

И.И. Садовникова, кафедра пропедевтики внутренних болезней Российского государственного медицинского университета, г Москва

Вазоспастическая стенокардия. Некоторые вопросы терапии

Актуальность исследования ишемической болезни сердца (ИБС) неоспорима. Ею страдают около 5-8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18-24,5% в возрасте от 45 до 69 лет. Распространенность ИБС у женщин несколько меньше и в старшей возрастной группе обычно не превышает 13-15%. Статистические данные смертности при данной патологии представлены высокими показателями: в конце XX в. в нашей стране она составила 28,9%, в США – 27,9%; в странах, где сердечно-сосудистые заболевания находятся на 1-м месте, от ИБС погибает до 75% пациентов.

Прогрессирование данного заболевания связано с увеличением распространенности среди населения таких факторов риска, как курение, гиподинамия, ожирение. Отчетливо повышается процент людей, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией. Все это звенья одной цепи, приводящей к развитию атеросклероза, лежащего в основе формирования ИБС.

Стенокардия представляет собой фактически клинический синдром, проявляющийся единственным характерным признаком – болью. Причины, провоцирующие возникновение болевого приступа, позволили выделить два принципиально разных вида стенокардии: классическую, которая описана Гейберденом (1772), и вариантную (Принцметал, 1959), встречающуюся у 2-3% больных. В основе классической стенокардии лежит гипоксия миокарда, возникающая в результате несоответствия между кислородной потребностью миокарда и снабжением его кислородом вследствие количественной или качественной недостаточности коронарного кровоснабжения. Особенностью вариантной стенокардии является возникновение ее в покое или на фоне обычных для больного физических нагрузок, а причиной – выраженное транзиторное снижение доставки кислорода.

Локализация болевых ощущений в последнем случае аналогична другим видам стенокардии, однако более интенсивна и продолжительна – 20 мин и дольше. Описано необычное течение приступа – периоды нарастания и убывания боли примерно равны в отличие от классического варианта, где боль прекращается внезапно.

Для вариантной стенокардии характерна цикличность приступов: появление болей приблизительно в одинаковое время дня и ночи (чаще с 4 до 6 утра), возможность возникать сериями из 2-5 приступов подряд с небольшими интервалами времени.

Важнейшим диагностическим критерием стенокардии Принцметала является подъем сегмента ST ЭКГ в момент болевого приступа от 2 до 30 мм, что указывает на ишемию субэпикардального слоя миокарда. По окончании приступа все изменения нивелируются. Во время болевого синдрома гораздо чаще, чем при классической стенокардии, появляются аритмии, в особенности желудочковые (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, фибрилляция).

Прогноз вариантной стенокардии довольно серьезен. В первые 6 мес от возникновения заболевания 10% больных умирают, у 20% – развивается инфаркт миокарда.

Далее наступает ремиссия, симптомы могут возобновиться спустя годы.

Прогноз зависит от частоты возникновения приступов, их тяжести, от степени распространенности коронарного атеросклероза.

Изучение механизма возникновения особой формы стенокардии ведется и до настоящего времени.

Принцметал и соавт. (1959) провели серию опытов на лабораторных животных (собаках) с экспериментально вызванной временной закупоркой крупной ветви венечных артерий. На основании полученных данных предположили, что причиной возникновения местного нарушения кровообращения в миокарде во время приступа *angina pectoris inversa* является временное повышение тонуса некоторых крупных коронарных артерий, пораженных атеросклеротическим процессом, вызывающим критическое сужение просвета сосуда вплоть до его временного закрытия.

Дальнейшими исследованиями других авторов была доказана главенствующая роль в возникновении приступов спазма коронарных сосудов, в силу чего основным названием стенокардии Принцметала в настоящее время является «вазоспастическая стенокардия» (под коронарным спазмом подразумевается преходящий стеноз эпикардальной коронарной артерии (артерий) за счет повышения ее тонуса, приводящий к значительному ограничению коронарного кровотока и в финале к развитию ишемии миокарда).

Также было отчетливо показано, что наличие атеросклеротически измененных коронарных сосудов не патогномично для данного заболевания.

Так, анализ базы данных MEDLINE Cochrane Database of Systematic Reviews вплоть до июня 2004 г. выявил в 10% случаев у больных с инфарктом миокарда (женского пола) нормальные или необструктивные коронарные артерии (по данным результатов ангиографии). У мужчин этот показатель достигает 6%. Ишемия с подъемом сегмента ST при необструктивном атеросклеротическом поражении коронарных артерий чаще развивается у женщин (до 20%). По-видимому, это объясняется атеросклеротической эндотелиальной дисфункцией, которая и сама по себе связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений и развитием коронарной обструкции.

Рассмотрим некоторые аспекты проблемы эндотелиальной дисфункции как основного выдвигаемого механизма патологических изменений.

Общая масса эндотелия у человека колеблется в пределах 1600-1900 г, что превышает массу печени. Эндотелий является источником большого количества биологически активных веществ, играющих важную роль в регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности. Наиболее важным медиатором является NO (окись азота) – свободный радикал, образующийся в эндотелии из L-аргинина под

действием кальций/кальмодулинзависимой изоформы фермента NO-синтазы (другое его название – эндотелиальный релаксирующий фактор, открыт в 1980 г.). Активируя изанилатциклазу, NO увеличивает образование цГМФ в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, что обуславливает ослабление сосудов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и тормозит активность тромбоцитов и макрофагов. Снижение синтеза NO эндотелиальными клетками является основой патогенетических процессов одновременно с аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов. Одновременно с оксидом азота в ответ на любое усиление метаболизма сердечной мышцы и увеличение потребности миокарда в кислороде происходит высвобождение из клеток эндотелия простаглицина PGI₂, обладающего также мощным антиагрегантным действием. Прямыми вазодилататорами (эндотелийзависимыми) являются аденозин, брадикинин, субстанция P, ацетилхолин.

Дисфункция эндотелия – дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Происходит уменьшение выработки простаглицина и оксида азота параллельно увеличению выброса вазоконстрикторов из эндотелия (ангиотензин II, эндотелин, тромбоксан A₂, серотонин), что приводит к повышению тонуса сосудистой стенки и увеличению пристеночной агрегации тромбоцитов.

Изменение выработки эндотелийрелаксирующего фактора четко коррелирует с возрастом, уровнем холестерина плазмы и общим числом основных факторов риска. Наиболее сильная связь отмечена с полом пациента. Предполагается, что снижение уровня эстрогенов у женщин в период менопаузы приводит к ослаблению синтеза NO, тем самым объясняется повышение доли больных женского пола в возрастной группе после 50-55 лет.

Важно, что на ранних стадиях дисфункция эндотелия является частично обратимой при условии исключения неблагоприятного фактора, например курения или назначения гиполипидемических препаратов.

Анализируя результаты многочисленных исследований в отношении вазоспастической стенокардии, можно сделать вывод о возможности ее возникновения при атеросклеротически неизмененных коронарных артериях в условиях лишь локального поражения эндотелия коронарной артерии. Клинически это выражается преимущественно болью в ночное время. Сочетание коронарного спазма с фиксированным анатомическим стенозом коронарной артерии вызывает появление боли в ночное время и стенокардии напряжения

в дневные часы на фоне физического и психоэмоционального напряжения.

Проведение нагрузочных тестов у данных больных выявляет следующие закономерности: при пробе с физической нагрузкой – отрицательные результаты, подтверждающие высокую степень толерантности к физической нагрузке, холодная проба в 15-20% фиксирует ишемические изменения RST.

В лечении стенокардии Принцметала обязательно должны соблюдаться общие рекомендации: избегать действия провоцирующих факторов, таких как курение, холод, эмоциональные нагрузки и прием некоторых препаратов, вызывающих вазоконстрикцию (эфедрин, амфетамины), устранение факторов риска ИБС.

Медикаментозная терапия включает:

- антиагреганты (ацетилсалициловая кислота);
- нитраты (сублингвально во время приступа, пролонгированные профилактически);
- антагонисты кальция.

Последняя группа особенно актуальна в лечении вазоспастической стенокардии. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов антагонисты кальция являются обязательным компонентом антиангинальной терапии как при монотерапии, так и в комбинированных вариантах.

Антагонисты кальция – группа препаратов, основным действием которых является способность тормозить ток кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные каналы («медленные кальциевые каналы»), в силу чего препараты именуются блокаторами кальциевого входа (calcium entry blockers). Препараты представлены тремя подгруппами, сильно отличающимися по химической структуре, фармакокинетике и фармакодинамике (производные фенилалкиламина, дигидропиридина, бензотиазепина). Однако у всех присутствует вазодилатирующий эффект.

В свойствах представителей дигидропиридинов (нифедипин) преобладает эффект периферической вазодилатации, а воздействие на миокард и проводящую систему сердца практически отсутствует.

Особенностью нифедипина в отличие от других представителей антагонистов кальция является отсутствие накопления в организме, поэтому при регулярном применении в одной и той же дозировке его действие не изменяется.

Побочные действия препарата в основном связаны с избыточной вазодилатацией, что приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и появлению следующих жалоб: чувство жара, гиперемия лица, головная боль, значительное снижение артериального давления. Однако при применении нифедипина пролонгированного действия нарастание концентрации препарата происходит постепенно, поэтому повышение тонуса симпатической нервной системы практически не наблюдается, соответственно значительно меньше вероятность побочных эффектов.

Статья напечатана в сокращении.

«Русский медицинский журнал», т. 17, № 18, 2009 г.