

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 года по ведению пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца¹

Определение и патофизиология

Хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС) характеризуются эпизодами обратимого несоответствия потребности миокарда в кислороде и его поставкой, связанными с ишемией или гипоксией, которые провоцируются физической или эмоциональной нагрузкой и являются воспроизводимыми, однако могут быть и спонтанными. Такие эпизоды обычно сопровождаются дискомфортом в грудной клетке (стенокардией).

Механизмы возникновения клинических проявлений стабильной ишемической болезни сердца

Патогенез

Атеросклеротическое и/или функциональное повреждение эпикардиальных сосудов и/или нарушение микроциркуляции.

Естественное течение

Стабильные симптомные или асимптомные периоды, которые могут прерываться развитием острого коронарного синдрома.

Механизмы ишемии миокарда

- Фиксированные или динамические стенозы эпикардиальных коронарных артерий.
- Микроваскулярная дисфункция.
- Локальный или диффузный спазм эпикардиальных коронарных артерий.
- Вышеперечисленные механизмы могут сочетаться у одного и того же пациента и меняться во времени.

¹Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv296.

Стаття надійшла до редакції 26 січня 2014 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

Клиническая картина

1. Стенокардия напряжения, которая развивается вследствие:
 - эпикардиальных стенозов;
 - микроваскулярной дисфункции;
 - вазоконстрикции в местах динамических стенозов;
 - комбинации всего вышеперечисленного.
2. Стенокардия покоя, которая развивается вследствие вазоспазма:
 - локального эпикардиального;
 - диффузного эпикардиального;
 - микрососудистого;
 - комбинации вышеперечисленных.
3. Асимптомная ИБС, которая развивается:
 - при отсутствии ишемии и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ);
 - несмотря на наличие ишемии и/или дисфункции ЛЖ.
4. Ишемическая кардиомиопатия.

Ишемия и гипоксия миокарда развиваются при преходящем несоответствии между возможностью доставки крови и метаболическими потребностями ткани, что приводит к изменениям в следующей последовательности, которая в том числе объясняет большую чувствительность для выявления ишемии методик с визуализацией, основанных на оценке перфузии, метаболизма и сократимости стенок сердца по сравнению с ЭКГ:

- 1) увеличение концентрации H^+ и K^+ в венозной крови в зоне ишемии;
- 2) признаки диастолической и впоследствии — систолической дисфункции ЛЖ с нарушением региональной сократимости;
- 3) развитие изменений сегмента ST-T;
- 4) ишемическая боль (стенокардия) [11].

Эпидемиология

Популяционные исследования продемонстрировали увеличение частоты выявления стенокар-

дии с возрастом для обоих полов: с 5–7% у женщин 45–64 лет до 10–12% в возрасте 65–84 лет; и с 4–7% у мужчин 45–64 лет до 12–14% в возрасте 65–84 лет [36]. У женщин среднего возраста по сравнению с мужчинами той же возрастной группы стенокардия бывает чаще, возможно, из-за преобладания у них микрососудистой стенокардии [45]. У пациенток пожилого возраста наблюдают противоположную картину.

Эпидемиологических сведений о микрососудистой и вазоспастической стенокардии нет. Однако недавно полученные данные позволяют предположить нарушения сосудодвигательной реакции у двух третей пациентов со стабильной стенокардией, но без обструктивных изменений сосудов, по данным ангиографии [39].

Естественное течение и прогноз

У большинства пациентов эндотелиальная дисфункция и патология микрососудистого русла являются ранней манифестацией ИБС. Оба состояния ассоциируются с повышенным риском осложнений ИБС [20, 21, 29]. По данным литературы, годовая смертность пациентов с ИБС составляет 1,2–2,4% [5], в том числе от сердечно-сосудистых причин – 0,6–1,4%, а у пациентов с очень высоким риском – 3,8% [48]. Частота возникновения нефатального инфаркта миокарда (ИМ) колеблется от 0,6% в исследовании RITA-2 [28] до 2,7% в исследованиях COURAGE [5, 14, 36].

Факторами риска развития ИБС, в основном за счет влияния на прогрессирование атеросклероза, являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, сидячий образ жизни, ожирение, курение и отягощенный семейный анамнез [3, 22, 37, 40–42]. Увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя также является отрицательным прогностическим признаком у пациентов с предполагаемой или доказанной ИБС [17]. В целом прогноз хуже у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ)

ЛЖ и сердечной недостаточностью, многососудистым поражением, проксимальным расположением коронарного стеноза, выраженной ишемией, старшего возраста, с тяжелой депрессией и более выраженной стенокардией [8, 9, 21, 32].

Диагностика

Диагностическая оценка пациента со стабильной ИБС включает клиническое обследование, биохимические тесты и специфические исследования сердечно-сосудистой системы, такие как стресс-тесты и методы визуализации коронарных сосудов.

Симптомы и признаки

Тщательный сбор анамнеза является краеугольным камнем диагностики боли в грудной клетке. В большинстве случаев это позволяет в значительной степени подтвердить или исключить вероятность других заболеваний и оценить тяжесть состояния. Характеристики дискомфорта, обусловленного ишемией (стенокардией напряжения), могут быть разделены на четыре категории: локализация, характер, длительность и связь с нагрузкой. Определение типичной и атипичной стенокардии представлено в табл. 1 [16].

Для определения тяжести, то есть функционального класса (ФК) стабильной стенокардии напряжения, используют классификацию Канадской ассоциации кардиологов (табл. 2) [10]. При этом важно помнить, что во внимание принимают максимальное ограничение активности и что в отдельные дни пациенты могут чувствовать себя лучше.

При наличии следующих 5 признаков (по одному баллу за каждый пункт) ИБС можно предполагать со специфичностью 81% (≤ 2 балла) и чувствительностью 87% (3–5 баллов) [7]:

- пол, соответствующий возрасту (мужчины ≥ 55 лет, женщины ≥ 65 лет);
- известное сосудистое заболевание;
- пациент считает, что боль имеет кардиальное происхождение;

Т а б л и ц а 1

Клиническая классификация боли в грудной клетке

<p>Типичная стенокардия (определенная)</p>	<p>Включает в себя все три нижепредставленные характеристики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • боль или дискомфорт (давление, тяжесть, сдавление или жжение) продолжительностью несколько минут (обычно не более 10 мин), иногда сопровождающиеся одышкой и слабостью, как правило, в области грудной клетки около грудины, но может быть в любом другом месте, начиная от надчревной области и заканчивая нижней челюстью или зубами; • провоцируются физической нагрузкой или эмоциональным стрессом, появляются или усугубляются при возрастании уровня нагрузки – подъеме по лестнице, ходьбе против ветра или в холодную погоду; • уменьшаются в состоянии покоя и/или через несколько минут после приема нитратов
<p>Атипичная стенокардия (вероятная)</p>	<p>Включает в себя две из вышеперечисленных характеристик</p>
<p>Неангинозная боль в груди</p>	<p>Не соответствует этим характеристикам или соответствует лишь одной</p>

Т а б л и ц а 2

Классификация стенокардии напряжения Канадской ассоциации кардиологов

I ФК	Обычная активность (ходьба пешком, подъем по лестнице) не приводит к возникновению стенокардии. Стенокардия возникает при больших или пролонгированных для этого пациента нагрузках
II ФК	Незначительное ограничение обычной физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе или подъеме по лестнице в быстром темпе, после еды, в холодную или ветреную погоду, при эмоциональном возбуждении, только в первые часы после пробуждения. Приступы возникают при подъеме по лестнице на несколько этажей или ходьбе по ровной местности более 200 м
III ФК	Значительное ограничение обычной физической активности. Боль появляется при ходьбе в пределах 100–200 м, подъеме на первый этаж
IV ФК	Непереносимость любой физической активности. Ангинозные приступы возникают даже в состоянии покоя

• боль усиливается при физической нагрузке и не воспроизводится при пальпации грудной клетки.

Наличие у пациента кашля делает диагноз ИБС маловероятным, а иррадиация боли в левую руку, сердечная недостаточность или сахарный диабет — более вероятным [6].

При физикальном исследовании больных со стенокардией важно выявление анемии, гипертензии, пороков сердца, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии или аритмий. Также рекомендуются оценка индекса массы тела и поиск некоронарных сосудистых заболеваний, которые могут протекать без симптомов, и других признаков сопутствующих состояний, таких как патология щитовидной железы, заболевания почек или сахарный диабет.

Неинвазивное исследование сердечно-сосудистой системы

Основное исследование

Перед любым исследованием необходимо оценить общее состояние пациента и качество его жизни. Если выяснится, что реваскуляризация не является приоритетным методом лечения в данном случае, то дальнейшее исследование можно свести к минимуму, с подбором необходимой терапии, основанной на препаратах с доказанной антиангинальной эффективностью, даже если диагноз ИБС полностью не подтвержден.

Методами исследования первой линии у пациентов с предполагаемой стабильной ИБС являются стандартный лабораторный биохимический анализ крови (табл. 3), ЭКГ в состоянии покоя, при подозрении на связь симптомов с пароксизмальной аритмией — ЭКГ-мониторинг в амбулаторных условиях, эхокардиография (ЭхоКГ) в состоянии покоя и у некоторых пациентов — рентгенография органов грудной клетки.

Доказательной базы, определяющей частоту повторной оценки факторов риска, нет. Всем пациентам с выявленной стабильной ИБС рекомендуют ежегодный контроль уровней липидов, креатинина и метаболизма глюкозы (класс рекомендаций I, уровень доказательств С) [44].

Определение уровня С-реактивного протеина, увеличение которого ассоциируется с повышенным риском нежелательных событий у пациентов со стабильной ИБС, для использования в рутинной практике не рекомендовано [28].

ЭКГ в состоянии покоя рекомендована всем пациентам во время или сразу после эпизода боли в грудной клетке в целях выявления признаков дестабилизации ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказательств С). Всем пациентам с предполагаемой стабильной ИБС должна быть выполнена ЭКГ в состоянии покоя в 12 отведениях (класс рекомендаций I, уровень доказательств С). Нормальные показатели ЭКГ в состоянии покоя, даже у пациентов с тяжелой стенокардией, не являются редкостью и не исключают диагноз ишемии. ЭКГ может быть использована для сравнения в будущем, а также полезна для дифференциального диагноза при боли в грудной клетке в случае выявления динамики изменений сегмента ST. Также могут выявляться признаки перенесенного ранее ИМ или нарушения реполяризации, гипертрофии ЛЖ, блокады левой или правой ножки пучка Гиса, нарушения ритма и проводимости.

ЭхоКГ в двумерном и доплеровском режимах позволяет выявить пороки сердца (аортальный стеноз) или гипертрофическую кардиомиопатию, которые могут быть причиной стенокардии (табл. 4). Выявление нарушений регионарной сократимости стенок ЛЖ повышает вероятность наличия ИБС. Функция ЛЖ — важный прогностический параметр у пациентов со стабильной ИБС [13].

При отсутствии изменений клинического статуса повторное проведение ЭхоКГ пациентам с неосложненной стабильной ИБС не показано.

Для выявления структурных изменений сердца и оценки функции ЛЖ у пациентов, у которых трансторакальная ЭхоКГ затруднена или неинформативна, можно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, если нет противопоказаний к ее проведению [27].

Амбулаторное мониторирование ЭКГ малоинформативно по сравнению со стресс-тестами для

Т а б л и ц а 3

Показатели крови, определяемые у пациентов с установленной или предполагаемой стабильной ИБС в целях оптимизации медикаментозной терапии

Рекомендация	Класс ¹	Уровень ²	Источник
Если предполагается клиническая нестабильность или острый коронарный синдром, рекомендуют неоднократное определение уровне тропонина с использованием высоко- или ультрачувствительных реактивов для исключения некроза миокарда	I	A	43, 31
Всем пациентам рекомендуют делать развернутый общий анализ крови с определением уровней гемоглобина и лейкоцитов	I	B	12
Рекомендован скрининг на сахарный диабет 2 типа — определение гликозилированного гемоглобина и глюкозы в крови натощак	I	B	46
Всем пациентам рекомендуют определение креатинина и оценку функции почек (клиренс креатинина)	I	B	15
Всем пациентам рекомендуют определение липидного профиля натощак (включая липопротеины низкой плотности)	I	C	–
Если есть клинические признаки патологии щитовидной железы, рекомендуют оценку ее функции	I	C	–
Пациентам, начавшим прием статинов, рекомендуют определение функции печени	I	C	–
Определение креатинкиназы рекомендуют пациентам, принимающим статины и предъявляющим жалобы, указывающие на миопатию	I	C	–
BNP/NT-proBNP рекомендуют определять у пациентов с предполагаемой сердечной недостаточностью	IIa	C	–

Здесь и далее: ¹ класс рекомендаций; ² уровень доказательств.

Т а б л и ц а 4

Эхокардиография

Рекомендация	Класс	Уровень	Источник
Трансторакальная ЭхоКГ в состоянии покоя рекомендована всем пациентам для: а) исключения других причин стенокардии; б) выявления нарушений регионарной сократимости стенок сердца, сопутствующих ИБС; в) измерения фракции выброса ЛЖ для стратификации риска; г) оценки диастолической функции ЛЖ	I	B	13
Ультразвуковое исследование сонных артерий должен проводить врач со специальной подготовкой для выявления утолщения комплекса интима — медиа или наличия атеросклеротической бляшки у пациентов с предполагаемой ИБС без установленного заболевания, связанного с атеросклерозом	IIa	C	–

Т а б л и ц а 5

Клиническая оценка дотестовой вероятности ИБС у больных с болью в грудной клетке [24]

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

□ ДТВ < 15%, дальнейшее дообследование на выявление ИБС нецелесообразно.

▒ ДТВ 15–65%. Рекомендовано проведение пробы с дозированной физической нагрузкой под контролем ЭКГ. Однако если есть возможность провести исследование с визуализацией ишемии миокарда, оно имеет преимущества.

■ ДТВ 66–85%, рекомендовано проведение неинвазивных методик визуализации.

■ ДТВ > 85%, можно считать, что стабильная ИБС подтверждена. Пациенты нуждаются в стратификации риска нежелательных событий.

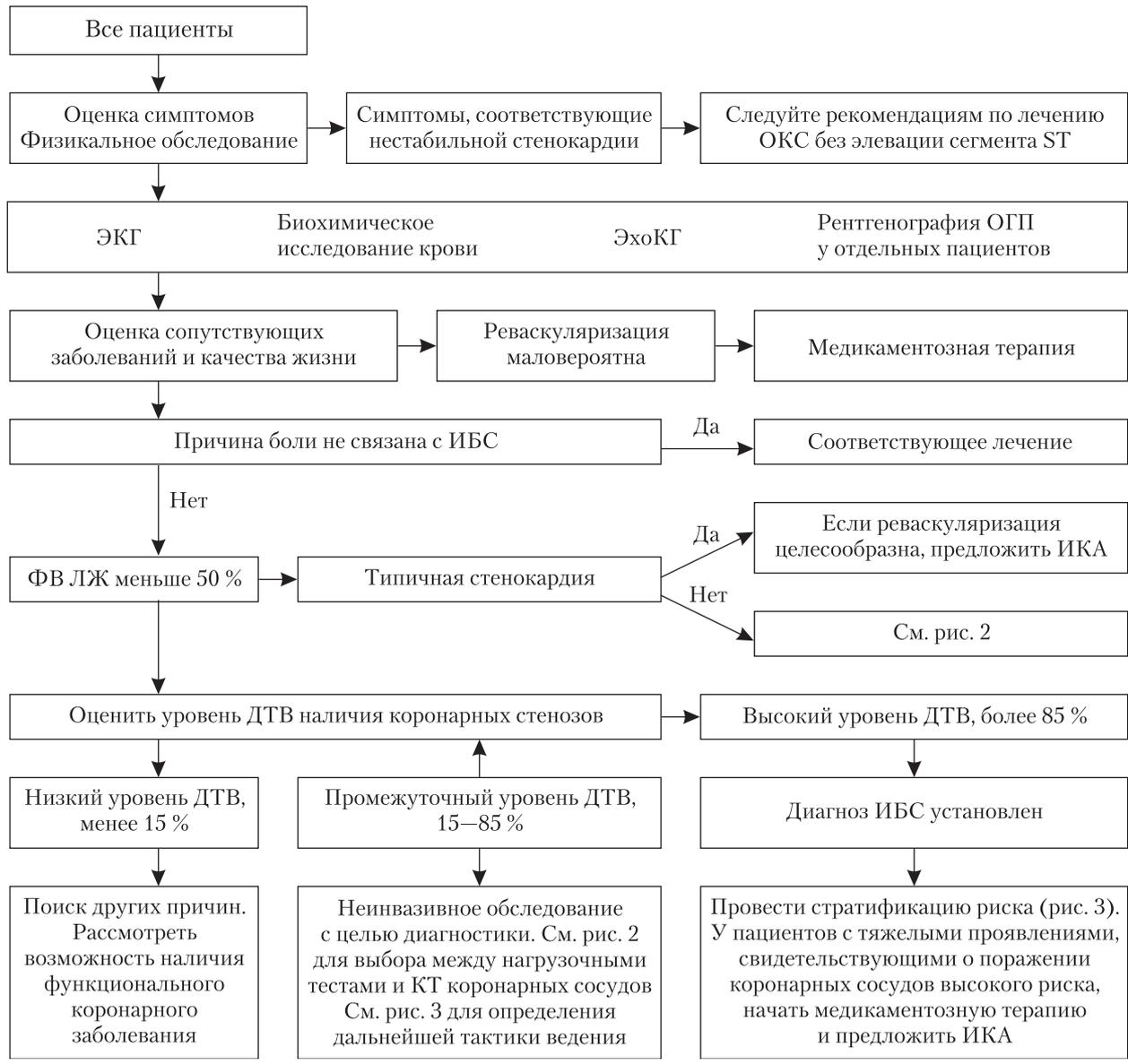


Рис. 1. Первичная диагностика у пациентов с предполагаемой ИБС: ДТВ – дотестовая вероятность; ИКА – инвазивная коронарная ангиография; КТ – компьютерная томография.

Т а б л и ц а 6

Чувствительность и специфичность неинвазивных методов исследования, применяемых для диагностики ИБС, %

Показатель	Чувствительность	Специфичность
ЭКГ с нагрузкой	45–50	85–90
Стресс-ЭхоКГ с нагрузкой	80–82	80–88
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с нагрузкой	73–92	63–87
Стресс-ЭхоКГ с добутамином	79–83	82–86
Стресс-МРТ с добутамином	79–88	91–91
Стресс-ЭхоКГ с вазодилататором	72–79	92–95
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с вазодилататором	90–91	75–84
Стресс-МРТ с вазодилататором	67–94	61–85
Компьютерная томография коронарных артерий	95–99	64–83
Позитронная эмиссионная томография	81–97	74–91

выявления ишемии миокарда, но может быть рекомендовано пациентам со стабильной ИБС при подозрении на аритмии (класс рекомендаций I, уровень доказательств C) и вазоспастическую стенокардию (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств C).

Рентгенография органов грудной полости не дает специфической информации в отношении диагностики ИБС и стратификации риска, но может быть полезна при обследовании пациентов с предполагаемой сердечной недостаточностью (класс рекомендаций IIa, уровень доказательств C), а также пациентов с атипичной симптоматикой или подозрением на патологию дыхательной системы (класс рекомендаций I, уровень доказательств C).

Три основных шага для принятия решения

Шагом 1 для постановки диагноза является оценка дотестовой вероятности (ДТВ) ИБС, то

есть клиническое определение вероятности стабильной ИБС у конкретного пациента (табл. 5).

Шаг 2 — неинвазивное тестирование для выявления стабильной ИБС или необструктивного атеросклероза у пациентов с промежуточной вероятностью заболевания. После верификации диагноза ИБС назначают оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) и проводят стратификацию риска последующих событий (*шаг 3*) на основании данных доступных неинвазивных методов, в целях выявления пациентов, которым могут быть показаны инвазивные методы дообследования и реваскуляризация. Возможно выполнение ранней инвазивной коронарной ангиографии (ИКА) без прохождения шагов 2 и 3 для выявления стеноза коронарных артерий и подтверждения их гемодинамической значимости по данным оценки фракционного резерва кровотока (ФРК) с последующей реваскуляризацией.

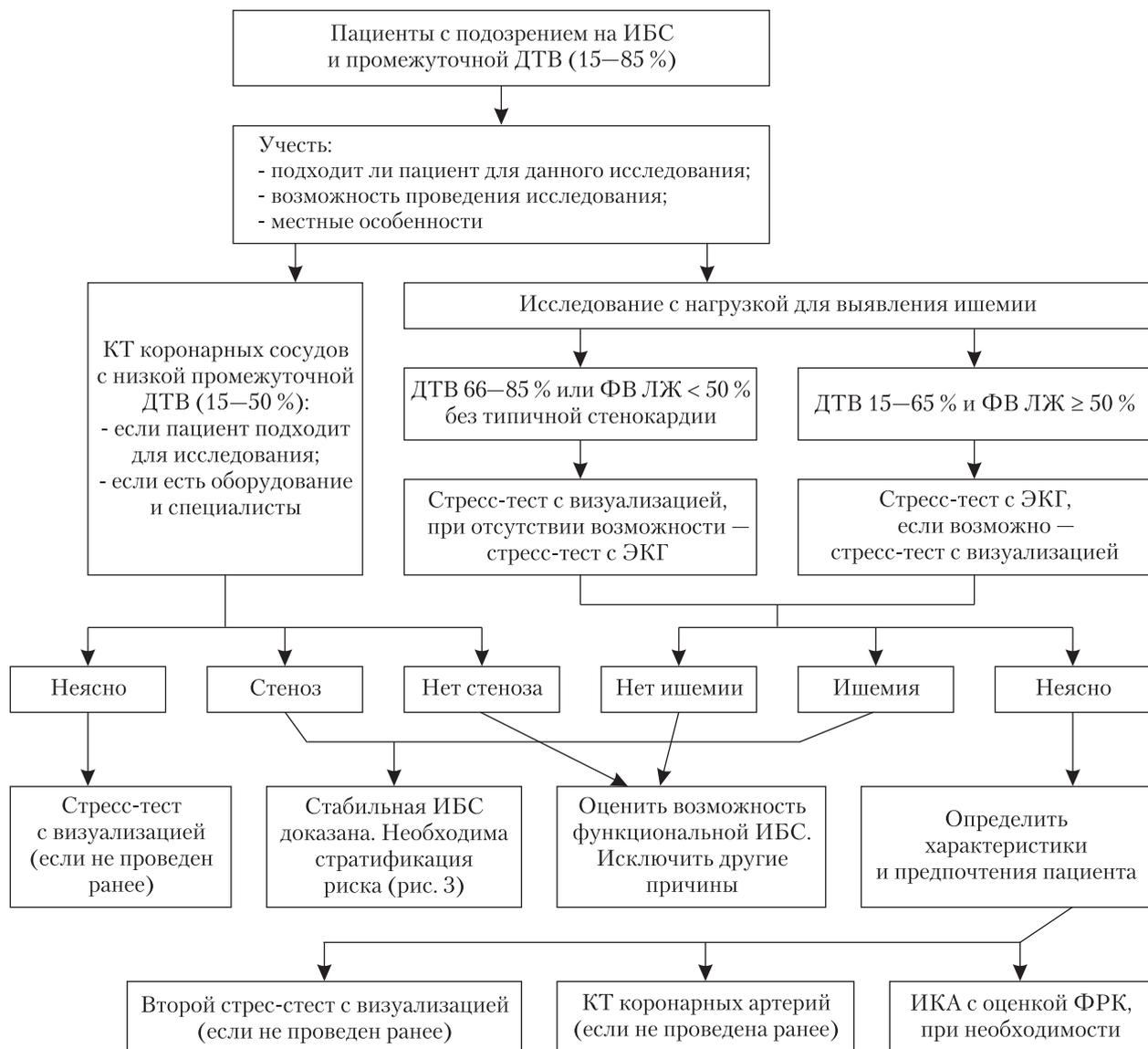


Рис. 2. Неинвазивная диагностическая оценка пациентов с предполагаемой ИБС и ее промежуточной ДТВ

Принципы диагностического поиска

При использовании тех или иных методов исследования необходимо учитывать их чувствительность и специфичность (табл. 6).

Тактика первичной оценки состояния пациентов с возможной ИБС представлена на рис. 1.

Диагностический алгоритм, рекомендованный для пациентов с промежуточной ДТВ ИБС (15–85%), представлен на рис. 2.

Стресс-тесты для диагностики ишемии

Проба с дозированной физической нагрузкой под контролем ЭКГ

Вследствие простоты выполнения ведущее место в диагностике предполагаемой стабильной ИБС у пациентов с ДТВ 15–65% занимают велоэргометрия и тредмил-тест с ЭКГ-контролем (табл. 7).

Основными диагностическими критериями изменений на ЭКГ во время нагрузки являются горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST $\geq 0,1$ мВ, сохраняющаяся в точке, отстоящей от точки J на 0,06–0,08 с, в одном или нескольких отведениях. Следует помнить, что у 15% пациентов изменения на ЭКГ возникают только в период восстановления. Тест также помогает получить дополнительную информацию, име-

ющую диагностическую и прогностическую ценность (изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, симптомов, толерантности к физической нагрузке).

В некоторых случаях проба может быть неинформативной, например, когда при достижении 85% расчетной частоты сердечных сокращений без стенокардии или ишемии продолжение выполнения теста невозможно из-за ортопедической или другой некардиальной причины. Таким пациентам рекомендуют выполнять фармакологические стресс-тесты (см. рис. 2). Чувствительность и специфичность пробы с дозированной физической нагрузкой у женщин ниже, чем у мужчин [35].

Стресс-тесты с визуализацией

Стресс-ЭхоКГ проводят с физической нагрузкой или с фармакологическими препаратами. При этом физическая нагрузка, как более физиологичная, является методом выбора в отдельных случаях (табл. 8). Фармакологическая проба будет предпочтительной при исходных нарушениях регионарной сократимости стенок сердца в состоянии покоя или при неспособности пациента выполнять физическую нагрузку.

Т а б л и ц а 7

Проведение ЭКГ с нагрузкой для первичной диагностики стенокардии или оценки симптомов

Рекомендация	Класс	Уровень	Источник
Нагрузочная ЭКГ рекомендована как первичное исследование для диагностики стабильной ИБС у пациентов с симптомами стенокардии или промежуточной ДТВ (15–65%) вне приема антиангинальных препаратов и без исходных изменений на ЭКГ, затрудняющих ее оценку	I	B	25
Стресс-тест с визуализацией рекомендуют как первичный при наличии специалистов и оборудования	I	B	20
ЭКГ с нагрузкой можно проводить пациентам на фоне приема медикаментов для оценки степени контроля симптомов и ишемии	IIa	C	–
Проведение ЭКГ с нагрузкой не рекомендуют пациентам с депрессией сегмента ST на ЭКГ в состоянии покоя $\geq 0,1$ мВ или принимающим препараты наперстянки	III	C	–

Т а б л и ц а 8

Использование проб с физической нагрузкой или фармакологических в комбинации с визуализацией

Рекомендация	Класс	Уровень	Источник
Стресс-тест с визуализацией рекомендован как первичный для диагностики стабильной ИБС у пациентов без типичной стенокардии, если ДТВ 66–85% или ФВ ЛЖ $< 50\%$	I	B	49
Стресс-тест с визуализацией рекомендован пациентам с изменениями на ЭКГ в состоянии покоя, затрудняющими интерпретацию ее изменений во время теста	I	B	23
Предпочтение следует отдавать пробам с физической нагрузкой перед фармакологической	I	C	–
Стресс-тест с визуализацией может быть использован у пациентов с симптомами после реваскуляризации	IIa	B	51
Стресс-тест с визуализацией может быть использован для оценки функциональной значимости промежуточных поражений коронарного русла	IIa	B	18

Перфузионную сцинтиграфию миокарда чаще всего проводят с использованием однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭТ) с технецием-99 и нагрузочной пробой на велоэргометре или тредмиле. Дефекты накопления фармпрепарата при нагрузке по сравнению с показателями в состоянии покоя указывают на гипоперфузию миокарда. Транзиторная ишемическая дилатация ЛЖ и снижение ФВ являются важными неперфузионными предикторами тяжелой ИБС. При помощи позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) можно количественно оценить кровоток

(мл/мин/г), что позволяет выявить микрососудистое заболевание [30].

Неинвазивные методики оценки коронарной анатомии

Компьютерная томография

Компьютерную томографию (КТ) можно проводить без контрастирования коронарных сосудов (кальций-скоринг) и с введением йодсодержащего контраста (коронарная КТ-ангиография). Кальций-скоринг не рекомендуют пациентам с симптомами стенокардии для выявления стенозов коро-

Т а б л и ц а 9

Использование коронарной компьютерной томографии для диагностики стабильной ИБС

Рекомендация	Класс	Уровень
Коронарная КТ-ангиография может быть использована как альтернатива методикам визуализации для исключения стабильной ИБС у пациентов с низкой промежуточной ДТВ стабильной ИБС, у которых ожидается хорошее качество изображения	IIa	C
Коронарную КТ-ангиографию можно проводить пациентам с низкой промежуточной ДТВ стабильной ИБС после неинформативной ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, или для стресс-визуализации, или пациентам с противопоказаниями к стресс-тестам в случаях, когда проведение ИКА нежелательно, если ожидается хорошее качество изображения	IIa	C
Определение кальция в коронарных сосудах на КТ не рекомендуют для выявления пациентов со стенозами коронарных артерий	III	C
Коронарную КТ-ангиографию не рекомендуют после реваскуляризации	III	C
Коронарную КТ-ангиографию не рекомендуют как скрининговый метод у асимптомных пациентов без клинических признаков поражения коронарных сосудов	III	C

Т а б л и ц а 10

Стратификация риска, по данным неинвазивных и инвазивных тестов

Тест	Уровень риска	Характеристика
Проба с физической нагрузкой и ЭКГ-контролем	Высокий	Сердечно-сосудистая смертность > 3% в год
	Промежуточный	Сердечно-сосудистая смертность 1–3% в год
	Низкий	Сердечно-сосудистая смертность < 1% в год
Визуализация ишемии	Высокий	Площадь ишемии > 10%, т. е.: • по данным ОФЭТ > 10%; • по данным МРТ – появление ≥ 2 новых сегментов (из 16 оцениваемых) с дефектами перфузии или ≥ 3 сегментов с нарушением сократимости, индуцированным добутамином; • по данным стресс-ЭхоКГ ≥ 3 сегментов ЛЖ с нарушением сократимости
	Промежуточный	Площадь ишемии 1–10% или меньшая распространенность ишемической дисфункции ЛЖ, по данным МРТ и стресс-ЭхоКГ, чем та, что указывает на высокую степень риска
	Низкий	Нет ишемии
Коронарная КТ-ангиография	Высокий	Доказанное поражение высокого риска (трехсосудистое с проксимальной локализацией стенозов, стеноз ствола левой коронарной артерии или проксимальной части передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии)
	Промежуточный	Доказанное поражение крупных коронарных артерий или их проксимальных частей, не относящееся к категории высокого риска
	Низкий	Отсутствие изменений в коронарных артериях или наличие гемодинамически незначимых стенозов

Т а б л и ц а 1 1

Использование стресс-тестов для стратификации риска

Рекомендация	Класс	Уровень	Источник
Стратификацию риска рекомендуют проводить на основании клинических данных и результатов стресс-тестов, исходно проводимых для постановки диагноза стабильной ИБС	I	B	34
Пациентам с неинформативным стресс-тестом с физической нагрузкой и ЭКГ-контролем для стратификации риска рекомендовано проведение стресс-тестов с визуализацией	I	B	33
Стратификация риска по данным стресс-теста с ЭКГ-контролем или, предпочтительней, стресс-теста с визуализацией рекомендована пациентам со стабильной ИБС и значительным усугублением симптоматики при наличии специалистов и оборудования с учетом локальных протоколов	I	B	33
Стратификация риска по данным стресс-теста с визуализацией рекомендована пациентам с установленной ИБС и ухудшением симптомов, если оценка локализации и степени распространенности ишемии будет влиять на процесс принятия клинического решения	I	B	47
У пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса может быть использована фармакологическая стресс-ЭхоКГ или ОФЭКТ	IIa	B	2
У пациентов с искусственным водителем ритма может быть использована стресс-ЭхоКГ или ОФЭКТ	IIa	B	4

Т а б л и ц а 1 2

Стратификация риска по данным инвазивной или неинвазивной коронарной ангиографии у пациентов со стабильной ИБС

Рекомендация	Класс	Уровень
ИКА (с ФРК при необходимости) рекомендуют для стратификации риска у пациентов с тяжелой стенокардией напряжения (III ФК) или клиническими данными, позволяющими заподозрить высокий риск ИС, особенно если симптомы не уменьшаются на фоне терапии	I	C
ИКА (с ФРК при необходимости) рекомендуют пациентам с минимальными симптомами или без них на фоне терапии, если стратификация риска по данным неинвазивных методов указывает на высокий риск ИС, а проведение реваскуляризации может улучшить их прогноз	I	C
ИКА (с ФРК при необходимости) может быть использована для стратификации риска ИС у пациентов с неинформативными или противоречивыми данными неинвазивных тестов	IIa	C
Если для стратификации риска ИС доступна коронарная КТ-ангиография, необходимо учитывать возможность переоценки степени стеноза в сегментах с выраженной кальцификацией, особенно у пациентов с высокой промежуточной ДТВ. Пациентам с минимальными симптомами или без них перед проведением ИКА могут быть необходимы дополнительные стресс-тесты с визуализацией	IIa	C

нарных артерий (табл. 9), поскольку количество кальция в сосудах очень грубо коррелирует с распространенностью в этих сосудах атеросклероза [38]. Коронарная КТ-ангиография требует наличия необходимого оборудования (как минимум, 64-срезовый томограф) и тщательного отбора и подготовки пациентов. Ее рекомендуют больным без дыхательной недостаточности, тяжелого ожирения, с синусовым ритмом с частотой сердечных сокращений 65 в 1 мин или меньше (предпочтительнее 60 в 1 мин) [1].

Инвазивная коронарная ангиография

В большинстве случаев неинвазивные методики позволяют диагностировать обструктивные изменения в коронарных артериях с высокой степенью вероятности, поэтому стабильным пациентам с целью диагностики предполагаемой ИБС

ИКА проводят в случаях, когда не может быть выполнен стресс-тест с визуализацией [50], пациентам с ФВ ЛЖ < 50 % и типичной стенокардией (см. рис. 2) или пациентам особых специальностей (например, пилотам). ИКА может быть показана для оценки возможности реваскуляризации. Рекомендовано также определение ФРК [50].

Стратификация риска нежелательных событий

Последовательность оценки риска нежелательных событий (ИС) у пациентов с предполагаемым или установленным диагнозом стабильной ИБС можно представить следующим образом:

- стратификация риска по клиническим данным;
- стратификация риска с учетом фракции выброса ЛЖ;
- стратификация риска по результатам стресс-тестов (табл. 10, 11);

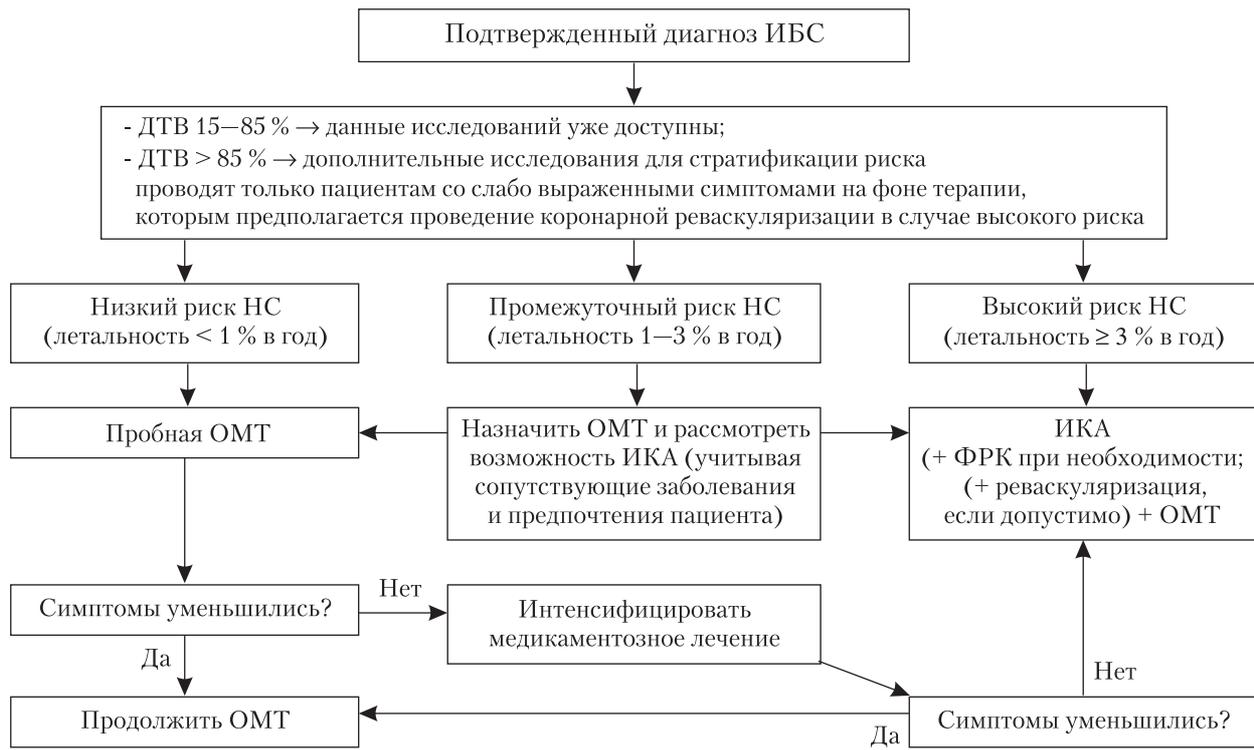


Рис. 3. Ведение пациентов с болью в груди и предполагаемой стабильной ИБС на основании оценки риска НС

• стратификация риска по состоянию коронарного русла (табл. 10, 12).

Функция ЛЖ является очень строгим предиктором длительной выживаемости [19]. Поэтому всем пациентам с предполагаемой ИБС рекомендовано выполнение ЭхоКГ для оценки функции ЛЖ (класс рекомендаций I, уровень доказательств C). Стресс-тесты этой группе пациентов показаны для оценки

прогноза и риска НС, а также выявления кандидатов на проведение коронарной реваскуляризации (см. табл. 11). Инвазивная и неинвазивная коронарная ангиография позволяет выявить пациентов, проведение реваскуляризации у которых может улучшить долгосрочный прогноз (см. табл. 12). Алгоритм ведения пациентов с учетом результатов стратификации риска НС представлен на рис. 3.

Подготовили Ю. В. Руденко,
И. С. Ковалёва, О. Т. Стременюк

Литература

1. Abbara S., Arbab-Zadeh A., Callister T. Q. et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee // J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. – 2009. – Vol. 3. – P. 190–204.
2. America Y. G., Bax J. J., Boersma E. et al. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block // J. Nucl. Cardiol. – 2007. – Vol. 14. – P. 75–81.
3. Bayturan O., Tuzcu E. M., Uno K. et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 1735–1739.
4. Biagini E., Schinkel A. F., Elhendy A. et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 1381–1386.
5. Boden W. E., O'Rourke R. A., Teo K. K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Eng. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503–1516.
6. Boesner S., Becker A., Abu Hani M. et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care // Br. J. Gen. Pract. – 2010. – Vol. 60. – P. e246–e257.
7. Boesner S., Haasenritter J., Becker A. et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule // CMAJ. – 2010. – Vol. 182. – P. 1295–1300.
8. Califf R. M., Armstrong P. W., Carver J. R. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1007–1019.
9. Califf R. M., Mark D. B., Harrell F. E. Jr. et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 11. – P. 20–26.
10. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.
11. Crea F. Chronic ischaemic heart disease // ESC textbook of cardiology. – Oxford: Oxford University Press. – 2010.

12. Da Silveira A. D., Ribeiro R. A., Rossini A. P. et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease // *Coron. Artery Dis.* — 2008. — Vol. 19. — P. 21–26.
13. Daly C., Norrie J., Murdoch D. L. et al. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 532–540.
14. Daly C. A., De Stavola B., Sendon J. L. et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study // *BMJ.* — 2006. — Vol. 332. — P. 262–267.
15. Di Angelantonio E., Danesh J., Eiriksdottir G., Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review // *PLoS Med.* — 2007. — Vol. 4. — P. e270.
16. Diamond G. A. A clinically relevant classification of chest discomfort // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1983. — Vol. 1. — P. 574–575.
17. Diaz A., Bourassa M. G., Guertin M. C., Tardif J. C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 967–974.
18. Doesch C., Seeger A., Doering J. et al. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity // *JACC Cardiovasc. Imaging.* — 2009. — Vol. 2. — P. 424–433.
19. Emond M., Mock M. B., Davis K. B. et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 2645–2657.
20. Fleischmann K. E., Hunink M. G., Kuntz K. M., Douglas P. S. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 913–920.
21. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — P. 1819–1825.
22. Frey P., Waters D. D., DeMicco D. A. et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials) // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 107. — P. 145–150.
23. Garber A. M., Solomon N. A. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 130. — P. 719–728.
24. Genders T. S., Steyerberg E. W., Alkadhhi H. et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1316–1330.
25. Gianrossi R., Detrano R., Mulvihill D. et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80. — P. 87–98.
26. Hemingway H., Philipson P., Chen R. et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease // *PLoS Med.* — 2010. — Vol. 7. — P. e1000286.
27. Hendel R. C., Patel M. R., Kramer C. M. et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria-Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1475–1497.
28. Henderson R. A., Pocock S. J., Clayton T. C. et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — P. 42. — Vol. 1161–1170.
29. Jespersen L., Hvelplund A., Abildstrom S. Z. et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 734–744.
30. Kajander S., Joutsiniemi E., Saraste M. et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease // *Circulation.* — 2010. — Vol. 122. — P. 603–613.
31. Keller T., Zeller T., Peetz D. et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction // *N. Eng. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 868–877.
32. Ladwig K. H., Roll G., Breithardt G., Budde T. et al. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343. — P. 20–23.
33. Metz L. D., Beattie M., Hom R. et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P. 227–237.
34. Miller T. D., Roger V. L., Hodge D. O., Gibbons R. J. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118. — P. 866–872.
35. Morise A. P., Diamond G. A. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women // *Am. Heart J.* — 1995. — Vol. 130. — P. 741–747.
36. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *orbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.* Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. — 2012.
37. Nicholls S. J., Hsu A., Wolski K. et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2399–2407.
38. O'Rourke R. A., Brundage B. H., Froelicher V. F. et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 126–140.
39. Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VA somotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 655–662.
40. Otaki Y., Gransar H., Berman D. S. et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry) // *Am. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 111. — P. 1081–1086.
41. Pekkanen J., Linn S., Heiss G. et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease // *N. Eng. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1700–1707.
42. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
43. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays // *N. Eng. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 858–867.
44. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* — 2011. — Vol. 32. — P. 1769–1818.
45. Reis S. E., Holubkov R., Conrad Smith A. J. et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study // *Am. Heart J.* — 2001. — Vol. 141. — P. 735–741.
46. Schwarz P. E., Li J., Lindstrom J., Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice // *Horm. Metab. Res.* — 2009. — Vol. 41. — P. 86–97.
47. Shaw L. J., Hachamovitch R., Heller G. V. et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86. — P. 1–7.
48. Steg P. G., Bhatt D. L., Wilson P. W. et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 1197–1206.
49. Underwood S. R., Anagnostopoulos C., Cerqueira M. et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2004. — Vol. 31. — P. 261–291.
50. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 2501–2555.
51. Yao S. S., Qureshi E., Sherrid M. V., Chaudhry F. A. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 42. — P. 1084–1090.

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 года по ведению пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца¹

Часть II²

Оценка состояния бессимптомных лиц без выявленной ишемической болезни сердца

С целью снижения количества смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) среди бессимптомных лиц в качестве скрининговых исследований используют оценку факторов и маркеров риска, а также стресс-тесты (табл. 1). Данных о дальнейшем ведении таких пациентов в случае позитивных результатов стресс-тестов недостаточно. Вероятно, можно использовать те же принципы стратификации риска, что и для симптомных пациентов, то есть пациенты с низким и промежуточным риском должны получать превентивное лечение в соответствии с современными рекомендациями [26], а у пациентов с высоким риском следует рассмотреть необходимость инвазивной коронарографии (ИКГ). Представителям профессий, связанных с социальной ответственностью (пилоты, водители автобусов или грузовиков и т. п.), и профессиональным спортсменам следует назначать стресс-тесты с визуализацией в дополнение к стресс-тестам с дозированной физической нагрузкой (ДФН) и ЭКГ-контролем чаще, чем другим пациентам.

Ведение пациентов с установленной ишемической болезнью сердца

Точная периодичность обследования бессимптомных больных, в том числе со стабильной ИБС,

для оценки их прогноза не установлена. В случае низкого риска нежелательных событий по данным первичной оценки, вероятно, рационально проведение повторного обследования через 3 года, для пациентов без установленной ИБС — через 5 лет (табл. 2) [5, 14]. У пациентов с установленной ИБС необходимость проведения повторных стресс-тестов определяют, руководствуясь клиническими данными в соответствии с индивидуальными факторами риска.

Особые случаи: стенокардия с «нормальными» коронарными артериями

Пациенты, не имеющие значимой обструктивной ИБС по данным ИКГ, часто обращаются с одним из следующих типов боли:

- 1) типичная стенокардия, в том числе с патологическими результатами стресс-тестов, являющаяся следствием микрососудистой стенокардии;
- 2) типичная стенокардия, появляющаяся обычно в состоянии покоя, вследствие спазма коронарных артерий (вазоспастическая стенокардия);
- 3) боль, охватывающая малую часть одной половины грудной клетки, длящаяся несколько часов или даже дней, не купирующаяся нитроглицерином, провоцируемая пальпацией, как правило, некардиального происхождения.

Микрососудистая стенокардия

Диагноз первичной микрососудистой стенокардии устанавливают в случае наличия типичной ангинозной загрудинной боли, отсутствия обструктивных изменений в коронарных артериях по данным ИКГ и результатах ЭКГ в покое и/или стресс-теста, указывающих на ишемию миокарда (депрессия сегмента ST). Она также может возникать у пациентов со специфическими заболеваниями (вто-

¹ Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/eh296.

² Початок у № 1, 2014, с. 8–18.

Стаття надійшла до редакції 13 квітня 2014 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

Т а б л и ц а 1

Обследование бессимптомных пациентов с целью выявления ИБС

Рекомендация	Класс ¹	Уровень ²	Источник
Для оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) у бессимптомных лиц с артериальной гипертензией (АГ) или сахарным диабетом (СД) рекомендована регистрация ЭКГ в состоянии покоя	IIa	C	
Для оценки ССР у бессимптомных лиц с промежуточным уровнем риска (по шкале SCORE — www.heartscore.org) следует использовать ультразвуковое исследование сонной артерии с целью измерения толщины комплекса интима — медиа и выявления атеросклеротических бляшек, измерение лодыжечно-плечевого индекса или определение выраженности кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии (КТ)	IIa	B	4
Для оценки ССР у бессимптомных лиц с СД (от 40 лет и старше) можно использовать определение выраженности кальциноза коронарных артерий по данным КТ	IIb	B	1
Для оценки ССР у бессимптомных лиц без АГ или СД возможно использование регистрации ЭКГ в состоянии покоя	IIb	C	
Для определения ССР у бессимптомных лиц с промежуточным уровнем риска по шкале SCORE (включая взрослых с малоподвижным образом жизни, планирующих начать физические тренировки) возможно использование стресс-теста с ДФН и ЭКГ-контролем, в том числе для оценки потребления кислорода при нагрузке	IIb	B	15
Для более тщательной оценки ССР у бессимптомных лиц с СД, семейным анамнезом, отягощенным ИБС, или высокой предтестовой вероятностью ИБС по данным предыдущих исследований (например, кальциевый индекс ≥ 400) можно использовать стресс-тесты с визуализацией перфузии миокарда, стресс-эхокардиографию	IIb	C	
Для дальнейшей оценки ССР у лиц с низким или промежуточным риском (по данным SCORE) стресс-тесты с визуализацией не назначают	III	C	

Здесь и далее: ¹ класс рекомендаций; ² уровень доказательств.

Т а б л и ц а 2

Повторное обследование пациентов со стабильной ИБС

Рекомендация	Класс	Уровень
Рекомендуется наблюдение пациентов семейный врачом/терапевтом, при необходимости кардиологом, каждые 4–6 мес в течение первого года после назначения терапии по поводу стабильной ИБС, в дальнейшем 1 раз в год, с детальным сбором анамнеза и назначением соответствующих биохимических исследований	I	C
ЭКГ в состоянии покоя рекомендуют проводить ежегодно, а также в случае если:		
1) произошли изменения в клиническом течении стенокардии;		
2) появились симптомы, указывающие на нарушение сердечного ритма;	I	C
3) произошли изменения в назначении медикаментов, которые могут влиять на состояние проводящей системы сердца		
Необходимо проведение стресс-теста с ДФН с ЭКГ-контролем или стресс-теста с визуализацией в случае рецидивирующей симптоматики или появления новых симптомов при условии исключения возможной нестабильности течения	I	C
По окончании периода валидности предыдущего теста у бессимптомных пациентов рассмотреть необходимость повторной оценки прогноза с использованием стресс-тестов	IIb	C
При отсутствии изменений в клинической картине повторный стресс-тест с ДФН с ЭКГ-контролем можно проводить не раньше чем через 2 года после последнего теста	IIb	C

ричная микрососудистая стенокардия). Как следствие снижается резерв коронарного кровотока и позднее развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда, что приводит к его диастолической дисфункции. В ходе заболевания может развиваться атеросклеротическое поражение эпикардиальных артерий, которое в дальнейшем будет доминировать в клинической картине. Нарушение регионарной сократимости левого желудочка при стресс-эхокардиографии с добутамином для

пациентов с микрососудистой стенокардией не характерно (табл. 3) [25].

Вазоспастическая стенокардия

У пациентов с вазоспастической стенокардией типичные приступы стенокардии возникают в покое, обычно ночью или ранним утром, как правило, не связаны с нагрузкой и купируются нитратами в течение нескольких минут. Часто у пациентов со стабильным обструктивным атеросклероти-

Т а б л и ц а 3

Обследование пациентов с целью выявления микрососудистой стенокардии

Рекомендация	Класс	Уровень
Стресс-эхокардиография с ДФН или добутамином для выявления регионарных нарушений сократимости миокарда в сочетании со стенокардией и изменениями сегмента ST	Па	С
Для неинвазивного определения резерва коронарного кровотока возможно использование трансторакальной доплер-стресс-эхокардиографии передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии с измерением диастолического коронарного кровотока после внутривенного введения аденозина и в состоянии покоя	Пб	С
Для оценки эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого резерва коронарного кровотока и выявления микроваскулярного/эпикардального спазма возможно измерение показателей доплеровского спектра во время внутрикоронарного введения ацетилхолина и аденозина при ИКГ в случае отсутствия обструктивных изменений коронарных артерий	Пб	С

ческим поражением коронарных артерий возникает стенокардия в состоянии покоя, вызываемая спазмом, а у пациентов с необструктивным атеросклерозом возможны ангинозные боли вследствие вазоспазма.

Типичным изменением на ЭКГ принято считать подъем сегмента ST. В таких случаях ангиографически фиксируют обычно фокальный спазм с полной окклюзией просвета сосуда (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) [31]. Но возможен и спазм на значительном протяжении артерии и с частичным сохранением ее проходимости, чаще у пациентов с микрососудистой стенокардией и стенокардией покоя, сопровождающийся депрессией сегмента ST [38]. Круглосуточный мониторинг ЭКГ может помочь выявить изменения сегмента ST, ассоциируемые с симптомами стенокардии, у этих пациентов.

С целью выявления наличия и определения типа коронарного вазоспазма часто пользуются провокационными тестами с внутрикоронарным введением эргоновина или ацетилхолина в коронарную артерию (табл. 4). Поскольку при внутривенном введении эргоновина возможны летальные осложнения (из-за пролонгированного спазма нескольких сосудов), предпочтительнее его вну-

трикоронарное введение. Последнее не рекомендуется пациентам с неизученной коронарной анатомией и значительными стенозами коронарных артерий.

Модификация образа жизни и фармакотерапия пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Модификация образа жизни и контроль факторов риска

Курение

Курение является сильным и независимым фактором риска развития ИБС, поэтому пациентам с ИБС следует избегать любого вида курения, включая подверженность табачному дыму в окружающей среде. Отказ от курения является потенциально самой эффективной из всех профилактических мер. С ним связывают уменьшение смертности на 36% у пациентов, перенесших инфаркта миокарда (ИМ) [7]. В качестве вспомогательной терапии при отказе от курения можно предлагать бупропион и варениклин, хотя безопасность последнего остается под вопросом [34, 36].

Т а б л и ц а 4

Диагностика вазоспастической стенокардии

Рекомендация	Класс	Уровень
ЭКГ во время приступа стенокардии, если это возможно	I	С
Пациентам с характерной загрудинной болью в состоянии покоя и изменениями сегмента ST, проходящими после приема нитратов и/или блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуют ИКГ для оценки состояния коронарного русла	I	С
С целью выявления изменений сегмента ST, не связанных с повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС), возможно проведение амбулаторного мониторинга ЭКГ	Па	С
У пациентов с нормальными коронарными артериями или их необструктивными поражениями с целью выявления коронарного спазма возможно проведение внутрикоронарных провокационных тестов во время ИКГ	Па	С

Диета

Здоровая диета снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Потребление калорий следует ограничить до количества, необходимого для поддержания (или достижения) нормальной массы тела (индекс массы тела $< 25 \text{ кг/см}^2$). Рекомендуется повысить потребление $\omega 3$ -полиненасыщенных жирных кислот (в основном за счет употребления жирной рыбы, а не пищевых добавок). Недавнее масштабное исследование с использованием средиземноморской диеты продемонстрировало снижение количества значительных сердечно-сосудистых событий у пациентов из группы высокого риска без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания [12].

Основные положения диеты следующие.

- Насыщенные жирные кислоты $< 10\%$ общего рациона, замена их полиненасыщенными жирными кислотами
- Трансненасыщенные жирные кислоты $< 1\%$ общего рациона
- $< 5 \text{ г}$ соли в день
- $30\text{--}45 \text{ г}$ клетчатки в день в составе цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей
- 200 г фруктов в день ($2\text{--}3$ порции)
- 200 г овощей в день ($2\text{--}3$ порции)
- Рыба минимум два раза в неделю, в один из них — жирная рыба
- Ограничение потребления алкогольных напитков в количестве, содержащем не более 20 г этанола в день для мужчин и не более 10 г — для небеременных женщин

Физическая активность

Регулярная физическая активность снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с установленной ИБС. Пациентам с предшествующим ИМ, коронарной реваскуляризацией, стабильной стенокардией или стабильной хронической сердечной недостаточностью показаны аэробные упражнения с умеренной и значительной интенсивностью физической нагрузки ≥ 3 раз в неделю длительностью занятия по 30 мин .

Сексуальная активность

Сексуальная активность связана с существенной физической нагрузкой (около 6 MET) и может спровоцировать ишемию, поэтому перед половым актом может оказаться полезным принятие нитроглицерина. Пациентам с существенными симптоматическими проявлениями заболевания сердца, включая умеренную стенокардию, целесообразно проведение стресс-теста с ДФН для оценки возможного риска.

Эректильная дисфункция связана с факторами ССР и более распространена у пациентов с ИБС. Модификация образа жизни и фармакологическая коррекция (снижение массы тела, физические упражнения, отказ от курения и прием статинов)

помогают уменьшить проявления эректильной дисфункции. Фармакотерапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) эффективна, безопасна и хорошо переносится мужчинами со стабильной ИБС. Однако она абсолютно противопоказана при использовании донаторов оксида азота (все препараты нитроглицерина), а также изосорбида мононитрата и изосорбида динитрата. Также ингибиторы ФДЭ-5 не рекомендуют пациентам с низким артериальным давлением (АД), выраженной сердечной недостаточностью (III–IV ФК по NYHA), рефрактерной стенокардией или недавними сердечно-сосудистыми событиями [35].

Контроль массы тела

Как избыточную массу тела, так и ожирение связывают с повышенным риском смерти при ИБС, поэтому рекомендуют снижение массы тела. Требуется внимания симптом сонного апноэ, так как его связывают с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [19].

Контроль уровня липидов

Пациенты с установленной ИБС имеют очень высокий риск возникновения сердечно-сосудистых событий, поэтому модификация образа жизни с этой целью и лечение статинами показано им независимо от уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Целью лечения является снижение уровня ХС ЛПНП ниже $1,8 \text{ ммоль/л}$ ($< 70 \text{ мг/дл}$) или на $> 50\%$, если нельзя достичь целевого уровня.

Артериальная гипертензия

Необходим контроль уровня АД (табл. 5), поскольку его повышение — важный фактор риска развития ИБС, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и почечной недостаточности. Рекомендуют снижение систолического АД (САД) ниже 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст. у пациентов с ИБС и АГ. Оптимальный уровень АД составляет $130\text{--}139/80\text{--}85 \text{ мм рт. ст.}$, а для пациентов с СД $< 140/85 \text{ мм рт. ст.}$

Т а б л и ц а 5

Целевые значения АД, мм рт. ст.

Показатель	САД	ДАД
Офисное АД	140	90
Домашнее АД	135	85
Амбулаторное АД		
Среднесуточное	130	80
В дневное время (или во время бодрствования)	135	85
В ночное время (или во время сна)	120	70

Сахарний діабет і другие захворювання

СД — важний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і прогресування ІБС, тому надо старатися к его тшательному контролю і досягненню уровня глікозилизованного гемоглобін (HbA_{1c}) < 7,0 % (53 ммоль/моль) а в некоторых случаях < 6,5–6,9 % (48–52 ммоль/моль).

Наличие у пациентов ангиографически подтвержденной ІБС и сопутствующих заболеваний, например хронической болезни почек, требует особенно тщательной коррекции факторов риска, включая контроль массы тела, АД, обеспечения адекватной физической активности и лечение статинами (целевой уровень ХС ЛПНП — 1,8 ммоль/л или < 70 мг/дл) [33].

Психосоциальные факторы

Если у пациента присутствуют клинически значимые симптомы депрессии, беспокойства и враждебности, ему следует рекомендовать психотерапию, медикаментозную или сочетанную терапию для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни [26].

Кардиологическая реабилитация

Кардиологическая реабилитация с использованием физической нагрузки предлагается, как правило, пациентам, перенесшим ИМ или коронарное вмешательство, но может быть полезной всем больным со стабильной ІБС для снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций, а также улучшения качества жизни [28].

Вакцинация от гриппа

Ежегодная вакцинация от гриппа рекомендуется пациентам с ІБС, особенно лицам пожилого возраста [22].

Гормонозаместительная терапия

Недавние исследования показали, что гормонозаместительная терапия повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старше 60 лет. На сегодняшний момент она не может быть рекомендована в качестве рутинного метода первичной или вторичной профилактики [20].

Медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца

Медикаментозная терапия пациентов со стабильной ІБС преследует две цели:

1) устранение и долгосрочная профилактика возникновения симптомов стенокардии путем использования быстродействующих форм нитроглицерина для немедленного устранения симптомов; антиангинальных препаратов, модификации образа жизни, регулярной физической активности, обучения пациента и реваскуляризации;

2) предотвращение сердечно-сосудистых событий путем снижения количества случаев острого тромбоза коронарных артерий и развития дисфункции миокарда, что достигается за счет модификации образа жизни и использования медикаментозной терапии. Пациентам с тяжелыми поражениями коронарных сосудов, питающих значительную часть миокарда, рекомендуют комбинированное применение фармакотерапии и реваскуляризации.

Основные рекомендации по оптимальной медикаментозной терапии представлены в табл. 6.

Антиангинальные препараты

Нитраты короткого действия относятся к стандартной первичной терапии для купирования приступа стенокардии напряжения. При приступе стенокардии пациенту следует присесть (не стоять и не ложиться) и принимать 0,3–0,6 мг нитроглицерина сублингвально каждые 5 мин до тех пор, пока боль не уйдет или не будет принято максимально 1,2 мг в течение 15 мин. Нитроглицерин также можно принимать с целью профилактики перед ситуациями, провоцирующими стенокардию (еда, эмоциональный стресс, сексуальная активность, холодная погода) [16].

Изосорбида динитрат (5 мг сублингвально) начинает действовать позже, чем нитроглицерин, но его действие длится дольше.

Нитраты длительного действия теряют свою эффективность при регулярном длительном использовании без перерывов вследствие развития толерантности. Потенциальным осложнением является нарушение функции эндотелия [16].

Изосорбида динитрат (в пероральной форме) в плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировал значительное улучшение переносимости нагрузок после разового перорального приема 15–120 мг и улучшение меньшей степени в той же дозе при 4-кратном приеме [40].

Действие трансдермальных нитроглицериновых пластырей проявляется в течение нескольких минут и длится 3–5 ч.

Бета-адреноблокаторы могут использоваться в качестве антиангинальной терапии первой линии у пациентов со стабильной ІБС при отсутствии противопоказаний. Они позволяют эффективно контролировать стенокардию напряжения, снижая ЧСС, сократимость миокарда, эктопическую активность и увеличивая перфузию в зоне ишемии. Их можно комбинировать с БКК дигидропиридинового ряда, но следует избегать комбинации с верапамилом и дилтиаземом (из-за риска развития брадикардии или атриовентрикулярной блокады). Среди селективных β-адреноблокаторов в Европе чаще всего используют метопролол, бисопролол, атенолол, небиволол, неселективных — карведилол.

Т а б л и ц а 6

Медикаментозная терапия пациентов со стабильной ИБС

Показания	Класс	Уровень	Источник
Общие рекомендации			
Оптимальная медикаментозная терапия включает как минимум один антиангинальный препарат и препараты для профилактики сердечно-сосудистых событий	I	C	
Рекомендуется проводить обучение пациентов относительно сущности их заболевания, его факторов риска и стратегии лечения	I	C	
Следует оценивать эффективность лечения вскоре после его начала	I	C	
Терапия приступов стенокардии/ишемии*			
Рекомендовано применение нитратов короткого действия	I	B	13
В качестве препаратов первой линии рекомендованы β-адреноблокаторы и/или БКК для контроля ЧСС и симптомов	I	A	13
В качестве препаратов второй линии рекомендовано добавлять нитраты длительного действия, или ивабрадин, или никорандил, или ранолозин в зависимости от уровня ЧСС, АД и индивидуальной переносимости	IIa	B	13
В качестве препарата второй линии можно рассматривать триметазидин	IIb	B	9
В зависимости от сопутствующей патологии и индивидуальной переносимости определенным пациентам можно назначать препараты второй линии в качестве препаратов первой линии	I	C	
Пациентам с обширной площадью ишемии (> 10%) следует назначать β-адреноблокаторы	IIa	C	
Пациентам с вазоспастической стенокардией следует назначать БКК и нитраты, избегать β-адреноблокаторов	IIa	B	13
Профилактика сердечно-сосудистых событий			
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты ежедневно рекомендуют всем пациентам со стабильной ИБС	I	A	6
Клопидогрель назначают в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте при ее непереносимости	I	B	10
Статины рекомендуют всем пациентам со стабильной ИБС	I	A	33
Рекомендовано использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (или антагонистов рецепторов ангиотензина II) при наличии определенных условий (сердечная недостаточность, АГ или СД)	I	A	2

* Не продемонстрировали положительного влияния на прогноз.

Эффективность влияния β-адреноблокаторов на факторы ССР остается под вопросом [3]; есть данные об их положительном влиянии у пациентов с перенесенным ИМ или сердечной недостаточностью.

БКК, к которым относятся:

- Препараты недигидропиридинового ряда, снижающие ЧСС:
 - верапамил рекомендован при стенокардии всех разновидностей, но его применение связано с риском развития брадикардии, атриовентрикулярной блокады и усугубления сердечной недостаточности;
 - дилтиазем по сравнению с верапамилем имеет меньше побочных эффектов и предпочтителен для лечения стенокардии напряжения [37].
- Препараты дигидропиридинового ряда:
 - нифедипин длительного действия, препарат с вазодилатирующим эффектом, его использование ассоциируется со снижением необходимости в сердечно-сосудистых вмешательствах [30], хорошо комбинируется с β-адреноблокаторами;

- амлодипин — эффективный антиангинальный и антигипертензивный препарат, требующий приема раз в день [23].

Ивабрадин — селективный ингибитор If-каналов синусового узла, показан для лечения хронической стабильной стенокардии у пациентов с синусовым ритмом, не переносящих β-адреноблокаторы, с ЧСС > 60 в 1 мин [27]. В комбинации с ателололом позволяет лучше контролировать ЧСС и симптомы стенокардии [39].

Никорандил может быть использован для долгосрочного лечения стенокардии, в том числе в комбинации с β-адреноблокаторами и БКК. В 1,6-годичном исследовании при участии 5126 пациентов со стабильной ИБС его применение ассоциировалось со снижением количества сердечно-сосудистых событий на 14% [11].

Триметазидин — метаболический препарат, который, по некоторым данным, в дозе 35 мг дважды в день в сочетании с ателололом уменьшал ишемию миокарда во время физической нагрузки [32], одна-

ко его эффективность не оценивали в больших исследованиях. Противопоказан при болезни Паркинсона, треморе, мышечной ригидности, синдроме «беспокойных ног».

Ранолазин — селективный ингибитор натриевых каналов с антиишемическими и метаболическими свойствами, в дозе 500—2000 мг в сутки уменьшал количество приступов стенокардии и повышал толерантность к нагрузке, не влияя на ЧСС или АД [18].

Аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы, нарушающий синтез мочевой кислоты, обладает также антиангинальной активностью. В исследовании при участии 65 пациентов со стабильной ИБС аллопуринол в дозе 600 мг в сутки продлевал время до возникновения депрессии сегмента ST и до боли в груди [24]. При почечной недостаточности использование таких высоких доз может вызвать токсичные побочные эффекты.

Мольсидомин — прямой донатор NO с антиангинальным эффектом, схожим с эффектом изосорбида динитрата [41].

Лечение пациентов с низким АД

Начинать прием антиангинальных препаратов следует с очень низких доз, отдавая предпочтение препаратам с ограниченным воздействием на АД или без такового (ивабрадин у пациентов с синусовым ритмом, ранолазин или триметазидин).

Лечение пациентов с низкой ЧСС

Хотя снижение ЧСС до <60 в 1 мин является важной целью лечения пациентов со стабильной ИБС, у таких больных следует избегать применения β-адреноблокаторов, ивабрадина, БКК недигидропиридинового ряда или же применять их с осторожностью, начиная с назначения очень низких доз. Предпочтение следует отдавать антиангинальным препаратам, не снижающим ЧСС.

Профилактика сердечно-сосудистых событий

Антитромбоцитарные препараты

Ключевую роль в профилактике осложнений ИБС играют антитромбоцитарные агенты. Однако их использование ассоциируется с повышенным риском кровотечений.

Ацетилсалициловая кислота является основным антитромбоцитарным препаратом. Ее оптимальная дозировка составляет 75—150 мг в сутки (во избежание побочных эффектов).

Ингибитор P2Y12 *клопидогрель* показал преимущество перед ацетилсалициловой кислотой в профилактике сердечно-сосудистых событий у трех категорий пациентов: с перенесенным ИМ, инсультом или поражением периферических артерий (в основном за счет последних, поэтому его

следует использовать в качестве терапии второй линии).

Прасугрель и *тикагрелор* — новые антагонисты P2Y12 с более сильным антитромбоцитарным действием, чем клопидогрель. Они показали большую эффективность по сравнению с клопидогрелем в лечении пациентов с острыми коронарными синдромами, но данные относительно целесообразности их применения у пациентов со стабильной ИБС пока отсутствуют.

Комбинирование антитромбоцитарных агентов

Двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой и ингибитором P2Y12 пациентам со стабильной ИБС показана только после перкутанного коронарного вмешательства [41]. Данные различных исследований свидетельствуют о том, что комбинированная антитромбоцитарная терапия может принести пользу только определенным пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий, ее нельзя рекомендовать в качестве систематической терапии пациентам со стабильной ИБС.

Липидоснижающие препараты

Все пациенты с доказанной ИБС должны принимать статины [33]. Целевой уровень ХС ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л. Если его достижение не возможно, показано снижение ХС ЛПНП на >50%.

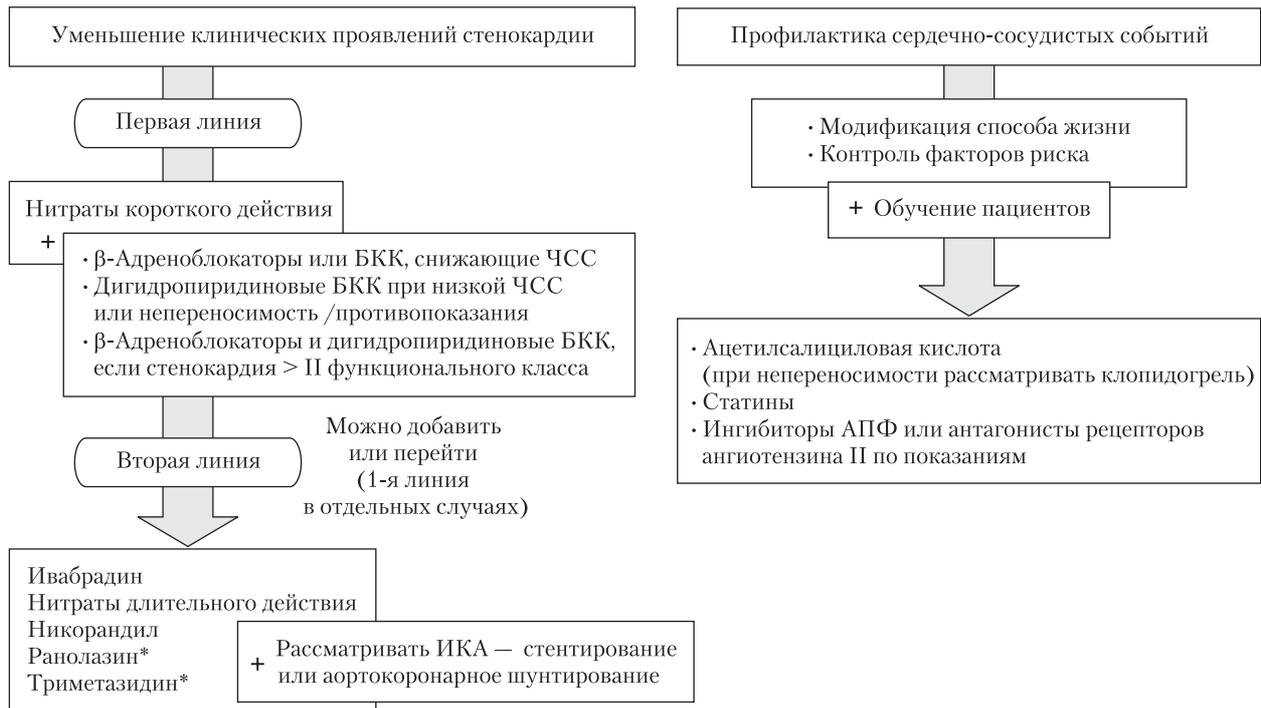
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы АПФ рекомендуют для лечения пациентов со стабильной ИБС при сопутствующей АГ, снижении фракции выброса левого желудочка ≤40%, СД, хронической болезни почек и отсутствии противопоказаний. У пациентов со стабильной ИБС и АГ предпочтительно использование терапии ингибитором АПФ в сочетании с БКК дигидропиридинового ряда (периндоприл/амлодипин или беназеприл/амлодипин) [8, 17]. Использование комбинации ингибитора АПФ и антагониста рецептора ангиотензина II связывают с большим количеством неблагоприятных явлений. Терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может быть альтернативой для пациентов со стабильной ИБС при непереносимости ингибиторов АПФ.

Пациентам после ИМ без значительной почечной дисфункции или гиперкалиемии, получающим терапевтические дозы ингибитора АПФ и β-адреноблокатора, с фракцией выброса левого желудочка ≤40% и СД либо сердечной недостаточностью показано применение спиронолактона или эплеренона [29].

Другие препараты

Прием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 и традиционных неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов не рекоменду-



* Для пациентов с СД.

Рисунок. Медикаментозная терапия у пациентов со стабильной ИБС

ется в связи с повышением риска сердечно-сосудистых событий. Если пациенты с повышенным ССР нуждаются в болеутоляющем, возможен прием ацетаминофена или ацетилсалициловой кислоты в наименьшей эффективной дозе [21]. В случае, когда для адекватного снятия боли требуется прием нестероидных противовоспалительных препаратов, их следует принимать в наименьшей эффективной дозе и в течение самого короткого времени.

В целом стратегия медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС (рисунок) может модифицироваться в зависимости от наличия у пациента сопутствующих заболеваний, противопоказаний, его личных предпочтений и стоимости препаратов. Терапия включает как минимум антиангинальный препарат и препараты, улучшающие прогноз, а также нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии. Для контро-

ля ЧСС и предупреждения ангинозных болей в качестве препарата первой линии рекомендуют использовать β-адреноблокатор или БКК. Если симптомы не поддаются контролю, рекомендуют добавить другой препарат (соответственно БКК или β-адреноблокатор). Рекомендовано комбинировать β-адреноблокатор с БКК дигидропиридинового ряда. Другие антиангинальные препараты можно использовать в качестве терапии второй линии, если не удалось добиться удовлетворительного контроля симптомов. При непереносимости или наличии противопоказаний к применению β-адреноблокаторов и БКК в качестве терапии первой линии могут быть использованы препараты второй линии. С целью оптимальной профилактики сердечно-сосудистых событий назначают антитромбоцитарные агенты и статины. У отдельных пациентов возможно использование ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II.

**Подготовили Ю. В. Руденко,
О. Т. Стременюк, И. С. Ковалёва**

Литература

1. Anand D. V., Lim E., Hopkins D. et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 713–721.
2. Arandomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1329–1339.
3. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. Investigators RR. β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // JAMA. — 2012. — Vol. 308. — P. 1340–1349.

4. Belcaro G., Nicolaides A.N., Ramaswami G. et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study (1)) // *Atherosclerosis*.— 2001.— Vol. 156.— P. 379–387.
5. Carryer D.J., Askew J. W., Hodge D. O. et al. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies // *Circ. Cardiovasc. Imaging*.— 2010.— Vol. 3.— P. 520–526.
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*.— 2002.— Vol. 324.— P. 71–86.
7. Critchley J., Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary Heart disease // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2004 (1).— CD003041.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*.— 2005.— Vol. 366.— P. 895–906.
9. Detry J. M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 37.— P. 279–288.
10. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators // *N. Eng. J. Med.*— 1991.— Vol. 325.— P. 293–302.
11. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet*.— 2002.— Vol. 359.— P. 1269–1275.
12. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet // *N. Eng. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (14).— P. 1279–1290.
13. Fox K., Garcia M. A., Ardissino D. et al. 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.
14. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. 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) // *Circulation*.— 2003.— Vol. 107.— P. 149–158.
15. Gulati M., Pandey D. K., Arnsdorf M. F. et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project // *Circulation*.— 2003.— Vol. 108.— P. 1554–1559.
16. Henderson R. A., O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance // *Heart*.— 2012.— Vol. 98.— P. 500–507.
17. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Eng. J. Med.*— 2008.— Vol. 359.— P. 2417–2428.
18. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine // *Clin. Pharmacokinet.*— 2006.— Vol. 45.— P. 469–491.
19. Kohler M., Stradling J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 677–685.
20. Manson J. E., Hsia J., Johnson K. C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease // *N. Eng. J. Med.*— 2003.— Vol. 349.— P. 523–534.
21. Mukherjee D., Nissen S. E., Topol E. J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors // *JAMA*.— 2001.— Vol. 286.— P. 954–959.
22. Nichol K. L., Nordin J., Mullooly J. et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly // *N. Eng. J. Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 1322–1332.
23. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA*.— 2004.— Vol. 292.— P. 2217–2225.
24. Noman A., Ang D. S., Ogston S. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial // *Lancet*.— 2010.— Vol. 375.— P. 2161–2167.
25. Panza J. A., Laurienzo J. M., Curiel R. V. et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 293–301.
26. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.*— 2012.— Vol. 33.— P. 1635–1701.
27. Picano E., Alaimo A., Chubuchny V. et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2002.— Vol. 40.— P. 1305–1310.
28. Piepoli M. F., Corra U., Benzer W. et al. 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 // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*— 2010.— Vol. 17.— P. 1–17.
29. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Eng. J. Med.*— 2003.— Vol. 348.— P. 1309–1321.
30. Poole-Wilson P. A., Lubsen J., Kirwan B. A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial // *Lancet*.— 2004.— Vol. 364.— P. 849–857.
31. Prinzmetal M., Kennamer R., Merliss R. et al. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report // *Am. J. Med.*— 1959.— Vol. 27.— P. 375–388.
32. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf (9 March 2012).
33. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 1769–1818.
34. Rigotti N. A., Thorndike A. N., Regan S. et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease // *Am. J. Med.*— 2006.— Vol. 119.— P. 1080–1087.
35. Russell S. T., Khandheria B. K., Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Mayo. Clin. Proc.*— 2004.— Vol. 79.— P. 782–794.
36. Singh S., Loke Y. K., Spangler J. G., Furberg C. D. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ*.— 2011.— Vol. 183.— P. 1359–1366.
37. Steffensen R., Grande P., Pedersen F., Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem.— on exercise tolerance and ambulatory ischaemia // *Int. J. Cardiol.*— 1993.— Vol. 40.— P. 143–153
38. Sueda S., Kohno H., Fukuda H. et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine // *Coron. Artery Dis.*— 2002.— Vol. 13.— P. 231–236.
39. Tardif J. C., Ford I., Tendera M. et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2529–2536.
40. Thadani U., Fung H. L., Darke A. C., Parker J. O. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy // *Am. J. Cardiol.*— 1982.— Vol. 49.— P. 411–419.
41. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Eng. J. Med.*— 2007.— Vol. 357.— P. 2001–2015.