

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616.12-009.72-07:615.22.036

Рефрактерная стенокардия: особенности диагностики и подходы к медикаментозной и немедикаментозной терапии

И. С. Любченко, Д. А. Андреев, А. А. Долецкий, А. В. Свет, А. Л. Сыркин*

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии (зав. — профессор А. Л. Сыркин)
ФППОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является актуальной медико-социальной проблемой в связи с ее большой ролью в инвалидизации и смертности трудоспособного населения, а также финансовыми затратами, связанными с лечением и реабилитацией пациентов [5]. Значительным остается число больных со стенокардией, у которых хирургическое вмешательство по разным причинам невыполнимо, а медикаментозная терапия недостаточно эффективна [19, 45]. В частности, по разным причинам невозможно выполнить операцию реваскуляризации миокарда у 6–9% больных с тяжелой стенокардией [15]. Таких пациентов относят к группе рефрактерной стенокардии (РС).

Определение рефрактерной стенокардии

Определение РС было предложено в 2002 г. объединенной группой Европейского общества кардиологов по лечению рефрактерной стенокардии: это хроническое состояние (длящееся более 3 мес), характеризующееся наличием стенокардии, причиной которой является недостаточность коронарного кровообращения (на фоне поражения коронарных артерий), сопровождающееся тяжелыми клиническими симптомами, которые не удается контролировать комбинированной медикаментозной терапией в максимально переносимых дозах при невозможности

выполнить реваскуляризацию миокарда (чрескожная коронарная ангиопластика (ЧКА) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)) [45]. Согласно данному определению, называть рефрактерной можно любую стабильную стенокардию на фоне адекватно подобранной фармакотерапии, при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда.

Важно отметить, что некоторые авторы не считают определение РС исчерпывающим — главным образом из-за отсутствия четких критериев оценки тяжести состояния пациента. В частности, в определении не учитывается частота приступов стенокардии (число ангинозных эпизодов в день или неделю), данные же в исследованиях, посвященных РС, разнятся. Так, W. E. Lawson и соавт. отмечают, что у таких больных количество приступов стенокардии в неделю колеблется от 4 до 12 [42]. По данным других авторов, их насчитывается не менее 10 в неделю [12, 67]. Однако можно предположить, что при значительном ограничении пациентами физической активности приступы стенокардии будут возникать достаточно редко или совсем отсутствовать. Не до конца ясно, считать ли стенокардию рефрактерной, если число приступов невелико.

Большинство авторов относят к рефрактерной лишь тяжелую стенокардию [59]. Обычно в исследованиях, посвященных лечению РС, включают только паци-

* E-mail: InnaLS@mail.ru

ентов с высокими функциональными классами (ФК) стенокардии (по классификации Канадской ассоциации кардиологов) [39]. При этом некоторые авторы исследуют особенности терапии РС и у пациентов с I–II ФК [62].

На фоне РС нередко наблюдают и безболевые эпизоды ишемии, распространенность таких эпизодов может достигать 70% [27, 58]. В современных рекомендациях по лечению ИБС предлагаются подходы к диагностике и лечению «немой ишемии», аналогичные таковым при стабильной стенокардии. Вместе с тем в доступной для анализа литературе данные о значимости безболевой ишемии в диагностике и терапии РС не приводятся. Нет четких рекомендаций по поводу эквивалентов ангинозных болей при РС. По-видимому, их целесообразно рассматривать так же, как и обычные ангинозные приступы.

Эпидемиология рефрактерной стенокардии

Исходя из определения РС при оценке ее распространенности целесообразно ориентироваться на пациентов, которым была выполнена коронароангиография (КАГ). Так, по данным большого исследования, проведенного в Швеции, около 9,6% больных, направляемых на реваскуляризацию по поводу тяжелой стабильной стенокардии, отказывают во вмешательстве, то есть они могут быть отнесены к группе РС [45]. В других работах получены сходные данные: РС диагностируют у 5–15% больных стабильной стенокардией [44].

Диагноз рефрактерной стенокардии может быть выставлен не только при отказе в реваскуляризации, но и при возобновлении стенокардии после уже выполненного вмешательства. Согласно известному исследованию BARI (Bypass Angioplasty Revascularization), в течение 5 лет после выполненной ЧКА или АКШ по поводу ИБС с многососудистым поражением ко-

ронарного русла (1828 больных) рецидив стенокардии наблюдался у 28% больных в группе ЧКА и у 14% в группе АКШ [22]. Очевидно, что не всем этим больным можно выполнить повторное вмешательство. Таким образом, по данным различных эпидемиологических исследований распространенность РС достаточно велика, что подтверждает клиническую важность данной патологии.

Диагностика рефрактерной стенокардии

На основании приведенного выше определения рядом авторов разработан алгоритм диагностики РС, который в настоящий момент является общепринятым [17]:

I. Заключение интервенционного кардиолога и кардиохирурга о том, что стенокардия у пациента имеет ишемическую природу и выполнение дальнейшей реваскуляризации миокарда невозможно. Нормальная ангиографическая картина исключает наличие РС.

II. Выявление обратимой ишемии миокарда.

III. Клиническое обследование: сбор анамнеза заболевания, лекарственного анамнеза, физикальное обследование пациента. Тщательный расспрос пациента для оценки приверженности к медикаментозной терапии.

IV. Исключение таких некардиальных причин, как остеохондроз, межреберная невралгия, анемия, тиреотоксикоз, рефлюкс-эзофагит и др.

V. Выявление у пациента тревоги и депрессии, связанной с хроническим болевым симптомом. Возможно использование простых опросников.

Диагностика РС существенно не отличается от таковой при стабильной стенокардии. Ключевым аспектом является обязательное выполнение КАГ и совместное решение интервенционных кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов о невозможности реваскуляризации миокарда. При этом подчеркивается, что

нормальная ангиографическая картина наличие РС исключает.

Второй важный аспект постановки диагноза — выявление ишемии миокарда с помощью нагрузочных проб. После верификации ишемических изменений миокарда уточняют наличие состояний, провоцирующих или усугубляющих ишемию (артериальная гипертензия, аортальный стеноз, анемия и т. д.), что может потребовать дополнительных исследований.

Крайне важным аспектом диагностики РС служит оценка приверженности пациента к лечению, соблюдение больным рекомендаций по времени приема и дозировке препаратов, а также образу жизни (курение, соблюдение диеты, режим физической нагрузки и т. д.).

Также к значимым факторам у данной группы пациентов относится выявление тревоги и депрессии. Для этого достаточно использовать простой опросник, который заполняется пациентом самостоятельно, например, «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии», HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [16]. Если получены высокие показатели по шкале, целесообразно провести консультацию психиатра.

Наконец, необходимо подчеркнуть, что рассматривать диагноз рефрактерной стенокардии возможно только после определения неэффективности комбинированной антиангинальной терапии в максимально переносимых дозах.

Медикаментозное лечение рефрактерной стенокардии

После постановки диагноза рефрактерной стенокардии и исключения некардиальных причин, ухудшающих течение ИБС, рассматривают аспекты дальнейшей медикаментозной терапии. Алгоритм ведения больных с РС сходен с общепринятым алгоритмом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Однако препараты назначаются в более высоких дозах, чаще используется комбинированное лечение, также пациентам рекомендуется

более точное соблюдение времени приема лекарственных средств с учетом предполагаемой нагрузки.

Антиишемические препараты в лечении рефрактерной стенокардии

При лечении РС чаще всего применяются три основных класса антиангинальных препаратов: нитраты, бета-адреноблокаторы (ББ) и антагонисты кальция (АК). Рекомендации по их применению имеют высокий уровень доказательности (IA) [34].

Нитраты. В настоящее время нитраты являются основными лекарственными средствами, которые используются для купирования и профилактики приступов стенокардии [1, 33]. К достоинствам нитратов относят разнообразие лекарственных форм, что позволяет пациентам с тяжелой РС использовать их как для купирования, так и для профилактики приступов. При назначении нитратов учитывают тяжесть приступов, их количество и время возникновения, особенности физической активности больного с РС. Так, для купирования приступов стенокардии, возникающих в связи с определенной физической нагрузкой (выход на улицу, ходьба на известное расстояние), назначают короткодействующие нитраты в сублингвальных или аэрозольных формах. Для профилактики таких приступов используют нитраты умеренно пролонгированного действия (за 30 мин до предполагаемой нагрузки). При стенокардии III ФК длительно действующие нитраты принимают постоянно, по возможности оставляя в течение дня безнитратный период (6–8 ч). При частых эпизодах стенокардии, а также при возникновении приступов в ночное время нитраты назначают так, чтобы обеспечить их круглосуточное действие.

Лечение нитратами может вызывать определенные трудности. В частности, для этой группы лекарств характерна значительная индивидуальная вариабельность эффективных доз. Так, для таблетиро-

рованной формы изосорбида динитрата величина эффективной разовой дозы колеблется от 5 до 100 мг (для большинства больных – 10–20 мг) [7]. При подборе оптимальной дозы данного препарата учитывают показатель АД через 2 ч после его приема. Снижение артериального давления на 10–15 мм рт. ст. соответствует максимальной дозе у данного пациента. При избыточном снижении АД дозу препарата уменьшают. Отсутствие так называемого безнитратного периода нередко приводит к снижению эффективности при постоянной концентрации препарата в крови – толерантности. В этом случае добавляют препараты, также обладающие вазодилатирующим эффектом, но отличающиеся химической структурой, – молсидомин или никорандил [18].

На фоне приема нитратов сравнительно часто возникают такие побочные эффекты, как головная боль, артериальная гипотония, головокружение и слабость. По этим причинам прием нитратов начинают с небольших доз и постепенно увеличивают под контролем АД и общего самочувствия.

Иногда при назначении нитратов (а также других антиангинальных препаратов) наблюдается синдром коронарного «обкрадывания», при котором наряду с улучшением перфузии здоровых участков миокарда может наблюдаться ухудшение кровоснабжения в зоне ишемии, которая снабжается кровью за счет коллатералей. Данный синдром клинически проявляется ухудшением состояния пациента и/или изменениями ишемического характера на ЭКГ. Синдром «обкрадывания» может возникнуть при назначении любых доз нитратов, но встречается весьма редко [4]. По различным данным, примерно 10% больных со стабильной ИБС не отвечают на лечение нитратами, и почти в 10% случаев требуется отмена терапии из-за выраженных побочных эффектов [64].

В реальной клинической практике нитраты используются достаточно часто. Так,

по результатам большого международного эпидемиологического исследования АТР Survey (Angina Treatment Pattern), было показано, что самой широко применяемой группой в российской практике у больных со стабильной стенокардией являются пролонгированные нитраты (87,3% случаев) [25].

При комбинированной терапии РС нитраты применяют с ББ, которые усиливают их антиангинальный эффект, сдерживая увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время физической нагрузки [8]. Также нитраты сочетают с АК недигидропиридинового ряда и – с осторожностью – с АК дигидропиридинового ряда (во избежание побочных эффектов, связанных с усилением сосудорасширяющего действия).

Бета-адреноблокаторы. Подобно нитратам являются препаратами выбора для лечения больных с РС. Помимо антиишемического действия ББ положительно влияют на прогноз у больных ИБС, и не только при наличии сердечной недостаточности. Так, в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) показано, что на фоне оптимальной терапии бисопрололом снижается риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ИБС [66].

Согласно общепринятым рекомендациям, основной принцип применения ББ – назначение их в дозах, обеспечивающих отчетливый эффект блокады бета-адренорецепторов. В соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии при назначении ББ необходимо добиваться снижения ЧСС в покое до 55–60 уд/мин [1, 29, 45]. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов допускается урежение ЧСС до 50 уд/мин и менее при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений у больного и не приводит к развитию атриовентрикулярной блокады II–III ст. [1, 8]. При этом важно, что при титровании ББ у больных

с РС целевым является ЧСС, а не доза ББ. У некоторых пациентов назначение небольших доз ББ быстро приводит к брадикардии, а у других — даже предельно высокие дозы препарата не позволяют достигнуть целевой ЧСС. Данный подход хорошо подтверждают клинические примеры. Так, 71-летней пациентке З., наблюдавшейся в Клинике кардиологии ПМГМУ им. И. М. Сеченова с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения III ФК, атеросклеротический кардиосклероз, был назначен метопролола сукцинат в дозе 25 мг/сут. Это привело к снижению ЧСС покоя с 72 до 56 уд/мин, что позволило резко уменьшить частоту приступов стенокардии. Для сравнения, у пациента П., 64 лет, с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный и атеросклеротический кардиосклероз, гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4 — сохранялась ЧСС 78 уд/мин на фоне терапии метопролола сукцинатом даже в дозе 400 мг/сут. Это потребовало дополнительного назначения I_f-ингибитора синусового узла — ивабрадина в дозе 7,5 мг/сут, что позволило эффективно уредить ЧСС до 55 уд/мин.

Действительно, в реальной клинической практике, целевое значение ЧСС на фоне ББ достигается далеко не всегда. Так, по данным большого отечественного эпидемиологического исследования «Альтернатива», в амбулаторных условиях только у 7,9% больных ИБС на фоне лечения ББ достигалась ЧСС менее 60 уд/мин. У 51,7% больных ЧСС превышала 81 уд/мин, а средняя ЧСС в популяции включенных в исследование больных (более 4000 пациентов) составляла 82 уд/мин [6].

Противопоказаниями к назначению любых ББ считают выраженную синусовую брадикардию (ЧСС в покое менее 50 уд/мин), высокую степень атриовентрикулярной блокады, синдром слабости синусового узла (СССУ) [4]. Эти противопоказания являются относительными. В частности, если на фоне брадикардии

покоя отмечается увеличение ЧСС при нагрузке до 80–90 уд/мин, то при отсутствии высокой АВ-блокады и хорошей переносимости ББ их можно назначать. Ограничено использование ББ у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, заболеванием периферических артерий, сахарным диабетом. В связи с этим начинать лечение ББ рекомендуют с небольших доз с последующим их увеличением под контролем ЧСС, АД, ЭКГ и других физиологических параметров.

Согласно рекомендациям по лечению стабильной стенокардии, используются следующие комбинации препаратов: ББ и нитраты, ББ и АК (дигидропиридинового ряда).

Антагонисты кальция. Чаще всего АК назначают в комбинированной терапии при недостаточном антиангинальном эффекте ББ и нитратов, а также при противопоказаниях или непереносимости ББ [33, 52]. Согласно рекомендациям по лечению РС, они могут использоваться и в качестве препарата первой линии [45].

Различают две подгруппы АК — дигидропиридиновые (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.) и недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем) производные. В фармакодинамике первых преобладает эффект периферической вазодилатации. Их механизм действия имеет сходство с эффектом нитратов. Данная подгруппа не влияет на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, поэтому ее можно назначать больным с выраженной синусовой брадикардией, нарушенной атриовентрикулярной проводимостью, СССУ. В механизме действия недигидропиридиновых АК преобладают отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, что сближает их с ББ. Следовательно, недигидропиридиновые АК нельзя назначать при СССУ, нарушенной атриовентрикулярной проводимости, низкой ЧСС.

Антиишемический эффект АК доказан в многочисленных исследованиях. Так, в исследовании CAPE (Circadian Anti-Ischemia Program in Europe) применение амлодипина у больных со стабильной стенокардией напряжения достоверно приводило к снижению частоты эпизодов депрессии сегмента *ST* на ЭКГ, приступов стенокардии и потребления нитроглицерина [23]. Более того, в исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) было установлено, что лечение амлодипином способствовало значительному снижению частоты госпитализаций по поводу стенокардии, а также потребности в хирургической реваскуляризации в течение 2-летнего периода наблюдения [51].

Существует предположение, что АК могут положительно влиять на течение коронарного атеросклероза в подгруппе пациентов, перенесших коронарную ангиопластику и/или стентирование коронарных артерий. Так, в двух больших исследованиях – NICOLE (Nisoldipine in Coronary artery disease in Leuven) [21] и CAPARES (Coronary Angioplasty Amlodipine in Restenosis Study) [37] было выявлено достоверное снижение потребности в повторной ангиопластике у пациентов, получавших соответственно амлодипин и нисолдипин. Однако результаты исследований были восприняты критически: срок наблюдения был достаточно короткий (4 и 6 мес соответственно), кроме того, нельзя исключить, что положительное действие АК было обусловлено лишь антиангинальным эффектом, который уменьшал выраженность стенокардии при возникновении рестеноза.

Применение АК длительного действия у больных со стабильной стенокардией является сравнительно безопасным. Так, в исследовании TIBET (The Total Ischemic Burden Trial) сравнивалась эффективность и безопасность ретардного нифедипина и ателолола, а в исследовании APSIS (The Angina Prognosis Study In Stockholm) – ве-

рапамила с метопрололом [30]. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость АК и ББ оказались одинаковыми. Тем не менее для своевременного выявления нежелательного действия АК, а также оценки их эффективности важно контролировать АД, ЧСС, особенно для препаратов недигидропиридинового ряда.

Комбинированная терапия дигидропиридиновыми АК с ББ (амлодипин и ателолол или фелодипин и метопролол) позволяет добиться более выраженного антиангинального эффекта по сравнению с монотерапией ББ. Так, в исследовании FEMINA, включавшем 363 пациента со стабильной ИБС и стенокардией напряжения, показано, что после добавления фелодипина к метопрололу результаты нагрузочных тестов улучшаются: возрастает время до появления ишемии, уменьшается выраженность максимальной депрессии сегмента *ST-T* [28]. Очевидно, что комбинированная терапия может приводить к потенцированию побочных эффектов. Возможно, например, усиление отрицательного инотропного действия ББ (брадикардия, появление или усиление АВ-блокады и др.). Однако при тщательном подборе доз препаратов нежелательных явлений удается избежать. В частности, в упомянутом исследовании FEMINA увеличения частоты побочных эффектов не наблюдали.

Другие препараты, обладающие антиангинальным действием. Согласно международным и российским рекомендациям по лечению стенокардии, считается целесообразным назначение и других препаратов, обладающих антиишемической активностью. В частности, к ним относятся ингибиторы I_f -каналов и препараты метаболического действия.

Новым классом препаратов, способным избирательно снижать ЧСС, являются I_f -ингибиторы синусного узла. Представитель этого класса – ивабрадин. Несмотря на доказанную в рандомизированных исследованиях антиишемическую

эффективность, данная группа препаратов может быть рекомендована в ограниченном числе случаев – при непереносимости ББ и АК недигидропиридинового ряда (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [34].

Так называемая метаболическая терапия, направленная на оптимизацию обменных процессов в кардиомиоцитах, тоже может быть использована при лечении пациентов с РС. Эта группа препаратов уменьшает ишемию миокарда за счет усиления метаболизма глюкозы в клетках сердечной мышцы. В небольшом количестве клинических исследований продемонстрирована антиангинальная эффективность триметазидина [2, 47]. Препараты метаболического действия не являются препаратами первой линии выбора и могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам лечения стабильной стенокардии (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [34]. В рекомендациях объединенной группы Европейского общества кардиологов по лечению РС указания на обязательное применение метаболических препаратов отсутствуют.

Комбинированная терапия. У больных с РС зачастую единственной возможностью усилить терапию является комбинирование различных групп препаратов. Согласно рекомендациям по лечению стабильной стенокардии, целесообразно использовать комбинации ББ и нитратов, ББ и АК (дигидропиридинов), нитратов и АК. Перед назначением второго препарата необходимо увеличить дозу первого лекарственного средства до целевой дозы, а перед комбинированной терапией тремя препаратами следует попробовать различные комбинации двух антиангинальных средств [8, 34]. При терапии РС нередко используются комбинации из трех групп антиишемических препаратов. По результатам эпидемиологического исследования АТР Survey, в России комбинированную терапию получают 76% больных со ста-

бильной стенокардией, при этом сочетание нитратов и ББ применяют в 43% случаев, нитратов и АК – в 16%, ББ и АК – в 1%, трех классов антиангинальных препаратов – в 16% случаев [25].

При подборе комбинированной терапии целесообразно постоянно оценивать образ жизни пациента и его приверженность к лечению. В целом, у больных ИБС она не является достаточно высокой. Так, S. P. Kulkarni и соавт. на примере 1326 больных ИБС показали, что через год после выписки ББ перестают принимать 22% пациентов, статины – 28%, ацетилсалициловую кислоту (АСК) – 18% всех больных [38].

Лекарственные средства, улучшающие прогноз

В группе больных с РС, как и у пациентов со стабильной стенокардией, на прогноз доказано влияют гиполипидемические препараты, антиагреганты, а у определенных групп больных – ББ.

Гиполипидемические препараты. Доказана высокая эффективность статинов при проведении вторичной профилактики ИБС в плане снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и коронарной смертности [56]. При лечении РС оправданна агрессивная гиполипидемическая терапия. Данная тактика во многом основана на результатах исследования REVERSAL, в котором высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина в течение 18 мес) оказались значительно эффективнее средних доз (40 мг правастатина) в снижении прогрессирования объема атеросклеротической бляшки (по данным внутрисосудистого УЗ-исследования коронарных артерий) [52]. При назначении статинов больным ИБС группы высокого риска рекомендовано достигать целевого уровня общего холестерина менее 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), холестерина ЛПНП – менее 2,5 ммоль/л (96 мг/дл) (в отечественных рекомендациях – менее 2,0 (оптимально 1,8) ммоль/л) [1, 34]. Если статины в вы-

соких дозах плохо переносятся либо не удается добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение их дозы и присоединение ингибитора всасывания холестерина — эзетимиба [13] либо назначение других препаратов — фибратов, никотиновой кислоты [1].

Антитромбоцитарные препараты. Обязательными средствами лечения РС являются антиагреганты. В качестве основных лекарственных средств используют АСК и тиенопиридины.

По данным недавнего метаанализа около 100 рандомизированных клинических исследований, проведенных у больных групп высокого риска, терапия АСК приводит к снижению риска сосудистой смертности примерно на 15%, а нефатальных сосудистых осложнений — на 30% [3]. Объединенная группа Европейского общества кардиологов по лечению РС рекомендует назначение АСК в оптимальных дозах всем пациентам с данным заболеванием [45]. При этом достаточной для длительного применения у пациентов с ИБС с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений признана доза АСК 75–100 мг/сут [35].

При плохой переносимости АСК может быть назначен клопидогрел. Комбинированная терапия АСК и клопидогрелом применяется у пациентов после коронарного стентирования или при остром коронарном синдроме в течение определенного срока. Комбинированная терапия двумя препаратами при стабильной стенокардии, в том числе и РС, не обоснована [1].

Немедикаментозное лечение рефрактерной стенокардии

При неэффективности медикаментозной терапии в максимально переносимых дозах используют также немедикаментозные методы лечения РС. Данные методы разделяются на неинвазивные и инвазивные. К первым относятся программы кардиореабилитации (КР), усиленная наруж-

ная контрпульсация (УНКП), чрескожная электрическая стимуляция нервов. В число инвазивных способов лечения РС входят стимуляция спинного мозга и трансмиокардиальная реваскуляризация.

Неинвазивные методы лечения РС

Кардиореабилитация. Является важным компонентом при ведении пациентов с РС. Кардиореабилитация представляет собой многопрофильное воздействие (как правило, включающее физические тренировки), направленное на улучшение физического и психологического состояния кардиологического больного, его социальной роли, а также приводящее к стабилизации, замедлению или даже регрессу атеросклеротического процесса и, следовательно, к снижению числа госпитализаций и смертности [43]. Специально разработанные рекомендации по КР для больных с РС отсутствуют, поэтому целесообразно ориентироваться на стандартные рекомендации для больных со стабильной стенокардией [45], которым КР показана в рамках вторичной профилактики ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [54].

Главная задача КР — уменьшение смертности больных ИБС. Так, по данным метаанализа Taylor, в который включены 8940 больных ИБС из 48 рандомизированных исследований, программы КР длительностью до 6 мес по сравнению со стандартной терапией снижают общую смертность на 20%, а кардиальную — на 26% [63]. Одним из основных механизмов снижения смертности у больных ИБС на фоне программ КР считают торможение прогрессирования атеросклероза и даже некоторое уменьшение его выраженности [50].

Другая задача КР у больных с РС заключается в оптимизации психологического состояния и повышении качества жизни [19]. В многочисленных исследованиях показано, что у данной группы пациентов качество жизни снижено [19, 45, 49].

В связи с часто повторяющимися приступами ангинозных болей развивается тревога и/или депрессия. Малая физическая активность пациентов приводит к утрате способности к самообслуживанию в повседневной жизни, социальной изоляции [45]. Для борьбы с перечисленными проявлениями используют различные варианты психотерапии, а также психофармакотерапию.

Еще одним важным аспектом ведения больных с РС являются физические тренировки (ФТ), которые позволяют повысить переносимость нагрузок, в том числе за счет повышения ишемического порога [26]. В частности, показано, что у больных со стабильной стенокардией длительный курс физических тренировок (от 3 мес до года) может увеличивать ЧСС ишемического порога на 5–10 уд/мин и тем самым повышать переносимость нагрузок [50]. Данный эффект связывают с развивающейся на фоне тренировок относительной брадикардией, это приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде и увеличению времени диастолы желудочков, что улучшает перфузию миокарда. Отмечают также улучшение коллатерального кровотока в миокарде у больных со стенокардией. В частности, R. Belardinelli и соавт. обнаружили увеличение коллатерализации на фоне 8-недельной программы тренировок больных ИБС [14]. Все это в итоге приводит к повышению переносимости нагрузок больными с РС.

Согласно рекомендациям и практическим руководствам по ведению больных со стабильной стенокардией, контролируемые умеренные аэробные тренировки проводятся 2–3 раза в неделю и могут дополняться самостоятельной физической активностью не менее 5 дней в неделю и не более 60 мин в день [9, 11, 54]. Рекомендуемая тренировочная нагрузка должна быть на 5–10 ударов ниже ишемического порога у конкретного пациента [9]. Данные рекомендации применимы и к больным с РС, однако у некоторых паци-

ентов имеются ограничения по использованию физических тренировок в связи с выраженным поражением коронарного русла и тяжелыми приступами стенокардии даже при минимальных физических нагрузках.

Усиленная наружная контрпульсация. Активно развивающимся неинвазивным методом вспомогательного кровообращения является УНКП, которая применяется в первую очередь для лечения пациентов с РС.

Система УНКП представляет собой манжеты, накладываемые на голени, бедра и ягодицы пациента, который во время процедуры лежит на специальной кушетке. Аппарат синхронизирован с работой электрокардиографа: во время диастолы пневматические манжеты последовательно (снизу вверх) быстро надуваются (с рабочим давлением от 200 до 300 мм рт. ст.). Это приводит к увеличению ретроградного аортального кровотока при закрытом аортальном клапане. Таким образом увеличивается коронарное перфузионное давление и усиливается кровоснабжение миокарда во время процедуры. В итоге курс УНКП приводит к уменьшению тяжести симптомов у больных с РС.

Патофизиологические механизмы, с помощью которых УНКП уменьшает тяжесть РС, не до конца ясны. Полагают, что важным звеном клинической эффективности УНКП является улучшение эндотелиальной функции (усиление выработки NO), приводящее к усилению коронарной перфузии [48]. Также показано, что УНКП за счет повышенного диастолического давления в аорте и, следовательно, в коронарном русле способствует открытию или расширению коллатералей [32].

Длительность курса процедур УНКП в сумме составляет 35 ч. Лечение проводится по 1–2 ч ежедневно, 5 дней в неделю. Полный курс осуществляется соответственно в течение 4–7 недель. На протяжении последних двух десятилетий УНКП широко используется во многих крупных

медицинских центрах США, Европы и Азии. Так, в Университете Питтсбургского медицинского центра с 1998 г. ведется международный регистр больных ИБС, прошедших лечение УНКП, он включает более 15 тыс. пациентов [61].

Клиническая эффективность и безопасность УНКП у пациентов с РС была подтверждена во многих исследованиях. Так, по результатам многоцентрового рандомизированного исследования MUST-ЕЕСР (Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation) курс УНКП у 139 больных достоверно приводил к уменьшению частоты приступов стенокардии в 1,4 раза, снижению ежедневной потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов, увеличению времени до возникновения ишемии миокарда при нагрузочном тесте, а также к улучшению качества жизни [12].

По данным другого крупного исследования, у 450 больных также уменьшалось количество приступов стенокардии — с $11,4 \pm 16,9$ до $3,8 \pm 10,9$ в неделю ($p < 0,01$), при этом 43% пациентов после курса УНКП прекратили использовать короткодействующий нитроглицерин. Улучшение самочувствия приводило к повышению переносимости нагрузок в повседневной жизни [62]. Перечисленные положительные эффекты УНКП подтверждаются и другими авторами [65].

Важно отметить, что действие курса УНКП может быть достаточно длительным. Так, в исследовании MUST-ЕЕСР было выявлено, что его эффект сохранялся в течение всех двух лет наблюдения [41]. По данным международного регистра больных, прошедших курс УНКП, действие данного вида немедикаментозной терапии может продолжаться и более длительное время.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, УНКП можно использовать как дополнительный к медикаментозной терапии метод лечения (класс рекомендаций IIb) [33].

Чрескожная электрическая стимуляция нервов. Лечение РС с помощью чрескожной электрической стимуляции нервов (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation — TENS) применяется с 1980-х годов. Аппарат для TENS состоит из нейростимулирующего устройства и двух электродов. Один электрод помещается на кожу грудной клетки, в место (дерматом) наибольшей интенсивности стенокардитической боли, а другой — в контралатеральный дерматом. Эффект TENS основывается на том, что стимуляция более крупных, не проводящих боль, нервов тормозит передачу болевого сигнала по тонким волокнам, ранее проводившим болевые импульсы [67].

Эффективность TENS у больных с РС изучалась лишь в нескольких небольших клинических исследованиях [46, 57]. Так, С. Mannheim и соавт. анализировали эффективность TENS у 21 больного ИБС с III–IV ФК стенокардии. Через 5 недель лечения наблюдалось небольшое увеличение переносимости физических нагрузок во время нагрузочного теста и снижение частоты приступов стенокардии за неделю, изменения не были достоверными. Во время лечения с помощью TENS нередко отмечались неблагоприятные эффекты в виде раздражения кожи, парестезии и др. [46]. В настоящее время данная методика не входит в практические рекомендации по лечению ИБС.

Инвазивные методы лечения РС

Стимуляция спинного мозга. Стимуляция спинного мозга (Spinal cord stimulation — SCS) — это метод, заключающийся в воздействии слабыми электрическими импульсами на структуры спинного мозга на определенном его уровне. Присоединенный к закрепленному на груди устройству электрод помещают в эпидуральное пространство на уровне VII шейного и I грудного позвонков. Пациенты самостоятельно активируют работу прибора при приступах стенокардии («по требованию»).

Предполагается, что SCS блокирует боль посредством подавления передачи болевого сигнала по спиноталамическому пути [36]. В некоторых исследованиях обнаружено, что SCS способствует уменьшению симпатического тонуса и улучшению миокардиального кровотока [36, 53].

В ходе нескольких клинических исследований изучалась эффективность SCS в лечении больных с РС [36, 44]. Показано, что в результате 6-недельного лечения с использованием SCS 25 пациентов с III–IV ФК стенокардии у 39% из них увеличивается время до начала депрессии сегмента *ST* в процессе тредмил-теста (с 358 ± 165 по 493 ± 225 с, $p < 0,01$). У 19% пациентов возрастает толерантность к физической нагрузке при нагрузочной пробе, 41% больных отмечают уменьшение числа приступов стенокардии за неделю – с $3,7 \pm 1,7$ до $1,4 \pm 1,0$ ($p < 0,01$), 48% – снижение потребности в короткодействующем нитроглицерине (с $2,8 \pm 2,2$ до $1,1 \pm 1,2$ таблеток в день, $p = 0,01$) [36]. Поскольку исследования эффективности SCS проводили с участием небольшого числа пациентов, и без слепого контроля, то можно сказать, что их точность далека от идеальной. Кроме того, SCS не является абсолютно безопасным методом. У 1% больных отмечали такие серьезные нежелательные явления, как эпидуральная гематома и инфицирование электродов [24].

Несмотря на одобрение SCS для лечения больных с РС (класс IIb согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов), использование этого метода в реальной клинической практике не представляется оправданным в связи с инвазивным характером процедуры и риском неврологических осложнений.

Трансмиокардиальная реваскуляризация. Метод трансмиокардиальной реваскуляризации (TMR) для лечения стенокардии применяется с 1986 г. и заключается в образовании искусственных каналов внутри сердечной мышцы с помощью лазера. Эффективность TMR у больных с РС изуча-

лась в нескольких клинических исследованиях. В самое крупное из них были рандомизированы 275 пациентов с IV ФК стенокардии. Основная группа проходила TMR на фоне оптимальной терапии, контрольная – получала только медикаментозное лечение. Через 12 мес в группе TMR было больше пациентов, у которых ФК стенокардии снизился на два класса и более ($p < 0,001$), наблюдалась лучшая переносимость физической нагрузки при выполнении тредмил-теста (5,0 METs в группе TMR против 3,9 METs в группе медикаментозной терапии, $p = 0,05$). Улучшения показателей смертности или перфузии сердечной мышцы не отмечено [10].

В другом похожем исследовании (192 пациента с III–IV ФК РС) через 12 мес в группе TMR наблюдалось снижение ФК стенокардии на два класса или более ($p < 0,001$). Улучшения переносимости нагрузок, несмотря на усиление перфузии миокарда, выявлено не было. Смертность TMR также не снижала [31].

Механизм действия TMR, благодаря которому отмечается положительный эффект на стенокардию, неизвестен. Первоначально полагали, что улучшение перфузии миокарда происходит через открытые миокардиальные каналы [20]. Однако дальнейшие исследования показали, что каналы заполняются омертвевшими остатками и закрываются сразу после процедуры [60]. Предполагались, но не были окончательно доказаны и другие механизмы действия TMR, например ангиогенез в результате освобождения факторов роста, а также денервация болевых волокон лазером [40]. Кроме того, нельзя исключить плацебо-эффект процедуры TMR.

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, применение метода TMR для лечения больных с РС имеет класс показаний IIa [33]. Вместе с тем высокая инвазивность и технологичность методики, а также недостаточная изученность патофизиологических и кли-

нических эффектов делают ее использование затруднительным.

Заключение

В современной кардиологии рефрактерная стенокардия представляет собой сложную клиническую проблему. Число пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, у которых невозможна реваскуляризация миокарда, с тяжелыми приступами стенокардии остается достаточно большим. При лечении пациентов с РС медикаментозная терапия назначается в максимально переносимых дозах, однако достичь должного терапевтического эффекта удается далеко не всегда. Предложены различные немедикаментозные методы лечения, но клинически доказана эффективность лишь дозированных физических нагрузок, применение которых может быть ограничено, а также усиленной наружной контрпульсации.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр) // Кардиоваск. тер. и проф. — 2008. — Т. 6, № 7 (Прил. 4). — С. 1–40.
2. Жарова, Е. А. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ — Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) / Е. А. Жарова, В. К. Лепахин, С. Б. Фитилев и др. // Сердце. — 2002. — № 1. — С. 204–206.
3. Крюков, Н. Н. Ишемическая болезнь сердца. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы: монография / Н. Н. Крюков, Е. Н. Николаевский, В. П. Поляков. — Самара, 2010. — С. 149–173.
4. Метелица, В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — С. 87–188.
5. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения / Р. Г. Оганов // Кардиоваск. тер. и проф. — 2002. — № 1. — С. 5–9.
6. Перепеч, Н. Б. Коррекция частоты сердечных сокращений у больных стабильной ИБС: позиция I-адреноблокаторов / Н. Б. Перепеч // Сердце. — 2008. — Т. 42, № 7. — С. 207–211.
7. Чазов, Е. И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: рук. для практикующих врачей / Е. И. Чазов, Ю. Н. Беленков и др. — М.: Литтерра, 2006. — С. 115–125.
8. ACC/AHA/ACP-ASIM 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 (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina) // JACC. — 1999. — Vol. 33, № 7. — P. 2092–2197.
9. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription by American College of Sports Medicine. — Baltimore, Ph.: Williams & Wilkins, 2005. — 366 p.
10. Allen, K. B. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina / K. B. Allen, R. D. Dowling, T. L. Fudge et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1029–1036.
11. American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. — Champaign, Ill: Human Kinetics Publishers, 1999.
12. Arora, R. R. The Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes / R. R. Arora, T. M. Chou, D. Jain et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33, № 7. — P. 1833–1840.
13. Baigent, C. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney et al. // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1267–1278.
14. Belardinelli, R. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy / R. Belardinelli, D. Georgiou, L. Ginzton et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 553–561.
15. Brorsson, B. Smärtor i blöstat: Operation, bal-longvidgning, medicinsk behandlibg. Statens be-gedning för utvärdering av medicinsk metodik / B. Brorsson, H. Persson, P. Landelius, L. Werkö. — Stockholm, Sweden, 1998. — Report № 140.
16. Channer, K. S. Anxiety and depression in patients with chest pain referred for exercise testing / K. S. Channer, M. Papouchado, M. A. James et al. // Lancet. — 1985. — Vol. 2. — P. 820–822.
17. Chester, M. Draft guidelines for the management of refractory angina on behalf of the UK Refractory Angina Group / Chester M. // Eur. Heart J. — 1999. — Vol. 20. — P. 479 (Abstr. Suppl.).
18. Ciopor, M. Influence of combination therapy (isosorbide dinitrate and molsidomine) on the incidence on angina pectoris in patients with coronary heart disease / M. Ciopor, A. Fischer, J. Turina, O. Hess // Schweiz Rundsch Med. Plax. — 1997. — Vol. 86. — P. 1849–1853.

19. *Cohen, M. G.* Therapeutic goals in patients with refractory chronic angina / M. G. Cohen, M. P. M. Scirica, E. M. Ohman // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2010. – Vol. 63, № 5. – P. 571–582.
20. *Cooley, D. A.* Transmyocardial laser revascularization: anatomic evidence of long-term channel patency / D. A. Cooley, O. H. Frazier, K. A. Kadirpasoglu et al. // *Tex. Heart Inst. J.* – 1994. – Vol. 21. – P. 220–224.
21. *Dens, J. A.* Usefulness of Nisoldipine for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (results of the NICOLE study). Nisoldipine in COronary artery disease in Leuven / J. A. Dens, W. J. Desmet, P. Coussement et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 87, № 1. – P. 28–33.
22. *Detre, K. M.* Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) / K. M. Detre, P. Guo, R. Holubkov et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 633–640.
23. *Detry, J. M.* Amlodipine and the total ischemic burden: Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) trial – Methodology, safety and toleration / J. M. Detry // *Cardiology.* – 1994. – Vol. 85. – P. 24–30 (Suppl. 2).
24. *Di Pede, F.* Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris / F. Di Pede, G. A. Lanza, G. Zuin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 951–955.
25. *Eastaugh, J. L.* Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients / J. L. Eastaugh, Calvert M. J., N. Freemantle // *Fam. Pract.* – 2005. – Vol. 22, № 1. – P. 43–50.
26. *Ehsani, A.* Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease / A. Ehsani, W. Martin, G. Heath, E. Coyle // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 50. – P. 236–254.
27. *Epstein, S.* Current concepts, myocardial ischemia: silent or symptomatic / S. Epstein, A. Quyyumi, R. Bonow // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1038–1043.
28. FEMINA Study Group of the Working Group of Cardiovascular Research. The Netherlands. Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blokade // *Eur. Heart J.* – 1997. – Vol. 18. – P. 1755–1764.
29. *Fox, K.* 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 / K. Fox, M. A. Garcia, D. Ardissino et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341–1381.
30. *Fox, K.* The Total Ischemic Burden Trial (TIBET) / K. Fox, D. Mulkahy, I. Findlay // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 96–103.
31. *Frazier, O. H.* Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease / O. H. Frazier, R. J. March, K. A. Horvath // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1021–1028.
32. *Gan, L.* Distinct regulation of vascular endothelial growth factor in intact human conduit vessels exposed to laminar fluid shear stress and pressure / L. Gan, M. Miocic, R. Doroudi et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 272. – P. 490–496.
33. *Gibbons, R. J.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / R. J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 159–168.
34. 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 // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
35. *Harrington, R.* Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / R. Harrington // *Chest.* – Vol. 126. – 2004. – P. 513–548 (Suppl. 3).
36. *Hautvast, R. W.* Effect of spinal cord stimulation on heart rate variability and myocardial ischemia in patients with chronic intractable angina pectoris – a prospective ambulatory electrocardiographic study / R. W. Hautvast, J. Brouwer, M. J. DeJongste, K. I. Lie // *Clin. Cardiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 33–38.
37. *Jorgensen, B.* Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES) / B. Jorgensen, S. Simonsen, K. Endresen // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 592–599.
38. *Kulkarni, S. P.* Long-term adherence with cardiovascular drug regimens / S. P. Kulkarni, K. P. Alexander, B. Lytle et al. // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151, № 1. – P. 185–191.
39. *Kumar, K.* Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome / K. Kumar et al. // *Pain.* – 2007. – Vol. 132. – P. 179–188.
40. *Kwong, K. F.* Transmyocardial laser treatment denervates canine myocardium / K. F. Kwong, G. K. Kannelopoulos, J. C. Nickols et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 114. – P. 883–889.
41. *Lawson, W. E.* Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study / W. E. Lawson, J. C. Hui, P. F. Cohn // *Clin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 23, № 4. – P. 254–258.
42. *Lawson, W. E.* Two-years outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation / W. E. Lawson, J. C. Hui,

- E. D. Kennard et al. // *Clin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 29, № 2. – P. 69–73.
43. Leon, A. S. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention); Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation / A. S. Leon, B. A. Franklin, F. Costa et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 3. – P. 369–376.
 44. Mannheimer, C. Electrical stimulation versus coronary artery by-pass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study / C. Mannheimer, T. Eliasson, L. E. Augustinsson et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1157–1163.
 45. Mannheimer, C. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina / C. Mannheimer, P. Camici, M. R. Chester, // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 355–370.
 46. Mannheimer, C. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in angina pectoris / C. Mannheimer, C. A. Carlsson, A. Vedin, C. Wilhelmsson et al. // *Pain.* – 1986. – Vol. 26. – P. 291–300.
 47. Marzilli, M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / M. Marzilli, W. W. Klein // *Coronary Artery Dis.* – 2003. – Vol. 14. – P. 171–179.
 48. Michaels, A. D. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation / A. D. Michaels, M. Accad, T. A. Ports, W. Grossman // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 1237–1242.
 49. Moore, R. K. Health-related quality of life of patients with refractory angina before and one year enrolment onto a refractory angina program / R. K. Moore, D. Groves, S. Bateson et al. // *Eur. J. Pain.* – 2005. – Vol. 9. – P. 305–310.
 50. Niebauer, J. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise / J. Niebauer, R. Hambrecht, T. Velich et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 2534–2541.
 51. Nissen, S. E. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, № 18. – P. 2217–2225.
 52. Nissen, S. E. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 1071–1080.
 53. Norrsell, H. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover / H. Norrsell, T. Eliasson, C. Mannheimer et al. // *Eur. Heart. J.* 1997. – Vol. 18. – P. 1890–1896.
 54. Piepoli, M. F. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation / M. F. Piepoli, U. Corra, W. Benzer et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1–17.
 55. Rehuquist, N. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSIS) / N. Rehuquist, P. Hjeurdahl, E. Billings et al. // *Eur. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 76–81.
 56. Sacks, F. M. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators / F. M. Sacks, M. A. Pfeffer, L. A. Moye et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.
 57. Sanderson, J. E. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on autonomic cardiovascular reflexes / J. E. Sanderson, B. Tomlinson, M. S. Lau et al. // *Clin. Auton. Res.* – 1995. – Vol. 5. – P. 81–84.
 58. Schang, S. Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity / S. Schang, C. Pepine // *Am. J. Cardiol.* – 1977. – Vol. 39. – P. 396–402.
 59. Shechter, M. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with angina pectoris / M. Shechter, S. Matetzky, M. S. Feinberg et al. // *JACC.* – 2003. – Vol. 42, № 12. – P. 2090–2095.
 60. Sigel, J. E. Transmyocardial laser revascularization: three sequential autopsy cases / J. E. Sigel, C. M. Abramovich, B. W. Lytle, N. B. Ratliff // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1381–1385.
 61. Soran, O. Enhanced external counterpulsation as treatment for chronic angina in patients with left ventricular dysfunction: a report from the International EECF Patients Registry (IERP) / O. Soran, E. D. Kennard, S. F. Kelsey et al. // *Congest. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 8. – P. 297–302.
 62. Soran, O. Impact of external counterpulsation treatment on emergency department visits and hospitalization in refractory angina patients with left ventricular dysfunction / O. Soran, E. D. Kennard, B. A. Bart et al. // *Congest. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 36–40.
 63. Taylor, R. S. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials / R. S. Taylor, A. Brown, S. Ebrahim et al. // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116. – P. 682–697.

64. Thadani, U. Medical therapy of stable angina pectoris / U. Thadani // *Cardiol. Clin.* – 1991. – Vol. 9. – P. 73–87.
65. Urano, H. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduced exercise – induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease / H. Urano, H. Ikeda, T. Hirai et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 93–99.
66. Von Armin, T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up / T. Von Armin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28, № 1. – P. 20–24.
67. Yang, E. H. Current and future treatment strategies for refractory angina / E. H. Yang, G. W. Barsness, B. J. Gersh et al. // *Mayo Clinic. Proc.* – 2004. – Vol. 79, № 10. – P. 1284–1292.

Поступила 24.11.2011

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2011

УДК 616-005.1-08:616.12-005.4:616.127-089.168:616.12-089.8-78

Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце

Н. Л. Пак, Е. З. Голухова, Н. Н. Самсонова, В. Ю. Мерзляков, Л. Г. Климович, М. Н. Рябинина, М. Ч. Кубова*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева
(директор – академик РАН и РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

Проведена оценка состояния системы гемостаза у 60 больных ишемической болезнью сердца, мужского пола, в возрасте от 39 лет до 71 года (в среднем $56,5 \pm 15,8$ года), подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (on-pump coronary artery bypass G) или на работающем сердце (off-pump coronary artery bypass), на фоне послеоперационной антиагрегантной терапии аспирином или в сочетании с клопидогрелом. Эффективность антиагрегантной терапии аспирином оценивали по результатам лабораторного теста «Platelet Mapping AA», выполненного на тромбоэластографе «TEG 5000».

Установлено, что оперативное лечение при обоих вариантах проведения аортокоронарного шунтирования вызывало активацию системы гемостаза (повышение в крови уровня фибриногена, Д-димера, агрегации тромбоцитов), снижение активности естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеин C) в течение первых 5 сут послеоперационного периода. У пациентов после операции, выполненной на работающем сердце, были зарегистрированы более выраженные признаки гиперкоагуляции, особенно в случаях низкой эффективности монотерапии аспирином. Лабораторное подтверждение низкой эффективности монотерапии аспирином и отсутствие в течение первых 3 сут после операции динамики показателей гемостаза, указывающих на высокую активность свертывающей системы крови, делает необходимым добавление в схему профилактической антитромботической терапии клопидогрела 75 мг ежедневно.

Ключевые слова: гемостаз, аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, аспирин, клопидогрел, тромбоэластограф «TEG 5000», «Platelet Mapping AA».

The study was carried out in a group of 60 patients with ischemic heart disease 39 to 71 years old (mean age 56.5 years old), all patients were male. In our study, we investigated hemostatic profiles after heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) or without CPB (off-pump coronary artery bypass) in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). The purpose of this article is to evaluate the use of antithrombotics in cardiac surgery: monotherapy of aspirin or combination with clopidogrel. The efficacy of aspirin assessed by results of thromboelastography «TEG 5000» with use the laboratory test «Platelet Mapping AA».

* E-mail: pnl1981@mail.ru