратов, как пропранолол и ацебуталол.
Дислипидемия	Наименьшие атерогенные сдвиги в липидном составе крови вызывают пиндолол, карведилол, целипролол.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

Нормализуют процесс расслабления сердечной мышцы в диастолу, снижают диастолическое давление в левом желудочке и восстанавливают коронарный кровоток в ишемизированных зонах миокарда, что снижает потребление O_2 сердечной мышцей. Улучшают кровоснабжение миокарда путём устранения спазма в местах атеросклеротических сужений коронарных артерий и расширения коллатералей. Расширяют периферические сосуды и уменьшают постнагрузку. Блокируют ток ионов Ca внутрь миокардиальных и гладкомышечных клеток сосудов, ослабляют процессы возбуждения и сокращения, что способствует устранению этих нарушений.

Механизм действия:

- ⊙ блокируют трансмембранный ток ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов;
- ⊙ Расширяют коронарные артерии (блокада каналов), повышают перфузию миокарда;
- ⊙ Расширяют коллатерали и увеличивают коллатеральный кровоток в миокарде
- ⊙ Расширяют периферические артерии (понижая ОПСС и АД, а так же уменьшают посленагрузку.
- ⊙ ↓ КДД - улучшают диастолическую функцию желудочков
- ⊙ способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка.
- ⊙ антиаритмическая активность
- ⊙ тормозят агрегацию тромбоцитов
- ⊙ антиатерогенное действие
- ⊙ тормозят стенозирование коронарных артерий
- ⊙ оказывают прямое защитное влияние на стенки сосудов.
- ⊙ уменьшают реакцию резистивных сосудов на воздействие ангиотензина II;

Противопоказания:

- ⊙ атриовентрикулярная блокада II-III степени (для финоптина и дилтиазема);
- ⊙ сердечная недостаточность II-III стадии (для финоптина и дилтиазема);
- ⊙ синдром слабости синусового узла (для финоптина и дилтиазема);
- ⊙ стеноз устья аорты;
- ⊙ беременность и лактационный период.

Классификация АК.

I. Производные дифенилалкиламинов:

- Верапамил
- Изоптин
- Финоптин
- Анипамил

II. Производные дензотиозебина:

- Дилтиазем
- Кардил
- Алтиазем

III. Производные дигидропиридина

- Нифедипин (коринфар)
- Кордафен
- Адалат
- Исрадипин
- Фелодипин
- Лацидипин
- Амлодипин (Норваск, Калчек, Амловас, Амлотоп)

Побочные эффекты антагонистов кальция

Эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	++	+++
Головокружение	+		+++
Гиперемия кожи	+	++	+++
Сердцебиение	-	+	++
Брадикардия	++	+	-
Нарушения АВ-проводимости	++	+	-
Отеки ног	+	++	+++
Запор	+++	+	-

Сердечно-сосудистые эффекты антагонистов кальция

Препараты	Вазо-дилатация	Отрицательный инотропный эффект	Электрофизиологический эффект
Верапамил	++	++	++
Нифедипин	++++	-	-
Дилтиазем	+++	+	++

Ингибиторы If каналов.

Недавно был создан новый класс антиангинальных препаратов - ингибиторы If каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Их первый представитель ивабрадин (Кораксан) показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом В-АБ. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к В-АБ или при невозможности принимать В-АБ из-за побочных эффектов.

Ступенчатая и дифференцированная терапия больных стабильной стенокардией напряжения (с использованием трех основных групп антиангинальных средств)

Ступенчатая и дифференцированная терапия позволяет индивидуализировать назначение антиангинальных средств с учетом особенностей течения стенокардии напряжения и ее функциональных классов. Назначение медикаментов производится в три ступени с возрастающим антиангинальным эффектом путем комбинирования препаратов с разным механизмом действия.

I ФК. Медикаментозная антиангинальная терапия, как правило, не проводится. Лечение осуществляется по остальным направлениям лечебной программы, изложенной выше (т.е. нормализация режима труда, быта, устранение психоэмоционального стресса, антиатерогенная диета, метаболическая терапия, устранение факторов риска). При появлении приступов стенокардии назначается нитроглицерин или корватон под язык. Профилактически при предстоящей большой физической, психоэмоциональной нагрузке можно принять 1 таблетку нитроглицерина под язык, или 1 пластинку тринитролонга, или принять внутрь 2 таблетки изодинита, или апплицировать на десну 1 пластинку динитросорбилонга. Показаны также физические тренировки.

II ФК. Проводятся все вышеперечисленные мероприятия, но кроме того, больному назначается I ступень антиангинозной терапии (т.е. монотерапия одним препаратом из трех групп антиангинальных средств — продленных нитратов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция).

Монотерапия β -адреноблокаторами многими считается средством выбора, так как β -адреноблокаторы, по данным ряда контрольных исследований, особенно без внутренней симпатомиметической активности, улучшают прогноз жизни за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. Монотерапия β -адреноблокаторами показана преимущественно больным, у которых имеются:

- сочетание стабильной стенокардии с гиперкинетическим типом гипертонической болезни;
- сочетание стабильной стенокардии с синусовой тахикардией, особенно при физической нагрузке;
- сочетание стабильной стенокардии с аритмиями;
- сочетание стабильной стенокардии с желудочно-пищеводным рефлюксом при грыже пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом;

- сочетание стабильной стенокардии с запорами.

Можно назначать β -адреноблокаторы как монотерапию и другим больным с II ФК. Лечение β -адреноблокаторами проводится с учетом их атерогенного влияния на липидный состав крови, бронхиальную проходимость, других побочных действий. Толерантности к ним нет, они кумулируют и после достижения оптимальной дозы можно перейти на поддерживающую, но необходимо помнить о зависимости от β -адреноблокаторов и отменять их постепенно.

Монотерапия антагонистами кальция показана при сочетании стабильной стенокардии с:

- бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом;
- артериальной гипертензией;
- аритмиями (применяется верапамил, финоптин, изоптин);
- облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей;
- атерогенной гиперлипотеинемией;
- активным образом жизни (лица молодого и среднего возраста), так как антагонисты кальция не уменьшают кровоток в скелетных мышцах;
- кардиоспазмом;
- склонностью к диарее;

- гипертоническим типом дискинезии желчевыводящих путей;
- синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I ст. (применяются препараты группы нифедипина).

Антагонисты кальция постепенно кумулируют (верапамил, дилтиазем, но не нифедипин) и поэтому после достижения оптимальных доз и получения эффекта переходят к поддерживающим дозам. Предпочтение отдают верапамилу и дилтиазему, так как нифедипин, согласно многолетним исследованиям, увеличивает смертность у больных со стенокардией напряжения. В отличие от β -адреноблокаторов антагонисты кальция не улучшают прогноз жизни больных ИБС (согласно многолетним исследованиям).

Монотерапия продленными препаратами показана, если имеются:

- стабильная стенокардия напряжения у больных, ведущих малоподвижный образ жизни (пожилые больные, пенсионеры). Этим больным не приходится давать очень часто и в больших дозах нитраты, поэтому толерантность к нитратам у них развивается реже;
- сочетание стабильной стенокардии с сердечной недостаточностью.

Следует помнить о развитии толерантности при лечении нитратами и поэтому оптимальные дозы их стараться давать не очень часто в течение дня, если в этом нет необходимости. Прогноз жизни при длительном лечении нитраты не улучшают.

I степень (монотерапия) в оптимальных дозах назначается на I неделю, при отсутствии эффекта переходят на II степень (лечение двумя препаратами):

- b-адреноблокаторы + антагонисты кальция (пропранолол + нифедипин);

- нитраты продленного действия + антагонисты кальция (верапамил + дилтиазем);

- нитраты продленного действия + b-адреноблокаторы (лучше кардиоселективные с меньшим атерогенным действием, хотя наиболее интенсивное антиангинальное действие у пропранолола).

Как правило, при II ФК II степень эффективна и переходить на III степень не приходится.

III ФК. Лечение начинается со II степени, при отсутствии эффекта через неделю переходят на III степень — комбинацию из трех препаратов: нитраты продленного действия + b-адреноблокаторы + антагонисты кальция). К этим препаратам целесообразно добавлять антиагреганты. Вместо b-адреноблокаторов можно применить кордарон.

Следует помнить о развитии толерантности к нитратам и назначать их на 3-4 недели с последующим перерывом на 3-7 дней, после чего чувствительность коронарных артерий к нитратам восстанавливается.

IV ФК. Лечение антиангинальными средствами можно сразу начинать с III степени, как это было изложено выше, но, кроме того, обязательно проводятся лечение хронической недостаточности кровообращения, метаболическая терапия, применяются антикоагулянты и антиагреганты.

Дополнительные практические рекомендации по проведению дифференцированной ступенчатой терапии при стабильной стенокардии напряжения:

- при плохой переносимости продленных нитратов можно применить корватон (молсидомин);

- Р-адреноблокаторы можно заменить кордароном в случае непереносимости р-адреноблокаторов или при наличии проти-вопоказаний к ним;

- для комбинированной терапии с b-адреноблокаторами наиболее пригодны антагонисты кальция (нифедипин, коринфар), так как эти препараты не вызывают брадикардии, не угнетают синусовый узел и атриовентрикулярную проводимость;

- длительность лечения стабильной стенокардии антиангинальными средствами определяется функциональным классом и клиническим течением заболевания. При II ФК лечение показано в периоде обострения и продолжается около 1-1.5 месяцев. При III и IV ФК лечение более длительное, иногда постоянное, однако в периоды улучшения целесообразны перерывы, во время которых продолжается антиагрегантная терапия. Нитраты в связи с развитием толерантности назначают 3-4-недельными курсами с 7-дневным перерывом;
- снижение доз и отмена β -адреноблокаторов должны производиться постепенно.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ПРЕПАРАТ	Средние суточные дозы, пути введения
НИТРАТЫ	
Нитроглицерин, табл. по 0,15 – 0,4 – 0,6 мг	По потребности 1-2-3 в течении 15 мин, сублингвально
Нитроглицерин 1% спиртовой раствора во флаконах по 10 мл	Доза титруется до достижения снижения систолического давления на 10-20%, в/в капельно (6-10 кап в мин на 100,0 физиологического раствора)
Нитросорбид табл. по 10 мг	40-160 мг/сут, внутрь в 3-4 приема
Изокет 0,1% в амп. по 10,0	
Изокет (кардикет) – ретард табл. по 20, 40, 60, 80, 120 мг	120 мг/сут, внутрь в 1-2 приема
Изо-мак – ретард, капс. по 20, 40, 60, 120 мг	120 мг/сут, внутрь в 1-2 приема
Эфокс табл. по 20, 40 мг	макс. 60мг/сут, внутрь в 2 приема
Эфокс – лонг табл. по 50 мг	50 мг/сут, внутрь в 1 прием
Изомонат табл. по 20 мг	
НИТРАТОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА	
Молсидомин (корватон) табл. по 2-4 мг	макс 6-12 мг/сут, внутрь в 3 приема

АНТАГОНИСТЫ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Производные дифенилалкил - амина: верапамил (изоптин, финоптин) табл. 40,80 мг Верапамил (изоптин) амп. по 2 мл, 0,25% раствора	макс 240-360 до 600 мг/сут, в 3 приема до 600мг/сут, в/в
Производные дигидропиридина: нифедипин (коринфар) табл 10 мг	3-40-60 мг/сут в 3 приема
Нифедипин-ретард (адалат, нифекард) табл 10 мг	30-60 мг/сут, в 2 приема

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан) Таблетки по 10 и 40 мг	Начинают лечение с 10-20 мг 3-4 раза в день, в дальнейшем при необходимости дозу повышают до 160-240 мг в сутки (реже — до 480 мг) в 3-4 приема
Пропранолол-ретард Капсулы по 60, 80, 120 и 160 мг (препарат длительного действия)	В первые дни назначают внутрь по 80 мг 1 раз в день, затем при необходимости дозу повышают до 160 мг (реже — до 480 мг) в сутки в 2 приема
Ацебутолол (сектраль) Капсулы по 200 и 400 мг	Принимают внутрь вначале по 200 мг 2-3 раза в день, в дальнейшем возможно повышение дозы до 1200 мг в сутки в 3 приема

Атенолол (тенормин) Таблетки по 50 и 100мг	Начинают лечение с дозы 50 мг 1 раз в день, затем постепенно увеличивают дозу до 100-200 мг в сутки в 1-2 приема
Бетаксолол (керлон) Препарат длительного действия, таблетки по 2.5 мг	В первые дни назначают по 2.5 мг 1-2 раза в день, в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до 10-20 мг в сутки в 1-2 приема
Бисопролол (конкор) таблетки по 2.5 мг	Дозируется аналогично бетаксололу
Бопиндолол (сандонорм) Таблетки по 1 мг (препарат длительного действия)	Назначают по 1 мг 1 раз в день, при необходимости увеличивают дозу до 2 мг в день, после достижения терапевтического эффекта можно уменьшить дозу до 0.5 мг 1 раз в день
Оксспренолол (тразикор) Таблетки по 20 мг	Начинают лечение с 20 мг 3 раза в день и постепенно увеличивая дозу до 80 мг 3-4 раза в день
Оксспренолол- ретард (слоу - тразикор) Таблетки по 20 мг (препарат длительного действия)	Суточная доза — 120-320 мг в 1-2 приема
Алпренолол (аптин) Таблетки по 50 мг	Назначают вначале по 50 мг 3-4 раза в день, затем постепенно увеличивают дозу до 100-150 мг 2-4 раза в день
Алпренолол- дурулес, табл по 200 мг (препарат длительного действия)	Назначают по 200 мг 2 раза в день (утром и вечером)

Метопролол (спесикор, беталок) Таблетки по 50 и 100 мг	Назначают вначале по 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем возможно повышение суточной дозы до 200-300 мг в 2-3 приема
Метопролол-ретард (лопрессор-ретард) Таблетки по 100 мг (препарат продленного действия)	Вначале назначается по 100 мг 1 раз в день, в дальнейшем суточная доза может быть повышена до 200-300 мг в 1-2 приема
Надолол Таблетки по 20, 40, 80, 120 и 160 мг (препарат длительного действия)	Вначале назначают по 40 мг 1 раз в день, в дальнейшем дозу увеличивают каждые 3-7 дней на 40 мг и доводят суточную дозу до 240-320 мг в 1-2 приема
Пенбутолол (бета-прессин, леватол) Таблетки по 20 мг (препарат длительного действия)	Вначале назначают по 20-40 мг 1 раз в день, затем при необходимости можно повысить суточную дозу 80 мг в 2 приема
Пиндолол (вискен) Таблетки по 5 и 10 мг	Начинают лечение с 2.5-3 мг 3 раза в день, в дальнейшем при необходимости можно повысить суточную дозу до 20-30 мг (иногда до 60 мг) в 3-4 приема
Соталол (бетакардон, сотакор) Таблетки по 40 мг (препарат продленного действия)	Назначают вначале по 120 мг 1 раз в день, в дальнейшем при необходимости суточную дозу увеличивают до 240-480 мг в 2 приема
Талинолол (корданум) Таблетки по 50 мг	Начинают лечение с 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем при необходимости суточную дозу увеличивают до 300-600 мг в 3-4 приема
Тимолол (блокарден) Таблетки по 5 и 10 мг	Назначается вначале по 5 мг 3 раза в день, в дальнейшем суточная доза увеличивается до 30-45 мг (реже — до 60 мг) в 3-4 приема
Эпанолол (вазакор), таблетки по 100 мг (препарат длительного действия)	Назначается в суточной дозе 200-400 мг в 1-2 приема

Выбор антиангинальных средств для длительной терапии больных со стенокардией напряжения

Сопутствующие факторы, состояния или заболевания	Нитраты	β -блокаторы	Антагонисты кальция	
			верапамил, дилтиазем	дигидропиридин
Малоактивный образ жизни больного	++	+	+	+
Активный образ жизни больного	+	+(?)	++	++
Синусовая тахикардия, особенно при физической нагрузке	0	++	+	0(?)
Синусовая брадикардия или дисфункция синусового узла	+	-	-	++
Артериальная гипертензия	0	++	++	++
Сердечная недостаточность	++	-	-	+(?)

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	0	-	+	++
Цереброваскулярная недостаточность	-(?)	0(?)	0	++
Хроническое обструктивное заболевание бронхов	0	-	+	++
Дислипидемия	0	-	++	++
Сахарный диабет	0	-	+	+(?)
Глаукома	-	+	0	0
Желудочно-пищеводный рефлюкс	0	++	-	-
Запор	0	++	-	0(?)
Диарея	0	-	++	0

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией

Рекомендуются всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний.

Антитромбоцитарные препараты: ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел. Обязательными средствами лечения Ст являются антитромбоцитарные препараты (антиагреганты).

АСК остается основой профилактики артериального тромбоза. Доза аспирина должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами. Оптимальная доза АСК составляет 75-150 мг/сут. Регулярный прием АСК больными стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 23%. Длительное применение антиагрегантов оправдано у всех больных, не имеющих очевидных противопоказаний к препаратам данного ряда: язвенной болезни желудка, болезней системы крови, гиперчувствительности и др. Побочные действия (ульцерогенное и геморрагическое) выражены меньше у лиц, получающих АСК в низких дозах. Дополнительную безопасность могут обеспечивать препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и препараты АСК с антацидами (гидроксид магния). При невозможности по каким-либо причинам назначения АСК может использоваться клопидогрел как средство с доказанной эффективностью и безопасностью.

Клопидогрел и тиклопидин являются неконкурентными блокаторами АДФ-рецепторов и по антитромбоцитарной активности сопоставимы с АСК. По данным исследования CAPRIE клопидогрел в дозе 75 мг/сут. по эффективности в профилактике ССО несколько превосходил аспирин в дозе 325 мг/сут. у больных высокого риска. Желудочно-кишечные кровотечения при лечении клопидогрелом развивались незначительно реже, чем при лечении аспирином, несмотря на относительно высокую дозу последнего.

После коронарного стентирования или при ОКС клопидогрел применяют в комбинации с АСК в течение определенного срока (12 мес); комбинированная терапия двумя препаратами при Ст Ст не обоснована.

Коррекция липидного состава плазмы крови

Антиатерогенная диета, режим физической активности, гиполипидемические средства.

Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных Ст Ст является применение лекарственных препаратов, понижающих содержание липидов в крови. Основными средствами, снижающими уровни ХС и ХС ЛНП в плазме крови являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы - статины. Эти препараты снижают риск атеросклеротических ССО в условиях как первичной, так и вторичной профилактики. Они оказывают выраженный гипохолестеринемический эффект, безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных.

Если статины плохо переносятся и не позволяют добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение дозы и присоединение ингибитора обратного всасывания ХС - эзетимиба. В настоящее время известно, что применение эзетимиба дает дополнительное снижение ХС ЛНП, однако снижает ли это риск ССО, требует уточнения.

Больным со сниженным ХС ЛВП, повышенным уровнем ТГ, имеющим СД или МС, показано назначение фибратов. По данным исследования FIELD (9795 больных СД-2) на фоне 4 месяцев лечения фенофибратом в сравнении с плацебо наблюдалось снижение концентрации ОХС плазмы на 11%, ХС ЛНП - на 12%, ТГ - на 29%, а также повышение содержания ХС ЛВП на 5%, также уменьшился риск наступления событий, связанных с ИБС, на 19% ($p=0,01$) и общей частоты ССЗ - на 27% ($p=0,004$). Возможно совместное назначение статинов и фибратов (в первую очередь фенофибрата), однако при этом необходимо контролировать уровень КФК в крови.

Можно использовать другой гиполипидемический препарат - никотиновую кислоту замедленного высвобождения.

У больных, перенесших ИМ, присоединение $\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) в дозе 1 г/сут значительно улучшает прогноз и снижает риск ВС на 45% (GISSI-Prevenzione Investigators, 1999).

В рекомендациях ЕОК по стабильной стенокардии (2006) рекомендуется лекарственный препарат $\omega 3$ -полиненасыщенных ЖК - Омакор, в качестве средства, улучшающего КЖ и прогноз пациентов с ИБС.

Ингибиторы АПФ.

Признаки СН или перенесенный ИМ - показания к назначению иАПФ при хронической ИБС. При плохой переносимости этих препаратов их заменяют на антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). На основании принципов доказательной медицины сегодня отдают предпочтение двум из них - кандесартану или вальсартану.

В последнее время рекомендуют использовать иАПФ у больных неосложненной ИБС (без СН или Г). Масштабные, контролируемые исследования с этими препаратами дали неоднозначные результаты. Если в исследованиях HOPE и EUROPA, в которых использовали рамиприл и периндоприл, соответственно, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения ССО, то в исследованиях QUIET и PEACE, в которых применяли квинаприл и трандолаприл, соответственно, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС доказать не удалось.

Возможно профилактическое действие при хронической ИБС (Ст Ст) способны оказывать не все иАПФ (т. е. это свойство не класс-эффект). Заслуживают внимания результаты исследования EUROPA 2003.

Согласно результатам этого исследования у пациентов, принимавших периндоприл (8мг/сут.) в течение 4,2 лет, в сравнении с группой плацебо, суммарный риск смерти от всех причин, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, остановки сердца с успешной реанимацией, был снижен на 20%. Количество фатальных и нефатальных ИМ достоверно сократилось на 24%. Значительно (на 39%) снизилась необходимость госпитализации больных в связи с развитием СН.

Таким образом, применение иАПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с АГ, СД, СН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ.

Психофармакологические воздействия

- настойка корня валерианы,
- успокаивающий сбор,
- настой травы пустырника,
- валокордин,
- корвалол,
- хлозепид,
- сибазон,
- мебикар и др

Экстракорпоральная терапия

Методы эфферентной, экстракорпоральной терапии положительно влияют на показатели липидного обмена и реологию крови. В комплексной терапии ИБС можно применять препараты тималин и Т-активин.

Физиотерапевтическое лечение

Электросон; электромагнитное поле; синусоидальные модулированные токи; электрофорез с лекарственными средствами (ганглерон, никотиновая кислота, β -адреноблокаторы); бальнеотерапия, лазерная терапия, ультразвуковая терапия.

Хирургическое лечение стабильной стенокардии

(в случае резистентности к медикаментозной терапии): аорто-коронарное шунтирование; маммарно-коронарное шунтирование; транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий, лазерная ангиопластика коронарных артерий; непрямая реваскуляризация миокарда.

Санаторно – курортное лечение

Показания:

1) стабильная стенокардия I - II ФК без нарушения сердечного ритма и проводимости, без недостаточности кровообращения (или не выше I стадии), без инфаркта миокарда в анамнезе (могут рекомендоваться климатические курорты, в том числе и горные).

2) стабильная стенокардия напряжения II ФК с нетяжёлыми нарушениями ритма сердца и недостаточностью кровообращения IIА стадии (местные кардиологические санатории).

3) стабильная стенокардия напряжения III ФК без сложных нарушений ритма и без недостаточности кровообращения или с недостаточностью кровообращения не выше IIА стадии (местные кардиологические санатории)

Больным стенокардией IV ФК санаторно-курортное лечение не показано.

Физические тренировки

Включают тренировки на ВЭГ, занятия ЛФК (индивидуальный подход).

Показаны при стенокардии напряжения стабильной I-II ФК. При III ФК - проведение физических тренировок возможно с определёнными ограничениями, причем на фоне приёма антиангинальных средств.

Устранение факторов риска, перестройка образа жизни.

Устранение основных ФР-АГ, курения, дислипотеинемии, избыточной массы тела, - не только являются мерой профилактики ИБС, но позволяют также предупредить прогрессировать ИБС и уменьшить частоту обострений заболевания.

Метаболическая терапия

Глио-сиз, цитохром С, милдронат, олифен, предуктал, рибоксин, неотон.

В связи с высокой частотой развития аритмий, внезапной смерти и ИМ все больные нестабильной стенокардией (НС) подлежат лечению в отделении интенсивной терапии и реанимации с обязательным круглосуточным мониторным и врачебным наблюдением. Желательно ввести канюлю в подключичную вену, чтобы обеспечить успешное проведение неотложных, в том числе и реанимационных мероприятий. Больным назначается постельный режим.

Лечебная программа включает:

1. Купирование боли. Тяжёлый ангинозный статус необходимо купировать с помощью нейролептаналгезии (фентанил, дроперидол, таламонал), в/в введение промедола.

2. Устранение ишемии миокарда: нитраты (под язык, в/в перлингаит, нитро, изокет и др.), β -адреноблокаторы (пропранолол, обзидан и др.), сиднонимины (корватон, сиднофарм).

3. Уменьшение риска развития инфаркта миокарда и смертности с помощью гепарина и антиагрегантов.

- Гепарин (начальная доза 10 000 - 15 000 ЕД в/в, далее под контролем времени свёртывания), 4-7 дней; для профилактики феномена "отмена гепарина" назначают одновременно с гепарином аспирин 75-165 мг в сутки, после прекращения гепаринотерапии аспирин назначается в дозе 325 мг в течение не менее 1 месяца, а затем по 160 мг 1 раз в день - не менее 6 месяцев;

- Тиклид (250 мг x 2 раза в день в течение 6 месяцев), трентал, курантил.

При назначении лечения больным с ХИБС необходимо помнить:

1. Только в случае типичных или атипичных приступок стенокардии, в основе которых лежит преходящая ишемия миокарда, либо при установленных эпизодах безболевой ишемии миокарда обосновано назначение антиангинальных средств.

2. Важное значение имеет выбор лекарственной формы и схемы приёма, а также индивидуальный подбор моно- и комбинированной терапии.

3. Необходимо учитывать безопасность назначаемых лекарственных средств, показания и противопоказания к их назначению.

4. Необходимо учитывать сопутствующие заболевания, осложнения и состояние больного, анамнез предшествующего медикаментозного лечения стенокардии.

5. Отмена антиангинальных средств должна проводиться постепенно.