

Діагностика та лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення

В.З. НЕТЯЖЕНКО, член-кор. АМН України, д.м.н., професор; В.К. ТАЩУК, д.м.н., професор, Буковинська державна медична академія

У 2006 році Європейським товариством кардіологів (ЄТК) на чолі з професором Kim Fox були розроблені новітні рекомендації з діагностики та лікування стабільної стенокардії.

Уільям Геберден уперше запропонував поняття «стенокардія» («angina pectoris») у 1772 році для описання «відчуття стискання та неспокою» у грудях, в основному пов'язане з фізичним навантаженням. На сьогодні стабільна стенокардія є клінічним синдромом, що характеризується дискомфортом у грудях, щелепі, лопатці, спині або руках; зумовлюється, як правило, фізичним навантаженням або емоційним перенапруженням і усувається після відпочинку або вживання нітрогліцерину.

Основою *патофізіологічного процесу* є *міокардіальна ішемія* — дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні, що залежить від:

- артеріального насичення киснем та міокардіальної екстракції кисню;
- коронарного току крові, площі поперечного діаметру коронарної артерії та артеріального тону;
- наявності атеросклеротичної бляшки та коронарної вазоконстрикції;
- симпатичної активації, спричиненої ішемією;
- серцевого ритму, скоротливості міокарда та напруження стінок серця;
- ішемічного каскаду;
- метаболічних змін.

Стабільна стенокардія пов'язана із загрозою виникнення *гострого коронарного синдрому* (ГКС) у вигляді нестабільної стенокардії (НС), інфаркту міокарда (ІМ) без елевації сегмента ST, інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST.

Епідеміологія стабільної стенокардії свідчить, що в більшості європейських країн 20 000–40 000 осіб на 1 млн населення страждають від стенокардії, а її поширеність зростає з віком:

- з 0,1–1 % у жінок віком 45–54 років до 10–15 % у жінок віком 65–74 років;
- з 2–5 % у чоловіків віком 45–54 років до 10–20 % у чоловіків віком 65–74 років.

Анамнез та прогноз найбільш несприятливі у пацієнтів із зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), більшою кількістю уражених коронарних судин, проксимальною локалізацією коронарного стенозу, тяжким ураженням коронарних судин, тяжкою стенокардією, значною ішемією міокарда, а також у старших за віком.

Отже, потужними **предикторами виживання** при хронічній ішемічній хворобі серця (ІХС) є функціонування ЛШ, поширеність та ступінь тяжкості коронарного стенозу, а саме: ураження основного стовбура лівої коронарної артерії, трьохсудинна патологія, проксимальне залучення лівої передньої низхідної коронарної артерії.

Встановлення діагнозу та оцінка перебігу стабільної стенокардії базується на основі клінічних даних, лабораторних тестів і специфічних кардіологічних досліджень.

Клінічна класифікація болю в грудній порожнині

1. Для типової стенокардії (визначеної) характерне поєднання трьох характеристик:

- за груди́нний дискомфорт із характерними клінічними проявами та тривалістю;
- провокується фізичним навантаженням або емоційним перенапруженням;
- усувається після відпочинку і/або вживання нітратів.

2. Для атипової стенокардії (вірогідної) властиве поєднання двох із цих характеристик.

3. Несерцевий біль характеризується наявністю однієї або відсутністю цих ознак.

Клінічна оцінка нестабільної стенокардії описується так:

— стенокардія спокою: біль характерного походження та локалізації; виникає у стані спокою та довше триває — до 20 хв;

— швидко наростаюча попередня стабільна стенокардія, ступінь тяжкості та інтенсивність проявів якої прогресивно збільшується при нижчих порогових рівнях за короткий період — 4 тижні та менше;

— новий напад стенокардії, тобто недавній напад тяжкої стенокардії; при цьому пацієнт вказує на помітне обмеження звичної активності.

Класифікація ступеня тяжкості стенокардії згідно з Канадським кардіоваскулярним товариством

Клас I. «Звична діяльність не спричинює стенокардію». Стенокардія виникає лише при посиленому, швидкому або тривалому навантаженні.

Клас II. «Незначне обмеження звичної діяльності». Стенокардія виникає при ходьбі або швидкому підйомі сходами, ходьбі вгору або навантаженні після їжі, у прохолодну погоду, при емоційному перевантаженні або тільки протягом перших декілька годин після пробудження.

Клас III. «Помітне обмеження звичної активності». Стенокардія виникає при проходженні одного або двох кварталів на рівнині або подоланні одного прольоту сходами в нормальному ритмі за нормальних умов.

Клас IV. «Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без дискомфорту» або «стенокардія спокою».

Діагностика

Лабораторні тести

У діагностиці стабільної стенокардії визначають такі показники:

- рівень гемоглобіну;
- кількість лейкоцитів;
- вміст тиреоїдних гормонів;
- біохімічні маркери міокардіального пошкодження (група серцевих тропонінів або креатинфосфокінази);
- ліпідний спектр плазми крові натще;

— вміст сироваткового креатиніну — оцінка функції нирок (при артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті або реноваскулярній патології негативно впливає на прогноз пацієнтів із кардіальною патологією).

До додаткових тестів відносять визначення таких показників, як:

— субфракція холестеролу (ApoA та ApoB);

— рівень гомоцистеїну;

— ліпопротеїн (a) (Lp(a));

— зміни гемостазу;

— маркери запалення (С-реактивний білок);

— натрійуретичний пептид (NT-BNP) — важливий предиктор віддаленої смертності незалежно від віку, ФВ ЛШ та стандартних чинників ризику.

Рекомендації лабораторних досліджень для діагностики стабільної стенокардії (представлені на основі рівнів доказової медицини)

Клас I (для всіх пацієнтів):

1) ліпідний спектр крові натще, включаючи холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцериди (рівень доказів B);

2) вміст глюкози в крові натще (рівень доказів B);

3) загальний аналіз крові, включаючи вміст гемоглобіну та кількість лейкоцитів (рівень доказів B);

4) рівень креатиніну (рівень доказів C);

5) маркери міокардіального пошкодження, якщо клінічно передбачається нестійкість перебігу або ГКС (рівень доказів A);

6) рівень тиреоїдних гормонів, якщо є клінічні ознаки (рівень доказів C).

Клас IIa:

1) пероральний тест толерантності до глюкози (рівень доказів B).

Клас IIb:

1) С-реактивний білок (рівень доказів B);

2) ліпопротеїн (a), ApoA та ApoB (рівень доказів B);

3) вміст гомоцистеїну (рівень доказів B);

4) HbA1c (рівень доказів B);

5) NT-BNP (рівень доказів B).

Специфічні кардіологічні дослідження при стабільній стенокардії:

1. Електрокардіографічне дослідження (ЕКГ) у стані спокою при початковій діагностичній оцінці стабільної стенокардії:

1) клас I (для всіх пацієнтів):

— ЕКГ у стані спокою за відсутності болю (рівень доказів C);

— ЕКГ у стані спокою при епізоді болю (якщо можливо) (рівень доказів В).

2. ЕКГ у стані спокою при рутинному повторному обстеженні пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією:

1) клас IIb:

— рутинна періодична ЕКГ за відсутності клінічних проявів (рівень доказів С).

3. Електрокардіографічні стрес-тести.

ЕКГ-зміни, пов'язані з міокардіальною ішемією, включають горизонтальну або косонизхідну депресію чи елевацію сегмента ST ≥ 1 мм (0,1 мВ) ≥ 60 –80 мс після закінчення комплексу QRS, особливо коли ці зміни супроводжуються болем за грудиною, зумовленим стенокардією, з'являються при низькому фізичному навантаженні на ранніх стадіях і тривають понад 3 хв після фізичного навантаження, зокрема при використанні велоергометричного навантаження (ВЕМ), що виражається у ватах (Вт). Збільшення навантаження становить 20 Вт на 1 хв кожного ступеня, починаючи з 20 до 50 Вт, але може бути зменшено до 10 Вт для пацієнтів із серцевою недостатністю або тяжкою стенокардією.

Причини припинення навантажувальних стрес-тестів:

1. Обмежувальні симптоми (біль, втома, задишка та кульгавість).

2. Комбінація болю за грудиною зі значними змінами сегмента ST.

3. Оптимізація безпеки при припиненні ВЕМ при:

— вірогідній депресії сегмента ST (> 2 мм, тоді як ≥ 4 мм є абсолютним показанням до припинення ВЕМ);

— елевації сегмента ST ≥ 1 мм;

— вираженій аритмії;

— зменшенні систолічного рівня артеріального тиску (АТ) у динаміці > 10 мм рт.ст.;

— вираженій артеріальній гіпертензії (систолічний рівень АТ > 250 мм рт. ст. або діастолічний рівень АТ > 115 мм рт.ст.).

4. Досягнення максимальної розрахункової частоти серцевих скорочень (ЧСС) у пацієнтів із високою фізичною толерантністю та за рішенням лікаря.

Рівень доказової медицини для ВЕМ:

Клас I:

1) пацієнти з симптомами стенокардії та дотестовою вірогідністю коронарної патології з урахуванням віку, статі та симптомів, якщо вони не спроможні виконати навантаження або ЕКГ-зміни не інформативні (рівень доказів В).

Клас IIb:

1) пацієнти з депресією сегмента ST ≥ 1 мм на ЕКГ у стані спокою або ті, які приймають дигоксин (рівень доказів В);

2) пацієнти з низькою дотестовою вірогідністю (вірогідність < 10 %) коронарної патології з урахуванням віку, статі та клінічної картини (рівень доказів В).

ЕКГ-навантаження при рутинному повторному обстеженні пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією базується на таких рівнях доказів.

Клас IIb:

1) рутинне періодичне ЕКГ-навантаження за відсутності клінічних змін (рівень доказів С).

Ризик практично відсутній: смерть та ІМ виникають з частотою ≤ 1 випадку на 2500 тестів.

Більш загальноприйнятими є стрес-тести в поєднанні з візуалізацією:

1. Фізичне тестування з ехокардіографією (ЕхоКГ) та доплерівською візуалізацією. Залежно від метааналізу, загальна чутливість і специфічність ЕхоКГ-навантаження становлять 80–85 % і 84–86 % відповідно.

2. Фізичне тестування з міокардіальною перфузією при однофотонній емісійній комп'ютерній томографії (ОЕКТ) з ^{201}Th і $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Таблиця 1

Стрес-тести	Діагностика ішемічної хвороби серця	
	Чутливість (%)	Специфічність (%)
ЕКГ-навантаження	68	77
ЕхоКГ-навантаження	80–85	84–86
Міокардіальна перфузія навантаження	85–90	70–75
Стрес-ЕхоКГ з добутаміном	40–100	62–100
Стрес-ЕхоКГ з вазодилататором	56–92	87–100
Стрес-перфузія з вазодилататором	83–94	64–90

3. Фармакологічні стрес-тести (короткодійні симпатоміметики — добутамін, що підвищує потребу міокарда в кисні; коронарні вазодилататори (аденозин і диліпіридамом), які забезпечують різницю між ділянками, що постачають неуразнені коронарні артерії, де перфузія зростає, та ділянками, які кровопостачають артерії з гемодинамічно значущим стенозом, де перфузія зростає менше або навіть зменшується (феномен обкрадання)). Чутливість і специфічність ехокардіографічного стрес-тесту з добутаміном коливаються в межах 40–100 % та 62–100 % відповідно та 56–92 % і 87–100 % стрес-тесту з вазодилататором. Чутливість і специфічність ОЕКТ з аденозином коливаються в межах 83–94 % і 64–90 %.

4. Стрес-тест з магнітно-резонансною томографією.

5. Амбулаторне моніторування ЕКГ.

Рекомендації щодо застосування стрес-тестів із візуалізацією при початковій діагностичній оцінці стенокардії базуються на певних рівнях доказової медицини

Клас I:

1) пацієнти з ЕКГ-змінами в стані спокою, блокадою лівої ніжки пучка Гісса (БЛНПГ), депресією сегмента ST > 1 мм, нав'язаним ритмом або WPW-синдромом, які відповідають рекомендаціям ЄТК з адекватної інтерпретації ЕКГ-змін при стрес-тестах (рівень доказів В);

2) пацієнти з неінформативним ЕКГ-навантаженням, але прийнятною толерантністю до фізичного навантаження, які не мають високої вірогідності тяжкої коронарної патології та в яких діагноз під сумнівом (рівень доказів В).

Клас IIa:

1) пацієнти з попередньою ревазуляризацією (транскутанна ангіопластика (ТАП) або аортокоронарне шунтування (АКШ)), для яких важлива локалізація ішемії міокарда (рівень доказів В);

2) як альтернатива ЕКГ-навантаженню в пацієнтів, яким дозволяють умови та особисті ресурси (рівень доказів В);

3) як альтернатива ЕКГ-навантаженню в пацієнтів із низькою дотестовою вірогідністю хвороби, таких як жінки з атипичним болем за грудиною (рівень доказів В);

4) для оцінки функціональної тяжкості проміжного пошкодження при коронарній ангіографії (рівень доказів С);

5) для визначення локалізації ішемії міокарда при плануванні реваскуляризації в пацієнтів після коронарографії (рівень доказів В).

Рекомендації щодо застосування фармакологічних стрес-тестів із візуалізацією (ехокардіографія або перфузія) при початковій діагностичній оцінці стенокардії для класів I, IIa та IIb засвідчують аналогічний розподіл, ознаками якого є неспроможність адекватного виконання навантаження.

Рекомендації щодо ехокардіографії при початковій діагностичній оцінці стенокардії

Клас I:

1) пацієнти з аускультативними змінами з підозрою на патологію клапанів серця або гіпертрофічну кардіоміопатію (рівень доказів В);

2) пацієнти з підозрою на серцеву недостатність (рівень доказів В);

3) пацієнти з попереднім ІМ (рівень доказів В);

4) пацієнти з БЛНПГ, патологічними зубцями Q або іншими значними змінами на ЕКГ, включаючи ЕКГ-ознаки гіпертрофії ЛШ (рівень доказів С).

Рекомендації щодо амбулаторного моніторингу ЕКГ при початковій діагностичній оцінці стенокардії

Клас I:

1) стенокардія із запідозреною аритмією (рівень доказів В).

Клас IIa:

1) запідозрена вазоспастична стенокардія (рівень доказів С).

Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини (РДГП)

Клас I:

1) РДГП у пацієнтів з підозрою на серцеву недостатність (рівень доказів С);

2) РДГП у пацієнтів із клінічними ознаками захворювань легень (рівень доказів В).

Неінвазивні методи

Для визначення коронарної кальцифікації та анатомії коронарних судин призначають:

— комп'ютерну томографію (КТ) (ультрашвидкісна або електроннопроменева КТ (ЕПКТ) та мультidetекторна або багатозарова КТ (МДКТ));

— магнітно-резонансну артеріографію.

Рекомендації щодо застосування КТ при стабільній стенокардії

Клас IIb:

1) пацієнти з низькою дотестовою вірогідністю хвороби, неінформативним ЕКГ-навантаженням або стрес-тестом із візуалізацією (рівень доказів С).

Інвазивні методи

Для визначення анатомії коронарних судин проводять:

1. Коронарну артеріографію (сумарний рівень основних ускладнень при діагностичній катетеризації становить 1–2 %; сумарний рівень смерті, ІМ або інсульту — 0,1–0,2 %).
2. Інтраваскулярне ультразвукове дослідження.

Стратифікація ризику

Стратифікація ризику стабільної стенокардії оцінюється:

- 1) клінічною оцінкою;
- 2) відповіддю на стрес-тести;
- 3) шлуночковою функцією;
- 4) коронарною анатомією.

Рівень кардіоваскулярної смерті в дослідженні PEACE був менший ніж 1 % на рік, тоді як у популяції з високим ризиком, такий як пацієнти з цукровим діабетом, у дослідженнях MICRO-HOPE та IONA рівень річної кардіоваскулярної смертності був > 2 %. Отже, річна кардіоваскулярна смертність > 2 % індивідуально вважається високим ризиком, річна кардіоваскулярна смертність < 1 % вважається низьким, і 1–2 % — середнім. Пацієнти зі стабільною стенокардією, які мають зміни на ЕКГ у стані спокою (ознаки перенесеного ІМ, БЛНПГ, лівої передньої геміблокади, гіпертрофії ЛШ, АВ-блокади II–III ступенів або фібриляції передсердь) мають більший ризик кардіоваскулярних ускладнень, ніж пацієнти з нормальною ЕКГ-картиною.

Рекомендації зі стратифікації ризику за клінічною оцінкою, ЕКГ та лабораторними тестами при стабільній стенокардії базуються на деталізованій історії хвороби та даних об'єктивного обстеження, включаючи визначення індексу маси тіла (ІМТ) та/або окружності талії в усіх пацієнтів, повний опис симптомів, оцінку погіршення функціонального стану, анамнез та профіль кардіоваскулярного ризику, ЕКГ у стані спокою всім пацієнтам (рівень доказів В).

Рекомендації зі стратифікації ризику відповідно до стрес-ЕКГ при стабільній стенокардії в пацієнтів, які можуть переносити навантаження

Клас I:

- 1) усі пацієнти без значних змін на ЕКГ у стані спокою підлягають первинній оцінці (рівень доказів В);
- 2) пацієнти зі стабільною ІХС після значних змін клінічної картини (рівень доказів С).

Клас IIa:

- 1) пацієнти після реваскуляризації зі значним погіршенням клінічної картини (рівень доказів В).

Рекомендації зі стратифікації ризику відповідно до стрес-тестів із візуалізацією (перфузія або ехокардіографія) при стабільній стенокардії в пацієнтів, які можуть переносити навантаження

Клас I:

- 1) пацієнти з ЕКГ-змінами в стані спокою, БЛНПГ, депресією сегмента ST > 1 мм, нав'язаним ритмом або WPW-синдромом, що не дають ретельно інтерпретувати ЕКГ-зміни при стрес-тесті (рівень доказів С);
- 2) пацієнти з неінформативним ЕКГ-навантаженням, але з середньою або високою вірогідністю хвороби (рівень доказів В).

Клас IIa:

- 1) пацієнти з погіршенням динаміки ознак постреваскуляризації міокарда (рівень доказів B);
- 2) як альтернатива ЕКГ-навантаженню в пацієнтів, яким дозволяють умови та особисті ресурси (рівень доказів B).

Рекомендації зі стратифікації ризику відповідно до фармакологічних стрес-тестів із візуалізацією (ехокардіографія або перфузія) при стабільній стенокардії

Клас I:

- 1) пацієнти, які не можуть переносити навантаження.

Інші показання класів I та II аналогічні до показань стрес-тестів із візуалізацією (перфузія або ехокардіографія) при стабільній стенокардії в пацієнтів, які можуть переносити навантаження, але коли не забезпечені умови для проведення стрес-тестів із візуалізацією.

Стратифікація ризику за аналізом гемодинаміки

Зменшення скоротливої здатності міокарда з ФВ у стані спокою менше ніж 35 % пов'язане зі збільшенням рівня річної смертності понад 3 %. Реєстр CASS показав, що 72 % смертей трапляються в 38 % популяції із дисфункцією ЛШ або ІХС тяжкого ступеня. Рівень 12-річного виживання пацієнтів із ФВ > 50 % становив 35–49 %, тоді як при ФВ < 35 % він дорівнював 73, 54 та 21 % відповідно ($p < 0,0001$).

Рекомендації зі стратифікації ризику з ехокардіографічною оцінкою функції ЛШ при стабільній стенокардії

Клас I:

- 1) ехокардіографія в стані спокою в пацієнтів із попереднім ІМ, ознаками СН або ЕКГ-змінами в стані спокою (рівень доказів B);
- 2) ЕхоКГ у стані спокою в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (рівень доказів B);
- 3) ЕхоКГ у стані спокою в пацієнтів із цукровим діабетом (рівень доказів C).

Клас IIa:

- 1) ЕхоКГ у стані спокою в пацієнтів із нормальною ЕКГ у стані спокою без попереднього ІМ, яким іншим чином не можливо обґрунтувати необхідність коронарографії (рівень доказів C).

Стратифікація ризику при проведенні коронарографії

Реєстр CASS у медикаментозно лікованих пацієнтів довів, що рівень 12-річного виживання хворих з інтактними коронарними артеріями дорівнював 91 % порівняно з 74 % з ураженням однієї коронарної судини, 59 % — з ураженням 2 судин та 50 % — з ураженням 3 судин ($p < 0,001$).

Рівень 5-річного виживання в разі ураження 3 судин і проксимального стенозу лівої передньої низхідної артерії > 95 % склав 54 % порівняно з рівнем 79 % з ураженням 3 судин без стенозу лівої передньої низхідної артерії.

Рекомендації щодо проведення коронарографії при стабільній стенокардії

Клас I:

- 1) пацієнти, віднесені до групи високого ризику через несприятливі результати неінвазивних тестів, навіть якщо вони проявляються стенокардією легкого або середнього ступеня тяжкості (рівень доказів B);

2) тяжка стабільна стенокардія (клас III за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства), особливо якщо спостерігається неадекватність клінічних змін у відповідь на фармакотерапію (рівень доказів B);

3) стабільна стенокардія в пацієнтів, яким передбачаються основні некардіальні хірургічні втручання, особливо судинна хірургія (корекція аневризми аорти, стегнові шунти, каротидна ендартеректомія) з ознаками середнього або високого ризику при проведенні неінвазивних тестів (рівень доказів B).

Клас IIa:

1) пацієнти з неінформативними висновками за неінвазивними тестами або при суперечливих результатах різних неінвазивних методів (рівень доказів C);

2) пацієнти з високим ризиком рестенозу після ТАП, якщо вона проводилась у прогностично важливій ділянці судини (рівень доказів C).

Стабільна стенокардія — особливі діагностичні погляди

Стенокардія з інтактними коронарними артеріями в межевому розподілі між атипovими симптомами стенокардії з вираженим коронарним стенозом, який потрапляє в сферу стандартної діагностики стабільної стенокардії, та типовими симптомами стенокардії з ангіографічно інтактними коронарними артеріями, що описано як *коронарний синдром X*.

Вазоспастична стенокардія, спричинена динамічною обструкцією коронарних артерій, що можуть бути або ангіографічно згладженими, або значно стенозованими, є важливим чинником для врахування в діагностиці.

Більшість пацієнтів, особливо жінки, яким проводять коронарографію з приводу стенокардичного болю, не мали вираженої ІХС.

1. Біль, який поширюється в незначній частині лівої половини грудної клітки, триває декілька годин або навіть днів, не купується вживанням нітрогліцерину й може провокуватися пальпацією (неангінальний біль, часто скелетно-м'язового походження).

2. Біль із типовими ознаками стенокардії за локалізацією та тривалістю, але виникає переважно в стані спокою (атипова стенокардія, що може спричинятися коронарним спазмом при вазоспастичній стенокардії).

3. Стенокардія з переважно типовими ознаками (хоча тривалість може пролонгуватись, а зв'язок із навантаженням дещо непостійний), пов'язана зі змінами в результатах стрес-тестів (коронарний синдром X).

Артеріальна гіпертензія /без приєднання гіпертрофії ЛШ або з нею часто зустрічається в пацієнтів із стенокардичним болем та інтактними коронарними артеріями. Гіпертензивне серце характеризується ендотеліальною дисфункцією, ГЛШ, інтерстиціальним і периваскулярним фіброзом із приєднанням діастолічної дисфункції ЛШ, змінами в міокардіальних та коронарних ультраструктурах та зниженням резерву коронарного потоку.

Стенокардії з інтактними коронарними артеріями

Патогенез. Функціональні зміни коронарної мікроциркуляції при стресі, включаючи патологічну дилатаційну відповідь та підвищену реакцію на вазоконстриктори, створюють підґрунтя для можливого розвитку стенокардичного болю та зумовленої ішемією депресії сегмента ST при фізичному навантаженні. Гемодинамічні або метаболічні ознаки ішемії міокарда в багатьох пацієнтів із синдромом X, окрім імовірної патологічної серцевої чутливості (пов'язаної з погіршенням коронарного резерву) у цих пацієнтів, можуть бути причиною болю неішемічного походження.

Прогноз. Хоча прогноз щодо смертності пацієнтів із синдромом X сприятливий, захворюваність цих пацієнтів висока і стан часто пов'язаний із тривалістю епізодів стенокардичного болю та повторними госпіталізаціями.

Діагностика синдрому X. Діагностика синдрому X можлива, якщо пацієнт із фізично спровокованою стенокардією має інтактні або без обструкції коронарні артерії на ангіографії, а також відсутні об'єктивні ознаки ішемії міокарда (депресія сегмента ST на ЕКГ-навантаженні, ішемічні зміни при сцинтиграфії). Диференціальна діагностика проводиться з позасерцевим болем у грудній порожнині на тлі патології стравоходу, фіброміалгії або остеохондрозу.

Коронароспазм необхідно виключити за допомогою проведення відповідних провокаційних тестів. Ендотеліальна дисфункція може бути ідентифікована через вивчення змін діаметру епікардіальної коронарної артерії у відповідь на введення ацетилхоліну. Інвазивне тестування з ацетилхоліновою провокацією має дві мети: виключення вазоспазму та виявлення ендотеліальної дисфункції, що може вказувати на погіршення прогнозу.

Рекомендації щодо обстеження пацієнтів із класичними проявами синдрому X

Клас I:

1) ехокардіографія у стані спокою в пацієнтів на стенокардію та інтактними або без обструкції коронарними артеріями для виявлення гіпертрофії ЛШ та/або діастолічної дисфункції ЛШ (рівень доказів C).

Клас IIb:

1) якщо при коронарографії артеріограма візуалізується нормально, призначається інтракоронарне введення ацетилхоліну для оцінки ендотеліалезного коронарного резерву та виключення вазоспазму (рівень доказів C);

2) інтракоронарне ультразвукове дослідження, коронарний резерв або розрахунок застосовуються для виключення обструктивних змін на ангіограмі, якщо методи стрес-візуалізації виявляють значну ділянку ішемії міокарда (рівень доказів C).

Вазоспастична / варіантна стенокардія

Клінічна картина

1. Біль типової локалізації, що з'являється в стані спокою, найчастіше не пов'язаний з фізичним навантаженням.

2. Біль найчастіше спричинений коронароспазмом, особливо якщо виникає вночі та вранці.

3. Якщо біль інтенсивний, може виникати необхідність у госпіталізації.

4. Вживання нітратів, як правило, усуває біль за декілька хвилин.

5. Термін «стенокардія Принцметала» спочатку використовувався для опису пацієнтів із чітко документованою елевацією сегмента ST при стенокардичному болю, спричиненому коронароспазмом.

Стенокардія спокою зі збереженою фізичною толерантністю також може бути пов'язана зі значною обструктивною ІХС без доведеного вазоспазму.

Патогенез

1. Гіперактивність гладеньком'язових клітин залученого до патологічного процесу коронарного сегмента (причини невідомі: зростання внутрішньоклітинної прокіназної активності, зміни АТФ-чутливих калієвих каналів, мембранного транспорту Na^+ / H^+).

2. Ендотеліальна дисфункція.

3. Дисбаланс вегетативної нервової системи.

4. Зростання інтракоронарної концентрації вазоконстрикторних сполук (ендотелін або гормональні зміни — оваріоектомія).

Анамнез та прогноз

1. Прогноз при вазоспастичній стенокардії залежить від поширеності атеросклерозу, який є основою розвитку ІХС.
2. Смерть та ІМ зустрічається нечасто в пацієнтів без ангіографічно значущої обструкції коронарних судин.
3. Коронарна смерть у популяції з необструктивними змінами становить 0,5 % на рік, але, якщо вазоспазм виникає на тлі стенозу, прогноз значно погіршується.

Діагностика

Електрокардіографія. При вазоспазмі описується елевація сегмента ST.

Коронарографія. Поява елевації сегмента ST на висоті нападу стенокардії та нормальна коронарограма роблять діагноз варіантної стенокардії достатньо вірогідним.

Провокаційні тести при вазоспастичній стенокардії

1. Гіпервентиляційна та холодова проби мають тільки обмежену чутливість у виявленні коронароспазму.
2. Введення ацетилхоліну в коронарну артерію (у зростаючих дозах 10, 25, 50 та 100 мг через кожні 5 хв).
3. Інтракоронарна ергоновінова провокація дає аналогічні результати. Ацетилхолінова або ергоновінова провокація коронароспазму є безпечним тестом, якщо препарат вводиться окремо в кожну з двох коронарних артерій.
4. Інтравенозна ергоновінова проба теж може застосовуватись, але слід пам'ятати про можливість розвитку дифузного вазоспазму. Неінвазивний інтравенозний ергоновіновий провокаційний тест також проводять одночасно з ЕхоКГ або перфузійною сцинтиграфією до ЕКГ-моніторингування.

Рекомендації щодо діагностичних тестів при вазоспастичній стенокардії

Клас I:

- 1) ЕКГ на висоті нападу стенокардії, якщо можливо (рівень доказів B);
- 2) коронарографія пацієнтам із характерним епізодичним стенокардитичним болем та змінами сегмента ST, що усуваються вживанням нітратів та/або антагоністів кальцію, для визначення поширеності атеросклерозу (рівень доказів B).

Клас IIa:

- 1) ітракоронарне провокаційне тестування для виявлення коронароспазму в пацієнтів із нормальною коронарограмою або необструктивними змінами коронарних судин та клінічною картиною коронароспазму (рівень доказів B);
- 2) амбулаторне моніторингування динаміки змін сегмента ST для виявлення його відхилення (рівень доказів C).

Лікування стабільної стенокардії

Мета: покращити прогноз шляхом запобігання ІМ та смертності (зменшити частоту епізодів нестабільності атеросклеротичної бляшки, її стабілізація, зменшення запалення та збереження ендотеліальної функції, профілактика тромбозу при виникненні ендотеліальної дисфункції або розриві атеросклеротичної бляшки).

Завданнями фармакотерапії стабільної стенокардії є покращення якості життя через зменшення ступеня тяжкості клінічних проявів і/або частоти симптомів та покращення прогнозу для пацієнта.

Лікування гострого нападу стенокардії

1. Сублінгвально нітрати (побічні ефекти: артеріальна гіпотензія, головний біль) — пацієнт повинен проконсультуватися в лікаря, якщо стенокардія триває > 10–20 хв після відпочинку та/або не усувається сублінгвальним вживанням нітратів.

2. Окреме питання — статеві аспекти та гормонзамісна терапія.

Модифікація стилю життя

1. Припинення паління.

2. Середземноморська дієта — фрукти, овочі, злакові та зернові продукти, а також знежирені молочні продукти, риба, нежирні сорти м'яса. Пацієнти з надмірною масою тіла повинні дотримуватися відповідної дієти.

3. Алкоголь у помірній кількості може бути корисним, надмірне його вживання — шкідливе.

4. Риб'ячий жир, багатий на поліненасичені жирні кислоти омега-3, корисний для зменшення гіпертригліцеридемії. У дослідженні GISSI-Prevenzione щоденне вживання однієї капсули риб'ячого жиру показало зниження ризику раптової смерті в пацієнтів (85 % чоловіків) з недавнім ІМ. Метааналіз антиаритмічних та ліпідознижувальних ефектів на смертність також підтвердив значущість поліненасичених жирних кислот омега-3 у вторинній профілактиці кардіальних подій.

5. Додавання вітамінів і антиоксидантів не показало вірогідного зниження кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із патологією коронарних артерій.

6. Підвищений рівень АТ, цукровий діабет та інші ознаки метаболічного синдрому збільшують ризик прогресування ІХС. У пацієнтів із супутнім цукровим діабетом і/або захворюваннями нирок необхідно підтримувати цільовий рівень АТ < 130/80 мм рт.ст.

7. За наявності анемії або гіпертиреозидизму необхідно проводити відповідну корекцію.

8. Фізична активність у межах можливостей пацієнта повинна заохочуватись, оскільки вона може збільшувати толерантність до фізичного навантаження, зменшувати вираженість симптомів та сприятливо впливати на масу тіла, ліпідний спектр крові, рівень АТ, толерантність до глюкози та чутливість периферичних тканин до інсуліну.

9. Психогенні чинники мають важливе значення в провокуванні нападів стенокардії.

10. Керування автомобілем пацієнтам зі стабільною стенокардією дозволяється, за виключенням громадського транспорту або важких транспортних засобів. Необхідно уникати стресових ситуацій під час керування автотранспортом.

11. Статевий акт може ініціювати напад стенокардії. У цьому разі може бути корисним сублінгвальне вживання нітрогліцерину. Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ), що використовуються в лікуванні еректильної дисфункції, можуть бути корисними з огляду на тривалість навантаження, тому їх призначають чоловікам з ІХС, які не отримують нітрати пролонгованої дії. Пацієнт повинен бути проінформований про потенційно шкідливу взаємодію між інгібіторами ФДЕ і нітратами або донаторами NO (оксиду азоту).

12. Вид діяльності: потрібно завжди враховувати фізичні та психологічні чинники, пов'язані з роботою пацієнта (включаючи домашні). Пацієнт, якщо можливо, повинен заохочуватися до продовження попереднього виду роботи з відповідними змінами за необхідності.

Фармакотерапія

Фармакотерапія є реальною альтернативою інвазивним стратегіям для лікування більшості пацієнтів зі стабільною стенокардією.

Для покращення прогнозу призначають:

1. Статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) забезпечують протекторний вплив завдяки їх гіполіпідемічному та антигіпертензивному ефектам.
2. Низькодозовий аспірин здебільшого є препаратом вибору, за наявності протипоказань до його застосування призначають клопідогрель.
3. Лікування інгібіторами циклооксигенази (ЦОГ-2) або нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) через взаємодію між ними та аспірином підлягає критиці внаслідок збільшення кардіоваскулярного ризику.

Аспірин

Оптимальне антитромботичне дозування аспірину проявляється в межах 75–150 мг на добу, оскільки відносне зниження ризику тромботичних ускладнень, зумовлене вживанням аспірину, може зменшуватися поза вказаним діапазоном доз.

Інгібітори циклооксигенази-2 / нестероїдні протизапальні засоби (ІЦОГ-2 / НПЗЗ)

ІЦОГ-2 зменшують продукцію простагліцину, що має вазодилатуючу та тромбоцитогінуючу дію. Зростання ризику виникнення фатального або нефатального ІМ, інсульту, серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії виявлене при метааналізі рандомізованих досліджень із рофекоксибом (Vioxx), високоселективним ІЦОГ-2 (целекоксиб, парекоксиб, вальдекоксиб та ін.).

1. Неселективні зворотні ІЦОГ (НПЗЗ — напроксен, парацетамол, ібупрофен, диклофенак) можуть інгібувати продукцію тромбоксану та агрегацію тромбоцитів, при цьому збільшуючи ризик кардіоваскулярних ускладнень.
2. НПЗЗ повинні застосовуватись у найнижчих ефективних дозах та найкоротшими курсами.
3. Лікування рекомендується починати з парацетамолу. Нещодавно було опубліковано застереження Управління з контролю за продуктами та ліками США щодо напроксену.
4. НПЗЗ повинні комбінуватись, якщо це показано з інших причин, з низькодозовим аспірином для забезпечення ефективного інгібування агрегації тромбоцитів у пацієнтів зі стабільною стенокардією (уникати застосування ібупрофену, що запобігає незворотному ацетилюванню аспірином ферменту ЦОГ-1 тромбоцитів).
5. Диклофенак є відносним ІЦОГ-2, селективним НПЗЗ та слабким інгібітором агрегації тромбоцитів, що не впливає на антиагрегантні властивості аспірину та може комбінуватися з ним.

Клопідогрель / тиклопідин

Клопідогрель та тиклопідин є тієнопіридинами, що діють як неконкуруючі антагоністи АДФ-рецепторів тромбоцитів та мають антитромботичний ефект, подібний до аспірину.

Ефективність тиклопідину доведена переважно при інсульті та ТІА; у подальшому замінений на клопідогрель через ризик виникнення нейтропенії, тромбоцитопенії та інших побічних ефектів. Дослідження CAPRIE, що вивчало ефективність застосування клопідогрелю при лікуванні стабільної стенокардії у хворих, які перенесли ІМ, інсульт та захворювання периферичних судин, включало три групи пацієнтів. При порівнянні аспірину в дозі 325 мг на добу та клопідогрелю в дозі 75 мг на добу було встановлено, що клопідогрель дещо ефективніший (ARR 0,51 % на рік; $p = 0,043$) у профілактиці кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів групи високого ризику. Однак при отриманні результатів у трьох підгрупах ефект клопідогрелю проявився лише в пацієнтів із захворюваннями периферичних судин. Шлунково-кишкові кровотечі виявлено дещо рідше при застосуванні клопідогрелю, ніж аспірину (1,99 проти 2,66 % протягом 1,9 року лікування), враховуючи відносно високі дози аспірину. Клопідогрель також може бути призначений за непереносимості аспірину у хворих із високим ризиком розвитку артеріальних тромбозів.

Клопідогрель та аспірин

Після коронарного стентування ГКС або ІМ з елевацією сегмента ST клопідогрель може комбінуватися з аспірином протягом обмеженого періоду, але доцільність цієї комбінації є необґрунтованою при стабільній стенокардії.

Комбінація клопідогрелю зі статинами

З'являються окремі публікації щодо посилення антитромбоцитарного ефекту клопідогрелю при поєднанні з ліпофільними статинами (аторвастатин, симвастатин). Однак при підвищеній дозі клопідогрелю до 600 мг ефективність лікування не залежить від терапії статинами.

«Терапія захисту» у разі застосування антиагрегантної терапії в пацієнтів із ураженням шлунково-кишкового тракту

Терапія інгібіторами протонної помпи (ІПП) найкраще підтверджена для ланзопразолу в дозі 30 мг на добу, що знижує рецидиви виразкових ускладнень з 14,8 % у групі плацебо до 1,6 % ($p = 0,008$) на тлі 12 місяців лікування аспірином у дозі 100 мг пацієнтів із гастродуоденальними виразками після ерадикації *H. pylori*. Приєднання ІПП до аспірину (80 мг на добу) було кращим, ніж перехід на клопідогрель, для профілактики рецидивних виразкових кровотеч у пацієнтів із виразковою хворобою та захворюваннями периферичних судин.

Дипіридамо́л

Дипіридамо́л не рекомендується для антитромботичної терапії при стабільній стенокардії через низьку його ефективність і ризик погіршення перебігу стенокардії (із рекомендацій ЄТК) унаслідок феномену коронарного обкрадання.

Антикоагулянти

Антикоагулянти (варфарин або інгібітори тромбіну), що є альтернативою аспірину або комбінуються з ним у пацієнтів із групи високого ризику, після ІМ, не показані при стабільній стенокардії без окремих показань, наприклад при фібриляції передсердь (ФП).

Аспіринорезистентність

Маловивчений феномен, який характеризується випадками кардіоваскулярних ускладнень, незважаючи на проведення терапії (тобто неефективність її), або резистентністю до фармакологічних ефектів аспірину, що встановлено багатьма лабораторними методами.

Ліпідзнижувальні препарати

Сучасні європейські рекомендації зі вторинної профілактики ІХС пропонують досягати цільових рівнів $< 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) для загального холестерину та $2,5$ ммоль/л (96 мг/дл) для ЛПНЩ у пацієнтів із встановленою ХСН або навіть у тих, хто залишається в групі високого мультифакторного ризику (> 5 % ризику смертельних кардіоваскулярних ускладнень упродовж 10 років). Лікування статинами знижує ризик атеросклеротичних кардіоваскулярних ускладнень у межах комплексної первинної та вторинної профілактики. У пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин симвастатин та правастатин знижують випадки тяжких кардіоваскулярних ускладнень приблизно на 30 %.

Дослідження Heart Protection (HP) та проект Prospective Pravastatin Pooling (PPP) показали, що в пацієнтів із цукровим діабетом без маніфестації судинних ускладнень симвастатин у дозі 40 мг на добу й аторвастатин у дозі 10 мг на добу забезпечують подібний первинний захист від більшості кардіоваскулярних ускладнень.

Дослідження Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) оцінювало ефективність аторвастатину в первинній профілактиці ХСН у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і рівнем загального холестерину $\leq 6,5$ ммоль/л (зареєстроване зниження відносного ризику коронарних ускладнень у цілому склало 36 %).

Зміни рівня С-реактивного білка, як і рівень холестерину, прогнозує сприятливі результати при терапії статинами і тому вони є маркерами чутливості до статинів.

Добові дози статинів, згідно з вищезгаданими дослідженнями, такі: симвастатин — 40 мг, правастатин — 40 мг й аторвастатин — 10 мг.

Нещодавно закінчилося дослідження, у якому застосовували у пацієнтів зі стабільною ІХС високодозову терапію аторвастатином (80 мг на добу) для зниження ризику кардіоваскулярних ускладнень, порівняно з 10 мг аторвастатину або симвастатину \approx 24 мг. Зростання ефективності лікування високими дозами аторвастатину супроводжувалося шестиразовим зростанням (з 0,2 до 1,2 %; $p = 0,001$) ферментних показників пошкодження печінки, але без помітного зростання м'ялгії. Отже, був зроблений висновок, що високодозова терапія аторвастатином повинна застосовуватися в пацієнтів із групи високого ризику.

Терапія статинами пов'язана з виникненням побічних ефектів, таких як пошкодження скелетних м'язів (відповідні симптоми, збільшення активності креатинкінази і, рідше, рабдоміоліз). Також потрібно контролювати активність печінкових ферментів.

Шлунково-кишкові розлади можуть обмежувати біодоступність статинів. Якщо статини погано переносяться хворими у високих дозах або не досягнуто контролю ліпідного спектра при прийомі максимальних доз статинів, зниження дози статинів та приєднання інгібітора абсорбції холестерину, езетимібу, може забезпечити адекватне зниження рівня холестерину в крові.

На відміну від статинів ліпідкоригувальні препарати, наприклад фібрати, смоли або ніотинова кислота тривалого вивільнення та їх комбінації зі статинами та іншими гіполіпідемічними препаратами можуть бути необхідні для контролю рівня ліпідів у пацієнтів із тяжкою дисліпідемією. Терапія фібратами не показала зниження загальної смертності в метааналізі.

Комбінація фібратів зі статинами збільшує ризик виникнення поєднаної міопатії, але для фенофібрату нещодавно показана відсутність впливу на фармакокінетику статинів і, відповідно, ймовірність зростання ризику міопатії при комбінації зі статинами.

Торцитрапіб є новим препаратом, що ефективно підвищує рівень ЛПВЩ, але для створення універсальних рекомендації щодо досягнення цільових рівнів ЛПВЩ або тригліцеридів за допомогою фармакотерапії торцитрапібом при стенокардії не проведена достатня кількість досліджень.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)

ІАПФ є загальновизнаними для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, але не забезпечують повний захист від кардіоваскулярних ускладнень при артеріальній гіпертензії порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами. ІАПФ або БРА рекомендовані для пацієнтів із цукровим діабетом та мікроальбумінурією з метою профілактики прогресування ниркової недостатності та як препарати вибору для нормалізації рівня АТ при цукровому діабеті. Важко відділити ефекти ІАПФ, пов'язані зі зниженням рівня АТ, від неантигіпертензивних при стабільній стенокардії.

Дослідження HOPE включало пацієнтів із групи високого ризику з кардіальною патологією та цукровим діабетом, яким призначали раміприл або плацебо впродовж 5 років. Дослідження EUROPA у пацієнтів зі стабільною ІХС без СН із використанням периндоприлу або плацебо тривало протягом 4,2 року. Дослідження PEACE у пацієнтів зі стабільною ІХС без СН із лікуванням трандолаприлом або плацебо тривало впродовж 4,8 року. Зниження відносного ризику для комбінованих початкових точок становило близько 20 % у дослідженнях HOPE та EUROPA, тоді як у дослідженні PEACE не було виявлено значного зниження ризику під час лікування ІАПФ. Відносне зниження ризику кардіоваскулярної смерті в дослідженні HOPE склало 26 % (95 %, СІ 13–36 %), EUROPA — 14 % (95 %, СІ 23 до 28 %), PEACE — 5 % (95 %, СІ 19–24 %). Доза трандолаприлу в дослідженні PEACE була пов'язана зі значним (25 %) зниженням кардіоваскулярної смерті та зниженням частоти розвитку тяжкої СН (29 %). Однак ліпідознижувальну терапію отримували тільки 29 % пацієнтів у дослідженні HOPE порівняно з 70 % у PEACE; відповідні значення для антитромботичних препаратів становили 76 проти 96 % і 40 проти 60 % для β -адреноблокаторів.

Дослідження CAMELOT включало хворих на стабільну стенокардію з ангіографічними ознаками ІХС та нормальним рівнем АТ (129/78 мм рт.ст.), рандомізованих на групи, які приймали амлодипін, еналаприл або плацебо впродовж 2 років. Постаналіз комбінованої точки кардіоваскулярної смерті, інсульту та ІМ показав подібне незначне зниження відносного ризику для еналаприлу (29 %) та амлодипіну (30 %).

БРА можуть застосовуватись у лікуванні СН, артеріальної гіпертензії або діабетичної ниркової дисфункції в пацієнтів зі стенокардією, коли наявна непереносимість ІАПФ.

β-адреноблокатори

Ризик розвитку кардіоваскулярної смерті або ІМ був знижений при застосуванні β-адреноблокаторів приблизно на 30 % у пост-ІМ дослідженнях. Нещодавній метареєсивний аналіз впливу різних видів β-адреноблокаторів на смертність показав незначний ефект лікування, але зареєстроване значне (24 %) зниження відносного ризику смертності при довготривалій вторинній профілактиці.

β-адреноблокатори з внутрішньою симпатоміметичною активністю показали слабкий захисний ефект; виявлено, що найбільш вживаний препарат — атенолол має слабкі докази щодо зниження смертності після ІМ. Звідси виникли думки про результати деяких постінфарктних досліджень, виконаних перед проведенням вторинної профілактики статинами та ІАПФ, що залишають деякі сумніви щодо їх ефективності в сучасній стратегії лікування.

Побічними ефектами β-адреноблокаторів є симптоматична брадикардія та обмеження периферичного кровообігу, що пов'язано з пригніченням контрактильності, а також посилення респіраторних симптомів при бронхіальній астмі або хронічних обструктивних захворюваннях легень (менше характерно для β₁-селективних адреноблокаторів).

Блокатори кальцієвих каналів (БКК)

Ритмознижувальні БКК покращують прогноз у постінфарктних пацієнтів, як показано в дослідженні DAVIT II для верапамілу, та при аналізі підгрупи пацієнтів без ознак СН у розвідці MDPIT для дилтіазему. Дослідження INTERCEPT продемонстрував тенденцію до зниження вихідних точок: коронарної смерті, нефатального повторного інфаркту міокарда та рефрактерної ішемії міокарда та значне зниження частоти реваскуляризації серед постінфарктних пацієнтів, які лікувалися дилтіаземом, порівняно з плацебо. БКК є також ефективними антигіпертензивними препаратами без переваг над іншими аналогічними засобами за клінічними результатами в цілому, однак застосування цих засобів пов'язують із зростанням ризику серцевої недостатності. Стосовно ніфедипіну, дослідження ACTION при стабільній стенокардії з оцінкою пролонгованого ніфедипіну та плацебо впродовж 4,9 року спостереження не показало переваг застосування пролонгованого ніфедипіну порівняно з плацебо щодо комбінованих кінцевих точок, включаючи смерть, ІМ, рефрактерну стенокардію, інсульт та СН. Однак у цьому дослідженні продемонстровано значну ефективність терапії ніфедипіном у пацієнтів із підвищеним рівнем АТ. У дослідженні CAMELOT доведено, що антиангінальні ефекти амлодипіну порівняно з плацебо значно знижують частоту госпіталізації з приводу стенокардії. Дослідження CAPE повідомило про значне зниження частоти нападів стенокардії (70 проти 44 %) та суттєве зменшення вживання нітроглицерину (67 проти 22 %) протягом 10 тижнів терапії амлодипіном порівняно з плацебо.

Побічними ефектами БКК щодо неселективних або ритмознижувальних препаратів (верапаміл та дилтіазем) є деяке зниження скоротливості міокарда, пригнічення серцевого ритму та AV-провідності. Навіть вазоселективні дигідропіридинові БКК (наприклад, ніфедипін, амлодипін та фелодипін) можуть спричинювати деяку кардіодепресію, але вона нівелюється рефлексогенною симпатичною активацією серцевої діяльності з незначним почастищенням серцевого ритму, що зникає з часом. Побічні ефекти БКК дозозалежні та переважно пов'язані з артеріальною вазодилатацією (головний біль, приливи та набряки гомілок), що більш виражено в дигідропіридинових БКК. Верапаміл, крім того, спричинює закріп.

Метааналіз порівняння ефектів β-адреноблокаторів та БКК при стабільній стенокардії показав, що β-адреноблокатори ефективніші за БКК щодо зменшення випадків стенокардії, але вплив на толерантність фізичного навантаження та ішемію міокарда обох класів препаратів подібний.

Отже, висновок метааналізу 72 досліджень щодо порівняння БКК та β -адреноблокаторів при стабільній стенокардії показав схожі результати даних двох класів препаратів, а ритмознижувальні БКК можуть використовуватись як альтернатива β -адреноблокаторам у пацієнтів після ІМ і без СН, які не переносять β -адреноблокатори. Дигідропіридинові БКК придатні для комбінації з β -адреноблокаторами, що нівелюють рефлексогенну симпатичну активацію серцевої діяльності, оскільки результати дослідження TIBBS свідчать про антиішемічний та антиангінальний ефект бісопрололу й ніфедипіну, причому ефективність бісопрололу була вищою порівняно з ніфедипіном.

Дослідження TIBET порівнювало ефекти атенололу, ніфедипіну та їх комбінації при фізично спровокованій ішемії міокарда та загальному ішемічному навантаженні в подвійному сліпому проекті з паралельними групами. Обидва препарати, у монотерапії та комбінації, зумовлювали значне покращення параметрів навантаження та значне зниження вираженості ішемії міокарда протягом доби порівняно з плацебо, але не було вірогідної різниці між групами щодо інших параметрів ішемії міокарда. Лікування припинялося значно частіше в групі ніфедипіну через розвиток побічних ефектів порівняно з групами атенололу та комбінації ніфедипіну й атенололу.

У фармакотерапії ішемії міокарда при стабільній стенокардії використовуються нітропрепарати у варіантах швидкодіючих форм нітрогліцерину, що забезпечують ефективне усунення клінічних проявів при нападах стенокардії та можуть використовуватися для ситуативної профілактики, однак передозування нітрогліцерином може спричинити постуральну гіпотензію та рефлексогенну симпатичну активацію серцевої діяльності з тахікардією, яка призводить до «парадоксальної» стенокардії. Тоді як використання пролонгованих форм нітратів знижує частоту та ступінь тяжкості нападів стенокардії, а також може підвищувати толерантність до фізичного навантаження. З цією метою застосовують ізосорбїду динітрат (ІСДН), що має середню тривалість дії та вимагає більше ніж одного вживання на добу; ізосорбїду-5-мононітрат (ІСМН), який є в різних лікарських формах та забезпечує пролонговану дію відповідної тривалості, а також нітрогліцеринових трансдермальних пластирів, що забезпечують повний контроль тривалості дії, але є дорожчими, ніж ІСДН або ІСМН. Застосування β -адреноблокаторів доцільне для запобігання виникненню нападу стенокардії; широкоживаними при лікуванні артеріальної гіпертензії. Широкоживаними β_1 -адреноблокаторами в даному випадку є метопролол CR, атенолол та бісопролол, цільовими дозами яких для повного антиангінального ефекту є: бісопролол 10 мг на добу, метопролол CR 200 мг на добу. Молсидомін є вазодилататором, подібним за дією до органічних нітратів, і, у відповідних дозах, ефективним антиішемічним та антиангінальним препаратом.

Підсумовуючи дані про пролонговане лікування стабільної стенокардії, слід зазначити, що рекомендації щодо фармакотерапії для покращення прогнозу в цієї категорії пацієнтів базуються на положеннях доказової медицини в певному алгоритмі.

Клас I:

1) аспірин 75 мг на добу всім пацієнтам без специфічних протипоказань (активних шлунково-кишкових кровотеч, аспіринової алергії або попередньої інтолерантності до аспірину) (рівень доказів A);

2) статини всім пацієнтам із коронарними захворюваннями (рівень доказів A);

3) ІАПФ усім пацієнтам із супутніми показаннями до їх застосування, такими як артеріальна гіпертензія, СН, дисфункція ЛШ, попередній ІМ з дисфункцією ЛШ або цукровим діабетом (рівень доказів A);

4) β -адреноблокатори *per os* пацієнтам після ІМ або з СН (рівень доказів A).

Клас IIa:

1) ІАПФ усім пацієнтам зі стенокардією та встановленою коронарною хворобою (рівень доказів B);

2) клопідогрель як альтернативний антиагрегант пацієнтам зі стабільною стенокардією, які не можуть вживати аспірин (наприклад, алергія на аспірин) (рівень доказів B);

3) статини у високих дозах пацієнтам із групи високого ризику (> 2 % кардіоваскулярної смертності на рік) із доведеною коронарною хворобою (рівень доказів B).

Клас IIb:

1) фібрати пацієнтам із низьким рівнем ЛПВЩ та високим рівнем ТГ, які хворіють на цукровий діабет або метаболічний синдром (рівень доказів B);

2) фібрати або нікотинова кислота як додаткова терапія до статинів пацієнтам із низьким рівнем ЛПВЩ та високим рівнем ТГ при високому ризику (0,2 % на рік кардіоваскулярної смертності) (рівень доказів C).

Частина рекомендацій щодо фармакотерапії для полегшення і/або зменшення проявів ішемії міокарда в пацієнтів зі стабільною стенокардією також базується на принципах доказової медицини.

Клас I:

1) короткодійний нітрогліцерин для усунення гострих симптомів і ситуативної профілактики (рівень доказів B);

2) перевірити вплив β_1 -адреноблокаторів та титрувати до повної дози; визначити потребу в цілодобовому захисті від ішемії міокарда (рівень доказів A);

3) у разі непереносимості β -адреноблокаторів або недостатньої їх ефективності спробувати монотерапію БКК (рівень доказів A), пролонгованими нітратами або нікорандилом (рівень доказів C);

4) якщо монотерапії β -адреноблокаторами недостатньо, приєднати дигідропіридинові БКК (рівень доказів B).

Клас IIa:

1) у разі непереносимості β -адреноблокаторів спробувати інгібітори і_f-рецепорів синусового вузла (рівень доказів B);

2) якщо монотерапія БКК або комбіноване лікування (БКК з β -адреноблокаторами) не ефективне, замінити БКК пролонгованими нітратами або нікорандилом. Вжити відповідних заходів для уникнення толерантності до нітратів (рівень доказів C).

Клас IIb:

1) метаболічні препарати можуть застосовуватися, якщо доступні, як додаткова або замісна терапія при непереносимості стандартних препаратів (рівень доказів B).

Питання доказової бази лікування синдрому X пов'язується з таким алгоритмом:

Клас I:

1) нітрати, β -адреноблокатори та БКК окремо або в комбінації (рівень доказів B);

2) статини при гіперліпідемії (рівень доказів B);

3) ІАПФ при артеріальній гіпертензії (рівень доказів C).

Клас IIa:

1) спроба терапії іншими антиангінальними препаратами, включаючи нікорандил та метаболічні засоби (рівень доказів C).

Клас IIb:

1) амінофілін при тривалому стенокардичному болю, незважаючи на заходи для I класу (рівень доказів C);

2) іміпрамін при тривалому стенокардитичному болю, незважаючи на заходи для I класу (рівень доказів C).

Досить новими препаратами в лікуванні стабільної стенокардії, що увійшли до рекомендацій 2006 року, слід визнати нікорандил (рекомендована доза 20 мг для профілактики стенокардії), що має подвійний механізм дії, є активатором калієвих каналів із нітратоподібними ефектами. Дослідження IONA показало значне зменшення частоти більшості коронарних ускладнень при стабільній стенокардії при терапії нікорандилом, порівняно з плацебо, у складі стандартної терапії. Інгібітори синусового вузла, такі як івабрадин, діють через селективне пригнічення іf-каналів синусового вузла та мають негативний хронотропний ефект у стані спокою та при фізичному навантаженні, що має доведену антиангіальну ефективність, тому івабрадин може використовуватися як альтернативний препарат у пацієнтів, які не переносять β -адреноблокатори.

Остання частина рекомендацій лікування стабільної стенокардії 2006 року включає серед інших препаратів такі, що впливають на метаболізм, захищають від ішемії міокард через посилення метаболізму. Отже, триметазидин та ранолазин вважають метаболічними антиангіальними препаратами, можуть використовуватись у комбінації з гемодинамічно активними препаратами, оскільки їх первинний ефект не пов'язаний зі зниженням серцевого ритму чи рівня АТ.

Отже, оновлення рекомендацій із лікування стабільної стенокардії, проведене на чолі з професором Kim Fox, є своєчасним, актуальним, методично обґрунтованим і таким, що в багатьох позиціях може бути впровадженим в Україні.