**Лечение больных стабильной стенокардией**

*Д.М.Аронов, В.П.Лупанов\*
ГНИЦ ПМ МЗ и СР РФ, \*НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ*

Ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС), развивающаяся вследствие атеросклеро­за коронарных артерий, является ведущей при­чиной инвалидности и смертности трудоспособного населения во всем мире. При стабильном течении ИБС летальность и частота развития нефатального инфарк­та миокарда составляют более 2-3% в год. Кроме того, заболевание сопровождается значительным снижени­ем качества жизни больных.

В России распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС растет, а по смертности от них стра­на находится на одном из первых мест в мире, что обус­ловливает необходимость использования врачами со­временных и эффективных методов ее лечения и про­филактики.

Больные стенокардией, включая уже перенесших ин­фаркт миокарда, составляют самую многочисленную группу больных ИБС. Это объясняет интерес практиче­ских врачей к вопросам правильного ведения больных стенокардией и выбору оптимальных методов лечения.

Лечение ИБС нередко представляет большие трудно­сти, что определяет актуальность проблемы. Трудности лечения обусловлены как разнообразием клинических форм ИБС, стадий болезни, вариантов ее течения, ос­ложнений, так и многочисленностью лекарственных препаратов и так называемых биологически активных добавок (БАД), эффективность некоторых из них со­мнительна, носит рекламный характер и не подтверж­дена достоверными клиническими данными.

В последние годы кардиология все больше переходит на стандарты "доказательной медицины", согласно ко­торым новые способы выявления и коррекции заболе­ваний подвергаются жесткому "отбору" в строгих кли­нических испытаниях с большим числом участников и тщательным статистическим анализом [1, 2]. Лишь те лечебные вмешательства, которые убедительно доказа­ли свою эффективность, рекомендуются к повсемест­ному применению.

При лечении ИБС все чаще исходят из стратегии, в основе которой лежит - улучшение прогноза у больно­го, а затем рассматриваются тактические задачи: улуч­шение качества жизни больного, уменьшение присту­пов стенокардии и ишемии миокарда.

**Основные принципы терапии больных стенокардией**

Лечение больных со стабильной стенокардией, т.е. ИБС, должно быть комплексным и включать в себя: воз­действие на факторы риска и образ жизни пациента, в том числе и нейропсихологический статус, его физиче­скую активность, сопутствующие заболевания. Необхо­димо использовать индивидуально подобранное лече­ние с учетом эффективности разовой и суточной дозы, возможных побочных эффектов препаратов, развития толерантности или синдрома отмены. Обязателен ди­намический контроль за эффективностью и безопасно­стью лечения и своевременная его коррекция (отмена или замена препарата, изменение дозы). Оценка лече­ния должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов (пробы с физической нагрузкой, амбулаторное холте-ровское мониторирование ЭКГ и др.) в связи с возмож­ной безболевой ишемией миокарда.

Следует начинать лечение с монотерапии, прибегая к комбинированному лечению лишь при отсутствии не­обходимого эффекта при максимальной дозе препарата. К сожалению, наши врачи не назначают максимально эффективную дозу препарата, опасаясь развития ослож­нений, и поэтому предпочитают не монотерапию, а по-липрагмазию, хотя известно, что не все комбинации ан-тиангинальных препаратов дают аддитивный эффект.

В связи с наличием высокоэффективных, но дорого­стоящих препаратов необходимо учитывать экономи­ческий фактор, т.е. возможность приобретения либо за­мены дорогого лекарства аналогичным, но недорогим и эффективным препаратом, что особенно важно для по­жилых и пациентов с малым и умеренным достатком.

**Медикаментозное лечение стенокардии**

Основными целями лечения являются: улучшение ка­чества жизни пациента за счет снижения частоты при­ступов стенокардии, профилактика острого инфаркта миокарда, улучшение выживаемости [3]. Антиангиналь-ное лечение считается успешным в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности (сте­нокардия не выше I функционального класса - ФК, ког­да болевые приступы возникают только при значитель­ных нагрузках) и при минимальных побочных эффек­тах терапии [4, 5].

При стенокардии сначала используют тактический подход - в первую очередь назначают лекарственные препараты, купирующие стенокардию и предупреждаю­щие ее развитие - нитраты.

К препаратам, улучшающим качество жизни и снижа­ющим частоту приступов стенокардии, относятся: нит­раты, р-адреноблокаторы, антагонисты кальция, мио-кардиальные цитопротекторы (триметазидин).

В ходе исследования ATP Survey, проведенного в 2001 г. в 17 регионах Российской Федерации с участием 1653 больных, было установлено, что монотерапию стабиль­ной стенокардии традиционными антиангинальными средствами получают в России менее 1/4 всех больных, а более 3/4 - комбинированную терапию антиангиналь­ными средствами [6].

В терапии хронической ИБС применяют 3 основные группы препаратов: органические нитраты, р-адреноб­локаторы, антагонисты кальция. Эти препараты сущест­венно уменьшают количество приступов стенокардии, снижают потребность в нитроглицерине, повышают пе­реносимость физической нагрузки и улучшают качество жизни больных.

Далее переходят к стратегической задаче - улучше­нию отдаленного прогноза больных. Применяют анти-агреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), р-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

**Бета-блокаторы.** Являются основными в лечении сте­нокардии, однако до сих пор практические врачи нео­хотно назначают новые эффективные бета-блокаторы в до­статочных дозах. Кроме того, при наличии большего вы­бора современных препаратов некоторые врачи приме­няют устаревшие, недостаточно эффективные препара­ты и в низких дозах.

В нашей стране ситуация с лечением бета-блокаторами неудовлетворительная. При назначении различных пре­паратов в России одно из первых мест занимает пропра-нолол, препарат эффективный, но устаревший и вытесненный во многих странах другими современными бета-блокаторами. Правильно выбрать эффективный препа­рат помогает откровенная беседа с больным, объясне­ние причины болезни и ее осложнений, необходимости проведения дополнительных неинвазивных методов ис­следования для оценки эффекта лечения.

Эквивалентными считаются такие дозы (3-блокаторов, которые способствуют одинаковому уменьшению при­роста частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время физической нагрузки (пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, окспренолол 100 мг, ацебута-лол 200 мг, бисопролол 10 мг.

Согласно результатам исследования ATP-survey (Angi­na Treatment Patterns) при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение а России отдается нитратам (11,9%), затем - р-адреноблокаторам (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%) [6]. Однако при комбини­рованном лечении бета-блокаторы назначаются значи­тельно чаще - в 75% случаях.

Показаниями к применению бета-блокаторов являются: наличие стенокардии напряжения, стенокардия при со­путствующей артериальной гипертонии, сопутствую­щая сердечная недостаточность, "немая" (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствую­щих нарушениях ритма. При отсутствии прямых проти­вопоказаний бета-блокаторы назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда. Основной це­лью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных проблем вторичной профилактики.

Метаанализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект р-адреноблокаторов не зависит от наличия или отсутствия у них р:-селектив­ности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как внутренняя симпатомиметическая актив­ность (ВСА) и липофильность (см. таблицу).

У больных, перенесших инфаркт миокарда, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (в среднем на 30%) - бетаксо-лол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др. и р-адреноблокаторы без ВСА (в среднем на 28%) -метопролол, пропранолол и тимолол [7]. В то же время ни р-адреноблокаторы с ВСА (альпренолол, окспрено­лол и пиндолол), ни гидрофильные (атенолол и сота-лол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой группы больных.

Среди бета-блокаторов широко применяют пропранолол (80-320 мг/сут), атенолол (25-100 мг/сут), метопролол (50-200 мг/сут), карведилол (25-50 мг/сут), бисопролол (5-20 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, облада­ющие кардиоселективностью (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксолол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на Pj-адренорецепторы. При дли­тельной терапии немаловажное значение имеет лучшая переносимость р:-селективных блокаторов.

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола, карведилола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и сущест­венно улучшает прогноз. У больных со стенокардией ко­личество и продолжительность преходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены; лечение сопровождается снижением таких показателей, как ле­тальность и заболеваемость, а также улучшением общего состояния больных.

Бисопролол способствует повышению толерантности к физической нагрузке в большей степени, чем приме­нение атенолола и метопролола, вызывает значимое по­вышение физической нагрузки и дозозависимое дейст­вие на переносимость нагрузки. Препарат также умень­шает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального инфаркта миокарда у больных высокого ри­ска, подвергаемых кардиохирургическим вмешательствам. Было показано, что бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных и снижает тревожность, утом­ление.

Бета-блокаторам следует отдавать предпочтение при на­личии четкой связи между физической нагрузкой и раз­витием приступа стенокардии, при сопутствующей ар­териальной гипертонии; наличии нарушений ритма (суправентрикулярной или желудочковой аритмии), при перенесенном инфаркте миокарда, выраженном состоянии тревоги.

Неблагоприятные эффекты бета-блокаторов связаны с блокадой р2-рецепторов, расположенных в бронхоле-гочной системе. Необходимость контроля за назначе­нием бета-блокаторов и встречающиеся побочные эффек­ты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады серд­ца, синдром слабости синусового узла, чувство усталос­ти, бессонница) приводят к тому, что врач не всегда ис­пользует этот ценный класс препаратов.

Основными врачебными ошибками при назначении р-адреноблокаторов являются: использование малых доз препаратов, назначение их реже, чем нужно, и отме­на препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Следует также иметь в виду возможность раз­вития синдрома отмены, в связи с чем бета-блокаторы не­обходимо отменять постепенно.

**Антагонисты кальция** наряду с выраженными ан-тиангинальными (антиишемическими) свойствами мо­гут оказывать дополнительное антиатерогенное дейст­вие (стабилизация плазматической мембраны, препят­ствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда), что позволяет назначать их чаще боль­ным стабильной стенокардией с поражением артерий различной локализации [8].

В настоящее время антагонисты кальция считаются препаратами второго ряда у больных стенокардией на­пряжения вслед за бета-блокаторами. В качестве монотера­пии они позволяют добиться столь же выраженного ан-тиангинального эффекта, как и бета-блокаторы. Однако безусловным преимуществом бета-блокаторов перед анта­гонистами кальция является их способность снижать смертность больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследования по применению антагонистов кальция после инфаркта миокарда показали, что наибольший эффект достигается у лиц без выраженной дисфункции левого желудочка, страдающих артериальной гиперто­нией, перенесших инфаркт миокарда без зубца£).

Несомненными достоинствами антагонистов каль­ция является широкий спектр их фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности, - антиангинальный, ги­потензивный, антиаритмический эффекты. Благопри­ятно сказывается терапия этими препаратами и на тече­ние атеросклероза. Верапамил и дилтиазем следует ис­пользовать в тех случаях, когда бета-блокаторы больному противопоказаны (обструктивный бронхит, бронхи­альная астма) или вызывают побочные эффекты (выра­женная синусовая брадикардия, синдром слабости си­нусового узла, общая слабость, замедление атриовент-рикулярной проводимости, импотенция и др.). По дан­ным контролируемых исследований, у больных ИБС со стабильной стенокардией рекомендуемые эквивалент­ные дозы антагонистов кальция составляют: нифеди-пин 30-60 мг/сут, верапамил 240-480 мг/сут, дилтиа­зем 90-120 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут [8].

Амлодипин блокирует ток ионов кальция через мед­ленные каналы различных клеток и, более избиратель­но, гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает сосу­дистое периферическое сопротивление при отсутствии влияния на сократимость миокарда. Снижение артери­ального давления не сопровождается рефлекторной та­хикардией за счет медленного развития гипотензивного эффекта, при этом не происходит увеличения вы­броса катехоламинов. Амлодипин не влияет на прово­димость синусового узла и внутрисердечную проводи­мость, благоприятно влияет на агрегацию тромбоцитов и может замедлять темп развития атеросклероза [9]. При стенокардии амлодипин достоверно снижает ее часто­ту, количество болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда при холтеровском ЭКГ-мониторировании, повышает толерантность к физической нагрузке.

**Связь фармакологических эффектов (5-блокаторов с риском смертности у больных после инфаркта миокарда [7]**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат  | Селективность  | ВСА  | альфа-блокада  | Липофильность  | Число больных  | Снижение относительного риска смерти  |
| Ацебутолол  | С  | 0  | 0  | ++  | 607  | 0,49 (0,25-0,93)  |
| Тимолол  | НС  | 0  | 0  | ++  | 2084  | 0,59 (0,46-0,77)  |
| Пропранолол  | НС  | 0  | 0  | +++  | 6366  | 0,71 (0,59-0,85)  |
| Карведилол  | НС  | 0  | +  | ++  | 1959  | 0,77 (0,60-0,98)  |
| Метопролол  | с  | 0  | 0  | ++  | 5208  | 0,80 (0,66-0,96)  |
| Альпренолол  | НС  | +  | 0  | +  | 949  | 0,83(0,59-1,17)  |
| Окспренолол  | НС  | +  | 0  | ++  | 3812  | 0,91 (0,71-1,17)  |
| П индол ол  | НС  | +++  | 0  | ++  | 529  | 0,96(0,6-1,55)  |
| Атенолол  | с  | 0  | 0  | 0  | 154  | 1,02(0,52-1,99)  |

Примечание. С-селективный, НС-неселективный.

Наряду с прямым вазодилатирующим эффектом по­ложительное действие амлодипина при ИБС может быть связано с его способностью уменьшать пролифе­рацию гладкомышечных клеток сосудов, снижать об­щий метаболизм и накопление липидов, а также восста­навливать нарушенную эндотелийзависимую вазодила-тацию коронарных артерий.

В проспективном плацебо-контролируемом клини­ческом исследовании PREVENT [10] у 825 больных по­сле 36 мес лечения амлодипин замедлял прогрессиро-вание атеросклероза сонных артерий (снижение тол­щины интима-медиа) у больных с ангиографически подтвержденным атеросклеротическим стенозом коро­нарных артерий, хотя различий в динамике регресса коронарного атеросклероза получено не было. У боль­ных, получавших амлодипин, наблюдали достоверное снижение частоты случаев острого инфаркта миокарда (фатальных, нефатальных), инфаркта миокарда, неста­бильной стенокардии, потребности в реваскуляриза-ции и частоты госпитализации в целом.

**Органические нитраты** (препараты нитроглице­рина, изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононит-рата) применяют для предупреждения приступов сте­нокардии. Эти препараты обеспечивают многочасовую гемодинамическую разгрузку сердца, улучшают крово­снабжение ишемизированных областей и повышают физическую работоспособность. Их стараются назна­чать перед физическими нагрузками, вызывающими стенокардию. Больным стабильной стенокардией I—II ФК возможно прерывистое назначение нитратов, т.е. перед ситуациями, способными вызвать появление приступа стенокардии. Больным с более тяжелым тече­нием стенокардии (III—IV ФК) нитраты (изосорбида ди-нитрат и изосорбида-5-мононитрат) следует назначать регулярно; у таких больных надо стремиться поддержи­вать эффект в течение дня, сохраняя безнитратный период. При стенокардии IV ФК (когда приступы стено­кардии могут возникать и в ночное время) нитраты сле­дует назначать таким образом, чтобы обеспечить анти-ангинальный эффект в течение всех суток [11].

Слабыми сторонами нитратов являются развитие то­лерантности к ним, особенно при длительном приеме, и побочные эффекты, затрудняющие их использование (головная боль, сердцебиение, головокружение), вы­званные рефлекторной синусовой тахикардией.

Трансдермальные формы нитратов в виде мазей, пла­стырей и дисков в силу трудности их дозирования и развития к ним толерантности не нашли широкого применения. Также неизвестно, улучшают ли нитраты прогноз больных стабильной стенокардией при длительном применении, что делает сомнительным целе­сообразность их назначения в отсутствие стенокардии (ишемии миокарда).

Не редкостью во врачебной практике является такая крайность, как гипердиагностика ИБС и применение антиангинальных препаратов (чаще всего нитратов) по принципу "на всякий случай". Так, по данным эпидемио­логического исследования ЭПОХА [12], частота приме­нения различных нитратов в репрезентативной выбор­ке российских больных с сердечно-сосудистой патоло­гией достигала 5 У/о- В то же время в европейских иссле­дованиях в аналогичной выборке больных частота при­менения нитратов составляет лишь 30-32%. Очевидно, что подобная тактика ведения больных ИБС ничего, кроме вреда, принести не может [13-15].

**Миокардиалъные цитопротекторы.** В настоя­щее время доказана антиишемическая и антиангиналь-ная эффективность триметазидина MB. Показания к на­значению триметазидина: профилактика приступов стенокардии при длительном лечении.

Механизм действия триметазидина связан с подавле­нием бета-окисления жирных кислот и усилением окисле­ния пирувата в условиях ишемии, что приводит к сохра­нению в кардиомиоцитах необходимого уровня адено-зинтрифосфата, уменьшению внутриклеточного аци­доза и избыточного накопления ионов кальция. Новая лекарственная форма триметазидина с использованием гидрофильного матрикса - триметазидин модифици­рованного высвобождения (MB), благодаря улучшенно­му фармакокинетическому профилю позволяет повы­сить уровень концентрации действующего вещества в крови, обеспечивает постоянную антиангинальную и антиишемическую эффективность в течение 24 ч. Он имеет удобный режим дозирования - назначается в до­зе 35 мг 2 раза в сутки. Триметазидин может быть назна­чен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности. Суще­ствует целый ряд клинических ситуаций, при которых триметазидин, по-видимому, может быть препаратом выбора: у больных стенокардией пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, синдроме слабости синусового узла, неперено­симости антиангинальных средств гемодинамического действия, а также при ограничениях или противопока­заниях к их назначению.

Исследования, проведенные в ГНИЦ профилактичес­кой медицины МЗ и СР РФ, показали, что триметазидин по своим клиническим эффектам (на показатели физи­ческой работоспособности больных, частоту, общую продолжительность и выраженность ишемии миокар­да, полученные при повторных нагрузочных пробах, суточном мониторировании ЭКГ или радионуклидном изучении перфузии миокарда) сопоставим с эффекта­ми длительных физических тренировок по программе реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Поэтому он может служить альтернативой физических тренировок у больных, перенесших ост­рый инфаркт миокарда и не имеющих возможность проходить реабилитацию в соответствующих центрах.

При совместном проведении тренировок и назначении препарата триметазидин потенцирует эффект трени­ровок [16].

**Комбинированная антиангинальная терапия**

Могут использоваться различные комбинации препа­ратов: бета-адреноблокаторы + нитраты, бета-адреноблокаторы + дигидропиридины, нитраты + антагонисты каль­ция. Миокардиальные цитопротекторы могут быть на­значены в любой комбинации.

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фертента.** ИАПФ (каптоприл, эналаприл, квинаприл, ли-зиноприл, периндоприл, фозиноприл и др.) влияют на основные патологические процессы - вазоконстрик-цию, структурные изменения в сосудистой стенке, ре-моделирование левого желудочка, формирование тромба, лежащие в основе ИБС. Протективное влияние ИАПФ в отношении развития атеросклероза, по-види­мому, обусловлено сложным механизмом их действия: снижением уровня ангиотензина II и повышением про­дукции окиси азота, а также улучшением функции эндо­телия сосудов. Одним из механизмов антиишемическо-го действия ИАПФ является и артериовенозная перифе­рическая вазодилатация, устраняющая гемодинамичес-кую перегрузку сердца (как заполнением, так и сопро­тивлением) и снижение давления в желудочках. Кроме того, препараты оказывают прямое положительное воздействие на коронарный кровоток, уменьшая вазо-прессорные симпатико-адреналовые эффекты, потен­цируя эффекты нитропрепаратов (часто назначаемые больным стенокардией) и устраняя толерантность к ним, а также оказывая непосредственное вазодилатиру-ющее действие на коронарные сосуды.

Некоторые препараты ИАПФ (фозиноприл) оказыва­ют благоприятное влияние на суточный профиль АД, которое обеспечивает стабильный на протяжении су­ток уровень гемодинамики и постнагрузки на левый же­лудочек сердца. Возможно, именно эта особенность ан-тигипертензивного эффекта и определяет способность фозиноприла избирательно устранять эпизоды ночной (клиностатической) ишемии миокарда.

**Гиполипидемические препараты.** Наиболее эф­фективными среди них являются статины (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин). Показанием к приему статинов у боль­ных ИБС является наличие гиперлипидемии при недо­статочном эффекте диетотерапии.

В Российских рекомендациях ВНОК [17] и рекомен­дациях международных обществ указывается, что при ИБС или ее эквивалентах, а также при высоком (>5%) 10-летнем фатальном риске сердечно-сосудистых забо­леваний (по таблице SCORE) важно достигнуть реко­мендуемых параметров липидов, а именно снизить об­щий холестерин (ХС) менее 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), ХС липопротеидов низкой плотности менее 2,6 ммоль/л (100 мг/дл).

В исследовании АТР было показано, что в большинст­ве случаев в Российской Федерации отсутствует адек­ватный контроль липидного обмена у лиц с факторами риска ИБС и у пациентов со стабильной стенокардией, а также не проводится адекватная терапия гиперлипи­демии современными лекарственными препаратами [6]. Поэтому без применения статинов надеяться на пре­дотвращение ранней смерти у больных со стенокарди­ей не приходится.

Лечебное действие статинов связано с предупрежде­нием прогрессирования атеросклеротических бляшек и появления новых. Улучшается эндотелиальная функ­ция артерий, уменьшается наклонность коронарных артерий к спастическим реакциям, подавляется реак­ция воспаления. Статины положительно влияют на ряд показателей, определяющих склонность к образованию тромбов (вязкость крови, агрегация тромбоцитов и эритроцитов, концентрация фибриногена), уровень металлопротеаз крови и т. д.

Особенно велико значение статинов в предупрежде­нии и лечении острых коронарных (и других сосудис­тых) синдромов. Они стабилизируют уязвимую бляшку и тем самым предотвращают внезапную смерть, коро­нарную смерть, острый инфаркт миокарда и инсульт. Последнее было хорошо продемонстрировано в иссле­дованиях с аторвастатином MIRACL [18, 19], REVERSAL [20], а ранее - с симвастатином [21], правастатином [22].

Разница в частоте конечных клинических точек при применении статинов при острых коронарных синд­ромах выявляется через 4-6 нед и становится статисти­чески значимой уже через 4 мес.

**Хирургическое лечение ИБС.** Чем тяжелее атероск­лероз коронарных артерий, тем меньшего эффекта можно ожидать от воздействия антиангинальных пре­паратов гемодинамического действия. Отсутствие эф­фекта или недостаточная эффективность медикамен­тозной терапии, прогрессирующий характер стенокар­дии служат показаниями к проведению коронарогра-фии. Наличие дисфункции левого желудочка у асимпто-матичного больного, по-видимому, не оправдывает проведения коронарографии. Однако наличие других показателей неинвазивного тестирования, связанных с высоким риском и отражающих миокардиальную ише­мию, таких как высокий риск по тредмил-тесту (индекс Дюка), низкая толерантность к физической нагрузке, выраженная депрессия сегмента ST, наличие большого дефекта перфузии при стресс-тесте или выявление при стресс-эхокардиографии нарушений нормального дви­жения стенки левого желудочка при низкой ЧСС, служат прямыми показаниями для коронарографии [23, 24].

В связи с быстрым развитием и внедрением ангио­пластики и стентирования коронарных артерий, появ­лением малотравматичных хирургических вмеша­тельств (минимальное инвазивное прямое шунтирова­ние коронарных артерий), следует своевременно на­правлять рефрактерных к медикаментозному лечению больных на реваскуляризацию миокарда [25].

У больных ИБС важно определить по клиническим и инструментальным показателям индивидуальный риск, который зависит от соответствующей клинической ста­дии болезни и проводимого лечения. Так, максимальная эффективность коронарного шунтирования отмечена у больных с максимальным риском развития сердечно­сосудистых осложнений (тяжелая стенокардия и ише­мия, обширные поражения коронарных артерий, нару­шение функции левого желудочка). При низком риске развития осложнений ИБС (поражение одной артерии, отсутствие или незначительно выраженная ишемия, нормальная функция левого желудочка) хирургическая реваскуляризация обычно не показана до тех пор, пока не будет установлена неэффективность медикаментоз­ной терапии или коронарной ангиопластики. Когда ре­шается вопрос об использовании коронарной ангио­пластики или коронарного шунтирования для лечения больных с поражением нескольких коронарных арте­рий, выбор метода зависит от анатомических особен­ностей коронарного русла, функции левого желудочка, необходимости достижения полной реваскуляризации миокарда и предпочтений больного [26].

Меньшая травматичность, возможность повторного (множественного) применения при рестенозировании или прогрессировании коронарного атеросклероза, меньшая стоимость манипуляции, при которой не тре­буется наркоз и аппарат искусственного кровообраще­ния, - основные преимущества эндоваскулярной анги­опластики перед аортокоронарным шунтированием (АКШ). Стентирование проводится и при хронических окклюзиях артерий, рецидивах стенокардии после АКШ. Однако возникновение острых окклюзии (до 5%) и рестенозов (до 30%) снижает эффективность ангиопластики, поэтому в настоящее время большинству больных после ангиопластики проводят внутрисосуди-стое стентирование с лекарственным покрытием стен-та, уменьшающее риск рестенозов.

Таким образом, при стабильной стенокардии напря­жения реваскуляризация показана лишь в случае неэф­фективности адекватной медикаментозной терапии или при прогностически чрезвычайно неблагоприят­ном поражении коронарных артерий. К сожалению, процедуры реваскуляризации миокарда в нашей стране для большинства больных ИБС остаются недоступными из-за высокой стоимости. Из-за малочисленности про­веденных операций коронарного шунтирования в Рос­сии они не играют такой существенной роли в улучше­нии ситуации в целом, как в других странах. В России АКШ выполняется лишь у 3,75%, а чрескожная транслю-минальная коронарная ангиопластика - у 1,15% боль­ных [26].

Операции АКШ, баллонной дилатации и стентирова-ния коронарных артерий занимают важное место в ле­чении ИБС, но они не могут заменить собой другие ме­тоды лечения. Антиангинальные и антиишемические средства часто являются необходимым дополнением к хирургическому лечению как до, так и после него.

Существенная роль в выживаемости больных ИБС принадлежит доказанным благоприятным вмешатель­ствам на прогноз (р-адреноблокаторы, ИАПФ, статины, дезагреганты, аспирин). После коронарной ангиоплас­тики и стентирования следует продолжить вторичную профилактику с учетом наличия у больного факторов риска и показаний и противопоказаний к назначению лекарственных средств. Эти меры включают в себя: ле­чение артериальной гипертонии и сахарного диабета, интенсивную гиполипидемическую терапию, отказ от курения, уменьшение массы тела, регулярные физичес­кие упражнения.

Выдающийся английский врач Геберден (W.Heberden) не только описал в 1772 г. грудную жабу (стенокардию), но и первый указал один из эффективных путей лече­ния стенокардии - систематические физические тре­нировки. Напомним, что речь шла о больном стенокар­дией, который "почти вылечился", систематически пиля дрова. В настоящее время это краткое описание случая вылилось в специальную главу терапии и профилакти­ки не только стенокардии, но и ИБС. Физическая реаби­литация больных с применением физических нагрузок, равных 50-60% от индивидуальной пороговой нагруз­ки в течение 30-40 мин 2-4 раза в неделю, может кон­курировать с инвазивными методами улучшения коро­нарного кровотока, а при их сочетанном применении -значительно улучшить прогноз и судьбу стенозирован-ных артерий [27, 28]. Конечно, речь не идет о замене возможности использования кардиохирургических вмешательств, а о применении простого и доступного всем метода (физические тренировки) и о крайне низ­кой доступности кардиоваскулярных вмешательств в России.

**Тактика амбулаторного ведения больных при стабильной ИБС**

В течение первого года заболевания при стабильном состоянии больного и хорошей переносимости меди­каментозного лечения состояние пациентов нужно оценивать каждые 4-6 мес. Если в дальнейшем состоя­ние остается стабильным и пациент способен адекват­но его оценивать, то вполне достаточно проводить ам­булаторное обследование 1 раз в год. В иных случаях амбулаторные визиты должны быть более частыми. Оценить состояние больного (особенно пожилого) ча­сто помогает расспрос его родственников и близких.

При ухудшении течения ИБС или появлении побоч­ных эффектов проводимого лечения больной или его родственники должны активно обращаться к врачу для внеочередного визита.

Литература
1.АСС/АНА2002 Guidelines Update for the management of patients-with cbron -ic stable angina - summary article. Circulation 2003; 107: 149-58.
2. Марцевич СЮ., Кутишепко НЛ., Колтунов ИЛ. Практик, врач 2002; 4: 44-6.
3.  Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомен - дащш. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. М., 2004. 4.Лечение стабильней стенокардии. Рекомендации специальной комис - сии Европейского Общества Кардиологов. Рус. мед. жури. 1998; 6 (1): 3-28.
5. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердил. Руководство для врачей. М., 2003.
6. Оганов PJ~,JlenaxiiH BK, Фитилев СБ. и др. Кардиология. 2003; 5: 9-15.
7.ReiterMJ.ProgrCardiovasDis2004;47 (1): 11-33-
8. Grossman E, Messerli FH. Progr Cardiovas Dis 2 004; 4 7 (1): 34 -5 7.
9. Полосьянц ОБ. Рус.мед. журн. 2004; 12 (23): 1321-3-
10. Pitt В, Byington PR, Furberg CD et al. Circulation 2000; 102: 1503-10. И.Лупанов ВЛ. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2004; 1: 92-102.
12. Первые результаты национального эпидемиологического исследова - ния - эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной прак - тике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСП (Беленков ЮН., Мареев ВЮ, Агеев Ф.Т. и др.) Сердеч. недостат. 2003; 4 (3): 116-20.
13. Лупанов ВЛ. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 556-63.
14- O\_Rourke RA Curr Probl Cardiol 2001; 26 (3): 193-238.
15- Аронов ДМ., Лупанов ВЛ. Качество жизни. Медицина. 2003; 2: 16-24-
16. Аронов ДМ., Тартаковскгш ЛБ., Новикова ПК и др. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2002; 1 (4): 32-40.
17. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена с целью профи - лактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВПОК.М., 2004.
18. Schwartz GG et aLJAMA 2001; 285: 1711-8. 19- Water DD et al. Circulation 2002; 106: 1690-5.
20. Nissen SEfor the REVERSAL Investigators "Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis." JAMA 2004; 291 (9): 1071-80.
21. Stenestrand et aLJAMA 2000; 285:430-6.
22. Marschner R et al.JACC 2001; 38:56-63.
23. Карпов ЮЛ, Сорокин ЕВ. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М.: Реафарм. 2003.
24-Метелица ВИ. Справочник по клинического фармакологии сердечно­сосудистых лекарственных средств. 2 изд. М.: Изд-во БИПОМ-СПб: Пев -ский диалект, 2002.
25. Чазов ЕЙ. Клин, исследов. серд.-сосуд. средств. 2001; 1: 2-4.
26. Оганов PJ~, Поздняков ЮМ, Карпов ЮЛ Кардиология. 2004; 10: 95-101.
27'. Аронов ДМ, БубноваМГ, ПогосоваГВ. и др. Современные методы реабилитации больных ишемической болезнью сердца на постстащюнарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. Пособие для врачей, М, 2004.
28. BelardinelliR, Paolini I, Cianci G et aLJAm Сой Cardiol 2001; 3 7: 1891-90.

|  |  |
| --- | --- |
| **Информация для профессионалов здравоохранения !**  | [**Соглашение об использовании**](http://medi.ru/doc/disclaimer.htm)   |

|  |
| --- |
| Дата документа: 2003  |

[**medi.ru**](http://medi.ru) »» [Подробно о лекарствах](http://medi.ru/doc/0000.htm) »» [UCB Pharma](http://medi.ru/doc/07.htm) »» [Кардиология](http://medi.ru/doc/070002.htm)

|  |
| --- |
|  |

# Лечение хронической ишемической болезни сердца

В.П.Лупанов

НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

**Х**роническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) чаще всего проявляется стабильной стенокардией напряжения. Лечение стенокардии с помощью антиангинальных средств является сугубо симптоматическим, дающим временный эффект избавления от болевого синдрома или уменьшения его выраженности. На самом деле лечение таких больных должно проводиться параллельно и в комплексе с современными мероприятиями по вторичной профилактике атеросклероза и его сердечно-сосудистых осложнений [1].
   Продолжительное, с хорошим комплаенсом со стороны больного комплексное лечение не только избавляет пациента от приступов стенокардии, но и реально уменьшает сердечно-сосудистую смертность и обеспечивает благоприятное течение болезни с меньшим числом осложнений и обострений, снижением потребности в хирургических вмешательствах на сосудах сердца и повторных госпитализациях.
   Лечение стенокардии - это не только антиангинальное или антиишемическое воздействие, но в первую очередь и главным образом - лечение, ставящее себе целью продлить жизнь больного как можно дольше путем воздействия на основные факторы и механизмы прогрессирования коронарного атеросклероза [2]. Обязательными условиями терапии хронической ИБС являются: борьба с факторами риска, нормализация артериального давления (АД), назначение аспирина всем, кому он не противопоказан, снижение концентрации липидов до максимально допустимых уровней. Параллельно должна решаться и частная задача - собственно лечение, направленное на устранение или хотя бы уменьшение частоты и выраженности ангинального синдрома. Понятно, что в этом случае мы пользуемся быстро наступающими эффектами симптоматического лечения и отдаем себе отчет в том, что симптоматическое (не только медикаментозное, но и хирургическое) лечение практически не влияет на продолжительность жизни больного, но существенно улучшает ее качество.

**Антиангинальная терапия**Целью антиангинальной терапии является уменьшение числа приступов стенокардии в течение суток вплоть до полного их устранения. Это дает возможность больному быть в повседневной жизни достаточно активным, не чувствовать жизненного дискомфорта в связи со многими ограничениями, предшествовавшими лечению. Подобные изменения физического и психологического статуса больного объективно приводят к существенному улучшению качества его жизни. Кроме того, во многих случаях симптоматическая терапия позволяет больному продолжать профессиональную деятельность, если она не сопряжена с тяжелым физическим трудом. Основным недостатком даже эффективной антиангинальной терапии, как уже говорилось, является то, что она не оказывает влияния на смертность и продолжительность жизни больных. С другой стороны, некоторые из применяемых для антиангинальной терапии лекарственных средств (например, -адреноблокаторы) используются с успехом и для длительной вторичной профилактики, достоверно предотвращая смертность и существенно улучшая течение ИБС. В то же время большинство средств, используемых для вторичной профилактики, а также некоторые немедикаментозные методы (например, физические тренировки) обладают достаточно выраженным антиангинальным эффектом. Аддитивность эффектов симптоматической терапии и мероприятий по вторичной профилактике облегчает и ускоряет наступление клинических эффектов обоих направлений лечения и вторичной профилактики.
   Больной ИБС обращается к врачу при первом появлении болевых приступов или при их возобновлении. Поэтому медикаментозное лечение в этих случаях фактически направлено на избавление больного от приступов стенокардии. Хотя лечение стенокардии кардинально не влияет на смертность и другие конечные точки болезни (которые хорошо поддаются комплексной вторичной профилактике), для больного стенокардией болевые приступы, нередко постоянно угнетающие его, становятся самой актуальной проблемой.
   Основными целями лечения больных ИБС являются: улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии и других актуальных для больного симптомов, ухудшающих его качество жизни; профилактика острого инфаркта миокарда; улучшение выживаемости. Успешным антиангинальное лечение считается в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности (стенокардия не более I функционального класса - ФК, когда болевые приступы возникают только при значительных нагрузках) и при минимальных побочных эффектах терапии [3].
   В терапии хронической ИБС со стенокардией применяют 3 основные группы препаратов: -адреноблокаторы, антагонисты кальция, органические нитраты, которые существенно уменьшают количество приступов стенокардии, снижают потребность в нитроглицерине, повышают переносимость физической нагрузки и улучшают качество жизни больных.
   Однако до сих пор практические врачи неохотно назначают новые эффективные препараты в достаточных дозах. Кроме того, при наличии большего выбора современных антиангинальных и антиишемических препаратов необходимо исключить устаревшие, недостаточно эффективные. Правильно выбрать метод лечения помогает откровенная беседа с больным, объяснение причины болезни и ее осложнений, необходимости проведения дополнительных неинвазивных и инвазивных методов исследования. Поэтому каждому конкретному больному врач должен стараться подобрать антиангинальную терапию индивидуально. Задачей врача является не только правильный выбор конкретного препарата и его дозы, но также контроль за эффективностью и безопасностью лечения.
   Согласно результатам исследования ATР-survey (Angina Treatment Patterns) в России при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам (11,9%), затем - -адреноблокаторам (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%), однако чаще всего (в 76%) назначается комбинированная терапия [4].

**Органические нитраты**В основе антиишемического действия нитратов лежит значительное изменение гемодинамических показателей: снижение пред- и постнагрузки левого желудочка, снижение сосудистого сопротивления, в том числе коронарных артерий, снижение АД и некоторые другие механизмы. Основные показания к приему нитратов - лечение и предупреждение стенокардии напряжения и покоя у больных ИБС. Нитраты используются для предупреждения приступов вазоспастической стенокардии; приступов стенокардии, сопровождающихся проявлениями левожелудочковой недостаточности; при острых коронарных синдромах.
   В первую очередь нитраты используются ***для купирования приступов стенокардии***. Большинство больных прибегают к помощи нитроглицерина в случаях, когда боль не проходит при остановке во время ходьбы, физическом напряжении и является достаточно интенсивной. В этих случаях прием нитроглицерина за 2-3 мин буквально освобождает человека от гнетущего чувства обреченности и страха. После приступа больной буквально преображается, он опять здоров, тяжелые предчувствия уходят. В этом смысле нитроглицерин является одним из ценнейших средств, которыми с успехом пользуются большинство больных ИБС ежедневно. Для этих целей существуют 2 формы нитроглицерина.
   ***Нитроглицерин***, принимаемый сублингвально (0,3-0,6 мг), или аэрозоль *нитроглицерина*. Их можно использовать столько раз, сколько приступов развивается у больного. Однако крайне редко при частом и длительном приеме нитроглицерина возможно развитие метгемоглобинемии (в связи с переходом гемоглобина в метгемоглобин), что приводит к уменьшению транспорта кислорода.
   При плохой переносимости нитроглицерина для купирования приступа стенокардии можно использовать нитросорбид, молсидомин или антагонист кальция нифедипин, рассасывая или разжевывая таблетки при приеме их под язык.
   Органические нитраты, принимаемые внутрь или накожно, используют и для ***предупреждения приступов стенокардии***. Эти препараты обеспечивают долговременную гемодинамическую разгрузку сердца, улучшают кровоснабжение ишемизированных областей и повышают физическую работоспособность. Их стараются назначать перед предстоящими физическими нагрузками или другими ситуациями, вызывающими стенокардию [5].
   Больным стабильной стенокардией нитраты назначаются в зависимости от ФК. Больные I ФК, как правило, не нуждаются в антиангинальных средствах. Больным стабильной стенокардией II ФК возможно прерывистое назначение нитратов перед ситуациями, способными вызвать появление приступа стенокардии. Больным с более тяжелым течением стенокардии (III-IV ФК) нитраты следует назначать регулярно; у таких больных надо стремиться поддерживать эффект в течение дня. При стенокардии IV ФК (когда приступы стенокардии могут возникать и в ночное время) нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить эффект в течение всех суток.
   В настоящее время при лечении стабильной стенокардии в основном используют пролонгированные формы ***изосорбид-5-мононитрата*** (ИС-5-МН), которые удобны для пациента, так как их можно применять 1 раз в сутки, сохраняя устойчивый клинический эффект.
   Существуют лекарственные формы ИС-5-МН в виде таблеток обычного и пролонгированного действия для приема внутрь. Стандартные лекарственные формы ИС-5-МН - таблетки по 20 и 40 мг - назначают 1-2 раза в день в зависимости от частоты приступов стенокардии. Дозы препаратов от 40 до 100 мг обеспечивают терапевтическую концентрацию в плазме крови в течение 12 ч и более низкую концентрацию в течение остального времени при однократном приеме. Пролонгированные формы ИС-5-МН назначают 1 раз в день утром ежедневно; препараты обеспечивают длительную защиту в течение дневной активности больных. Доказана длительная эффективность ИС-5-МН без развития толерантности.
   Преимуществам применения препаратов ИС-5-МН перед другими нитратами являются: быстрое и полное всасывание после приема, отсутствие эффекта "первого прохождения", наличие только одного активного вещества, четкая корреляция между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом.
   При использовании лекарственных форм нитратов пролонгированного действия не происходит резкого спада концентрации препарата в крови, соответственно на фоне их приема развитие синдрома отмены наименее вероятно. Синдром отмены не наблюдается или его проявления не так выражены у пациентов, получающих комбинированную терапию (нитраты + -блокаторы).
    При назначении нитратов следует учитывать развитие толерантности к ним, особенно при длительном приеме, и побочные эффекты, затрудняющие их использование (головная боль, сердцебиение, головокружение), вызванные рефлекторной синусовой тахикардией. Трансдермальные формы нитратов в виде мазей, пластырей и дисков в силу трудности их дозирования и быстрого развития к ним толерантности не нашли широкого применения. Неизвестно также, улучшают ли нитраты прогноз больного стабильной стенокардией при длительном применении, что делает сомнительным целесообразность их назначения в отсутствие стенокардии и ишемии миокарда [6]. Не редкостью является такая крайность, как гипердиагностика ИБС и применение антиангинальных препаратов (чаще всего - нитратов) по принципу "на всякий случай". Так, по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА, частота применения различных нитратов в репрезентативной выборке российских больных с сердечно-сосудистой патологией достигает 55%. В то же время в европейских исследованиях в аналогичной выборке больных частота применения нитратов составляет лишь 30-32% [7]. Очевидно, что перестраховочная "нитратная" тактика ведения больных ИБС не только бесполезна, но и может быть сопряжена с потенциальным риском.
   К нитратоподобным препаратам относятся сиднонимины: ***молсидомин -*** препарат, отличающийся от нитратов по химической структуре, но с подобным механизмом действия. В некоторых исследованиях молсидомин уменьшал напряжение стенки сосудов, улучшал коллатеральное кровообращение в миокарде и обладал антиагрегационными свойствами [8]. Эффект молсидомина проявляется через 15-20 мин, продолжительность действия препарата составляет от 1 до 6 ч (в среднем 4 ч). Ретардную форму молсидомина 8 мг принимают 1-2 раза в сутки, так как действие препарата длится более 12 ч. Препараты сиднониминов хотя и являются более "молодыми", чем нитраты, не имеют каких-либо преимуществ перед последними. Препараты сиднониминов чаще применяются при непереносимости нитратов.

**-Адреноблокаторы**Препараты этой группы применяются в лечении больных ИБС на протяжении более сорока лет. -Блокаторы являются препаратами первого выбора для лечения стенокардии, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда, так как они оказывают быстрый антиангинальный эффект и к тому же приводят к уменьшению смертности и частоты повторного инфаркта при длительном применении [9].
   -Адреноблокаторы вызывают антиангинальный эффект путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет урежения частоты сердечных сокращений - ЧСС, снижения АД и сократительной способности миокарда), увеличения доставки к миокарду кислорода (в силу усиления коллатерального кровотока, перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда - субэндокарда), антиаритмического и антиагрегационного действия, снижения накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах.
   Показаниями к применению -блокаторов является наличие стенокардии, стенокардии при сопутствующей артериальной гипертонии, сопутствующая сердечная недостаточность, "немая" ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующих нарушениях ритма. При отсутствии прямых противопоказаний, -блокаторы назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда с целью улучшения отдаленного прогноза.
   Среди -блокаторов широко применяют пропранолол (80-320 мг/сут), атенолол (25-100 мг/сут), метопролол (50-200 мг/сут), карведилол (25-50 мг/сут), бисопролол (5-20 мг/сут), бетаксолол (20 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Препараты, обладающие кардиоселективностью (атенолол, метопролол, бетаксолол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на 1-адренорецепторы и обладают высокой эффективностью.
   Одним из наиболее широко применяемых кардиоселективных препаратов является *атенолол*. Начальная его доза составляет 50 мг в сутки. В дальнейшем она может быть увеличена до 200 мг/сут. Препарат назначают однократно в утренние часы. При выраженном нарушении функции почек суточная доза должна быть уменьшена. По антиангинальной активности атенолол уступает многим другим -адреноблокаторам, и в длительных контролируемых многоцентровых исследованиях препарат не показал своей эффективности у больных, перенесших инфаркт миокарда.
   Другим кардиоселективным -адреноблокатором является метопролол. Его суточная доза в среднем составляет 100-200 мг, препарат назначают в 2 приема, поскольку -блокирующий эффект может прослеживаться в течение 12 ч. В настоящее время получили распространение пролонгированные препараты метопролола сукцината, продолжительность эффекта которых достигает 24 ч. Препарат с замедленным высвобождением не ухудшает бронхиальную проходимость, не влияет на уровень глюкозы, существенно улучшает качество жизни пациентов. Метопролола сукцинат повышает приверженность больных к лечению, а за счет равномерного снижения АД на протяжении суток и удобного режима приема (1 раз в сутки) эффективно предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений. Препарат обладает антиатеросклеротическим эффектом и доказал эффективность в отношении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).
   ***Бисопролол*** в сравнении с атенололом и метопрололом обладает более выраженной кардиоселективностью (в терапевтических дозах блокирует только 1-адренорецепторы) и большей продолжительностью действия. Его применяют при стенокардии однократно в сутки в дозе 2,5-10 мг. Основные механизмы действия бисопролола у больных ИБС с ХСН включают: уменьшение ЧСС, антиаритмическое действие, снижение электрической нестабильности миокарда, блокаду процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение полостей сердца), нормализацию диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), увеличение сердечного выброса и др. Ослабление нейрогуморальной стимуляции сердца при лечении бисопрололом не ухудшает сократимости миокарда и даже способствует улучшению гемодинамики у больных ИБС с ХСН. Назначение бисопролола во время и после операции на сердце или сосудах достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального инфаркта миокарда у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [10].
   Для достижения положительных клинических и гемодинамических эффектов -блокаторов суточная доза бисопролола должна составлять 7,5-10 мг, метопролола 100-200 мг, карведилола 50-100 мг.
   ***Карведилол*** оказывает сочетанное неселективное -, 1-блокирующее и антиоксидантное действие. Он блокирует как 1-, так и 2-адренорецепторы, не обладая собственной симпатомиметической активностью. За счет блокады 1-адренорецепторов, располагающихся в гладкомышечных клетках стенки сосудов, карведилол вызывает выраженную вазодилатацию. Таким образом, карведилол сочетает в себе -адреноблокирующую и вазодилатирующую активность, с чем главным образом и связано его антиангинальное и противоишемическое действие, сохраняющееся при длительном применении. Карведилол оказывает также гипотензивное действие, он подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток, играющую проатерогенную роль. Препарат способен уменьшать вязкость плазмы крови, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. У пациентов с нарушением функции ЛЖ или ХСН карведилол благоприятно влияет на гемодинамические показатели (уменьшает пред- и постнагрузку), повышает фракцию выброса и уменьшает размеры ЛЖ. Таким образом, назначение карведилола показано в первую очередь больным ИБС, перенесшим инфаркт миокарда, с ХСН, поскольку у этой группы больных доказана его способность существенно улучшать прогноз заболевания и увеличивать продолжительность жизни. При сравнении карведилола (средняя суточная доза 20,5 мг) и атенолола (средняя суточная доза 25,9 мг) было показано, что оба препарата, назначаемые 2 раза в день, одинаково эффективны при лечении больных стабильной стенокардией напряжения [11].
   ***Бетаксолол*** - липофильный высокоселективный -блокатор с большой продолжительностью действия (период полувыведения 16-22 ч) и стабильным эффектом. Высокая селективность бетаксолола обусловливает его хорошую переносимость. В плацебо-контролируемом исследовании 115 больных со стабильной стенокардией, получавших в качестве антиангинальной терапии только нитроглицерин, были рандомизированы на группы бетаксолола (20 мг/сут) или плацебо. Лечение бетаксололом привело к уменьшению количества приступов стенокардии за сутки, уменьшению потребности в нитроглицерине и увеличению толерантности к нагрузке [12]. При сравнении в перекрестном исследовании антиангинальной эффективности атенолола в дозе 100 мг/сут и бетаксолола в дозе 20 мг/сут оказалось, что бетаксолол вызывает более выраженное уменьшение ЧСС. При этом снижение АД было одинаковым при использовании обоих препаратов. Более выраженное влияние на ЧСС бетаксолол оказывал и при проведении нагрузочного теста [13].
   Одним из ориентиров адекватности используемой дозы -адреноблокаторов является снижение ЧСС в покое до 55-60 уд/мин. В отдельных случаях у больных с тяжелой стенокардией ЧСС в покое может быть снижена менее 50 уд/мин.
   ***Небиволол*** - новый селективный 1-адреноблокатор, стимулирующий также эндотелиальный синтез оксида азота (NO). Препарат вызывает гемодинамическую разгрузку сердца: снижает АД, пред- и постнагрузку, повышает сердечный выброс, увеличивает периферический кровоток. Небиволол является -блокатором с уникальными свойствами, которые заключаются в способности препарата участвовать в процессе синтеза клетками эндотелия NO, вызывающего расширение сосудов. Это свойство придает препарату дополнительный вазодилатирующий эффект. Препарат применяется прежде всего у больных стенокардией и артериальной гипертонией. Доза препарата 5 мг 1 раз в сутки. В исследовании, проведенном в ФГУ РКНПК Росздрава, было показано, что перевод больных ИБС cо стенокардией напряжения II-III ФК с других -блокаторов (в 57% - с атенолола) на небиволол за 3 мес позволяет существенно улучшить их субъективное состояние, на 60% снизить частоту приступов стенокардии и на 75% - количество потребляемого нитроглицерина [14].
   ***Целипролол*** (200-600 мг/сут) - -блокатор III поколения, отличается от других -блокаторов высокой селективностью, умеренной стимуляцией 2-адренорецепторов, прямым вазодилатирующим действием на сосуды, модуляцией высвобождения NO из эндотелиальных клеток, отсутствием неблагоприятных метаболических эффектов. Препарат рекомендуется больным ИБС с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких, дислипидемиями, сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов, вызванными курением табака. Целипролол (200-600 мг/сут), атенолол (50-100 мг/сут), пропранолол (80-320 мг/сут) обладают сопоставимой антиангинальной эффективностью и в одинаковой степени увеличивают толерантность к физической нагрузке больных со стабильной стенокардией напряжения.
   У больных ИБС -блокаторы следует назначать: при наличии четкой связи между физической нагрузкой и развитием приступа стенокардии, сопутствующей артериальной гипертонии; наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии), перенесенном инфаркте миокарда. Большинство неблагоприятных эффектов -блокаторов связано с блокадой 2-рецепторов. Необходимость контроля за назначением -блокаторов и встречающиеся побочные эффекты (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, некоторое снижение сократимости миокарда, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница), приводят к тому, что врач не всегда использует этот ценный класс препаратов. Основными врачебными ошибками при назначении -адреноблокаторов являются: применение малых доз препаратов, назначение их реже, чем нужно и отмена препаратов при снижении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. -Блокаторы необходимо отменять постепенно в связи с возможностью развития синдрома отмены.

**Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)**Основной точкой приложения препаратов данной группы на уровне клетки являются медленные кальциевые каналы, по которым ионы кальция переходят внутрь гладкомышечных клеток кровеносных сосудов и сердца. В присутствии ионов кальция происходит взаимодействие актина и миозина, обеспечивающих сократимость миокарда и гладких мышечных клеток. Кроме того, кальциевые каналы "задействованы" в генерации пейсмекерной активности клеток синусового узла и проведении импульса по атриовентрикулярному узлу.
   Установлено, что вазодилатирующий эффект, вызванный антагонистами кальция, осуществляется не только посредством прямого действия на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, но и опосредованно - через потенцирование высвобождения NO эндотелием сосудов. Этот феномен был обнаружен у большинства дигидропиридинов и исрадипина, в меньшей степени - у нифедипина и негидропиридиновых препаратов. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие препараты антагонистов кальция. Блокаторы кальциевых каналов - мощные вазодилататоры, они снижают потребность миокарда в кислороде, расширяют коронарные артерии. Препараты могут применяться при вазоспастической стенокардии, сопутствующих обструктивных легочных заболеваниях. Дополнительным показанием к назначению антагонистов кальция является синдром Рейно, а также для фенилалкиламинов (верапамила) и бензодиазепинов (дилтиазема) - мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, гипертрофическая кардиомиопатия.
   Из антагонистов кальция в лечении стенокардии применяются: *нифедипин* короткого действия 30-60 мг/сут (по 10-20 мг 3 раза) или пролонгированного действия 30-180 мг однократно); *верапамил* (короткого действия 80-160 мг 3 раза в день; пролонгированного действия 120-480 мг однократно); *дилтиазем* короткого действия 30-60 мг 3-4 раза в день, пролонгированного действия 120-300 мг/сут однократно; долгодействующие препараты: *амлодипин* (5-10 мг/сут однократно), *лацидипин* (2-4 мг/сут).
   Активация дигидропиридинами (нифедипин, амлодипин) симпатоадреналовой системы рассматривается как нежелательное явление и считается основной причиной некоторого повышения смертности больных ИБС при приеме короткодействующих дигидропиридинов при нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда и, по-видимому, при длительном их применении больными стабильной стенокардией напряжения. В связи с этим в настоящее время рекомендуется использовать ретардные и пролонгированные формы дигидропиридинов. Принципиальных различий в характере фармакодинамического действия с препаратами короткого действия они не имеют. Однако за счет постепенного всасывания ретардные препараты лишены некоторых побочных эффектов, связанных с симпатической активацией, столь характерных для дигидропиридинов короткого действия.
   В последние годы появились данные, свидетельствующие о возможности замедления поражения сосудистой стенки периферических артерий с помощью антагонистов кальция, особенно на ранних стадиях развития атеросклероза [15]. Клиническое значение этого эффекта пока не установлено.
   ***Амлодипин*** - антагонист кальция III поколения из группы дигидропиридинов. Амлодипин расширяет периферические сосуды, уменьшает постнагрузку сердца. Ввиду того что препарат не вызывает рефлекторной тахикардии (так как не происходит активации симпатоадреналовой системы), потребление энергии и потребность в кислороде миокарда уменьшаются. Препарат расширяет коронарные артерии и усиливает снабжение миокарда кислородом. Антиангинальный эффект (уменьшение частоты и длительности приступов стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине), увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение систолической и диастолической функции сердца при отсутствии угнетающего влияния на синусовый и атриовентрикулярный узел и другие элементы проводящей системы сердца выдвигают препарат на одно из первых мест в лечении стенокардии [16].
***Лацидипин*** - препарат III поколения из класса антагонистов кальция обладает высокой липофильностью, взаимодействием с клеточной мембраной, а также независимостью тканевых эффектов от его концентрации. Указанные факторы являются ведущими в механизме антиатеросклеротического действия. Лаципидин положительно влияет на эндотелий, тормозит образование молекул адгезии, пролиферацию гладкомышечных клеток и агрегацию тромбоцитов. Кроме того, препарат способен тормозить перекисное окисление липопротеидов низкой плотности, т.е. может воздействовать на один из ранних этапов образования бляшки.
   Таким образом, антагонисты кальция наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами могут оказыв ическими) свойствами могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие (стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда), что позволяет назначать их чаще больным стабильной стенокардией с поражением артерий разной локализации. В настоящее время антагонисты кальция считаются препаратами второго ряда у больных стенокардией напряжения вслед за -блокаторами. В качестве монотерапии они позволяют добиться столь же выраженного антиангинального эффекта, как и -блокаторы. Безусловным преимуществом -блокаторов перед антагонистами кальция является их способность снижать смертность больных, перенесших инфаркт миокарда. Исследования по применению антагонистов кальция после инфаркта миокарда показали, что наибольший эффект достигается у лиц без выраженной дисфункции левого желудочка, страдающих артериальной гипертонией, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q.
   Несомненными достоинствами антагонистов кальция является широкий спектр фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности - антиангинальный, гипотензивный, антиаритмический эффекты. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течении атеросклероза. Но эта сторона возможного действия антагонистов кальция требует еще дальнейшего изучения.
   При назначении препаратов с гемодинамическим механизмом действия у пожилых больных следует соблюдать следующие правила: начинать лечение с более низких доз, тщательно контролировать нежелательные эффекты и всегда рассматривать возможность замены препарата при его плохой переносимости и недостаточной эффективности.

**Таблица 1. Рекомендации по фармакотерапии больных стабильной стенокардией с целью улучшения симптомов и/или снижения ишемии миокарда (ESC Guidelines, 2006)
Класс I**
1) Купирование и профилактика острых симптомов (приступов) стенокардии с помощью короткодействующих нитратов (нитроглицерин и др.), с предварительной инструкцией по их применению (уровень доказательств В).
2) Оценить эффективность 1-адреноблокаторов с титрованием дозы препарата до полной, принимая во внимание необходимость
24-часовой защиты миокарда от ишемии (уровень доказательств А).
3) В случае непереносимости или плохой эффективности -блокаторов постараться перевести больного на монотерапию антагонистами кальция (уровень доказательств А), пролонгированными нитратами (уровень доказательств С) или никорандилом (уровень доказательств С).
4) Если монотерапия -блокаторами неэффективна, добавить дигидропиридиновые антагонисты кальция (уровень доказательств В).

**Класс IIa**
1) В случае непереносимости -блокаторов назначить ингибиторы ионных каналов (If) синусового узла - кораксан (ивабрадин) (уровень доказательств В).
2) Если монотерапия антагонистом кальция или комбинация антагониста кальция + -блокатор неэффективны, возможно присоединение нитратов или никорандила. При этом необходимо предупредить возникновение толерантности к нитратам (уровень доказательств С).

**Класс IIb**
1) Метаболические препараты могут быть использованы в качестве дополнительной терапии или вместо общепринятых препаратов основных групп при плохой переносимости последних (уровень доказательств В).
Как видно, оценка возможности применения метаболических препаратов, никорандила и даже нового антиангинального средства ивабрадина (кораксана) достаточно сдержанная (уровень доказательств - В и даже - С).

**Таблица 2. Схема ступенчатого назначения антиангинальных препаратов больным со стабильной стенокардией различных
ФК в амбулаторных условиях (Б.А.Сидоренко и соавт., 1986; с добавлениями)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ступень (этап лечения)** | **Характер и объем антиангинальной терапии** | **Функциональный класс больного стенокардией** |
| **I** | **II** | **III** | **IV** |
| 1-я | Монотерапия: |
| нитрат-блокаторантагонист кальция | - | + | - | - |
| - | + | - | - |
| - | + | - | - |
| 2-я | Сочетание 2 препаратов: |
| нитрат + -блокатор-блокатор + антагонист кальциянитрат + антагонист кальция-блокатор + триметазидин | - | + | + | - |
| - | - | + | - |
| - | + | + | - |
| - | + | + | - |
| 3-я | Сочетание 3 препаратов и более |
| нитрат + -блокатор + антагонист кальция | - | - | + | + |
| нитрат + -блокатор + триметазидин | - | - | + | + |
| -блокатор + антагонист кальция + триметазидин | - | - | + | + |
| то же + по показаниям: сердечные гликозиды + диуретики | - | - | + | + |
| Примечание. В некоторых случаях нитрат может быть заменен молсидомином; -блокатор - амиодароном или кораксаном. При отсутствии противопоказаний всем больным ИБС рекомендуется постоянный прием аспирина или клопидогреля, статинов и ингибиторов АПФ. |

**Комбинированная терапия**Комбинированная терапия антиангинальными препаратами больных со стабильной стенокардией III-IV ФК проводится по следующим показаниям: 1) невозможность подбора эффективной монотерапии; 2) необходимость усиления эффекта проводимой монотерапии (например, в период повышенной физической активности больного); 3) коррекция неблагоприятных гемодинамических сдвигов (например, тахикардии, вызванной нитратами или антагонистами кальция из группы дигидропиридинов); 4) при сочетании стенокардии с артериальной гипертонией или нарушениями ритма сердца, которые не компенсируются в случаях монотерапии; 5) в случае непереносимости больным общепринятых доз препаратов при монотерапии; при этом для достижения необходимого эффекта можно комбинировать малые дозы препаратов [16].
   Синергизм механизмов действия различных классов антиангинальных препаратов является основой для оценки перспективности их комбинаций. При лечении больного стабильной стенокардией врачи часто используют различные комбинации антиангинальных средств (-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция). При отсутствии эффекта от монотерапии часто назначается комбинированная терапия (нитраты и -блокаторы; -блокаторы и антагонисты кальция и др.).
   Результаты исследования ATP-survey показали, что в России 76% пациентов получает комбинированную терапию препаратами гемодинамического действия и более, чем в 40% случаев - комбинацию нитратов и -блокаторов [4]. Вместе с тем их аддитивные эффекты подтверждены далеко не во всех исследованиях. В методических рекомендациях Европейского общества кардиологов (2006 г.) указывается, что при неэффективности одного антиангинального препарата лучше сначала оценить действие другого, а уже затем использовать их комбинацию [17]. Результаты контролируемых фармакологических исследований не подтверждают, что комбинированная терапия -адреноблокатором и антагонистом кальция сопровождается положительным аддитивным и синергичным действием у большинства больных ИБС. Назначение 2 или 3 препаратов в комбинации не всегда эффективнее, чем терапия одним препаратом в оптимально подобранной дозе. Нельзя забывать о том, что применение нескольких препаратов существенно повышает риск нежелательных явлений, связанных с воздействием на гемодинамику.
   Современный подход к комбинированной терапии больных стабильной стенокардией подразумевает преимущество сочетания антиангинальных препаратов разнонаправленного действия: гемодинамического и цитопротективного.
   Хотя лечение стабильной стенокардии детально разработано в отечественных и зарубежных рекомендациях [3, 17], следует признать, что основным недостаткам отечественной фармакотерапии стабильной стенокардии являются: зачастую ошибочный, по современным представлениям, выбор группы антиангинальных препаратов (чаще всего - в 80% - назначают нитраты); частое использование недостаточных дозировок, необоснованное назначение комбинированной терапии с большим количеством антиангинальных препаратов [16].

**Метаболические средства
   *Триметазидин*** вызывает ингибирование окисления жирных кислот (путем блокирования фермента 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы) и стимулирует окисление пирувата, т.е. осуществляет переключение энергетического метаболизма миокарда на утилизацию глюкозы. Препарат защищает клетки миокарда от неблагоприятных воздействий ишемии, при этом уменьшаются внутриклеточный ацидоз, метаболические расстройства и повреждения клеточных мембран. Однократный прием триметазидина не способен купировать или предотвратить возникновение приступа стенокардии. Его эффекты прослеживаются в основном при проведении комбинированной терапии с другими антиангинальными препаратами или курсовом лечении [18]. Триметазидин эффективен и хорошо переносится, особенно в группах высокого риска развития коронарных осложнений, таких как больные сахарным диабетом, лица пожилого возраста и с дисфункцией левого желудочка.
   Комбинация триметазидина с пропранололом оказалась более эффективной, чем комбинация этого -блокатора с нитратом. Триметазидин (35 мг 2 раза в сутки) обладает антиишемическим эффектом, однако чаще он применяется в сочетании с основными антиангинальными препаратами.
   В России было проведено многоцентровое простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование **ТАСТ** (Trimetazidin in patients with Angina in Combination Therapy) у 177 больных, страдающих стенокардией II-III ФК, не полностью контролируемой нитратами и -блокаторами. Целью исследования являлась оценка эффективности триметазидина в комбинированной терапии с этими препаратами. Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм в ходе нагрузочных проб, время появления стенокардии, прирост продолжительности нагрузочной пробы. Было установлено, что триметазидин достоверно повышал указанные показатели [19].
   Существует целый ряд клинических ситуаций, в которых триметазидин, по-видимому, может быть препаратом выбора: у больных пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, синдроме слабости синусового узла, при непереносимости антиангинальных средств основных классов, а также при ограничениях или противопоказаниях к их назначению.
   В ГНИЦ профилактической медицины Росздрава было показано, что добавление триметазидина к основной терапии частично потенцирует эффект программы физических тренировок у больных, а при самостоятельном действии (без тренировок) обладает свойством достоверно повышать физическую работоспособность больных (по результатам повторной ВЭМ-пробы), уменьшать ишемию миокарда (по результатам сцинтиграфии миокарда, суточного мониторирования ЭКГ), обладает также антиаритмическим эффектом. Препарат может быть рекомендован для реабилитации больных после перенесенного острого инфаркта миокарда в случаях невозможности проведения физических тренировок из-за отсутствия в данном регионе системы реабилитационной помощи после острого инфаркта миокарда, наличии дефектов опорно-двигательного аппарата, нежелания пациента участвовать в организованных группах [20].
   К **"прочим" препаратам**, обладающим антиангинальными свойствами, относятся: *амиодарон*, другие "метаболические" препараты (*ранолазин, L-аргинин*), а также *ингибиторы АПФ, селективный ингибитор ЧСС ивабрадин*. Их используют в основном как вспомогательную терапию, назначаемую к основным антиангинальным средствам.
   ***Ивабрадин*** является селективным и специфическим ингибитором If-ионных каналов, которые ответственны за синоатриальный водитель ритма. При хронической стенокардии препарат в дозе 5-10 мг 2 раза в сутки понижает сердечный ритм и потребность миокарда в кислороде без отрицательного инотропного действия [21, 22].В сравнительных исследованиях препарат проявил не меньшую антиишемическую и антиангинальную эффективность, чем -адреноблокатор атенолол и блокатор кальциевых каналов амлодипин. Неблагоприятного влияния на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, липидный и углеводный обмен, периферические сосуды и бронхиальную проходимость ивабрадин не оказывает. В настоящее время препарат проходит дальнейшие испытания, в том числе у больных с рефрактерной стенокардией. Проводится также широкомасштабное международное исследование BEAUTIFUL, в которое включены более 10 000 больных ИБС и с дисфункцией ЛЖ. Цель этого исследования - показать клиническое и прогностическое значение лечения ивабрадином (влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность).
   ***Никорандил*** - эфир никотинамида, который имеет свойства как нитратов, так и свойства активации АДФ-зависимого калиевого канала. Препарат в дозах 10-20 мг 2 раза в день уменьшает пред- и постнагрузку путем дилатации сосудов артериальной и венозной систем, обладает также кардиопротекторным свойством, улучшает перфузию миокарда в покое и во время нагрузочных проб [23].
   Аминокислота *L-аргинин* - представляет собой субстрат для синтеза NO, который может повысить коронарный кровоток за счет улучшения эндотелийзависимой дилатации сосудов и поэтому может быть использован для лечения ИБС [16, 24]. Препарат способствует повышению толерантности к нагрузке и уменьшению ишемии миокарда.
***Ранолазин*** - частичный ингибитор окисления жирных кислот, у которого установлены антиангинальные свойства. Препарат метаболического действия, снижает потребность миокарда в кислороде [25]. Однако ранолазин может удлинять QT-интервал.
   Таким образом, новые фармакологические препараты ивабрадин, никорандил, ранолазин могут быть эффективны у больных стенокардией, однако необходимо провести дополнительные испытания, перед тем как эти препараты получат окончательное одобрение.
   Рабочая группа Американской коллегии кардиологов (АКК) и Американской ассоциации сердца (ААС) в 2006 г. разработала обновленный вариант руководства по лечению пациентов с хронической стабильной стенокардией. Принятая АКК/ААС классификация - классы I, IIa, IIb, III и соответствующие уровни доказательств используются в этом документе.
   **Класс I:** условия, при которых, согласно данным исследований и/или общему мнению экспертов, лечение полезно и эффективно.
**Класс II:** условия, при наличии которых данные исследований противоречивы и имеются различия во мнениях экспертов о полезности/эффективности лечения.
**Класс IIa:** данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности лечения.
**Класс IIb:** полезность и эффективность лечения не так хорошо установлены согласно данным исследований или мнениям экспертов.
**Класс III:** условия, при которых согласно имеющимся данным, общему мнению экспертов лечение не полезно и не эффективно, а в отдельных случаях вредно.
   *Уровень обоснованности (доказанности) А:* данные основаны на результатах многоцентровых рандомизированных клинических исследований, В: данные основаны на результатах единственного рандомизированного исследования или нерандомизированных исследований, С: данные основаны на общем согласии экспертов.
   В табл. 1 приведены новые рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных стабильной стенокардией [17].
   Для оптимизации лечения больных ИБС со стабильной стенокардией 20 лет назад в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова была предложена *методика ступенчатого медикаментозного лечения* этой категории больных в амбулаторных условиях [26].
   Суть ее состоит в следующем: 1) назначение медикаментозных препаратов проводится в виде 3 ступеней с возрастающим антиангинальным эффектом за счет комбинирования препаратов с разными механизмами действия; 2) ступень лечения выбирается в соответствии с ФК больного стенокардией; 3) круг используемых препаратов ограничивается наиболее эффективными, хорошо переносимыми и доступными; в пределах ступени врач выбирает один из вариантов лечения; 4) лечение должно проводиться в пределах диапазона установленных (эффективных) разовых и суточных доз препаратов; 5) если в течение недели на избранной ступени лечение неэффективно, необходимо перейти на следующую, более высокую ступень; 6) при возникновении побочных явлений, связанных с приемом конкретного препарата, его отменяют, заменяя другим в пределах избранной ступени; 7) длительность лечения, переходы на другую ступень и перерывы в лечении определяются ФК, клиническим течением заболевания, эффективностью и переносимостью лечения.
   Приведенная в табл. 2 схема позволяет врачу адекватно подобрать антиангинальную терапию. Кроме того, схема способствует индивидуализированному подходу к лечению больных со стабильной стенокардией, она применима и при сочетании стенокардии с нарушениями ритма сердца или гипертонической болезнью. Многолетний опыт применения такого принципа лечения больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях доказал его правомочность и эффективность [27].
   Проблемой медикаментозного лечения больных ИБС является недостаточная приверженность пациентов избранной терапии и готовность их последовательно изменять образ жизни. При медикаментозном лечении необходим надлежащий регулярный контакт врача с больным и его родственниками, информирование больного о сущности заболевания и пользе назначаемых препаратов для улучшения прогноза. Пытаясь повлиять на прогноз жизни больных с помощью медикаментозной терапии, врач должен быть уверен, что предписываемые им лекарственные средства действительно принимаются больным, причем в соответствующих дозах и по рекомендуемой схеме лечения.
   Антиангинальные и антиишемические средства часто являются необходимым дополнением к хирургическому лечению как до, так и после него. Но в любом случае все больные с ИБС как до, так и после хирургических вмешательств должны постоянно выполнять медикаментозные и немедикаментозные мероприятия по вторичной профилактике. Доказано, что послеоперационный период протекает более благополучно у больных, которые длительно принимают статины [28], ингибиторы АПФ [29] или занимаются по программам физической тренировки.

*Литература
1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. Медицина. 2003; 2: 16-24.
2. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 556-63.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК (председатель - акад. РАН Е.И.Чазов). М., 2004; 28 с.
4. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9-15.
5. Лупанов В.П. Применение нитратов при стабильной стенокардии. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2004; 1: 92-102.
6. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. JAMA 1999; 281: 1927-36.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю, Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования эпидемиологическое обследование больных хронической сердечной недостаточностью в реальной практике (по обращаемости) - ЭПОХА-О-ХСН Сердеч. недостаточность. 2003; 4 (3): 116-20.
8. Messin R, Opolski G, Fenyvesi T et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. Int J Cardiol 2005; 98: 79-89.
9. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: -blockers. Progress in Cardiovas Dis 2004; 47 (1): 11-33.
10. Poldermans D, Boersma E, Bax J et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999; 341: 1789-94.
11. Марцевич С.Ю. -Адреноблокаторы при ишемической болезни сердца: современные рекомендации по использованию. Атмосфера. Кардиология. 2006; 3: 40-2.
12. Chrysant SG, Bittar N. Betaxolol in the treatment of stable angina pectoris. Cardiology 1994; 84 (4-5): 316-21.
13. McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT et al. Twenty-four-hour beta-blocker in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20 (2): 311-5.
14. Агеев Ф.Т., Санкова А.В., Орлова Я.А. и др. Лечение стабильной стенокардии напряжения в амбулаторной практике: клинические и сосудистые эффекты перевода больных на небиволол. Сердце. 2006; 5 (5): 268-72.
15. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Progress Cardiovas Dis 2004; 47 (1): 34-57.
16. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005.
17. Guidelines on the management of stable angina pectoris - executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (Fox K et al.) Eur Heart J 2006; 27: 1341-81.
18. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coronary Artery Dis 2003; 14: 171-9.
19. Жарова Е.А., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ - Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). Сердце. 2002; 1: 204-6.
20. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2002; 4: 32-40.
21. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529-36.
22. Елисеев О.М. Ивабрадин (кораксан). Инновационный подход к борьбе с ишемией миокарда. Тер. арх. 2006; 9: 78-86.
23. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An update review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. Drugs 2000; 60: 955-74.
24. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х', 2000.
25. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al. Anti-ischaemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
26. Сидоренко Б.А., Кошечкин В.А., Лупанов В.П. и др. Принципы ступенчатого медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиология. 1986; 7: 8-11.
27. Лупанов В.П., Сидоренко Б.А., Некрутман Э.А. и др. Результаты 5-летнего медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. Кардиология. 1987; 3: 23-9.
28. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425-35.
29. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058-68.*

# Лечение больных стенокардией

Ишемия миокарда возникает тогда, когда потребность миокарда в кислороде превышает способность измененных коронарных артерий доставлять его. Успех терапевтического воздействия на больного зависит от того, насколько удается изменить баланс между потребностью в кислороде и его доставкой в благоприятную сторону.

Это может быть достигнуто либо путем повышения способности коронарной системы доставлять кровь в ишемизированные зоны, либо путем уменьшения потребности миокарда в кислороде.

У больных ИБС, особенно с выраженным атеро-склерозом, трудно изменить баланс между доставкой кислорода и потребностями миокарда в нем лишь за счет увеличения коронарного кровотока. Это воздействие в полном объеме иногда удается осуществить только при успешной операции аортокоронарного шунтирования. В остальных случаях решающего успеха при лечении стенокардии достигают с помощью воздействий, направленных на уменьшение потребности миокарда в кислороде.

Главными факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде, являются: величина систолического напряжения стенки миокарда, частота сердечных сокращений и сократительная способность миокарда. Напряжение его стенки зависит от внутрижелудочкового давления, а также от объема желудочка.

Повышение давления в левом желудочке или увеличение объема последнего приводит к усилению напряжения стенки и, следовательно, к повышению потребности миокарда в кислороде. Такое состояние возникает при тахикардии.

Наконец, любое вмешательство, ведущее к возрастанию сократительности миокарда (при отсутствии левожелудочковой недостаточности), будет вести к возрастанию потребности миокарда в кислороде. Следовательно, эффективное лечение стенокардии достигается путем коррекции факторов, определяющих потребность миокарда в кислороде, то есть установления, по возможности, наибольшего числа факторов, как вызывающих у данного больного стенокардию, так и тех, которые потенциально способны вызвать приступы стенокардии (имеются в виду артериальная гипертензия, гипертиреоз, анемия и тахиаритмия).

Нормализация образа жизни больного, упорядочение режима труда и отдыха, а при необходимости трудоустройство, устранение физических и психоэмоциональных перегрузок, прекращение курения, соблюдение определенной диеты - все эти мероприятия являются обязательными слагаемыми любой программы лечения больного ИБС с приступами стенокардии.

Игнорирование общих мероприятий и надежда на помощь антиангинальных средств являются грубой ошибкой.

К важнейшим общим мероприятиям следует отнести назначение низкокалорийной диеты, направленной на устранение нередко сопутствующего ожирения. Если больной имеет избыточную массу тела, максимальное потребление кислорода при любом уровне нагрузки будет выше, чем у человека с нормальной массой тела, что ведет к снижению способности выполнять нагрузки.

Диета должна быть составлена таким образом, чтобы корригировать имеющиеся у больного нарушения липидного обмена, не допуская избыточного введения холестерина в организм.

При наличии показаний она должна быть также противоподагрической и малонатриевой. Низкое содержание в диете поваренной соли особенно важно при сопутствующей артериальной гипертензии, при сердечной и почечной недостаточности.

При назначении диеты должны быть предусмотрены у больного возможные нарушения углеводного обмена, которые носят латентный характер.

Прекращение курения устраняет неблагоприятное воздействие никотина на коронарное русло и неблагоприятный сдвиг кривой диссоциации локсигемоглобина, который возникает в ответы на вдыхания окиси углерода при курении.

Большое значение имеет устранение гиподинамии, выработка определенного уровня физической активности, что достигается специальными физическими тренировками.

Общие мероприятия имеют важное значение на всех этапах развития заболевания, но при менее выраженных проявлениях стенокардии (при I и II функциональном классе) их комплексное применение может привести к ремиссии даже без назначения антиангинальных препаратов.

Нельзя забывать и о психотерапевтическом воздействии на больного, которое должно начинаться с того момента, когда врач сообщает больному о диагнозе ИБС. В настоящее время большинство больных хорошо осведомлены о последствиях ИБС, которая часто становится причиной смерти при инвалидизации.

Среди населения укрепился страх перед внезапной смертью от сердечных заболеваний, и потому необдуманное высказывание врача о состоянии сердца больного может вызвать нежелательную эмоциональную реакцию. Между больным и врачом должны установиться такие взаимоотношения, чтобы больной стал активным участником лечебного процесса, а не пассивным исполнителем назначений врача.

Общение больного с врачом должно способствовать устранению тревоги, беспокойства. Ничуть не преуменьшая значения психофармакологических средств, нужно иметь в виду, что их назначение должно быть лишь частью общего психотерапевтического воздействия на больного.

Врач должен объяснить больному, каких результатов нужно ожидать от назначенных антиангинальных препаратов, как правильно принимать их. И наконец, если в этом есть необходимость, то обсудить с больным возможность хирургического лечения заболевания.

Антиангинальные средства выравнивают нарушенное соответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, устраняют ишемию миокарда, что клинически проявляется купированием или предупреждением приступов стенокардии и повышением толерантности к физической нагрузке.

Антиангинальные препараты обладают различными фармакодинамическими свойствами, которые позволяют корригировать те или иные патофизиологические механизмы стенокардии. В зависимости от преобладающего механизма действия может быть выделено 5 основных групп антиангинальных препаратов:

1) нитросоединения;

2) блокаторы адренергических бета-рецепторов;

3) антиадренергические препараты смешанного действия;

4) антагонисты иона кальция;

5) сосудорасширяющие средства.

Ряд других препаратов, применяющихся у больных со стенокардией, относятся к другим группам лекарственных средств, например: сердечные гликозиды, диуретики, некоторые антиаритмические средства, антикоагулянты.

Нитросоединения

Препараты этой группы наиболее широко применяются при стенокардии. Нитросоединения подразделяются на нитраты и нитриты, которые представлены в приведенной ниже классификации.

1. Нитриты (органические и неорганические), амилнитрит, натрия нитрит.

2. Нитраты органические:

а) короткодействующие - нитроглицерин; б) пролонгированного действия - препараты тепо-нитроглицерина (сустак, нитронг, тринитронг), производные нитроглицерина

(эринит, нитропептон, нитросорбид, нитронал).

Нитроглицерин - самый известный и наиболее эффективный препарат этой группы. Более чем столетний опыт применения этого препарата укрепил положительное мнение врачей в его антиангинальной активности.

Способность препарата устранять ишемию миокарда есть результат сочетанного влияния препарата на потребление кислорода и доставку его к миокарду. Важнейшие звенья механизма действия препарата: снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения напряжения стенки миокарда и повышение доставки кислорода в ишемизированные зоны вследствие перераспределения коронарного кровотока.

Под влиянием нитроглицерина уменьшается конечное диастолическое давление и объем левого желудочка, в результате чего уменьшается напряжение стенки миокарда. При любом уровне систолического внутрижелудочкового давления это ведет к снижению потребности миокарда в кислороде.

Определенное значение в уменьшении напряжения стенки миокарда имеет снижение систолического артериального давления после приема нитроглицерина. Уменьшение конечного диастолического давления и объема левого желудочка и связанное с этим снижение направления стенки миокарда ведет к уменьшению давления на артерии и коллатероли в ишемизированной зоне, в результате чего в ней увеличивается кровоток.

Уменьшение потребности в кислороде неишемизированного миокарда вызывает метаболически обусловленную констрикцию артериол, что ведет к повышению в них давления. Поскольку артерии, снабжающие ишемизированный миокард, могут при этом оставаться дилатированными, перфузионное давление у мест отхождения коллатеральных сосудов может возрастать, что ведет к шунтированию крови преимущественно от неишемизированных участков к ишемизированным.

Необходимо учитывать также способность нитроглицерина устранять спазм коронарных артерий, вызванный механическим раздражением, патологическими рефлексами или различными веществами.

Нитроглицерин оказывает выраженные периферические эффекты: снижает периферическое артериальное сопротивление, вызывает дилатацию вен. Препарат влияет на венозное русло, приводя к уменьшению венозного возврата. Это проявляется уменьшением сердечного выброса и работы левого желудочка.

Быстрый и высокий эффект нитроглицерина при стенокардии определяется синхронностью взаимодействия. При приеме в дозе 0,3-0,5 мг под язык нитроглицерин четко обрывает приступ стенокардии. Препарат помещают под язык - и нитроглицерин в течение одной минуты рассасывается. Концентрация нитроглицерина в крови достигает максимума через 4-5 минут и начинает снижаться через 15 минут.

Обычно приступ стенокардии купируется через 5, максимум через 10 минут. Максимум гемодинамического и, соответственно, антиангинального действия удерживается в течение 20 минут. Через 45 минут препарат практически полностью выводится из организма. Если приступ не купируется в течение 10-15 минут и после повторного приема нитроглицерина, нужно применять анальгетики, в том числе наркотические, так как затяжной ангинозный приступ может стать первым проявлением острого инфаркта миокарда.

## Препараты депо-нитроглицерина

Со времени введения нитроглицерина в клиническую практику более века назад врачи и фармакологи ищут способы продлить антиангинальный эффект нитроглицерина. Для этого используют различные лекарственные формы нитроглицерина и его производные - нитраты, имеющие различные молекулярные структуры.

Широкое распространение получил препарат депо-нитроглицерина - сустак, который выпускают в двух дозировках: по 2,6 мг (сустак-мите) и по 6,4 мг (сустак-форте). Этот препарат принимают внутрь (но не под язык!).

Чтобы не нарушать структуру таблетки, ее не нужно ломать, жевать, а следует проглатывать целиком. Действие препарата начинается уже через 10 минут после приема. Благодаря постепенному рассасыванию таблетки и высасыванию нитроглицерина обеспечивается длительное сохранение эффективной концентрации нитроглицерина в крови, что дает пролонгированный терапевтический эффект.

Аналогичным эффектом обладает препарат депо-нитроглицерина - нитронг, также выпускаемый в двух формах (нитронг-мите и нитронг-форте).

Высокой терапевтической эффективностью обладает отечественный препарат депо-нитроглицерина - тринитролонг.

Важно подчеркнуть, что эффективность препаратов депо-нитроглицерина во многом зависит от тяжести клинических проявлений заболевания (частота приступов стенокардии, толерантность к физической нагрузке) и от выраженности аналитического поражения коронарного русла. У больных с поражением трех магистральных ветвей коронарных артерий клиническая эффективность препаратов этой группы на 20-25% ниже, чем у больных с поражением одной магистральной артерии.

Длительность антиангинотального эффекта сустака зависит в первую очередь от тяжести коронарного атеросклероза, исходного уровня толерантности к физической нагрузке и наличия признаков сердечной недостаточности.

Препараты депо-нитроглицерина целесообразно назначать в первую очередь больным с частыми приступами стенокардии, но реже одного приступа в сутки. При более редких приступах (не каждый день) профилактический эффект по предупреждению приступов стенокардии будет неощутим. У таких больных целесообразнее ограничиваться купированием приступов стенокардии приемом обычного нитроглицерина под язык.

Прием сустака противопоказан при глаукоме, повышении внутричерепного давления, инсульте.

При приеме нитратов в больших дозах возможно развитие устойчивости к их действию, что связано с исчерпанием фармакодинамических возможностей препарата на фоне стойкой вазодилатации периферических артерий и максимально возможного снижения напряжения стенки миокарда.

Сходный по характеру фармакологического воздействия, но менее выраженный клинический эффект оказывают нитраты -производные нитроглицерина - препараты эринит и нитросорбид.

У ряда больных с частыми приступами стенокардии покоя, вынужденных принимать до 40 и более гранул нитроглицерина в сутки, применение нитросорбида по 20 мг сублингвально каждые 2 часа предотвращает возникновение приступов стенокардии. Больные начинают обходиться без нитроглицерина.

## Блокаторы бета-адренорецепторов

Стимуляция сердечной симпатической иннервации сердца и возрастание уровня циркулирующих в крови катехоламинов ведут к учащению темпа сокращения сердца и усилению сократительности миокарда. Эти сдвиги требуют усиления энергообеспечения сердца, что может, особенно у больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом, создать условия для возникновения приступа стенокардии.

Снижение адренергических влияний на сердце с помощью лекарственных препаратов, способных блокировать бета-адренорецепторы, является важным направлением медикаментозного лечения ангинозного синдрома при ИБС.

Различают два типа бета-адренорецепторов: сердечные бета-рецепторы, обозначаемые В1, и гладкомышечные бета-рецепторы (заложенные в кровеносных сосудах и бронхиальном дереве), обозначаемые как В2.

Стимуляция сердечных бета-рецепторов изопротереном, адреналином и норадреналином ведет к положительному ипотронному и хронотропному эффектам (усиление сократительной функции миокарда и увеличение числа сердечных сокращений). Стимуляция этими агентами бета-рецепторов гладкой мускулатуры вызывает вазодилатацию и бронходилатацию.

Бета-адреноблокаторы, устраняя симпатические влияния на миокард, приводят к уменьшению частоты и силы сердечных сокращений, снижают сердечный выброс, коронарный кровоток и поглощение кислорода миокардом. Периферическое сопротивление при этом, как правило, возрастает.

Терапевтическая эффективность бета-адреноблокаторов при стенокардии обусловлена их способностью уменьшать работу сердца и понижать потребление миокардом кислорода, в результате чего, несмотря на повышение тонуса венечных сосудов, достигается соответствие между потребностью в кислороде и его доставкой тканям миокарда.

Блокада бета-адренорецепторов уменьшает симпатически опосредованное учащение сердечного ритма и усиление сократимости миокарда, сопровождающее физическую нагрузку.

Благодаря снижению сократимости миокарда бета-адренорецепторы ослабляют вызванное нагрузкой возрастание сердечного выброса и снижают степень повышения артериального давления во время нагрузки. Уменьшение числа сердечных сокращений, сократимости миокарда и артериального давления - все это ведет к уменьшению потребления кислорода миокардом.

Уменьшение потребности в кислороде для любого уровня физической активности обусловливает возрастание мощности нагрузок, которые больной может выполнять до достижения критического уровня потребления кислорода, когда вследствие ишемии миокарда возникает приступ стенокардии.

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/arrow01.gif |

|  |
| --- |
| [ Полезные статьи](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&param=243)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Размещение](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=180)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Активный отдых](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=183)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Пассивный отдых](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=184)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Корпоративный отдых в Подмосковье](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=303)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Лечение](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=181)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Прейскурант на платные услуги, не входящие в стоимость путевки](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=300)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| [ Цены на путевки](http://www.panburan.ru/php/content.php?group=1&id=294)  |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

 |

|  |
| --- |
| Лечение стенокардии |

|  |
| --- |
| http://www.panburan.ru/images/trans.gif |

|  |
| --- |
| **Лечение длительного приступа стенокардии в условиях стационара** **Основные направления:** * Снижение повышенного артериального давления
* Уменьшение частоты сердечных сокращений
* Ингаляции кислорода с целью обогащения им крови и уменьшения гипоксии
* Устранение боли
* Устранение страха, тревоги (часто зависит от того, насколько быстро и стабильно был ликвидирован болевой синдром)

Возможно, в некоторых случаях для устранения болевого синдрома будет достаточно покоя, ингаляции кислорода и приема нитроглицерина и/или аспирина (см. выше). В случае неэффективности указанных препаратов может понадобиться введение наркотических анальгетиков, прямого антикоагулянта гепарина (можно использовать и его низкомолекулярные формы) или ингибитора тромбоцитарного гликопептида. Одной из наиболее распространенных схем проведение тромбмолитической терапии у пациента с нестабильной стенокардией является одновременное назначение аспирина в суточной дозе менее 324 мг, внутривенно гепарина с контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на уровне 60 - 75 секунд. Как правило, антикоагулянтная терапия продолжается еще 3-5 дней после стабилизации состояния пациента или до момента проведения операции по восстановлению кровообращения в коронарных артериях (реваскуляризация). Нередко своевременная помощь пациенту с затянувшимся приступом стенокардии позволяет предотвращение возникновения инфаркта миокарда и внезапной смерти. Плановое лечение ИБС направлено на устранение или максимальное уменьшение частоты возникновения приступов стенокардии, нарушений сердечного ритма и проводимости, замедляя тем самым темпы прогрессирования заболевания. **В плановом лечении ИБС вообще, и стенокардии – в частности следует выделить несколько направлений:** 1. Устранение или, по крайней мере, минимизация факторов риска
2. Лекарственная терапия
3. Методы внутрисосудистой (эндоваскулярной) хирургии и собственно кардиохирургия

**Устранение или борьба с факторами риска ИБС** В соответствии мнением специалистов, к мероприятиям по устранению или борьбе с факторами риска ИБС, полезность и эффективность которых доказана и не вызывает сомнений у экспертов (так называемый I, самый высокий, класс доказательности в медицине) в настоящее время относят:1. Лечение артериальной гипертензии
2. Полный отказ от курения
3. Адекватный контроль уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом
4. Достаточную физическую активность
5. Проведение лекарственного снижения содержания липидов крови (гиполипидемическая терапия) при уровне холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 3,34 ммоль/л, или 130 мг/дл и более
6. Снижение избыточной массы тела (при наличии артериальной гипертензии, нарушении холестеринового обмена или сахарного диабета)

К мероприятиям, полезность/эффективность которых убедительно не доказана или мнения экспертов по данному вопросу неоднозначны (II класс доказательности) относят: 1. Гиполипидемическую терапию при уровне холестерина ЛНП 2,58-3,33 ммоль/л, или 100 - 129 мг/дл
2. Прием женщинами гормональных препаратов в постменопаузе (заместительная гормональная терапия) при отсутствии противопоказаний
3. Снижение избыточной массы тела при отсутствии артериальной гиперензии, нарушении холестеринового обмена или сахарного диабета
4. Назначение фолиевой кислоты, витаминов С и Е
5. Диагностика и лечение депрессии
6. Устранение стрессовых ситуаций

Среди неэффективных, с точки зрения доказательной медицины (III класс доказательности), средств и методов профилактики ИБС специалистами называются весьма популярные в нашем регионе препараты чеснока и акупунктура. [**Лечение артериальной гипертонии**](http://medafarm.ru/php/content.php?group=3&id=942) Учитывая выявленную линейную зависимость между повышением уровнями систолического и/или диастолического артериального давления и риском развития ИБС, а также ее осложнений, адекватная антигипертензивная терапия с поддержанием артериального давления на оптимальном для пациента уровне рассматривается как важный инструмент профилактики приступов стенокардии и прогрессирования ИБС. **Прекращение курения** Поскольку курение способствует увеличению в крови уровней фибриногена и карбоксигемоглобина, снижению - холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), повышает слипание (адгезию) тромбоцитов и облегчает спазм коронарных артерий, понятно, что отказ от этой пагубной привычки уменьшит вероятность развития приступов стенокардии и замедлит прогрессирование ИБС. Как следствие, уже в первые месяцы после прекращения курения вероятность возникновения инфаркта миокарда снизится. **Гиполипидемическая терапия** относится к весьма популярному и эффективному направлению в борьбе с ИБС во всех ее проявлениях и действенным инструментом в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, особенно среди лиц старших возрастных групп. Критерии назначения гиполипидемических препаратов (преимущественно статинов) приведены выше. Во время их приема необходим контроль функциональных показателей печени, скелетной мышечной системы (слабость и боль в мышцах), а также органов пищеварительного тракта (тошнота, тяжесть после еды, понос и т.д.). **Лечение сахарного диабета** Учитывая, что сахарный диабет как 1, так и 2 типа увеличивает риск коронарной смерти как у мужчин, так и у женщин в несколько раз, качественный контроль уровня глюкозы крови является обязательным условием ведения пациента с ИБС, стенокардией напряжения. Это может быть достигнуто не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях (дома), в случае наличия у пациента прибора для индивидуального измерения глюкозы крови (глюкометра). Следует помнить, что важное значение в оценке качества контроля глюкозы крови отводится измерению данного показателя как натощак, так и через 2 часа после еды. Об отсутствии адекватного контроля за глюкозой крови свидетельствуют уровни, соответственно, **≥7.0 ммоль/л (126 мг/дл)** или **≥11.0 ммоль/л ( ≥ 198 мг/дл**). [**Физическая активность**](http://medafarm.ru/php/content.php?group=3&id=1058) Она показана любому пациенту с ИБС, другое дело что ее объем должен быть разным для имеющего стенокардию напряжения 1-2 и 4 функционального класса. Если в первом случае интенсивность физических упражнений может быть достаточно высокой, но такой, которая бы не приводила к приступам стенокардии, то во втором – показаны тренировки малой интенсивности. В процессе хорошей переносимости предложенного уровня физической активности после контроля электрокардиограммы и осмотра врача и при его согласии, возможно ступенчатое повышение уровня физической активности с тщательным самоконтролем самочувствия. Еще одним обязательным условием проведения физических тренировок является их регулярность (например, по 30 минут не менее 3 раз в неделю). Физические тренировки улучшают психологический статус пациента, повышают его устойчивость к физическим нагрузкам, благоприятно влияют на липидный спектр крови. Устранение/минимизация факторов риска ИБС является не только действенным инструментом улучшения прогноза пациентов с данной патологией, но и некоторому повышению их устойчивости (толерантности) к физическим нагрузкам. Особенно это может быть достигнуто качественным контролем за уровнями артериального давления, глюкозы крови, массой тела, регулярным проведением ступенчатой дозированной физической нагрузки. Однако, большинство пациентов с ИБС, стенокардией напряжения ІІІ-IV, а нередко и ІІ функционального класса, все же не могут в повседневной жизни обойтись без приема лекарственных препаратов, обладающих способностью устранять и/или предотвращать развитие приступа боли за грудиной. К препаратам с данным эффектом относят нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Индивидуальный их подбор можно проводить как в условиях стационара, так и амбулаторно. В качестве критериев эффективности могут использоваться более субъективны клинические параметры (уменьшение частоты, выраженности и продолжительности приступов стенокардии, а также количество принимаемых для их устранения таблеток нитроглицерина) и объективные нагрузочные тесты (повышение устойчивости пациента к дозированной физической нагрузке). **Нитраты** Наиболее часто пациенты принимают нитроглицерин (как коротко действующий препарат для устранения приступов стенокардии), изосорбида динитрат или его метаболит изосорбида-5-мононитрат (препараты длительного действия для профилактики приступов). ***Механизм действия:*** препараты усиливают образование оксида азота (NO), биологически активного вещества, образующегося и действующего на уровне клеток стенки сосудистой стенки. Оксид азота вызывает расслабление (релаксацию) глакомышечных клеток сосудов, приводя к их расширению, в том числе и крупных, располагающихся в наружной сердечной оболочке (эпикарде) коронарных артерий. Следствием системного (по всему организму) расширения сосудов является уменьшение притока крови к сердцу, а значит снижение нагрузки на сердечную мышцу (или преднагрузки). Расширение коронарных артерий улучшает процесс циркуляции крови в них. Тем самым создаются благоприятные условия для устранения стенокардии. ***Формы выпуска:*** таблетки для приема под язык и внутрь, капсулы, аэрозоли, формы для аппликации на слизистую оболочку щек или десен, диски, пластыри. Созданы лекарственные формы нитратов с продолжительным временем действия (так называемые ретардные препараты). Эффективность ранее весьма популярных препаратов депо-нитроглицерина (сустак-форте и т.п.) в настоящее время признана сомнительной, а устранение болевого синдрома в основном объясняют психотерапевтическим действием (эффект «плацебо»). ***Показания к назначению:*** устранение и профилактика развития приступов стенокардии. ***Режимы приема:*** с целью предупреждения эффекта привыкания в настоящее время наиболее часто нитраты назначают прерывисто с сохранением в сутках 8 - 12-часового промежутка, свободного от их действия. Если у пациента приступы стенокардии обычно развиваются в ранние утренние часы им больше подходит прием ретардных препаратов перед сном. Если стенокардия возникает при первом выходе на улицу, возможен прием как коротко действующих (при низкой физической активности, преимущественно, в утренние часы), так и ретардных нитратов (при умеренной физической активности в течение суток) сразу после утреннего просыпания. При наличии стенокардии напряжения III и особенно IV функционального класса предпочтение должно отдаваться приему нитратов короткого действия в режиме «по требованию» (при появлении боли – под язык) или непосредственно перед предполагаемой физической нагрузкой. Иногда нитраты могут использоваться для повышения устойчивости к физическим нагрузкам (например, перед ступенчатым, согласованным с врачом, повышением физической активности, пациент может предварительно принять пролонгированную форму нитратов, которые, в случае необходимости защитят сердце от ишемии) Но ни в коем случае не следует продолжать физическую активность при появлении стенокардии, в надежде того что она пройдет без последствий для Вашего организма! Несмотря на доказанный антистенокардический эффект, нитраты не обнаружили положительного влияния на прогноз (вероятность возникновения инфаркта миокарда, внезапной смерти) и продолжительность жизни пациентов с ИБС. Поэтому пациенты не должны увлекаться приемом нитратов. В настоящее время более корректным является их совместное применение с другими группами препаратов, чаще всего с бета-адреноблокаторами, поскольку последние могут, кроме всего прочего, устранять обусловленную нитратами тахикардию. ***Предупреждения:*** у многих пациентов на фоне более или менее продолжительного регулярного приема нитратов (как коротко действующих, но не нитроглицерина, так и ретардных) развивается привыкание к ним, сопровождающее снижением/отсутствием лечебного эффекта. http://www.medafarm.ru/img/sun_prakt_soveti.gif**Правила хранения нитроглицерина:**1. ***Препарат должен быть доступен пациенту в любое время, однако упаковка с нитроглицерином не должна находится близко к человеческому телу (его тепло, равно как и просто высокая температура окружающей среды) губительны для нитроглицерина***
2. ***Крышка упаковки с нитроглицерином должна быть плотно закрыта (уменьшить вероятность контакта с воздухом)***
3. ***Нитроглицерин имеет достаточно короткий срок хранения, поэтому предпочтительно каждые три месяца обновлять препарат***
4. ***После приёма нитроглицерина (а также нитратов, антагонистов кальция) нельзя принимать принимайте горячий душ (тем более ванну), а также резко изменять положение тела (вставать) - снижение артериального давления может стать причиной головокружения и даже обморока***

**Побочные эффекты:** как на прием нитроглицерина, так и других нитратов, нередко развивается головная боль. Она может несколько ослабевает после нескольких дней регулярного приема нитратов. К сожалению, достаточно часто головная боль имеет такую интенсивность, которая плохо переносится пациентом. Он либо прекращает прием препарата, либо снижает дозу до уровня, при котором лечебная эффективность нитратов представляется сомнительной. Поэтому, для изучения переносимости нитратов, специалисты нередко предлагают пациентам их пробный прием вне приступа. При плохой переносимости, врач вместе с пациентом проводят поиск альтернативных препаратов. **Противопоказания:** закрытоугольная глаукома, непереносимость нитроглицерина. бета-адреноблокаторыГлавная группа лекарственных препаратов, используемых в лечении ИБС вообще и стенокардии в частности. В клинической практике применяется уже несколько поколений бета-адреноблокаторов, отличаются друг от друга кардиоселективностью (наличие или отсутствие способности блокировать преимущественно бета1-адренорецепторы сердца), а также некоторыми другими фармакологическими свойствами. **Первое поколение (некардиоселективные):** пропранолол, надолол, соталол, тимолол, ацебутолол, окспренолол, пенбутолол, пиндолол. **Второе поколение (кардиоселективные):** атенолол, бетаксолол, метопролол, бисопролол. **Третье поколение (в дополнительным сосудорасширяющим действием):** лабеталол, карведилол, небивалол, целипролол. Если первые два препарата третьего поколения являются некардиоселективными и вызывают расширение сосудов за счет блокады альфа-адренорецепторов, то целипролол и, особенно, небивалол обладают кардиоселективностью. Расширение сосудов небивалол вызывает за счет индукции оксида азота (см. нитраты). **Механизм действия:** снижение частоты сердечных сокращений и систолического давления после приема бета-адреноблокаторов обеспечивает уменьшение энергетических затрат сердца, особенно при выполнении физической нагрузки, сокращая потребность сердечной мышцы в кислороде. Кроме того, за счет удлинения времени расслабления (диастолы) сердечной мышцы увеличивается время поступления крови в коронарные артерии, что положительно влияет на обеспечение кровью миокарда. **Формы выпуска:** таблетки, но есть и растворы для внутривенного введения **Показания к назначению:** ИБС, в том числе различные формы стенокардии, кроме вариантной, инфаркт миокарда (некоторые препараты, начиная с первых суток), постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма (наджелудочковые и желудочковые аритмии), артериальная гипертензия, гиперфункции щитовидной и паращитовидных желез, тревога, алкогольный делирий, дрожь в руках неустановленной причины, мигрень, глаукома, профилактика кровотечения из расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени, усиление родовой деятельности. Часть бета-адреноблокаторов (бисопролол, карведилол и метопролол), позитивно влияют на прогноз (вероятность возникновения инфаркта миокарда, внезапной смерти) и продолжительность жизни пациентов с ИБС, что было доказано большими многоцентровыми исследованиями. **Режимы приема:** определяются конкретным препаратом **Предупреждения:** следует быть осторожным при совместном применении с верапамилом, дилтиаземом – усугубление сердечной недостаточности, развитие нарушений проводимости возбуждения по сердечной мышце (болкады!), сахароснижающими препаратами – повышение риска падения уровня глюкозы в крови. **Побочные эффекты:** * Общие для всех препаратов: аллергические реакции, синдром отмены, замедление частоты сердечных сокращений (брадикардия), нарушения проводимости (блокады) в сердечной мышце, снижение артериального давления, усиление сердечной недостаточности
* Больше у некардиоселективных: ухудшение периферического кровообращения, спазм бронхов, увеличение содержания холестерина липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, снижение потенции, падение уровня глюкозы в крови которые легко могут быть пропущены из-за ингибирующего влияния на такие проявления этого состояния, как учащенное сердцебиение, дрожь конечностей, усиленное потоотделение, снижение чувствительности клеток к инсулину, повышение сократительной активности матки (угроза прерывания беременности).

**Противопоказания:** наличие заболеваний и состояний, течение которых может усугубляться бета-адреноблокаторами (см. побочные эффекты). **Антагонисты кальция** В эту группу входят селективные, действующие преимущественно на сосуды (амлодипин, исрадипин, нифедипин, нимодипин, нитрендипин, лацидипин, риодипин) или сердце (верапамил, дилтиазем) и неселективные (фендилин) антагонисты кальция. **Механизм действия:** препараты, в зависимости от того, к какой подгруппе относятся, снижают периферическое сосудистое сопротивление и/или сократительную способность сердца, уменьшая потребность сердечной мышцы в кислороде. Описана способность антагонистов кальция, расширять коронарные артерии. Тем самым препараты снижают артериальное давление, улучшают периферическое кровообращение и положительно влияют на обеспечение кровью миокарда. **Формы выпуска:** таблетки, некоторые препараты, например, нимодипин, для внутривенного введения **Показания к назначению:** ИБС, в том числе при вазоспастической стенокардии у больных с малоизмененными коронарными артериями (препараты выбора), нарушение сердечного ритма (наджелудочковые аритмии), артериальная гипертензия, особенно у пожилых, ухудшение периферического кровообращения. **Режимы приема:** определяется конкретным лекарственным препаратом **Предупреждения:** При прием под язык нифедипина возможно падение артериального давления, особенно при переходе из горизонтального положения в вертикальное. **Побочные эффекты:** запоры (верапамил), отеки нижних конечностей (преимущественно дилтиазем), покраснение лица, головная боль (нифедипин и др. препараты этой подгруппы). **Противопоказания:** снижение артериального давления; синдром слабого синусного угла, нарушение атриовентрикулярной проводимости (для верапамила и дилтиазема). Все перечисленные группы препаратов требуют индивидуализации доз и режима приема. Нередко возникает необходимость совместного приема двух, а иногда и трех препаратов. Увы, не всегда комбинированный прием обеспечивает усиление антиангинального эффекта. Все перечисленные препараты прямо или косвенно улучшают кровоток по венечным сосудам сердца и снижают потребность сердечной мышцы в кислороде, обеспечивая тем самым нормализацию обмена веществ в ней. **Препараты, влияющие на обмен веществ в сердечной мышце** В разное время в качестве препаратов, непосредственно «улучшающих» обмен веществ в клетках сердечной мышцы использовали АТФ, кокарбоксилазу, рибоксин, витамины группы В и некоторые препараты калия, ряд других препаратов. К сожалению, их положительное влияние на сердечную мышцу в больше степени оказалось желаемым, нежели действительным. В настоящее время в клиническую практику внедрен новый препарат, триметазидин, который в эксперименте продемонстрировал улучшение обмена веществ в сердечной мышце, испытывающей недостаток поступления кислорода. У пациентов с ИБС, стенокардией напряжения триметазидин повысил переносимость к физической нагрузке. Благодаря хорошей переносимости, отсутствию противопоказаний и влияние на уровень артериального давления популярность триметазидина среди специалистов и медиков растет. Поскольку препарат облегчает клеточное усвоение глюкозы, он особенно показан лицам, у которых ИБС сочетается с сахарным диабетом. **Аспирин и другие препараты, влияющие на свертываемость крови через воздействие на тромбоциты** До настоящего времени среди препаратов, влияющих на свертываемость крови и использующихся в плановом лечении пациентов с различными формами ИБС, ведущая роль отводится ацетилсалициловой кислоте, известной для большинства пациентов под названием аспирин. У пациентов, постоянно принимающих аспирин в дозе от 75 до 325 мг в сутки, достоверно ниже развиваются такие грозные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний как инфаркт и, особенно, инсульт.Важнo заметить, что использование аспирина пациентом не требует контроля показателей свертывания крови, в частности, способности тромбоцитов к слипанию, или адгезии. В то же время у пациентов, принимающих аспирин – повышается риск развития повреждений (эрозий и даже язв) желудка и/или двенадцатиперстной кишки, даже у тех, которые до этого не имели медицинских проблем, связанных с этими органами. С целью защиты слизистой пищеварительного тракта от повреждений, связанных с приемом аспирина, обычно рекомендуют параллельный прием одного из блокаторов протового насоса (омепразол, ланзопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол). В большинстве случаев однократный (за 30 минут до завтрака) прием одной капсулы (таблетки) одного из названных препаратов будет достаточно для существенного снижения риска развития указанных осложнений. Более новые препараты (**тиклопидин** и **клопидогрель**) оказывают более мощное подавляющее влияние на процесс слипания тромбоцитов, однако их явные преимущества перед аспирином пока не доказаны. Поэтому они назначаются в основном при плохой переносимости аспирина (например, аспириновая астма). Тиклопидин обычно применяют по 250 мг 2 раза в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 500 мг. Клопидогрель - 75 мг 1 раз в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 300-600 мг. Следует помнить, что тиклопидин, имея те же противопоказания, что и аспирин, при длительном применении может обусловить угнетение образования в костном мозге лейкоцитов и тромбоцитов, что приведет к уменьшению их содержания в периферической крови, соответственно, лейкопении и тромбоцитопении. Поэтому, пациенты, принимающие тиклопидин, нуждаются в периодическом исследовании клинического анализа крови (лейкоциты, тромбоциты). **Дипиридамол** в наименьшей степени влияет тромбоциты, поэтому в качестве антитромбоцитарного средства, а поскольку он может ухудшать обеспечение кровью участка сердечной мышцы, которая итак страдает от недостатка кислорода («синдром обкрадывания») его назначать при стенокардии напряжения, да идругих формах ИБС не рекомендуется. Эффективность, а, следовательно, и целесообразность использования у пациентов, страдающих различными формами ИБС, так называемых антиоксидантов (витаминов С и Е, коэнзима Q10 и др.), а также гормонозаместительной терапии у женщин в после прекращения менструаций (в постменопаузе) требует дальнейшего изучения и научно-практического обоснования с позиций доказательной медицины.  |

 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Нитраты в лечении стабильной стенокардии и безболевой ишемии миокарда |
|  |
| **22 марта 2006г.**В.И. Щукин, М.Ф. Баллюзек, доктор медицинских наук.[Нитраты в лечении стабильной стенокардии и безболевой ишемии миокарда](http://yarff.ru/upload/fotos/articl_trinitr.jpg)Несмотря на все более широкое внедрение в кли­ническую практику хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), основой кура­ции остается медикаментозная терапия. Длительное время внимание врачей было сконцентрировано на вопросах диагностики и лечения приступов стено­кардии, в частности на их купировании и профилак­тике. Однако ИБС манифестирует приступами сте­нокардии только в части случаев и нередко может проявляться другими клиническим формами, в част­ности безболевой ишемией миокарда (БИМ) или со­четанием болевых (приступы стенокардии) и без­болевых эпизодов. У больных с подтвержденным диагнозом ИБС около 3f4 всех регистрируемых в те­чение суток эпизодов ишемии миокарда могут но­сить безболевой характер, а у 4-5% больных с ИБС заболевание вообще протекает бессимптомно. Вот почему при лечении ИБС особое внимание следует уделять терапии всех возможных проявлений ИБС и назначать не только антиангинальные, но и антиише­мические, гиполипидемические, антиагрегантные и антиаритмические лекарственные средства.Традиционно считается, что ведущую роль в совре­менной терапии ИБС имеют нитраты, на краткой ха­рактеристике которых авторы статьи останавливают свое внимание.В соответствии с рекомендациями ВНОК по диагно­стике и лечению стабильной стенокардии (2004) нитра­ты разделяются на несколько подгрупп (таблица).Органические нитраты дилатируют в основном участки динамического стенозирования коронарных артерий и нормальные коронарные сегменты. В дан­ной ситуации их эффект можно назвать подобным эф­фекту эндотелиального фактора релаксации (EDRF). Наряду с этим органические нитраты обладают анти­тромбоцитарной активностью (опосредовано черезц ГМФ и простациклин), что способствует улучшению коронарного кровообращения.В антиангинальном и антиишемическом эффекте органических нитратов наиболее важное значение при­надлежит их периферическому вазодилатирующему эффекту, особенно на венозный отдел кровообращения, что ведет к снижению преднагрузки на миокард. Они влияют (в меньшей мере) и на артериальное русло, что сопровождается снижением после нагрузки на миокард. Это обеспечивает как увеличение снабжения, так и снижение потребности миокарда в кислороде.***Показания к применению нитратов****:* купирова­ние (отдельные лекарственные формы) и профилак­тика приступов стенокардии; купирование и профи­лактика возникновения эпизодов безболевой ишемиимиокарда; лечение больных с острым инфарктом ми­окарда (без выраженной гипотонии); терапия острой и хронической сердечной недостаточности (без выра­женной гипотонии).***Противопоказания к применению нитратов****:* плохая индивидуальная переносимость НГ (голов­ная боль, тахикардия), резко выраженная гипотония, коллапс, постуральная гипотония; аллергическая ре­акция на нитраты; ишемические инсульты в остройфазе, повышенное внутричерепное давление, цере­бральная ишемия (для в/в введения); тампонада серд­ца (для в/в введения); тяжелая анемия; токсический отек легких; выраженный аортальный стеноз.**Таблица. *Краткая рубрикация нитровазодилататоров [1]***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Действующее****вещество** | **Длительность действия** | **Препарат** | **Обычная дозировка при****стенокардии** |
| Нитроглицерин(глицирилтринитрат) | Короткодействующие | «Нитроминт», «Нитрокор», «Нитроспрей» | 0,3-1,5 мг под языкпри приступах стенокардии |
| Длительнодействующие | «Нитронг форте» | 5,6-13 мг 2-4 раза в суткипри стенокардии |
| Изосорбидадинитрат | Короткодействующие | «Изокет-спрей» | 1,25-3,75 мг под язык |
| Умереннойпродолжительности | «Изолонп», «Кардикет 20», «Изо-мак 20», | 20-80 мг/сутки |
| «Нитросорбид» |
| Длительнодействующие | «Кардикет 40», «Кардикет 60», «Кардикет 120»,«Изо-мак ретард» | 40-120 мг/сутки |
| Изосорбидамононитрат | Умереннойпродолжительности | «Мононит», «Моносан», «Моночинкве» | 40-120 мг /сутки |
| Длительнодействующие | «Оликард ретард», «Моночинуве ретард»,«Пектрол», «Эфокс лонг» | 40-240 мг/сутки |

 *Побочные эффекты:* головная боль или ощущение «распирания» головы, шум В голове, покраснение лица, головокружение, сердцебиения, тахикардия (рефлектор­ная), жжение слизистой полости рта (при сублингваль­ном приеме), тошнота, рвота; метгемоглобинемия (причастом и длительном приеме).*Факторы риска развития побочных эффектов:*одновременный прием лекарственных средств с резко выраженными гипотензивными свойствами; прием впер­вые нескольких таблеток одновременно; назначение ни­тратов больным с гипертрофической кардиомиопатией; применение нитратов на фоне приема алкоголя, диуре­тиков, высокая температура окружающей среды.Важной особенностью нитратов является возмож­ность развития толерантности, синдрома раннего отрица­тельного последействия и синдрома отмены (рикошета).Толерантность (или привыкание) проявляется умень­шением продолжительности и выраженности эффектанитратов при регулярном их применении, либо потреб­ностью в увеличении все большей и большей дозы для достижения того же эффекта. Тахифилаксия – частный случай быстрого ее развития (даже после приема пер­вой дозы). Увеличение дозы препарата, как правило, дает временный эффект вследствие развития выраженной то­лерантности к увеличенной дозе препарата. Для пред­упреждения возникновения толерантности используют несколько подходов: 1) кратковременная отмена нитрата(или замена на другой вазодилататор) приводит к восста­новлению исходной чувствительности к препарату че­рез 3-5 дней; 2) прерывистый прием нитратов в течение суток «<эксцентричная» схема) с таким расчетом, чтобы свободный период от поступления их в кровь составлял10-12 часов, при этом, однако, есть вероятность появле­ния«синдрома отрицательного последействия» во вре­мя перерыва в приеме лекарства; 3) чередование приема нитрата и антагониста кальция (изосорбида  динитратаи нифедипина);    4) применение вместе с нитратами «кор­ректоров» - доноров SН-групп (метионин, N-ацетилци­стеин, флюимуцил), ингибиторов ангиотензинпревраща­ющего фермента (каптоприл, периндоприл), диуретиков, антиоксидантов (витамины С, Е).Синдром раннего отрицательного последействия проявляется в обострении симптомов СН и БИМ по­сле приема разовой дозы нитрата, а синдром отмены(рикошета) - повышением АД выше исходных уров­ней, появлением или учащением приступов стенокар­дии вплоть до развития инфаркта миокарда.Важнейшими в группе являются три препарата: нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида-5­мононитрат.Особенности отдельных современных форм нитро­глицерина можно рассмотреть на частном примере. Одним из широко применяемых представителей ни­тратов считается **ТРИНИТРОЛОНГ** - оригинальный отече­ственный препарат, который выпускается в виде пласти­нок с нитроглицерином в дозе 1,2и 4 мг. Сополимерные, тонкие (I мм), биорастворимые пластинки обладают хо­рошими адгезивными свойствами, мгновенно приклеи­ваются к слизистой полости рта. Благодаря присутствию в гидрофильной матрице твердого жира (масло какао), обладающего гидрофобными свойствами, в набухшей от слюны пластинке создаются условия для контролируе­мого высвобождения нитроглицерина. Пластинка три­нитролонга способна купировать приступ стенокардии через 1-1,5 мин., Т.е. так же быстро, как таблетка нитро­глицерина сублингвально. В зависимости от индивиду­альных особенностей растворения сополимерной пла­стинки на слизистой верхней десны и при меняемой дозы продолжительность анти ангинального и антишемиче­ского эффектов составляет в среднем 3-5 часов. Важно, что прерывистый прием препарата в течение суток по­зволяет избежать возникновения толерантности к ни­тратам. Применение **тринитролонга** позволяет достичь наиболее выраженного антиангинального и антиише­мического эффекта по сравнению с другими непаренте­ральными лекарственными формами нитроглицерина. Кроме того, эффект остается стабильным почти до само­го конца рассасывания пластинки. 3-месячный курс три­нитролонга оказывает более выраженный и стабильный антиангинальный и антиишемический эффект, чем ре­гулярный прием таблеток Сустака-форте или апплика­ция пластырей нитродерма [2]. При этом развития то­лерантности к нему не наблюдается. Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от требуе­мого времени рассасывания пластинки у конкретного больного: пластинку с 1 мг - при рассасывании в тече­ние 1-1,5 часов, с 2 мг - 2- 3 часов, 4 мг - до 6 часов.**Терапия стабильной стенокардии напряжения.** Для лечения стабильной стенокардии используют следующие подходы:- купирование обычного приступа: нитроглицерин или изосорбида динитрат в сублингвальных или аэрозольных формах (при плохой их переносимо­сти - молсидомин сублингвально);- купирование затянувшегося приступа: в/в инфузии препаратов нитроглицерина или изосорбида динитра­та, при необходимости наркотические анальгетики; предупреждение приступов: сочетание длительной терапии пролонгированным препаратом с приемом дополнительно короткодействующего средства пе­ред предполагаемой нагрузкой.      Разумеется, кроме нитратов в лечении стабильной сте­нокардии успешно используют и другие группы, а выборпрепарата и его дозы основывается на отнесении случаяпо выраженности проявлений к определенному функцио­нальному классу (ФК) стенокардии напряжения.Для больных стенокардией ФК-I оптимальна такти­ка назначения препаратов по требованию. Показаны различные формы нитроглицерина с учетом фармакоди­намических особенностей препарата. Желательно избегать назначения регулярной монотерапии и комбинированной терапии Для больных стенокардией или ФК-II или Ш с редки­ми приступами назначают нитраты или АК средней про­должительности действия, стараясь сохранить 10-часо­вой ночной интервал свободным от приема препаратов. Для больных стенокардией ФК-Ш с частыми присту­пами стенокардии и эпизодами безболевой ишемии мио­карда прибегают к постоянному назначению лекарствен­ных форм умеренной и большой продолжительности действия. Эффективны комбинации: изосорбида динитра­т+пропранолол, изосорбида динитрат + верапамил, нифе­дипин + пропранолол. К указанным комбинациям при не­достаточной эффективности присоединяют ИАПФ. При ФК-IV используют комбинации из 2-3 препара­тов различных групп предпочтительно в лекарствен­ных формах продолжительного действия при регу­лярном в течение суток приеме препаратов короткого действия. В связи с необходимостью увеличивать дозыпрепаратов до максимальных приходится назначать препараты-корректоры, менять терапию с частичной отменой нитратов или дигидропиридиновых произво­дных под прикрытием приема других антиангинальныхсредств, проводить чередующиеся курсы лечения ни­тратами и дигидропиридиновыми производными.Терапия безболевой ишемии миокарда. К сожа­лению обращаемость пациентов к кардиологу только при наличии кардиалгий, а также отсутствие у врачей нацеленности на выявление субъективно неманифе­стирующих форм ишемии миокарда не позволяют про­вести тщательный анализ истинной встречаемости безболевой ишемии миокарда и разработать научно­обоснованные подходы к лечению таких пациентов. В то же время по нашим данным следует отчетливо диф­ференцировать по крайней мере три клинических фор­мы «стабильной» ишемии миокарда [3, 4]:   1) субъективно манифестированная (стабильная сте­yокардия),2) субъективно неманифестированная (безболевая            ишемия миокарда),3) сочетанная форма (комбинация болевой и безболе­вой ишемии).  Мы предлагаем также выделять следующие кли­нические ассоциации БИМ: - больные после аортокоронарного шунтирования, ангиопластики,стентирования; - пациенты с сахарным диабетом (даже короткий анамнез); пациенты пожилого возраста; - больные с энцефалопатией любой этиологии (в т.ч. алкогольной);-пациенты после ИМ;-пациенты, принимающие препараты, влияющие на нервную передачу;-пациенты с некоторыми психологическими осо­бенностями личности (агностики);-пациенты с определенными особенностями строе­ния и функционирования Нс.Необходимость активного фармакологического со­провождения пациентов с БИМ определяется отсут­ствием формирования и/или восприятия сигнала о возникновении ишемии, который позволяет адекватно регулировать уровень физической активности в соот­ветствии с возможностями коронарного кровообраще­ния. В результате повышается вероятность того, что у полностью асимптомных больных ИБС манифести­рует инфарктом миокарда или внезапной коронарной смертью. Помимо этого бессимптомные эпизоды ише­мии на фоне стенокардии напряжения вносят значи­тельный вклад в увеличение суточного ишемического бремени на миокард, что является причиной локально­го и диффузного поражения мышцы сердца и, нарушая ее кинетику, обусловливает прогрессирование сердеч­ной недостаточности.В случае регулярных и частых эпизодов без боле­вой ишемии при средних и особенно малых физиче­ских нагрузках назначают антиангинальные сред­ства, выбранные с помощью нагрузочных тестов. Наиболее достоверное действие при безболевых эпизодах ишемии миокарда оказывают бета-адрено­блока торы. Достаточно эффективны нитраты и ан­тагонисты кальция, однако у некоторых больных возможно развитие «синдрома обкрадывания». В ле­чении эпизодов безболевой ишемии при нестабиль­ной стенокардии предпочтительны нитраты, анти­агреганты, антикоагулянты, тогда как АК и БАБ применяются с осторожностью.Необходимо отметить, что даже при наличии высо­коэффективных антиангинальных средств индивиду­альный подбор дозы и схемы назначения антиишеми­ческих препаратов оказывается сложным, так как для этого необходимы сложные объективные методы кон­троля: повторные нагрузочные тесты, повторные су­точные мониторирования ЭКГ. |
|  |

 |
|  |
| Разработка сайта: [Студия "Неон"](http://neonstudio.ru)  |

|  |  |
| --- | --- |
| ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика»Россия 150030 г. Ярославль, ул. 1-ая Путевая, д.5 E-mail: farmfab@yaroslavl.ru | Rambler's Top100Rambler's Top100 |

 |

# Роль нитратов в современной терапии ишемической болезни сердца

**Профессор С.Ю. Марцевич**

Русский медицинский журнал, 2002, №21, том 10, с.955-957

*ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, Москва.*

Нитраты используются в кардиологии с конца XIX века. Первоначально их использовали для купирования приступов стенокардии. С середины XX века, когда появились препараты пролонгированного действия, их стали назначать и для предупреждения приступов стенокардии. В настоящее время существует огромное количество препаратов из группы нитратов, относящихся к различным химическим веществам и лекарственным формам, что ставит врача перед трудным выбором оптимального лекарства для конкретного больного.

**Нитраты - препараты для лечения стенокардии**

Согласно современным рекомендациям по лечению ИБС [1] нитраты наряду с b-адреноблокаторами и антагонистами кальция относятся к основным группам антиангинальных препаратов. Следует помнить, однако, что нитраты, в отличие от b-адреноблокаторов и антагонистов кальция, не обладают никаким иным действием, кроме антиангинального, поэтому единственным показанием для назначения нитратов является наличие приступов стенокардии у больного; их не назначают (как b-адреноблокаторы) для улучшения прогноза ИБС, а также для лечения других сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, гипертонической болезни (как b-адреноблокаторы и антагонисты кальция). В настоящее время нитраты практически не используют для лечения застойной сердечной недостаточности, их место при этой патологии заняли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Нитраты эффективны при всех видах стенокардии - стабильной стенокардии напряжения, вариантой стенокардии, нестабильной стенокардии. На фоне терапии нитратами существенно возрастает переносимость больными физической нагрузки, при этом уменьшаются признаки ишемии миокарда. Это действие нитратов можно четко объективизировать с помощью проб с дозированными физическими нагрузками.

По выраженности антиангинапьного эффекта нитраты не уступают или даже превосходят b-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Так, в исследовании КИАП (Кооперативное изучение антиангинальных препаратов), проводившемся в середине 80-х годов в нескольких клиниках СССР, у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III-го функционального класса было продемонстрировано, что нитраты у 27% больных являются самыми эффективными антиангинальными препаратами, т.е. существенно превосходят по выраженности антиангинального эффекта антагонисты кальция и b-адреноблокаторы. Еще у 50% больных нитраты обладали равной эффективностью с антагонистами кальция и b-адреноблокаторами [2]. Это свидетельствует о том, что в ряде случаев нитраты являются препаратами выбора для лечения стенокардии.

Проблема лечения стенокардии представляется особенно актуальной в России, так как частота ИБС очень высока (об этом можно судить по крайне высокому и, к сожалению, продолжающему расти уровню смертности от этого заболевания), а такие методы лечения стенокардии, как операция аорто-коронарного шунтирования и коронарная ангиопластика, к сожалению, пока недоступны для большинства больных (по данным исследования АТР - Angina Treatment Pattern, проводившегося в различных регионах России в 2001 г., операции аорто-коронарного шунтирования выполняются 3,75% больных стабильной стенокардией напряжения, а процедуры ангиопластики - не более чем 1% больных). Вот почему потребность в назначении нитратов в нашей стране остается крайне высокой.

**Классификация нитратов**

Нитраты классифицируются по химической структуре, лекарственной форме, продолжительности действия. Из препаратов, относящихся к группе органических нитратов, в настоящее время используются три: нитроглицерин (точнее глицерила тринитрат), изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат. Последний препарат в качестве самостоятельного лекарственного средства стал использоваться сравнительно недавно, он является естественным метаболитом изосорбида динитрата, т.е. образуется из него при прохождении через печень.

Нитраты легко проникают через все слизистые оболочки, а также через кожу, поэтому они доступны в самых различных лекарственных формах. Эти лекарственные формы можно подразделить на следующие:

***Всасывающиеся через слизистую оболочку рта***

К ним относятся таблетки нитроглицерина для приема под язык, так называемые буккальные (т.е. предназначенные для аппликации на слизистую оболочку щеки или десны) лекарственные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динитрата.

***Для приема внутрь***

Это различные таблетки и капсулы изосорбида динитрата, изосорбид-5-мононитрата, нитроглицерина. Таблетки могут быть обычными (тогда они действуют относительно недолго) либо изготовленными по специальной технологии, обеспечивающей постепенное высвобождение препарата, что позволяет продлить его действие.

***Для накожного применения***

Мази нитроглицерина и специальные наклейки (пластыри) нитроглицерина для аппликации на кожу. Такие пластыри рассчитаны на действие в течение 24 часов.

***Для внутривенного введения***

Ампулы с раствором нитроглицерина и изосорбида динитрата.

Нитраты можно подразделить также **по продолжительности действия:**

***Препараты короткой продолжительности действия (до 1 ч)***

К ним относятся прежде всего таблетки нитроглицерина для приема под язык, различные аэрозоли нитроглицерина и изосорбида динйтрата.

***Препараты умеренно пролонгированного действия (от 1 до 6 ч)***

Сюда относятся обычные таблетки изосорбида динитрата, обычные таблетки изосорбид-5-мононитрата, а также таблетки нитроглицерина с замедленным высвобождением для приема внутрь. К этим препаратам относятся также и так называемые буккальные лекарственные формы нитратов - предназначенные для аппликации на слизистую оболочку десны или щеки.

***Препараты значительно пролонгированного действия***

Специальные таблетки или капсулы изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата (например, Оликард - капсулы, содержащие микросферы с дозированным высвобождением активного вещества); пластыри с нитроглицерином для накожного применения. Действие таких таблеток и капсул может продолжаться до 15 и более часов, а пластырей - до 24 ч.

**Проблемы при лечении нитратами**

Большинство противопоказаний к назначению нитратов являются относительными. Их следует осторожно назначать при артериальной гипотензии, гиповолемии, а также пациентам с пролапсом митрального клапана. Нитраты не следует применять у пациентов с обструктивной кардиомиопатией, их применение противопоказано при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг.

Побочные действия нитратов немногочисленны, однако иногда они могут создавать определенные проблемы. В первую очередь это головная боль. При первом приеме нитратов головная боль появляется у большинства больных, при регулярном приеме она часто значительно уменьшается по интенсивности, а иногда совсем проходит. У некоторых больных, однако, при регулярном приеме нитратов интенсивность головной боли не уменьшается (как правило, у таких больных в анамнезе выявляются травмы головы), в таких случаях от приема нитратов приходится отказываться.

Недавно получены данные, свидетельствующие, что частота головной боли в определенной степени зависит от того, в какой лекарственной форме назначается нитрат. Было показано, что обычные таблетки изосорбида динитрата существенно чаще вызывали головную боль, чем таблетки изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия (препарат Оликард).

Нитраты иногда дают избыточный вазодилатирующий эффект (как правило, он возникает в начале лечения). Это проявляется значительным снижением артериального давления, тошнотой, в редких случаях - коллаптоидным состоянием. Все эти явления, однако, не требуют специальной терапии, они быстро проходят при придании больному горизонтального положения. Эти побочные эффекты значительно чаще возникают при использовании лекарственных форм короткого действия и менее характерны для лекарственных форм пролонгированного действия.

При регулярном назначении нитратов их действие может ослабевать, это явление называется привыканием (толерантностью). Иногда (но далеко не всегда) привыкание к нитратам может представлять серьезную клиническую проблему. Это бывает тогда, когда эффект нитратов полностью исчезает (развитие полного привыкания). Чаще, однако, сталкиваются с тем, что эффект нитратов ослабевает, но остается клинически значимым (частичное привыкание).

Привыкание развивается не у всех больных и не всегда, его частота зависит от способа назначения препарата. Общая закономерность такова: риск развития привыкания выше тогда, когда препарат длительно находится в организме и когда его концентрации мало изменяются с течением времени. Поэтому чаще всего привыкание развивается при регулярном назначении лекарственных форм значительно пролонгированного действия, в первую очередь при назначении трансдермальных лекарственных форм.

Привыкание к нитратам - обратимое явление. Если препарат в течение определенного срока исчезает из организма, чувствительность к нитратам восстанавливается. На этой закономерности основан принцип прерывистого назначения нитратов. Он подразумевает назначение нитратов таким образом, чтобы в течение суток создавался так называемый "период, свободный от действия нитрата" (по-английски - "nitrate-free period"). Продолжительность этого периода, как считается, должна составлять в сутки 6-8 ч. Поэтому нитраты стремятся назначать таким образом, чтобы в ночное время (когда в действии нитратов у большинства больных стабильной стенокардией напряжения нет необходимости) препарата не было в крови или его концентрация была бы минимальной. Формы выпуска препарата Оликард полностью удовлетворяют этим требованиям.

Прерывистый способ назначения нитратов значительно уменьшает риск развития привыкания, однако не исключает его полностью. У него есть ряд недостатков: во-первых, он не позволяет обеспечить эффект препарата в течение 24 ч (некоторым больным это все УКВ необходимо), во-вторых, при его использовании иногда может возникнуть так называемый синдром рикошета, или синдром отрицательного последействия (по-английски - "rebound" - синдром). Он проявляется ухудшением состояния больного (иногда парадоксальным появлением приступов стенокардии в покое у больных, у которых ранее они отсутствовали) в ответ на быстрое исчезновение препарата из организма. Этот синдром является фактически частным случаем синдрома отмены. Он характерен в первую очередь для лекарственных форм нитратов короткого и умеренно пролонгированного действия и не возникает при использовании лекарственных форм для пришла внутрь значительно пролонгированного действия, поскольку концентрация препарата при их назначении спадает плавно. Так, этот синдром не возникал при использовании таблеток изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия - препарата Оликард, назначаемых 1 раз в день утром.

**Как назначать нитраты в клинической практике**

Единственным способом реализовать на практике высокую терапевтическую эффективность нитратов и одновременно максимально снизить риск их побочных и нежелательных эффектов (прежде всего развития привыкания к ним) эти препараты назначают дифференцирование - в зависимости от тяжести ИБС и особенностей возникновения ишемии миокарда у конкретного больного [3]. Во всех случаях, когда это возможно, нитраты назначают прерывисто, таким образом, чтобы в течение дня оставался промежуток, свободный от действия нитрата - это защищает больного от развития привыкания к препарату.

***При нетяжелой стенокардии (I-го или II-го функционального класса)***, когда приступы возникают предсказуемо, только при физической нагрузке, нитраты назначают прерывисто - в виде лекарственных форм короткого или умеренно пролонгированного действия перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ стенокардии. Для этого наиболее подходят формы с быстрым началом действия - аэрозоли НГ или ИД, лекарственные формы НГ для аппликации на десну, обычные таблетки ИД.

***При более тяжелом течении стенокардии***, когда приступы возникают чаще, при меньшей физической нагрузке, а также в покое, нитраты назначают в виде лекарственных форм пролонгированного действия, при этом, если это возможно, также стараются в течение суток создавать период, свободный от действия нитратов. При стенокардии III функционального класса нитраты назначают таким образом, чтобы обеспечить постоянный эффект в течение дня. Для этого назначают либо обычные таблетки ИД и ИМИ 3-4 раза в день, либо, что удобнее, таблетки ИД или ИМИ значительно пролонгированного действия 1 раз в день утром (например, препарат изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия Оликард, выпускакающийся фирмой Solvay Pharma в России).

При стенокардии IV функционального класса нитраты приходится назначать таким образом, чтобы обеспечить постоянный эффект в течение всех 24 ч, т.е. непрерывно. Для этого назначают лекарственные формы ИД или ИМИ значительно пролонгированного действия 2 или даже 3 раза в день. Следует помнить, что при таком способе назначения нитратов риск развития привыкания к ним особенно высок.

**Как практическому врачу контролировать действие нитрата**

Безусловно, практический врач, назначая лечение нитратами, должен стремиться оценить эффективность лечения. Желательно, чтобы во время лечения больной вел дневник, в котором отмечал количество приступов стенокардии и уровень физической активности. Об эффекте лечения можно говорить лишь в том случае, если количество приступов стенокардии на фоне лечения сократилось не менее чем в 2 раза при том же уровне физической активности.

Наиболее надежный способ объективизировать эффект антиангинальной терапии вообще и терапии нитратами, в частности, - проведение пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре на фоне действия препарата и сравнение ее с результатами такой же пробы, проведенной до назначения препарата. Однако этот способ мало реален в клинической практике.

Существует и косвенный способ оценки действия нитрата. Показано, что эффективные дозы нитратов вызывают снижение систолического артериального давления (САД) в покое на 15-20 мм рт. ст. Если САД снижается в меньшей степени - эффект, как правило, недостаточный, если в большей степени - возрастает риск побочных явлений. Практический врач может легко оценить, в какой степени снизилось САД на фоне терапии, измерив этот показатель до приема препарата, а затем на фоне его максимального действия (оно обычно наступает через 1-2 ч после приема препарата).

Таким образом, нитраты являются высокоэффективными антиангинальными препаратами, они безусловно должны использоваться, как основные препараты для предупреждения приступов стенокардии и улучшения переносимости больным физической нагрузки. Лечение этими препаратами, однако, не должно проводиться шаблонно. Лишь в том случае, когда терапия нитратами максимально индивидуализирована, она принесет желаемый результат.

**Литература**

1. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Amer. Coll. Cardiol. 1999; 33:2092-2198.
2. Metelitsa V.I., Kokurina E.V., Martsevich S.Y. Individual choice and long^erm administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. Sov. Med. Rev. A Cardiotogy. 1991:3:111-134.
3. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердцаВ. А. Егоров, Ю. Э. Семенова15.04.2005Нитраты, или, точнее, нитровазодилататоры (НВД), — группа препаратов, обладающих вазодилатирующими свойствами и довольно значительно различающихся между собой по химической структуре. Их объединяет следующий механизм действия: в результате сложных химических превращений все НВД превращаются в окись азота (NO), вещество, являющееся аналогом так называемого эндотелиального релаксирующего фактора. NO активирует гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозинмонофосфат, который и обладает способностью расширять гладкомышечные клетки сосудов.КлассификацияК нитровазодилататорам относятся органические нитраты, а также сиднонимины. Из органических нитратов в настоящее время в клинической практике используются три препарата: тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат (ИД) и изосорбид-5-мононитрат (ИМН), являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата. Из сиднониминов применяется молсидомин.Исторические сведенияНитраты издавна используются в кардиологии. Опыт клинического применения органических нитратов с целью купирования приступов стенокардии насчитывает около 140 лет. Первым препаратом этой группы был амилнитрит, который в 1869 г. английский врач L. Brunton применял для купирования приступов стенокардии. В 1879 г. его соотечественник W. Murrel с этой же целью стал назначать нитроглицерин (НГ) — препарат, которым до сих пор с успехом пользуются почти все пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Если целесообразность назначения нитроглицерина, принимаемого «под язык», никогда не подвергалась сомнениям, то эффективность нитратов, используемых перорально, в 1970-е гг. некоторыми авторами вообще отрицалась. Поводом для этого послужили работы Needleman и др., продемонстрировавшие в опытах на крысах, что после приема внутрь и всасывания в желудке органические нитраты почти полностью разрушаются при первом же прохождении через печень ферментом глутатион-S-редуктазой. Дальнейшие исследования и просто клинический опыт показали, однако, что сомнения в эффективности нитратов, принимаемых внутрь, были необоснованными. Многочисленные исследования, проведенные в конце 1970–80-х гг., убедительно продемонстрировали, что после приема внутрь изосорбида динитрата и нитроглицерина в крови создаются достаточные концентрации этих препаратов и одновременно регистрируется отчетливый фармакологический эффект.Показания к назначениюНитраты являются антиангинальными (или, точнее, антиишемическими препаратами), т. е. обладают способностью препятствовать появлению ишемии миокарда или уменьшать ее выраженность. За счет этого нитраты могут купировать (при использовании быстродействующих лекарственных форм) или предупреждать появление приступов стенокардии. Поэтому альтернативы нитратам, назначаемым для немедленного купирования приступов стенокардии, не существует. В таких случаях рекомендуется использовать сублингвальные лекарственные формы нитроглицерина или изосорбида динитрата или более современные лекарственные формы в виде спрея. Кроме того, сублингвальные лекарственные формы нитратов и спреи можно применять для профилактики приступов стенокардии, если они используются за несколько минут до запланированной, не очень продолжительной нагрузки.Что же касается использования нитратов для длительного предупреждения приступов стенокардии, то в современных международных рекомендациях им отводится второстепенная роль после β-адреноблокаторов. Нитраты рекомендуется использовать в комбинации с β-адреноблокаторами или урежающими ЧСС антагонистами кальция в том случае, если монотерапия одним из этих препаратов не приносит желаемого эффекта. Результаты проведенных исследований показали, что такая комбинация препаратов оказывает больший антиангинальный и антиишемический эффект, чем терапия каждым из них в отдельности. В настоящее время предпочтение отдается лекарственным формам нитратов пролонгированного действия.Антиангинальное действие нитраты оказывают также при вазоспастической и нестабильной стенокардии, в связи с чем эти препараты могут назначаться в качестве дополнительной терапии при этих состояниях.Ранее нитраты широко использовались для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Однако после внедрения в клиническую практику ингибиторов фермента, превращающего ангиотензин, их роль при лечении этого заболевания значительно уменьшилась. Тем не менее они могут быть задействованы в комплексной терапии этого заболевания.Нитраты до сих пор применяют при лечении острого инфаркта миокарда (в основном в виде внутривенных лекарственных форм), однако никаких доказательств того, что они способны повлиять на частоту его осложнений или уменьшить его размеры, не существует. Именно поэтому авторы современных рекомендаций по лечению острого инфаркта миокарда советуют отказаться от рутинного использования нитратов.В связи с этим нитраты назначают в первую очередь пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стабильной стенокардией напряжения. Однако следует отметить, что клиническая эффективность НВД при стенокардии напряжения в значительной степени зависит от того, какой препарат, в какой дозе и лекарственной форме используется, а также от схемы его назначения.ПротивопоказанияПротивопоказаний к назначению нитратов немного. Согласно официальным рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, относительными противопоказаниями служат гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (нитраты при этом заболевании могут вызвать увеличение степени обструкции выносящего тракта левого желудочка, повлиять на выраженность митральной регургитации и за счет этого вызвать появление пресинкопе или синкопе). Такое же действие нитраты способны оказывать у больных с выраженным аортальным стенозом.Нитраты с осторожностью назначают при сниженном артериальном давлении (АД), однако четких ограничений при этом не существует. Не рекомендуется назначать нитраты при повышенном внутричерепном давлении.Существовавшее ранее положение, основанное на результатах экспериментов на животных, проведенных в начале XX в., что при приеме нитратов увеличивается внутриглазное давление, не нашло объективного подтверждения. Вот почему глаукома (любая ее форма) не значится среди противопоказаний к назначению нитратов.Влияют ли нитраты на прогноз ИБС?Этот вопрос обсуждался в течение длительного времени. Проведенные в 90-х г. XX в. мега-трайлы — исследования ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico) не продемонстрировали положительного влияния нитратов на смертность и частоту осложнений у больных после острого инфаркта миокарда. Из этого можно сделать вывод, что нитраты не влияют на прогноз жизни у больных со стабильно протекающей ИБС.В последнее время появились публикации, авторы которых ставят под сомнение безопасность длительной терапии ИБС этими препаратами. В метаанализе, опубликованном в 1999 г., оценивались результаты 12 сравнительных исследований нитраты — β-блокаторы и 4 сравнительных исследований нитраты–блокаторы кальциевых каналов. Достоверных различий в клинических исходах между сравниваемыми группами лекарственных препаратов не выявлено, кроме того, обнаружена тенденция к увеличению числа ангинозных приступов у пациентов, получавших нитраты. По результатам ретроспективного анализа данных обсервационного исследования MSMI и рандомизированного исследования MDPIT, в которые были включены пациенты после перенесенного острого коронарного синдрома, длительный прием нитратов ассоциируется с повышением риска смертности. Это и послужило толчком к формированию концепции о вредоносном действии длительного лечения ИБС этими препаратами.Так чем же должен руководствоваться практический врач в случаях, когда без назначения нитратов не обойтись? И оправданно ли применение нитратов с целью профилактики приступов стенокардии или стоит заменить их другими антиангинальными препаратами? А если все-таки назначать, то как свести риск развития нежелательных эффектов к минимуму?Проблемы, возникающие при лечении нитратамиОсновная проблема, часто возникающая при регулярной терапии нитратами, — постепенное ослабление их действия. Это явление называется привыканием, или толерантностью. Степень развития привыкания к нитратам в значительной мере варьирует у разных больных. Попытки назначать нитраты таким образом, чтобы поддерживать постоянный эффект в течение суток, нередко заканчиваются развитием привыкания к этим препаратам, что и было подтверждено в диссертационной работе И. В. Попова, выполненной в отделе профилактической фармакологии, под руководством профессора С. Ю. Марцевича. Автор прямо указывает, что на фоне приема изосорбида динитрата привыкание представляет собой статистически значимый показатель и проявляется оно в первую очередь укорочением периода действия препарата. Кроме того, может наблюдаться полное исчезновение эффекта от приема нитратов при регулярном назначении препарата: в таких случаях говорят о развитии полного привыкания к ним.В целом прослеживается прямая зависимость между степенью привыкания к нитратам и тем, насколько длительно и постоянно поддерживается концентрация препарата в крови. На этой закономерности основан принцип прерывистого назначения нитратов. Показано, что если на протяжении суток в течение 6–8 ч нитрат отсутствует в организме или присутствует в очень незначительный концентрации (этот отрезок времени получил название «период, свободный от действия нитрата»), то риск развития привыкания относительно невелик.Для нитратов характерен также синдром отмены. Частным случаем этого синдрома является так называемый феномен отрицательного последействия, возникающий в ответ на быстрое исчезновение препарата из крови. Этот феномен может возникать, в частности, на фоне прерывистого назначения нитратов. Сообщалось о возможности возникновения этого явления после снятия с кожи трансдермального НГ, а также после окончания действия таблеток НГ, принимаемых внутрь, и таблеток ИД короткого действия, применяемых перорально. После применения препаратов ИМН, а также таблеток ИД продленного действия, случаев возникновения феномена отрицательного последействия не описано. Нитраты не являются токсичными препаратами даже при их назначении в очень больших дозах (в несколько раз превышающих терапевтические). Однако они нередко дают побочные эффекты, главным из которых является головная боль. Отмечалось, что частота развития этого симптома не зависит от того, какой именно нитрат используется, — головная боль появляется более чем у половины больных после первого приема препарата. При продолжении терапии выраженность головной боли, как правило, уменьшается, нередко она полностью исчезает. Однако у некоторых больных интенсивность головной боли при продолжении терапии нитратами не снижается, что и заставляет врача прекратить лечение.Принципы терапии нитратамиГлавный принцип терапии нитратами — обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и, насколько это возможно, снизить риск нежелательных и побочных эффектов. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. Привыкание к нитратам — явление более или менее обратимое. Если привыкание развилось, то после отмены препарата чувствительность к нему обычно восстанавливается в течение нескольких дней. На этой закономерности основан главный способ предотвращения развития привыкания к нитратам — их прерывистое применение. Реализовать в клинике названный выше принцип терапии нитратами можно только одним способом — назначать их дифференцированно, в зависимости от особенностей течения болезни у каждого конкретного пациента, тяжести стенокардии, стабильности ее течения, особенностей образа жизни. Наличие многочисленных лекарственных форм нитратов позволяет справиться с этой задачей.При стенокардии напряжения 1-го функционального класса, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы НГ и ИД, обеспечивающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект.При стенокардии напряжения 2-го и 3-го функционального класса, когда приступы стенокардии возникают значительно чаще, прием нитратов должен быть более регулярным. Однако и в этом случае необходимо в течение суток обеспечить период, свободный от действия нитрата. Поэтому у таких больных стараются поддерживать действие нитратов в дневное время, в период физической активности больного; соответственно отрезок времени, свободный от действия нитрата, приходится на ночное время, когда в действии препарата нет необходимости.При более тяжелом течении стенокардии (при наличии ночных приступов) нитраты назначают таким образом, чтобы поддерживать эффект в течение суток. Для этого препараты, обладающие выраженным пролонгированным действием, назначают 2 раза в день (утром и на ночь), а препараты умеренно пролонгированного действия — 3–4 раза в день. Следует помнить, однако, что при таком способе назначения нитратов рано или поздно развивается привыкание к ним и в задачи практического врача входит своевременное обнаружение этого явления.Убедившись в необходимости назначения нитратов, выбрав оптимальную схему назначения, исходя из тяжести течения стенокардии, любой практикующий врач встает перед необходимостью выбора: в какой лекарственной форме он будет назначать нитраты (короткодействующие или длительнодействующие). Если предпочтение отдается длительнодействующим препаратам, необходимо также сделать выбор в пользу изосорбида динитрата либо изосорбида мононитрата.Накопленный авторами опыт применения различных лекарственных форм нитратовВ отделе профилактической фармакологии накоплен богатый опыт применения нитратов при ИБС. Возможно, материалы проведенных нами исследований помогут практикующим врачам оценить преимущества и недостатки той или иной лекарственной формы нитратов продленного действия. Далее будут приведены данные сравнительных исследований различных препаратов и лекарственных форм нитратов: изосорбида динитрат (умеренно пролонгированного действия — нитросорбид ) — изосорбида-5-мононитрат (значительно пролонгированного действия — оликард ретард, эфокс лонг), изосорбида динитрат (умеренно пролонгированного действия — нитросорбид) — изосорбида динитрат (значительно пролонгированного действия — кардикет), недавно проведенных в отделе профилактической фармакологии.Все исследования осуществлялись по строгому протоколу, с соблюдением правил проведения исследований в соответствии с международными нормами — «Качественные клинические исследования». Исследования были рандомизированными, плацебо контролируемыми, двойными слепыми, проводились перекрестным методом. В каждое из них были включены от 15 до 30 больных с подтвержденной ИБС, наличием типичной стенокардии напряжения и положительной пробой с физической нагрузкой (ПФН). Применение плацебо не оказывало достоверного влияния на продолжительность физической нагрузки на тредмиле. Препаратом сравнения был изосорбида динитрат обычной продолжительности действия (нитросорбид), его назначали 3 раза в день — в 7.00, 12.00 и 19.00; препараты значительно пролонгированного действия — 1 раз в день, утром. Выбранный режим назначения препаратов фактически преследовал цель создания постоянного эффекта в дневное время (перед физической активностью больного) и периода, свободного от действия препарата, т. е. режим был прерывистым.Эффективность сравниваемых препаратов оценивалась по количеству приступов стенокардии и применяемых таблеток нитроглицерина, а также с помощью объективного метода — проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле, критерием прекращения которых был типичный для больного приступ стенокардии. Побочные действия (головная боль) оценивали с помощью специального опросника по 10-балльной шкале. Всем больным выдавали дневник, в котором они должны были фиксировать количество приступов стенокардии и таблеток нитроглицерина в нед, а также количество приступов головной боли в нед и их интенсивность по 10-балльной шкале.Важно, что выбранный режим приема препаратов не сопровождался развитием так называемого «синдрома рикошета», выражающегося в учащении приступов в период, когда действие препарата уже закончилось. Это было наглядно подтверждено в сравнительном исследовании нитросорбид — оликард, где протоколом исследования было предусмотрено проведение ПФН, через 12 ч после приема нитросорбида и через 24 ч после приема оликарда, с целью оценить так называемый «эффект 0 часа».В ходе этого исследования каждому больному с помощью ПФН подбиралась эффективная разовая доза, для нитросорбида она составляла от 10 до 20 мг, для оликарда — от 40 до 80 мг. Через 2 ч после однократного приема как нитросорбида, так и оликарда продолжительность физической нагрузки на тредмиле достоверно возрастала. Оба препарата оказывали выраженный антиангинальный эффект на пике своего воздействия, однако этот эффект оказался отчетливее выражен после приема оликарда, по сравнению с нитросорбидом.Через 1 мес регулярного лечения каждым из препаратов оказываемый ими антиангинальный эффект оставался таким же, т. е. привыкания к препаратам не развивалось.Анализ дневников больных показал, что в первые 10 дней лечения головная боль значительно и статистически достоверно чаще регистрировалась на фоне применения нитросорбида, по сравнению с оликардом. В дальнейшем при продолжении лечения частота эпизодов головной боли снижалась, к концу месячного периода терапии каждым из препаратов головная боль практически не возникала.Использованный в данном исследовании препарат значительно пролонгированного действия — оликард ретард — обладал несомненными преимуществами перед обладающим умеренно пролонгированным действием нитросорбидом, поскольку его однократный прием обеспечивал эффект такой же выраженности и продолжительности, как 3-кратный прием нитросорбида. Нами был выявлен еще один важный факт: частота головной боли, наиболее типичного побочного действия нитратов, в первые недели лечения при применении препарата умеренно пролонгированного действия (нитросорбида) и в случае назначения препарата значительно пролонгированного действия (оликарда) существенно различалась. Следует заметить, что ранее специальных исследований, посвященных сравнению частоты побочных действий нитратов в зависимости от использованной лекарственной формы, вообще не проводилось.В исследовании «нитросорбид — эфокс лонг» препараты также назначались в эффективных дозах, подобранных индивидуально. Для нитросорбида эффективная разовая доза, как и в предыдущем исследовании, составила от 10 до 20 мг, а для изосорбида мононитрата — от 50 до 100 мг. Прием исследуемых препаратов в течение месяца также вызывал статистически значимый антиангинальный эффект. Протоколом исследования было предусмотрено проведение ПФН через 1 ч и 6 ч после применения препаратов, с целью оценки эффективности препаратов в период их максимального действия и во время предполагаемого снижения эффекта. Прирост продолжительности нагрузки через 6 ч после приема нитросорбида составил 79,4 с, а после приема эфокса — 174,6 с. Различия между ними были статистически достоверными. Эти данные свидетельствуют о более продолжительном действии эфокса по сравнению с нитросорбидом.На фоне лечения эфоксом отмечалось уменьшение количества приступов стенокардии почти в 2 раза, по сравнению с плацебо. Такая же картина в отношении приступов стенокардии наблюдалась на фоне лечения нитросорбидом, однако в конце курса лечения количество приступов стенокардии опять возросло, что может свидетельствовать о возникновении частичного привыкания к препарату.На фоне приема эфокса было зарегистрировано значительно меньше побочных явлений, чем на фоне приема нитросорбида. Выявленные побочные эффекты не имели серьезного характера, не требовали коррекции или отмены терапии.На фоне приема нитросорбида в течение первой недели лечения количество эпизодов головной боли стало нарастать. В течение последующих 3 нед их количество и интенсивность увеличились в 4 раза, по сравнению с плацебо. Существенно реже головная боль возникала на фоне лечения эфоксом. Причем в первую неделю лечения отмечался рост числа эпизодов головной боли, а в процессе дальнейшего лечения их количество уменьшилось, а интенсивность снизилась.Еще одно исследование было проведено по аналогичному протоколу. Сравнивались две лекарственные формы изосорбида динитрата — нитросорбид и препарат значительно продленного действия — кардикет. Нитросорбид назначался в дозе от 10 до 20 мг, 3 раза в день, в 7.00,12.00, 19.00, кардикет — в дозе 40–60 мг, 1 раз в день, утром.Исследование показало, что оба препарата обладают отчетливым антиангинальным эффектом. По средним данным, регулярный прием исследуемых препаратов вызывал статистически значимое увеличение всех показателей переносимости физической нагрузки. Через 2 ч после приема этих лекарственных средств в оптимальных дозах наблюдался одинаково выраженный отчетливый антиангинальный эффект.Через 4 нед регулярного лечения каждым из препаратов продолжительность ПФН через 2 ч после очередного приема препарата не только не снизилась, но и несколько увеличилась у больных, получавших кардикет. Однако это увеличение не было статистически значимым, относительно однократного приема препарата. Продолжительность ПФН через 6 ч после приема препаратов также была несколько выше у пациентов, применявших кардикет. Полученные данные позволяют сделать вывод, что после регулярного приема обоих препаратов в течение 4 нед, при выбранном режиме приема толерантность не развилась.Количество эпизодов головной боли и ее интенсивность в первую неделю терапии были статистически достоверно выше на фоне терапии кардикетом. Через 4 нед терапии количество приступов головной боли и ее интенсивность значительно уменьшились, это снижение статистически было сопоставимо с периодом плацебо. На фоне приема нитросорбида статистически значимых изменений частоты и интенсивности эпизодов головной боли не отмечалось.Достоверных различий в эффективности сравниваемых препаратов в ходе исследования выявлено не было. У больных, получавших кардикет в первую неделю лечения, чаще возникали эпизоды головной боли, и ее интенсивность была выше.ЗаключениеПроведенные нами исследования еще раз подтвердили высокую антиангинальную эффективность нитратов продленного действия, назначаемых в индивидуально подобранных дозах, у больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией напряжения. При выбранном прерывистом режиме, обеспечивающем эффект в течение дня и создающем в ночное время период, свободный от действия нитрата, был получен отчетливый и продолжительный антиангинальный эффект при отсутствии признаков привыкания.Степень эффективности разных препаратов в выбранных дозировках несколько отличалась. Выявлен несколько более выраженный эффект препаратов изосорбид-5-мононитрата, однако и между ними установлены некоторые различия.Важно, что для поддержания эффекта нитросорбида в течение дня требовался 3-кратный прием этого препарата, в то время как для значительно продленных форм нитратов было достаточно однократного приема в утренние часы. Безусловно, возможность однократного применения препарата увеличивает приверженность больных к лечению, что имеет очень большое значение, особенно в тех случаях, когда терапия проводится длительно.Необходимо подчеркнуть, что при регулярном применении всех использованных в исследованиях форм нитратов, головная боль — наиболее типичное побочное действие препаратов этой группы, уменьшалась в ходе лечения, а ее интенсивность была менее выражена при приеме продленных форм изосорбид-5-мононитрата на любом этапе терапии.Привыкание к головной боли, вызываемой нитратами, развивается независимо от привыкания к их антиангинальному эффекту, поскольку, как отмечалось ранее, существенных признаков ослабления антиангинального эффекта при регулярном применении нитратов в наших исследованиях отмечено не было.*По вопросам литературы обращайтесь в редакцию*.**В. А. Егоров****Ю. Э. Семенова,** *кандидат медицинских наукГНИЦ профилактической медицины МЗ СР РФ, Москва*Назад[реклама в интернет](http://www.clx.ru)  |

 |
| http://www.medicalinfo.ru/bg/spacer.gif |  |
| http://www.medicalinfo.ru/bg/spacer.gif |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |||| | [медицинский справочник](http://www.medicalinfo.ru/article.html) | |||| | [лечебные травы](http://www.medicalinfo.ru/herb.html) | |||| | [медицинская энциклопедия](http://www.medicalinfo.ru/article/encyclopedia/index.htm) | |||| | [карта сайта](http://www.medicalinfo.ru/sitemap.html) | |||| |

 |
| http://www.medicalinfo.ru/bg/bot.gif | Медицинский справочник © 2007-2008 |

 | http://www.medicalinfo.ru/bg/right.gif |
|

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| http://www.medicalinfo.ru/bg/spacer.gif |  |  | [WP©2007-2008](http://www.webprojekt.ru/index.html) | http://www.medicalinfo.ru/bg/spacer.gif |

 |

# Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца

С.Ю. Марцевич, ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ

Сердце: журнал для практикующих врачей, том 2, № 2(8), 2003, с.88-90

## Резюме

Обзор посвящен проблеме терапии антиангинальными препаратами, а именно нитратами, больных с хронически протекающей ишемической болезнью сердца. В обзоре представлены классификация нитратов по продолжительности действия, показания к назначению, способы оценки эффективности нитратов. Также анализируются возможные побочные эффекты нитратов, проблема толерантности к этим препаратам, синдром отмены, пути его преодоления. Освещены основные принципы дифференцированного подхода к терапии нитратами больных стенокардией.

**Нитраты** — одна из самых старых групп препаратов, использующихся в кардиологии. Нитроглицерин для купирования приступов стенокардии стали применять с 1879 г. [1]. Много позже, с 50-х годов XX века нитраты стали использовать для профилактики приступов стенокардии. Это стало возможным после внедрения в клинику нитратов пролонгированного действия.

## Классификация нитратов

С фармакологической точки зрения нитраты правильнее называть нитровазодилататорами. В результате сложных химических превращений все нитровазодилататоры превращаются в окись азота (NO) — вещество, являющееся аналогом так называемого эндотелиального релаксирующего фактора. NO активирует гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозинмонофосфат, который и обладает способностью расширять гладкомышечные клетки сосудов [2]. К нитровазодилататорам относятся органические нитраты, а также сиднонимины. Из органических нитратов в настоящее время в клинике используются три препарата — тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбид-5-мононитрат, являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата. Из сиднониминов в клинике используется молсидомин.

Для практического врача удобна классификация нитратов по продолжительности действия (табл. 1), в соответствии с которой выделяют препараты короткой продолжительности действия (продолжительность эффекта до 1 ч), препараты умеренно пролонгированного действия (продолжительность эффекта от 1 до 6 ч) и препараты значительно пролонгированного действия (продолжительность эффекта более 6 ч).

**Таблица 1.Классификация нитратов по продолжительности действия**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|   | **Продолжительность действия** | **Препараты** |
| Препараты короткого действия | до 1 ч | Сублингвальные таблетки НГ и ИД, аэрозоли НГ и ИД, буккальные таблетки НГ |
| Препараты умеренно пролонгированного действия | от 1 до 6 ч  | Обычные таблетки НГ, ИД и ИМН для приема внутрь  |
| Препараты значительно пролонгированного действия  | от 6 до 24 ч  | Специальные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные лекарственные формы НГ  |

НГ-нитроглицерин; ИД-изосорбида динитрат, ИМН-изосорбида-5-мононитрат

## Показания к назначению

Нитраты являются антиангинальными (или, точнее, антиишемическими препаратами), т. е. обладают способностью препятствовать появлению ишемии миокарда или уменьшать ее выраженность. За счет этого нитраты могут купировать (при использовании быстродействующих лекарственных форм) или предупреждать появление приступов стенокардии. Поэтому нитраты назначают в первую очередь больным ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающим стабильной стенокардией напряжения. Антиангинальное действие нитраты оказывают также при вазоспастической стенокардии и при нестабильной стенокардии.

Положительного влияния нитратов на прогноз жизни больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) и больных, недавно перенесших ИМ, продемонстрировать не удалось. В исследованиях ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) [3, 4] не было выявлено достоверного влияния нитратов на смертность и частоту осложнений у больных после острого ИМ. В связи с этим в последнем варианте рекомендаций Европейского общества кардиологов нитроглицерин для внутривенного применения не рекомендуется для рутинного использования у всех больных острым ИМ. Вместе с тем в этих же рекомендациях отмечается, что нитраты остаются терапией первой линии для лечения таких больных, если у них есть приступы стенокардии [5].

Отсутствие ишемии миокарда и приступов стенокардии как ее проявлений делает применение нитратов бесполезным, так как не доказано, что нитраты способны влиять на течение ИБС как таковой. По этой же причине бесполезно назначать нитраты больным с подозрением на наличие ИБС или с факторами риска ИБС (что, увы, иногда встречается в практической деятельности).

### Место нитратов в терапии хронически протекающей ишемической болезни сердца

За последние два десятилетия, к сожалению, не появилось никаких принципиально новых антиангинальных препаратов. Нитраты, как и двадцать лет назад, наряду с радре-ноблокаторами и антагонистами кальция составляют три основные группы антиангинальных средств [6]. Роль так неназываемых "прочих" препаратов (к которым, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, относят ряд препаратов и в том числе препараты метаболического действия) чисто вспомогательная, так как они добавляются к основным антиангинальным препаратам для повышения их эффективности и улучшения переносимости.

По выраженности антиангинального эффекта нитраты, по крайней мере, не уступают β-адреноблокаторам и антагонистам кальция. Так, в исследовании КИАП (Кооперативная программа по изучению антиангинальных препаратов) было продемонстрировано, что нитраты по частоте эффективности у больных стабильной стенокардией I и II функционального класса (ФК) превосходят [3-адреноблокаторы и антагонисты кальция [7].

Следует напомнить о значимости лечения стенокардии, как синдрома, существенно снижающего переносимость больными физической нагрузки и за счет этого ухудшающего качество жизни больных. Актуальность этой проблемы в нашей стране особенно велика, так как, к сожалению, в России лишь очень незначительная часть больных в настоящее время может рассчитывать на процедуры реваскуляризации миокарда - операцию аортокоронарного шунтирования и особенно коронарную ангиопластику. Так, по данным исследования АТР (Angina Treatment Pattern), проводившегося в 2001 г. в различных регионах России, доступность названных процедур для больных с хронически протекающей ИБС составляет всего 1-5%. Для сравнения - в Германии у таких же больных эти процедуры выполняются в среднем у 47% больных с хронически протекающей ИБС (данные приводились на Европейском конгрессе кардиологов в Берлине в 2002 г.).

Поэтому грамотная терапия антиангинальными препаратами в нашей стране приобретает особую значимость, так как в большинстве случаев является практически единственным средством избавить больных от приступов стенокардии. Однако и в странах Запада, где, как отмечалось выше, процедуры реваскуляризации миокарда являются общедоступными, терапии антиангинальными препаратами и нитратами, в частности, уделяется очень большое значение. В недавно опубликованном исследовании [8] было сделан вывод, что «больным со стабильной стенокардией напряжения, направляемым для проведения коронарографии, очень часто не назначается адекватная медикаментозная терапия. Назначение такой терапии во многих случаях могло бы ликвидировать симптомы болезни и снять необходимость инвазивных вмешательств».

### Как оценить эффективность нитратов в клинике

При назначении нитратов больным стабильной стенокардией напряжения улучшается переносимость физической нагрузки, уменьшается количество приступов стенокардии, снижается потребность в применении нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Объективизировать действие нитратов (как и других антиангинальных препаратов) лучше всего с помощью пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле или велоэргометре. Такая проба, проведенная на фоне действия эффективной дозы нитратов, выявляет увеличение продолжительности нагрузки и объема выполненной работы при ней, а также уменьшение признаков ишемии миокарда.

Для практических врачей, которые, как правило, не могут позволить себе оценить эффективность лечения антиангинальными препаратами с помощью тестов с нагрузкой, можно рекомендовать косвенный метод оценки. Показано, что эффективные дозы нитратов в среднем вызывают снижение систолического артериального давления (АДС) в состоянии покоя на 15-25 мм рт. ст. Если АДС снижается в меньшей степени, то действие препарата, как правило, недостаточное, если в большей степени — возрастает риск появления побочных эффектов. Врач, измерив АДС до приема препарата, должен повторить эту же процедуру во время предполагаемого максимума его действия (после применения лекарственных форм пролонгированного действия он наступает обычно через 2-3 ч) и оценить выраженность эффекта [9].

### Проблемы при терапии нитратами

Нитраты нередко дают побочные эффекты, главным из которых является появление головной боли. Она отмечается более чем у половины больных после первого приема препарата. При продолжении терапии выраженность головной боли обычно уменьшается, нередко головная боль полностью исчезает. Однако у некоторых больных головная боль при продолжении терапии нитратами не уменьшается и заставляет прекратить лечение.

Выраженность головной боли в принципе не зависит от того, какой препарат из группы нитратов назначался. Однако, по-видимому, есть некоторая зависимость головной боли от назначаемой лекарственной формы. Недавно нами было показано, что выраженность головной боли при применении препарата изосорбида динитрата средней продолжительности действия (нитросорбида), назначаемого 3 раза в день, была существенно больше, чем при назначении изосорбид-5-моно-нитрата пролонгированного действия (препарата оликард), назначаемого 1 раз в день.

Другая проблема, нередко возникающая при регулярной терапии нитратами — постепенное ослабление их действия. Это явление называется привыканием, или толерантностью. Степень развития привыкания к нитратам в значительной мере варьирует у разных больных, причем до настоящего времени не известно, какие индивидуальные особенности влияют на развитие этого явления. Попытки назначать нитраты таким образом, чтобы поддерживать их постоянный эффект в течение всех суток, нередко заканчиваются развитием привыкания к этим препаратам [10]. Иногда может наблюдаться полное исчезновение эффекта нитрата при регулярном назначении препарата — в этих случаях говорят о развитии полного привыкания к ним.

В среднем выраженность привыкания к нитратам тем больше, чем более длительно и постоянно поддерживается концентрация препарата в крови [11]. На этой закономерности основан принцип прерывистого назначения нитратов (см. ниже).

При резком прекращении терапии нитратами иногда может возникать синдром отмены, выражающийся в ухудшении самочувствия больного и снижении переносимости нагрузки ниже уровня, наблюдавшегося до назначения терапии. Клинически это иногда выражается в учащении приступов стенокардии и появлении приступов стенокардии покоя (в частности, приступов ночной стенокардии), отсутствующих ранее [11, 12]. Частный вид синдрома отмены -феномен "рикошета", возникающий при резком падении концентрации нитрата в крови (такое может наблюдаться при резком прекращении внутривенного введения препарата, снятии с кожи трансдермальной лекарственной формы нитрата, после окончания действия лекарственной формы, при применении которой концентрация препарата в крови быстро снижается). Описан синдром рикошета на фоне применения (точнее, сразу после окончания их действия) лекарственных форм умеренного пролонгированного действия, например, препарата сустак [13].

Лекарственные формы нитратов значительного пролонгированного действия, предназначенные для приема внутрь, не дают резкого снижения концентрации нитрата в крови и соответственно не вызывают появления синдрома рикошета. Так, например, после однократного применения препарата изосорбид-5-мононитрата пролонгированного действия (оликарда) синдрома рикошета не наблюдалось. Оликард выпускается в виде капсул, содержащих микросферы с полупроницаемой мембраной, благодаря чему концентрация изо-сорбид-5-мононитрата в плазме крови снижается постепенно в течение 18-19 часов [14].

### Основные принципы терапии

Главный принцип терапии нитратами — обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и в максимальной степени снизить риск нежелательных и побочных эффектов. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. 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. На этой закономерности основан главный способ предотвращения развития привыкания к нитратам — их прерывистое применение. Показано, что если на протяжении суток в крови в течение 6-8 ч нитрат отсутствует в организме или присутствует в очень незначительной концентрации (этот период получил название "периода, свободного от действия нитрата"), то риск развития привыкания относительно невелик [11]. Поэтому основной принцип терапии нитратами — назначать их тогда, когда в этом есть клиническая необходимость, и не назначать их в остальное время [6, 9].

Реализовать в клинике названный выше принцип терапии нитратами можно только одним способом — дифференцированным их назначением в зависимости от тяжести ИБС, особенностей ее течения, а также особенностей образа жизни больного. Понятно, что для правильного назначения терапии нитратами необходимо четко знать диагноз больного, документировать наличие ишемии миокарда и стенокардии, как ее проявления, установить особенности ее возникновения. Тяжесть стабильной стенокардии удобнее всего охарактеризовать ее ФК.

При стенокардии напряжения I ФК, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект.

При стенокардии напряжения I ФК, когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким больным назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы нитроглицерина и изосорбида динитрата, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект.

При стенокардии напряжения III ФК нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие препарата в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты значительно пролонгированного действия, оказывающие эффект длительностью 10-12 ч. Если такой препарат принять утром, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV ФК нитраты приходится назначать постоянно, стремясь обеспечить эффект в течение всех суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты значительно пролонгированного действия 2 раза в день — утром и вечером. Такого же принципа назначения нитратов следует придерживаться у больных нестабильной стенокардией. Постоянный способ назначения нитратов, как отмечалось выше, сопряжен с высоким риском развития привыкания. Задачей практического врача является своевременное обнаружение этого явления.

### Заключение

Терапия антиангинальными препаратами продолжает оставаться важнейшей частью лечения больных с хронически протекающей ИБС, поскольку позволяет существенно повысить качество жизни больных. Нитраты, назначенные грамотно, с учетом особенностей течения ИБС у каждого конкретного больного, играют в этой терапии очень важную роль.

Источник: [www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru/)