

В.Ю. Приходько, д.м.н., профессор кафедры терапии и гериатрии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Хроническая ишемическая болезнь сердца в практике терапевта: оптимизация лечебной тактики

**С**мертность населения Украины от заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает первое место в структуре общей смертности (60% от всех случаев смерти). В нашей стране зарегистрировано более 6 млн пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), среди которых более 35% составляют больные стенокардией. Наиболее распространенным клиническим состоянием является стабильная стенокардия.

Международное исследование ATP-Survey (2002) показало, что в России среди больных со стенокардией преобладают пациенты с ФК II и III. Вероятно, данная тенденция характерна и для украинской популяции. Следует также учесть, что почти у 50% больных стенокардия является первым проявлением ИБС (М.В. Мельник, 2008). Распространенность этого клинического состояния увеличивается с возрастом (у женщин до 10-15%, у мужчин – до 10-20% в возрасте 65-74 лет). В отношении стабильной стенокардии, так же как и артериальной гипертензии (АГ), действует «правило половины»: только 50% больных со стенокардией знают о наличии у них заболевания и принимают антиангинальную терапию. Все это делает проблему хронической ИБС актуальной не только и не столько для кардиологов, но и для терапевтов и семейных врачей.

В основе ИБС лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком.

К острым формам ИБС относятся:

- острый ИМ с патологическим зубцом Q (крупноочаговый, трансмуральный);
  - острый ИМ без патологического зубца Q (мелкоочаговый);
  - рецидивирующий ИМ (от 3 до 28 дней);
  - повторный ИМ (после 28 дней);
  - острая сердечная недостаточность (СН; элевация или депрессия сегмента ST)
- промежуточный диагноз, отражающий ишемию до развития некроза миокарда или внезапной коронарной смерти;
- нестабильная стенокардия;
  - впервые возникшая, прогрессирующая или ранняя стенокардия.

Для врачей общей практики, занимающихся лечением хронических больных, более частой проблемой является хроническая ИБС.

К хроническим формам ИБС относятся:

- стабильная стенокардия (I-IV ФК);
- вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, ангиоспастическая, спонтанная, вариантная);
- стабильная стенокардия напряжения при ангиографически интактных сосудах (коронарный синдром X);
- безболевая форма ИБС.

Стенокардия – боль или дискомфорт в области грудной клетки вследствие миокардиальной ишемии, обусловленной ИБС. Это состояние возникает в связи с дисбалансом между перфузией миокарда и его метаболическими потребностями. Наиболее частой причиной является атеросклеротическое поражение коронарной артерии, охватывающее не менее 50-70% просвета сосуда. Однако стенокардия может возникать и при аортальных пороках, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелой АГ и ряде других заболеваний и состояний, в том числе некардиального генеза (тяжелая анемия). Приступ возникает, когда коронарный кровоток становится неадекватным возрастающим метаболическим потребностям при физической нагрузке или стрессе. Стенокардию может провоцировать также холод и обильный прием пищи.

Стабильная стенокардия – клинический синдром, который характеризуется дискомфортом в грудной клетке, челюстях,

плечах, спине и верхних конечностях; возникает чаще при физической нагрузке и исчезает в покое и после приема нитроглицерина. При стабильной стенокардии симптомы сохраняются без значительного ухудшения на протяжении нескольких недель и, как правило, наблюдаются в условиях повышения потребности миокарда в кислороде (физическая нагрузка или психоэмоциональное напряжение).

Нестабильная стенокардия относится к острым формам ИБС. При этом клиническом состоянии выраженность существующих симптомов стенокардии внезапно усиливается без явных причин или новые приступы возникают при относительно низкой нагрузке в покое. Нестабильная стенокардия связана, как правило, с изъязвлением или разрушением атеросклеротической бляшки, формированием пристеночного внутрисердечного тромба, сопутствующим этому повышением тонуса коронарных артерий.

Нестабильная стенокардия может быть:

- впервые возникшей – впервые в жизни появившейся приступы стенокардии, сопровождающиеся транзиторными изменениями ЭКГ в покое;
- прогрессирующей – возникновение приступов в покое или ночью у больного со стабильной стенокардией, увеличение ФК стенокардии, прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке, транзиторные изменения ЭКГ в покое;
- ранней постинфарктной с 3-го по 28-й день.

## Особые формы стенокардии и хронической ИБС:

Вазоспастическая стенокардия (Принцметала) – возникает спонтанно и сопровождается элевацией сегмента ST, а также повышением тонуса коронарных артерий или их спазмом.

Коронарный синдром X – стенокардия ассоциируется с объективно подтвержденной ишемией миокарда с депрессией сегмента ST, положительными стресс-тестами и отсутствием ангиографических признаков поражения коронарных артерий.

Безболевая ишемия миокарда – диагноз основывается на выявлении признаков ишемии миокарда с помощью теста с физической нагрузкой, холтеровского мониторинга ЭКГ с верификацией по данным коронарографии, сцинтиграфии миокарда, стресс-ЭхоКГ.

Назначая лечение больному с хронической ИБС, врач ставит перед собой две цели:

- улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни пациента;
- повышение качества его жизни (увеличение толерантности к физической и психоэмоциональной нагрузке).

Не всегда назначаемые препараты одновременно улучшают и прогноз, и качество жизни. В связи с этим лечение хронической ИБС – задача сложная, многокомпонентная, учитывающая все составляющие патогенеза заболевания.

Обучение пациента позволяет сформировать сознательное отношение к своему состоянию, осознать важность немедикаментозной коррекции факторов риска и изменения образа жизни.

## Немедикаментозная коррекция факторов риска ИБС

- Отказ от курения.
- Рациональное питание:
  - уменьшить потребление жиров до 30% и менее от общего количества энергии;
  - ограничить прием насыщенных жиров не более 30% от общего количества жиров;
  - уменьшить потребление холестерина (ХС) до 300 мг/сут и менее;
  - заменить насыщенные жиры моно- и полиненасыщенными, содержащимися в растениях и морепродуктах;
  - увеличить потребление свежих фруктов, овощей и злаков;
  - уменьшить общую энергетическую ценность питания;
  - при повышении артериального давления (АД) уменьшить потребление соли (до 6 г/сут) и алкоголя.
- Повышение физической активности (аэробные упражнения по 20-30 мин 4-5 раз в неделю).
- Нормализация массы тела (при индексе массы тела >25 кг/м<sup>2</sup>).

## Медикаментозная коррекция факторов риска ИБС

- Контроль АД:
  - достижение целевого уровня АД при ИБС <140/90 мм рт. ст., при ИБС и сопутствующем сахарном диабете – <130/85 мм рт. ст.;
  - предпочтительное назначение бета-адреноблокаторов (β-АБ), при их неэффективности – блокаторов кальциевых каналов длительного действия;
  - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) предпочтительнее при систолической дисфункции миокарда и при наличии гипертрофии левого желудочка.
- Нормализация липидемии.
- Контроль гликемии при сахарном диабете (HbA1c <7%).
- Коррекция психоэмоциональных факторов.

Цели медикаментозного лечения ИБС – устранение симптомов заболевания, увеличение продолжительности жизни путем предупреждения развития ИМ или внезапной коронарной смерти.

## Критерии качества лечения хронической ИБС:

- повышение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии на >25 Вт, времени педалирования на 3 мин по сравнению с исходными результатами велоэргометрии (или теста на тредмиле);
- уменьшение количества приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина не менее чем на 50% в неделю;
- исчезновение стенокардии покоя;
- уменьшение количества и длительности эпизодов ишемии миокарда по данным холтеровского мониторинга ЭКГ не менее чем на 50%;
- коррекция липидного спектра крови;
- улучшение качества жизни;
- уменьшение частоты госпитализаций;
- улучшение прогноза путем предупреждения ИМ и смерти.

В 2006 г. были опубликованы европейские руководства по лечению больных со стабильной стенокардией, в которых даны



В.Ю. Приходько

основные рекомендации по ведению таких пациентов.

## Рекомендации по медикаментозной терапии, влияющей на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией

**Класс I**

1. Аспирин (АСК) 75 мг ежедневно при отсутствии противопоказаний. АСК необратимо угнетает тромбоцитарную ЦОГ-1, подавляет продукцию тромбоксана. Оптимальной дозой является 75-150 мг/сут, поскольку доза >200 мг/сут ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений, внутричерепных кровоизлияний и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (CURE). Сочетание АСК 80 мг и эзомепразола 40 мг/сут более эффективно в профилактике желудочно-кишечных кровотечений, чем замена АСК на клопидогрель. Клопидогрель 75 мг/сут назначается при непереносимости АСК.

2. Статины всем пациентам с ИБС. Следует подчеркнуть, что подтвержденная ИБС является показанием к лечению статинами независимо от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). А показаниями к медикаментозной терапии гиперлипидемии для пациентов без ИБС или двух факторов сердечно-сосудистого риска являются отсутствие эффекта от диеты, снижения массы тела и физических тренировок, когда уровень ХС ЛПНП остается >4,9 ммоль/л. У лиц с двумя и более факторами риска медикаментозное лечение следует начинать при уровне ХС ЛПНП >4,1 ммоль/л.

При назначении терапии статинами следует стремиться к таким целевым показателям: общий ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) >1 ммоль/л, триглицериды <1,7 ммоль/л.

При повышении уровня триглицеридов и снижении ХС ЛПВП показаны фибраты (фенофибрат) и никотиновая кислота.

3. ИАПФ при дополнительных показаниях (АГ, СН, дисфункции левого желудочка, сахарном диабете, ИМ с дисфункцией левого желудочка). Показания к назначению ИАПФ при стабильной стенокардии: сопутствующая АГ, сахарный диабет, СН, асимптомная дисфункция левого желудочка (ФВ <40%), перенесенный ИМ.

4. β-АБ после ИМ и при СН. β-АБ снижают на 30% риск развития повторного ИМ или сердечно-сосудистой смерти у больных, перенесших ИМ. При наличии застойной СН назначение этих средств снижает риск смерти и частоту госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых причин. Рекомендуемые препараты являются метопролол суцинат 200 мг/сут, бисопролол 10 мг/сут, карведилол 50 мг/сут.

## Класс IIa

1. ИАПФ у всех пациентов со стенокардией и доказанной ИБС.
2. Клопидогрель при непереносимости АСК.
3. Высокие дозы статинов у пациентов с доказанной ИБС высокого риска (кардиоваскулярная смертность >2% в год).

Продолжение на стр. 72.

В.Ю. Приходько, д.м.н., профессор кафедры терапии и гериатрии, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Хроническая ишемическая болезнь сердца в практике терапевта: оптимизация лечебной тактики

Продолжение. Начало на стр. 71.

### Класс IIb

1. Фибраты при низком уровне ХС ЛПВП и высоком уровне триглицеридов при наличии метаболического синдрома или сахарного диабета.

2. Фибраты или никотиновая кислота в дополнение к статинам при низком уровне ХС ЛПВП и высоком уровне триглицеридов при высоком кардиоваскулярном риске.

### Рекомендации по медикаментозной терапии, снижающей выраженность симптомов и/или уменьшающей ишемию

#### Класс I

1. Короткодействующий нитроглицерин для купирования приступа.

2. Плановая антиангинальная терапия β-АБ.

3. При непереносимости β-АБ — монотерапия блокатором кальциевых каналов (БКК), длительнодействующим нитратом или активатором калиевых каналов никорандилом.

4. При недостаточной эффективности β-АБ добавить дигидропиридиновый БКК. NB! При вазоспастической стенокардии β-АБ могут усилить симптомы ишемии.

Длительно действующие нитраты уменьшают частоту и тяжесть приступов стенокардии, увеличивают толерантность к физической нагрузке, но не влияют на прогноз (изосорбида динитрат назначается 2 р/сут, изосорбида мононитрат 1 р/сут).

БКК, замедляющие частоту сердечных сокращений, улучшают прогноз после ИМ, уменьшают потребность в хирургической реваскуляризации (верапамил — DAVIT II, дилтиазем — MDPIT). Нифедипин ретард (ACTION) и амлодипин (CAMELOT) снижают потребность в хирургической реваскуляризации.

### Класс IIa

1. При толерантности к β-АБ — ингибитор синусового узла ивабрадин.

2. При неэффективности монотерапии БКК или комбинированной терапии (БКК с β-АБ) добавить длительно действующие нитраты или никорандил (активатор калиевых каналов с нитратоподобным эффектом, 20 мг 2 р/сут).

### Класс IIb

1. Метаболические средства используются по возможности в качестве дополнительной терапии или в случае непереносимости общепринятой терапии вместо нее (триметазидин, ранолозин).

Как видно из рекомендаций, в отношении терапии, влияющей на выраженность симптоматики при стабильной стенокардии, нет такой конкретности и четкости, как в отношении терапии, влияющей на прогноз. Довольно значимой группой препаратов, влияющей на выраженность симптомов и качество жизни у больных со стабильной стенокардией, являются нитраты. Согласно данным исследования КИАП, нитраты оказались самыми эффективными антиангинальными средствами у 27% больных, тогда как β-АБ — лишь у 11% пациентов. Механизм действия нитратов осуществляется через образование NO, который, взаимодействуя с рецепторами, содержащими сульфидрильные группы, приводит к активации растворимой гуанилатциклазы. Последняя способствует накоплению цГМФ, обеспечивающего расслабление миоцитов.

Важнейшим фактором в вазодилатирующем действии нитратов является достаточное количество доступных SH-групп. Именно с уменьшением их количества и доступности связывают основной механизм развития толерантности к нитратам. Однако в доступной литературе не было

найдено четкое объяснение причин возникающей к нитратам толерантности. Определенная роль отводится индивидуальным особенностям обмена оксида азота, контррегуляторным механизмам (симпатическая активация и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) в ответ на вазодилатирующее действие нитратов.

Клинически толерантность проявляется снижением эффективности препаратов, увеличением частоты приступов стенокардии, ухудшением переносимости физической нагрузки. Гемодинамически толерантность связана с ослаблением вазодилатирующего действия нитратов. Наблюдения показали, что чаще и в более короткие сроки толерантность развивается при внутривенном применении нитратов. Способствуют появлению толерантности также регулярный и длительный прием нитратов, большая кратность их приема и высокие дозы. Учтявая, что часто, регулярно и в значительных дозах нитраты принимаются именно больными с III и IV ФК стенокардии, для которых эти препараты становятся жизненно необходимыми, проблема толерантности становится еще более значимой.

Врачи, назначившие нитраты больным, перенесшим инсульт, имеющим признаки венозной дисциркуляции, вероятно, сталкивались с неприятным побочным действием этих препаратов — головной болью. Выраженность последней заставляет пациентов отказываться от столь необходимого им лечения. Механизм развития головной боли напрямую связан с действием на венозное и артериальное русло: снижение венозного тонуса усиливает застойные явления, способствует повышению внутричерепного давления. Снижение тонуса резистивных артерий мозга нарушает адекватную ауторегуляцию кровотока, может способствовать гиперперфузии, особенно на фоне неконтролируемой или плохо контролируемой АГ.

Вышеперечисленные факторы обуславливают ограничения в применении нитратов, в результате чего эти препараты назначаются не всем больным, которые в них нуждаются, а если и назначаются, то дозы их часто бывают неадекватными. В этом аспекте особенно актуальным становится поиск путей оптимизации лечения хронической ИБС, влияющего на выраженность симптомов и толерантность к физической нагрузке.

 Аналогом нитратов по механизму действия, фармакологическим и лечебным эффектам является молсидомин, относящийся к группе сиднониминов.

Молсидомин также оказывает вазодилатирующее действие, опосредованное оксидом азота. Однако образующаяся в результате метаболизма молсидомина NO-группа активирует гуанилатциклазу без участия SH-групп. Таким образом, исключается один из важнейших механизмов развития толерантности. Поэтому к молсидомину не развивается толерантность даже при длительном приеме в значительных дозах (до 8 мг в сут).

Антиангинальный эффект молсидомина обусловлен его венодилатирующим (снижением преднагрузки на сердце, уменьшением конечнодиастолического давления в левом желудочке), артериодилатирующим (расширение коронарных сосудов), антиагрегантным действием. Кроме того, метаболиты молсидомина оказывают противовоспалительное и антипролиферативное действие. Последнее может найти клиническое подтверждение в данных исследования ACCORD, проведенного в 1997 г. с участием 700 больных, перенесших реваскуляризацию. Показано, что прием молсидомина увеличивает просвет коронарных

артерий и уменьшает частоту рестенозов по сравнению с дилтиаземом. Препарат показал хороший эффект при СН (уменьшение одышки, повышение сократительной способности миокарда). Улучшение состояния больных с застойной СН объясняется снижением давления в сосудах малого круга, уменьшением явлений легочного застоя, разгрузкой правого желудочка.

Количество исследований, в которых изучался молсидомин, несколько меньше, чем исследований нитратов. Однако полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности молсидомина, отсутствии толерантности к нему даже при длительном (в течение года) приеме, незначительных побочных эффектах.

Курсовой прием молсидомина у 90 больных со стабильной стенокардией способствовал достоверному повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению частоты и длительности эпизодов депрессии сегмента ST, уменьшению частоты приступов стенокардии и количества принимаемых таблеток нитроглицерина (R. Messin, 1998).

И.И. Синицина (2009) провела 3-месячное курсовое лечение 45 больных стабильной стенокардией молсидомин в дозе 8-16 мг. При этом у 55% пациентов со II ФК стенокардии приступы полностью исчезли; у 39% частота приступов достоверно уменьшилась. У больных с III ФК стенокардии в 43% случаев установлено достоверное уменьшение количества приступов до 10 и менее в неделю; у 57% лиц приступы также достоверно уменьшились. Клиническая эффективность препарата подтверждалась данными велоэргометрической нагрузки (ВЭМ-нагрузки). После лечения при той же мощности ВЭМ-нагрузки, что и до лечения, у 58% больных со II ФК исчезла депрессия ST, у 81% пациентов — стенокардия. При III ФК депрессия сегмента ST исчезла у 50% больных, стенокардия — у 54% пациентов.

В исследовании А.А. Гарганеевой и соавт. (1998) была показана четкая положительная динамика при месячном лечении лиц со стабильной стенокардией молсидомин. Количество приступов стенокардии снизилось в 2,3 раза, еженедельная потребность в нитроглицерине сократилась в 2 раза. Улучшению клинического состояния пациентов данной группы соответствовало увеличение толерантности к физической нагрузке на 45%. Показатели центральной и периферической гемодинамики характеризовались достоверным увеличением сердечного и ударного индексов, снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Наряду с положительными системными гемодинамическими сдвигами у обследованных больных на 47% увеличился кровоток по микроциркуляторному руслу.

Учтявая гемодинамические механизмы действия молсидомина, можно предположить, что он окажет положительный эффект и при СН. И.И. Синицина и соавт. (2008) провели исследование с участием 32 пациентов с ХСН. Курсовое лечение молсидомин в суточной дозе 18 мг в дополнение к базисной терапии ХСН на протяжении года привело к уменьшению ФК ХСН у 33% больных. Уменьшение трудностей при ходьбе по лестнице отметили 49%, усталости — 74% обследованных. Через год отмечалось исчезновение стенокардии при ВЭМ-нагрузке в 42% случаев; появление новых случаев стенокардии не наблюдалось; мощность переносимой нагрузки достоверно увеличилась по сравнению с исходными показателями на 27%; также достоверно увеличилось общее время нагрузки на 27,5%. При этом фракция выброса левого желудочка увеличилась на 25% от исходного уровня. Через год лечения молсидомин отмечалось достоверное уменьшение конечнодиастолического объема на 13,2% и конечносистолического объема на

28,2% по сравнению с исходным уровнем. Это косвенно указывает на отсутствие гемодинамической толерантности при длительном применении препарата.

А. Spring и соавт. (1998) доложили о положительной динамике фракции выброса у 30 больных с ХСН на фоне комбинации базисной терапии и молсидомина в дозе 6 мг/сут. Так, на фоне принимаемой базисной терапии фракция выброса составляла 34%, а через 3 мес после присоединения молсидомина увеличилась до 45%. В исследованиях с инфузионными формами молсидомина было показано существенное снижение давления в системе легочной артерии (Л.Г. Воронков, 2009).

Мы очень широко применяем молсидомин в терапевтической и гериатрической практике у больных со стабильной стенокардией напряжения I-III ФК, безболевой ишемией миокарда, застойной СН. Преимуществом препарата является хорошая переносимость и, соответственно, лучший комплаенс. В нашей практике не отмечено ни одного случая отказа пациента от приема молсидомина по причине возникновения головной боли, тахикардии или резкого снижения АД. У пожилых больных при появлении тяжести в голове после приема нескольких начальных доз дозу препарата снижали (с 2 до 1 мг, с 4 до 2 мг), а через несколько дней возвращались к целевой дозе. Такой подход позволил избежать побочного действия и сохранить приверженность больного к назначенному лечению. Клинические эффекты молсидомина проявляются в уменьшении частоты и выраженности приступов стенокардии. У некоторых пациентов профилактический прием 2 мг препарата позволяет избежать приступа стенокардии при запланированной нагрузке, прогулке в холодное время года, после приема пищи. При явлениях застоя в малом круге кровообращения отмечается уменьшение одышки, улучшение переносимости нагрузки даже при приеме молсидомина по 1 мг 2 р/сут в дополнение к базисной терапии.

Все вышеперечисленное позволяет считать молсидомин адекватной альтернативой нитратам. И хотя решение о режиме приема и дозах молсидомина в каждом конкретном случае принимает лечащий врач, в литературе рекомендуются следующие схемы.

**Стабильная стенокардия напряжения.** При стенокардии напряжения II ФК молсидомин может применяться эпизодически в дозе 2-4 мг за 30-60 мин до физической нагрузки или иной ситуации, обычно вызывающей приступ стенокардии. При стенокардии напряжения III-IV ФК препарат может назначаться в суточной дозе до 12 мг.

У людей пожилого возраста как при стенокардии напряжения, так и при эпизодах безболевой ишемии миокарда молсидомин может назначаться в дозе 2 мг/сут (1 мг 2 р/сут). При хорошей переносимости следует стремиться к увеличению дозы до 4 мг/сут.

**Острый коронарный синдром.** Применение молсидомина целесообразно в случаях непереносимости органических нитратов или быстрого развития толерантности к ним. Следует предпочесть простую форму молсидомина. Не следует применять молсидомин при наличии нестабильной гемодинамики.

**Ранняя постинфарктная стенокардия.** Молсидомин не менее эффективно, чем органические нитраты, уменьшает количество приступов стенокардии в суточной дозе до 12 мг (простая или ретардная формы).

**Застойная СН.** Препарат может рассматриваться как дополнение к стандартной терапии (ИАПФ, диуретики, сердечные гликозиды, β-АБ) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, молсидомин может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы. Доза препарата — от 2 до 12 мг/сут.

Таким образом, молсидомин является эффективным препаратом в лечении ИБС и СН. Также он показан в случаях непереносимости нитратов или при развитии толерантности к ним.