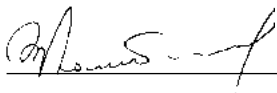


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

13 декабря 2004 г.

Регистрационный № 241–1203

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ С ФАКТОРАМИ РИСКА
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
(АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ,
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ, КУРЕНИЕМ)**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Авторы: д-р мед. наук, проф. Н.А. Манак, канд. мед. наук И.С. Карпова, А.Е. Кароза, И.А. Козич

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

1. Стабильная стенокардия в сочетании с артериальной гипертензией.
2. Стабильная стенокардия у больных с гиперхолестеринемией.
3. Стабильная стенокардия у больных-курильщиков.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Для верификации эндотелиальной вазомоторной дисфункции и оценки эффекта проводимой коррекции целесообразно определение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой функции, для чего необходимы:

- ультразвуковой аппарат, оснащенный программой двухмерного сканирования, цветным и импульсным доплером;
- линейный датчик с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц;
- аппарат для измерения артериального давления (АД);
- таблетки глицерола тринитрата 0,5 мг для сублингвального приема.

2. Для коррекции дисфункции эндотелия назначаются следующие препараты: статины, антиоксидантный комплекс производства Республики Беларусь, дипиридамола, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и α_1 -адреноблокаторы.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Определение эндотелиальной функции

Исследование эндотелиальной вазомоторной функции проводят в исходном состоянии, в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая реакция) и на действие нитроглицерина (эндотелийнезависимая реакция).

В режиме двухмерного сканирования фиксируют исходный диаметр плечевой артерии под контролем цветного доплера, а также скорость кровотока с использованием импульсного режима сканирования.

Эндотелийзависимый ответ формируют при проведении пробы с реактивной гиперемией, которая заключается в следующем: на

верхнюю треть плеча накладывают манжету, давление в которой на 50 мм рт. ст. превышает систолическое АД в плечевой артерии, что приводит к временному блокированию кровотока в плече. Компрессию сохраняют в течение 3 мин, затем вызывают быструю декомпрессию.

Эндотелийнезависимый ответ изучают на высоте действия сублингвального нитроглицерина (через 3 мин после приема препарата). Промежуток времени между пробами с реактивной гиперемией и нитроглицерином должен составлять 10 мин.

Оценивается динамика изменения диаметра плечевой артерии под влиянием обоих воздействий и изменение скорости кровотока на высоте реактивной гиперемии. Показатель дисфункции эндотелия определяется по разнице между процентом вазодилатации в ответ на сублингвальный нитроглицерин и процентом изменения диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии.

Для более полной характеристики вазомоторной дисфункции по формуле (1) рассчитывается коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига:

$$K = (\Delta D/D_0) / (\Delta\tau/\tau_0), \quad (1)$$

где D_0 — исходный диаметр плечевой артерии;

ΔD — изменение диаметра плечевой артерии;

τ_0 — исходное напряжение сдвига;

$\Delta\tau$ — изменение напряжения сдвига.

Напряжение сдвига на эндотелий (τ) вычисляется по формуле (2):

$$\tau = 4\eta V / D, \quad (2)$$

где η — вязкость крови (в среднем 0,05 Пз);

V — максимальная скорость кровотока;

D — диаметр артерии.

По этой формуле (3) вычисляется исходное напряжение сдвига на эндотелий (τ_0) и напряжение сдвига на эндотелий при реактивной гиперемии (τ_1):

$$\tau_0 = 4\eta V_0 / D_0, \quad (3)$$

где V_0 и D_0 — исходная скорость кровотока и исходный диаметр плечевой артерии.

Критерии вазомоторной дисфункции эндотелия:

- отсутствие прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию более 10% либо появление парадоксальной вазоконстрикции;
- различия между процентом вазодилатации на сублингвальный нитроглицерин и реактивную гиперемию более 10%;
- снижение коэффициента чувствительности к напряжению сдвига (К) ниже 0,61.

Коррекция эндотелиальной дисфункции при факторах риска ишемической болезни сердца у больных стенокардией напряжения

Эндотелий модулирует сосудистый тонус и гемостаз, синтезируя вазодилататор оксид азота (NO), ряд вазоконстрикторов, проагрегантов и антиагрегантов, находящихся в норме в состоянии равновесия. Функция вазодилатации является наиболее информативной, характеризующей функциональное состояние эндотелия сосудов.

Вероятность нарушения эндотелиальной функции у больных коронарным атеросклерозом очень велика, она появляется еще на доклинической стадии атеросклероза. При наличии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) гиперлипидемии, артериальной гипертензии, фактора риска курения степень эндотелиальной дисфункции возрастает, присоединяются нарушения гемостаза. Практически у всех больных активизируются процессы перекисного окисления липидов со снижением уровня антиоксидантных ферментов крови, а сосудистая стенка находится в состоянии оксидантного стресса.

Вследствие того, что антиангинальные препараты β -адреноблокаторы и антагонисты кальция не корригируют нарушенную эндотелиальную функцию, а органические нитраты при развитии толерантности усугубляют ее, для оказания положительного воздействия на функцию эндотелия у больных стенокардией следует использовать дополнительные препараты в зависимости от наличия различных факторов риска ИБС. Коррекцию эндотелиальной дисфункции следует проводить дифференцированно в зависимости

от особенностей ее проявления у больных стенокардией в сочетании с гиперлипидемией, артериальной гипертензией или курением. Эндотелийкорригирующие препараты назначаются на фоне антиангинального лечения.

Больным ИБС с невыраженной гиперхолестеринемией следует назначать курс витамина Е в суточной дозе 300 мг в сочетании с витамином А в суточной дозе 99 тыс. МЕ; при уровне холестерина выше 6,2 ммоль/л и превышении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 3 ммоль/л — курс статинов по 20 мг в течение не менее 1,5 мес. Возможно сочетанное применение статинов с витаминами-антиоксидантами, если длительность курса статинов должна быть увеличена в связи с недостаточным снижением холестерина. Коррекция эндотелиальной функции под влиянием этих препаратов осуществляется за счет гипохолестеринемического и антиоксидантного эффектов.

Для воздействия на нарушенную эндотелиальную функцию у курящих больных ИБС следует использовать витамин С в суточной дозе 2 г. При наличии у этих пациентов гиперагрегации, гиперкоагуляции целесообразно применять дипиридамол по 150 мг в сутки (в течение не менее 1,5 мес.). Дипиридамол обладает, кроме положительного воздействия на систему гемостаза, стимулирующим влиянием на синтез оксида азота сосудистой стенкой и умеренным антиоксидантным эффектом.

Больным ИБС с артериальной гипертензией показан шестинедельный курс ингибиторов АПФ в максимально допустимых дозах. Эти препараты воздействуют на сосудистую стенку путем торможения вазоконстриктора ангиотензина II, способствуют предотвращению разрушения NO, благодаря уменьшению распада брадикинина и положительному влиянию на агрегацию тромбоцитов. Поскольку ингибиторы АПФ растормаживают антиоксидантную систему крови, есть основания считать, что тем самым предотвращается окисление липидов и/или уменьшаются явления окислительного стресса.

При необходимости оказания одновременного антихолестеринного эффекта у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией целесообразно использование в течение 6 недель пе-

риферических α_1 -адреноблокаторов в среднесуточной дозе 4 мг. Препараты этой группы обладают также активным антиперекисным действием и положительно влияют на систему плазменного и сосудистого гемостаза.

Сочетание антиангинальной терапии и коррекции нарушенной эндотелиальной функции у больных ИБС с факторами риска улучшает качество жизни пациентов, повышает эффективность лечения и предупреждает развитие осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. Повторные курсы коррекции эндотелиальной дисфункции целесообразно проводить через 6 мес. для поддержания положительных эффектов предыдущих курсов.

Осложнений при использовании метода не отмечено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Противопоказания по коррекции эндотелиальной дисфункции сводятся к противопоказаниям к назначению рекомендуемых лекарственных препаратов.

Противопоказания к проведению исследования вазомоторной функции:

1. Абсолютные:

- мерцательная аритмия;
- флеботромбоз правой плечевой вены;
- варикозное расширение правой плечевой вены;
- эндоартериит правой плечевой артерии.

2. Относительные:

- частая экстрасистолия;
- ритм электрокардиостимулятора;
- состояние после травм, операций на правой плечевой артерии;
- артериальная гипотония, при которой не проводится проба с сублингвальным нитроглицерином.

Приложение

Протокол коррекции эндотелиальной дисфункции у больных стабильной стенокардией с факторами риска ИБС

Нозологическая форма	Диагностика эндотелиальной функции		Мероприятия коррекции эндотелиальной дисфункции		Критерии оценки эффективности коррекции
	обязательная	дополнительная	перечень мероприятий	срок проведения	
Стенокардия напряжения	– ультразвуковой метод определения эндотелиальной функции плечевой артерии; – определение уровня холестерина в крови	– метод импедансной плетизмографии плечевой артерии; – коагулограмма; – ЭКГ	<p>Коррекция эндотелиальной дисфункции проводится на фоне антиангинальной терапии органическими нитратами, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, согласно протоколам лечения:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. При невыраженной гиперхолестеринемии (5–6,2 ммоль/л): витамин Е 300 мг/сут в сочетании с витамином А 99 тыс. МЕ/сут. 2. При повышенном холестерине свыше 6,2 ммоль/л: статины в дозе 20 мг/сут. 3. При курении: витамин С в суточной дозе 2 г. 4. У курильщиков при гиперкоагуляции: дипиридамол по 50 мг 3 раза в сутки. 5. При артериальной гипертензии: ингибиторы АПФ в максимально переносимых дозах. 6. При артериальной гипертензии и повышенном холестерине: периферические α-адреноблокаторы 	<p>1,5 мес.</p> <p>1,5–3 мес.</p> <p>1,5 мес.</p> <p>1,5–2 мес.</p> <p>1,5–2 мес.</p> <p>1,5–2 мес.</p>	Уменьшение проявлений стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение ЭКГ