

В помощь клиницисту

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

На приеме больной со стенокардией после реваскуляризации миокарда: эффекты молсидомина при реперфузионных повреждениях

Довольно часто не только к кардиологу, но и к терапевту и семейному врачу обращаются больные со стенокардией после реваскуляризационных мероприятий, таких как аортокоронарное шунтирование (АКШ) или стентирование коронарных сосудов, по лечению которых у врача возникает ряд вопросов. Как вести такого пациента? Почему после реваскуляризации миокарда снова появилась стенокардия? Какой прогноз у такого больного при наличии стенокардии после реваскуляризации?

В настоящее время ведение таких больных должно осуществляться в соответствии с клиническим протоколом Украинской ассоциации кардиологов по представлению медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения III-IV функционального класса (ФК), а также приказом МЗ Украины № 486.

Клиническая картина ангинозного приступа

Для типичного болевого синдрома характерны сдавливающий, сжимающий характер загрудинной боли, которая иррадирует в левую руку, шею или плечо; боль может иметь как прерывистый характер (обычно приступ длится несколько минут), так и постоянный. Атипичный болевой синдром наиболее часто встречается у лиц старше 75 лет, женщин, больных сахарным диабетом, а также у пациентов с хронической почечной недостаточностью и деменцией. Отсутствие болевого синдрома приводит к гиподиагностике и неадекватному лечению пациентов с данной патологией, особенно если картина ЭКГ нормальная или близка к норме, а также если есть изменения ST/T, связанные с нарушением проводимости, которые сопровождаются гипертрофией левого желудочка (ЛЖ).

Влияние терапии на состояние больного может быть подспорьем в формулировании диагноза ИБС. Обострение симптомов во время физической нагрузки и в ответ на применение нитратов свидетельствует в пользу ИБС. Важно выявить различные клинические обстоятельства, которые могут обострить и усилить проявление симптомов заболевания, такие как анемия, инфекция, гипертермия, метаболические или эндокринологические нарушения.

При выявлении соответствующей симптоматики у пациента, а также при наличии нескольких дополнительных признаков вероятность диагноза ИБС увеличивается. К таким признакам относятся: возраст, пол, семейный анамнез, наличие атеросклероза некоронарной локализации (периферических или каротидных артерий). Присутствие дополнительных факторов риска, таких как сахарный диабет (СД), почечная недостаточность, предшествующие проявления ИБС (инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, перкутанные вмешательства, АКШ) также свидетельствуют в пользу ИБС.

При стабильной стенокардии напряжения отмечается появление ангинозных приступов при физическом и эмоциональном напряжении. ФК стенокардии определяется уровнем нагрузки, при которой появляются признаки ишемии или стенокардии.

При стенокардии напряжения III ФК боли возникают при обычной физической нагрузке; при IV ФК боли провоцируются

минимальными нагрузками и могут возникать в состоянии покоя. При проведении теста с дозированной физической нагрузкой больной выполняет нагрузку не более 50 Вт, или 4 МЕТ.

При наличии интенсивного продолжительного болевого приступа у пациента прежде всего нужно определить уровень поражения миокарда. Так как ведущим симптомом острого коронарного синдрома (ОКС) тоже является ангинозная боль в грудной клетке, то необходимо проверить повышение биомаркеров некроза миокарда (тропонина Т) для исключения развития ОКС без подъема сегмента ST.

Больные со стенокардией напряжения III ФК подлежат амбулаторному обследованию и лечению по месту жительства; пациенты со стенокардией напряжения IV ФК и стенокардией покоя нуждаются в стационарном лечении. Обследование пациентов можно проводить в районных поликлиниках, а при необходимости дополнительных обследований — в городских кардиологических диспансерах и диагностических центрах. По показаниям может быть назначена коронароангиография с целью определения последующей тактики лечения. Следует добавить, что в протоколе Европейского общества кардиологов по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST (2011) указан новый метод диагностики — мультиспиральная компьютерная ангиография сердца с контрастированием коронарных сосудов.

Диагностическая программа

Обязательные исследования

- Жалобы, анамнез, клинический осмотр;
- измерение артериального давления;
- лабораторные исследования: общий анализ крови и мочи, определение уровня глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ЛПВП), триглицеридов, калия, натрия, креатинина, АЛТ, АСТ, билирубина в крови.
- ЭКГ в 12 отведениях;
- ЭхоКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- тест с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ или тредмил);
- коронарография в группе среднего, высокого и очень высокого риска.

Дополнительные исследования

- Коагулограмма;
- суточное мониторирование ЭКГ;
- провоцирующая коронарный вазоспазм проба с эргometriном;
- другие фармакологические пробы;
- стресс-ЭхоКГ с добутамином или дипиридамолом;
- мультиспиральная КТ сердца с контрастированием коронарных сосудов.

Лечебная программа

1. Модификация образа жизни

2. Антитромбоцитарная терапия, антикоагулянтная терапия

Аспирин в дозе 75-150 мг/сут назначается всем пациентам при отсутствии противопоказаний (желудочно-кишечных кровотечений, аллергии или резистентности к аспирину) на неопределенно долгое время. Первую дозу препарата следует назначить через 48 ч после АКШ для предотвращения тромбоза шунта. У больных с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта возможно применение аспирина на фоне ингибиторов протонной помпы. Необходимо назначить/продолжить прием клопидогреля 75 мг/сут в комбинации с аспирином в течение 12 мес после перенесенного ОКС или после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием при наличии металлического стента (при наличии стента с покрытием — более 12 мес).

Пациентам с пароксизмальной или постоянной формой фибрилляции предсердий, трепетанием предсердий, при постинфарктном тромбозе необходимо назначить варфарин (с обязательным контролем МНО на уровне 2,0-3,0).

3. Статины

Статины назначаются всем пациентам с ИБС. Доза определяется индивидуально с учетом целевого уровня ОХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. Для больных с высоким и очень высоким риском целевой уровень ХС ЛПНП снижается до 1,8 ммоль/л, при невозможности достичь целевого уровня рекомендуется уменьшение показателя ХС ЛПНП на 40-50% от исходного. Одновременно для оценки переносимости лечения контролируют содержание в крови АЛТ, АСТ и КФК.

4. β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы могут назначаться всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний, а также больным после ИМ и с сердечной недостаточностью для улучшения прогноза. Рекомендованы препараты с доказанной антиишемической эффективностью: метопролол суцинат (целевая доза 200 мг), атенолол (целевая доза 100 мг/сут или 50 мг 2 р/сут), бисопролол (целевая доза 10 мг/сут); целевой уровень должен определяться нагрузочным тестированием. При непереносимости β-адреноблокаторов для снижения ЧСС целесообразное назначение ингибитора f-каналов ивабрадина.

5. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы АПФ необходимо назначить на неопределенно длительный период всем пациентам с фракцией



М.Н. Долженко

выброса ЛЖ ≤40%, при артериальной гипертензии, СД или хроническом заболевании почек, если нет противопоказаний.

В качестве возможного дополнительного вмешательства ингибиторы АПФ могут быть рассмотрены в группе больных с низким риском: с нормальной функцией ЛЖ, с хорошо контролируемые факторами риска и после реваскуляризации.

Имеется доказательная база в отношении рамирила и периндоприла.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Данные препараты можно назначать пациентам с симптомами СН или после ИМ с ФВ ЛЖ ≤40%, которые не переносят ингибиторы АПФ. Имеются доказательства безопасного применения валсартана. Следует рассмотреть возможность назначения препаратов у других групп больных с непереносимостью ингибиторов АПФ.

Антагонисты альдостерона

Данная группа препаратов назначается пациентам, перенесшим ИМ, с ФВ ЛЖ ≤40%, без значимого нарушения почечной функции и/или гиперкалиемии, которые уже получают терапевтические дозы ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторы и имеют либо СД, либо клинику сердечной недостаточности.

6. Блокаторы кальциевых каналов

В случае непереносимости или недостаточной эффективности β-адреноблокаторов показана монотерапия блокаторами кальциевых каналов (верапамилом, дилтиаземом). При недостаточной эффективности монотерапии β-адреноблокаторами можно дополнительно назначить дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

7. Нитраты и нитратоподобные препараты

Нитраты короткого действия применяются для купирования острых симптомов и ситуационной профилактики (нитроглицерин, изосорбид динитрат в виде сублингвальных таблеток, спрея). С антиангинальной целью для предотвращения приступов стенокардии применяются нитраты пролонгированного действия. Однако при длительном назначении нитратов часто развивается толерантность — уменьшение продолжительности и выраженности эффекта или необходимость применения более высоких доз этих препаратов.

Один из возможных механизмов развития толерантности к нитратам — потеря сульфгидрильной группы, что приводит к нарушению внутриклеточной биотрансформации нитратов, активации эндогенных вазоконстрикторных механизмов и увеличению внутрисосудистого объема. При использовании

для преодоления толерантности к органическим нитратам донаторов сульфгидрильных групп (ацетилхолина, метионина, N-ацетилцистеина) наилучшие результаты были получены при применении N-ацетилцистеина до развития признаков привыкания.

В качестве причины толерантности к нитратам рассматривается и снижение почечного кровотока. Подтверждением этой гипотезы является клиническая эффективность гидралазина, предотвращающего гемодинамическую толерантность при внутривенной инфузии нитратов.

Кроме того, использующиеся в терапевтических целях нитраты могут уменьшать надпочечниковый и гонадный стероидогенез. Дефицит кортизона способен приводить к нарушению экскреции воды и накоплению жидкости в организме, а дефицит альдостерона может стать причиной недостатка натрия и увеличения уровня ренина.

Для предотвращения развития толерантности к нитратам было предложено использовать ингибиторы АПФ. Их действие основано на способности блокировать эффекты ренин-ангиотензиновой системы, а некоторые из этих препаратов (например, каптоприл) могут выступать в качестве донаторов сульфгидрильных групп. Установлено также, что ингибиторы АПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов.

Нитратоподобные препараты

При непереносимости нитратов или развитии толерантности к ним рекомендовано назначать препараты группы сиднониминов, в частности молсидомин (Сиднофарм). Не будучи нитратом по химической структуре, он оказывает схожее с ним действие через отщепление молекулы оксида азота. В клинической практике важным представляется отсутствие развития толерантности при длительном приеме сиднониминов.

При поступлении в организм молсидомина метаболизируется в печени с образованием SIN-1, который в крови превращается в активное соединение SIN-1A с отщеплением NO-группы.

К гемодинамическим эффектам Сиднофарма (активные метаболиты SIN-1 и SIN-1A) относится и вазодилатирующее действие, сходное с таковым у нитратов, со снижением конечного диастолического давления, объема и внутримиекардиального напряжения ЛЖ. Кроме того, SIN-1 ингибирует агрегацию тромбоцитов, способствуя высвобождению простаглиннов, что суммарно оказывает антитромботическое действие в коронарных артериях при ИБС.

Имеются данные, что метаболит молсидомина SIN-1C проявляет иммуномодулирующий эффект, что благотворно влияет на течение иммунных процессов в очагах ишемии.

Клиническая эффективность препарата при ИБС была оценена в ряде клинических испытаний. В крупном исследовании ACCORD (1977), проведенном во Франции, у 700 пациентов с ИБС изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий по данным ангиографии. Было показано достоверное снижение частоты рестенозов коронарных артерий в течение 6-месячной терапии молсидомином.

В исследовании, проведенном в 2003 г. J. Wohrle и соавт., у 166 пациентов с коронарной ангиопластикой при одинаковом количестве рестенозов отмечено снижение ФК стенокардии в группе лиц, принимавших молсидомин 8 мг/сут в течение 6 мес, по сравнению с группой плацебо.

В работе R. Messin и соавт. (2005) была показана эффективность применения молсидомина в дозах 16 и 8 мг у больных со стенокардией, однако доза 16 мг

ассоциировалась с большей эффективностью по сравнению с дозой 8 мг 2 р/сут.

Удивительные данные были опубликованы в отношении влияния на гиперплазию интимы, развившуюся после чрескожного коронарного вмешательства, с помощью SIN-1 (молсидомина) посредством регуляции эндотелиальной синтазы оксида азота.

SIN-1 (молсидомин) уменьшает адгезию тромбоцитов и формирование тромба. Антиадгезивные эффекты SIN-1 (молсидомина) не зависят от изменений системной гемодинамики. Эти результаты подразумевают, что назначение донатора оксида азота может быть эффективным в изменении патологической реакции после реперфузионных повреждений.

Биодоступность Сиднофарма при приеме внутрь составляет 44-59%, действие

начинается через 20 мин, достигая максимума через 30-60 мин, и сохраняется в течение 6 ч. Сопоставимыми дозами изосорбида 5-мононитрата и молсидомина являются 8-10 и 2-4 мг соответственно.

При стенокардии II ФК Сиднофарм принимают с целью профилактики в дозе 2-4 мг, при стенокардии III ФК — в дозе 6-8 мг 3-4 р/сут.

Дополнительное лечение

Омега-3-полиненасыщенные кислоты назначают больным после ИМ и лицам с дислипидемией, особенно при выявлении гипертриглицеридемии. Метаболические агенты (триметазидин, триметилгидразиния пропионат) используются в качестве дополнительной терапии или при непереносимости

основных препаратов. У пациентов с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП и сопутствующим СД или метаболическим синдромом назначаются фибраты.

Таким образом, предупреждение приступов стенокардии при лечении пациентов со стабильной формой ИБС, а также профилактика и лечение реперфузионных повреждений миокарда с помощью молсидомина — это новый аспект в применении хорошо изученного препарата, что позволит избежать многих проблем в постреперфузионном периоде.

Список литературы находится в редакции.

3

СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг

Ефективне лікування СТЕНОКАРДІЇ без розвитку толерантності

- Зменшує частоту нападів стенокардії
- Підвищує толерантність до фізичного навантаження
- Не викликає звикання при тривалому застосуванні
- Зручне дозування (2 мг) для титрування на початку лікування

Ліцензія № UA/2305/01/01 від 22.10.2009
Представництво АД "Сопхарма" в Україні:
пр. Московський, 6, 9, 4 корпус, офіс 4-203, Київ, 04073
тел.: (044) 351-1389, e-mail: office@sopharma.net.ua