

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., професор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університета

К вопросу о лечении стабильной стенокардии напряжения

В течение многих лет ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной смерти во многих экономически развитых странах.

Стенокардия — одна из форм ИБС, обусловлена проходящей ишемией миокарда, в основе которой лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям [1]. Практически у половины пациентов с ИБС стенокардия является начальным проявлением заболевания [2]. В большинстве европейских стран заболеваемость стенокардией составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн населения [3]. Распространенность стабильной стенокардии напряжения примерно одинакова в странах Европы и в США и варьирует от 3 до 4%. По данным официальной статистики, в Украине в 2010 г. зарегистрировано 8 843 165 больных ИБС, а смертность от этого заболевания составила 687,3 на 100 тыс. населения [4]. Летальность вследствие стабильной стенокардии напряжения в среднем равняется 2-3% в год, еще у 2-3% пациентов развивается нефатальный инфаркт миокарда (ИМ).

Улучшение прогноза и уменьшение клинических проявлений заболевания — важнейшие цели медикаментозной терапии хронической ИБС. В лечении пациентов со стабильной стенокардией центральное место наряду с изменением образа жизни и реваскуляризацией отводится медикаментозной терапии [3]. В последнее время значительно увеличилось количество больных с выполненными инвазивными вмешательствами в анамнезе, врачи все чаще сталкиваются с возобновлением приступов стенокардии после коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования. В то же время данные исследований COURAGE [5] и BARI 2D [5a] свидетельствуют о том, что оптимально подобранная антиангинальная терапия у больных стабильной стенокардией напряжения в долгосрочной перспективе не уступает по эффективности методам инвазивного лечения. По разным оценкам, в течение первого года после вмешательства у 25-60% больных необходимо проводить антиангинальное лечение [1].

Наличие симптомов стенокардии у пациентов с ИБС является прогностическим признаком повышенного риска смерти, при этом возрастание указанного показателя напрямую связано с тяжестью симптомов заболевания. Кроме того, у пациентов с ИБС и симптомами стенокардии в сравнении с больными без таковых значительно ухудшается качество жизни; причем у последних показатели качества жизни не отличаются от регистрируемых в общей популяции [6]. Приоритетными целями лечения пациентов со стабильной стенокардией является предупреждение ИМ, снижение риска смерти от ИБС, уменьшение частоты и выраженности симптомов стенокардии, улучшение качества жизни [3].

Современная стратегия ведения больных ИБС нацелена на профилактику сердечно-сосудистых осложнений и предполагает обязательное назначение антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг или клопидогреля 75 мг), гиполипидемических средств (статинов с достижением необходимого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности) и β-блокаторов у лиц, перенесших ИМ [3, 7]. Назначение ингибиторов АПФ всем больным со стабильной ИБС, в том числе без признаков сердечной недостаточности, гарантирует снижение риска

развития ИМ, что будет способствовать заметному улучшению прогноза этой категории пациентов.

Антиангинальные препараты (препараты, предупреждающие приступы стенокардии) за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость физической нагрузки. В настоящее время применяются несколько групп антиангинальных препаратов: β-адреноблокаторы, пролонгированные антагонисты кальция, нитраты и др. Способность β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов верапамила и дилтиазема снижать риск смерти и больших коронарных событий у больных, перенесших ИМ, была показана в ряде рандомизированных исследований (BHAT, MIAMI, TIMI-2B, DAVIT II, MDPIT, INTERCEPT). У пациентов без ИМ в анамнезе выбор между двумя данными классами антиангинальных средств рекомендуют делать исходя из индивидуальной переносимости, получаемого лечения и сопутствующей патологии.

Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием, не уступающим таковому β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, однако при регулярном приеме этот эффект может ослабевать или даже исчезать (вследствие развития толерантности). Побочные действия нитратов немногочисленны, однако иногда могут создавать определенные проблемы. Наиболее частым нежелательным эффектом является головная боль. Продемонстрировано, что частота развития этого симптома не зависит от того, какой именно нитрат используется; головная боль появляется более чем у половины больных после первого приема препарата [8]. При продолжении терапии выраженность данного побочного действия, как правило, уменьшается, нередко головная боль полностью исчезает. В то же время у некоторых больных при регулярном приеме нитратов интенсивность головной боли не уменьшается; в таких случаях от приема данных препаратов приходится отказываться.

Среди других побочных эффектов следует отметить тошноту, гиперемию лица, артериальную гипотензию, тахикардию; при регулярном приеме возможно развитие толерантности к данной группе препаратов. Помимо этого, данные исследований ISIS-4 [9] и GISSI-3 [10] свидетельствуют о том, что применение нитратов у пациентов с ИМ не приводит к улучшению прогноза. Более того, в исследованиях MSMI [11] и MDPIT [12] установлено, что длительный прием нитратов после перенесенного ИМ ассоциируется с существенным ухудшением прогноза. В последние годы появилось еще одно обстоятельство, затрудняющее применение органических нитратов у мужчин с ИБС: лечение данными лекарственными средствами несовместимо с приемом ингибиторов фосфодиэстеразы-5, к которым относятся силденафил, тадалафил и варденафил, применяемые при часто имеющей место у таких пациентов эректильной дисфункции [13].

В качестве альтернативы или дополнения к терапии органическими нитратами могут рассматриваться производные сиднонимина, применяемые с 1970-х гг. в ведении пациентов со стабильной стенокардией [14]. В клинической практике наиболее часто применяется молсидомин (Сиднофарм), который расширяет периферические

венозные сосуды, оказывает антиагрегантный и антиангинальный эффекты. Молекулярный механизм действия производного сиднонимина имеет немаловажное отличие от такового нитратов, а именно отсутствие вовлечения сульфгидрильных групп для активации цАМФ-гуанилатциклазного комплекса. Молсидомин отличается по химической структуре от нитратов, однако очень близок к ним по механизму действия (вазодилатирующий эффект связан в конечном итоге с образованием оксида азота, который и в норме образуется в стенке сосудов) [15]. Снижение преднагрузки даже без прямого влияния на сократимость миокарда приводит к восстановлению нарушенного при ИБС соотношения между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением (на 26% уменьшается потребность в кислороде).

Молсидомин (Сиднофарм) устраняет спазм коронарных артерий, улучшает коллатеральное кровообращение, увеличивает переносимость нагрузок, уменьшает количество приступов стенокардии при физической нагрузке, подавляет раннюю фазу агрегации тромбоцитов, снижает выделение и синтез серотонина, тромбксана и других проагрегантов [16].

Указанные фармакологические свойства позволяют применять молсидомин для профилактики приступов стенокардии [17]. Этот препарат также назначается при непереносимости нитратов и развитии толерантности к ним (с целью предупреждения последней используют прерывистое назначение нитратов с обеспечением в течение суток периода, свободного от действия препарата, длительностью не менее 6-8 ч, как правило, в ночное время, когда в эффекте нитратов нет необходимости) [16]. В случае тяжелой стенокардии и при наличии ангинозных болей в ночное время дополнительно к пролонгированным нитратам на ночное время может быть назначен молсидомин. Сопоставимыми дозами изосорбида динитрата и молсидомина являются 10 и 2 мг [16].

Особую группу составляют пациенты со стабильной стенокардией напряжения и гипотензивными состояниями. Так, распространенность гипотензии достаточно высока: в целом в популяции — до 12-15% [18], среди больных ИБС — до 5% [19]. В гериатрической популяции распространенность ортостатической гипотензии достигает 30% и выше [20]. Существуют данные о том, что у пациентов с атеросклерозом и систолическим артериальным давлением (САД) менее 110 мм рт. ст. риск развития ИМ, ишемических инсультов и смерти от сердечно-сосудистых осложнений повышен и аналогичен риску возникновения сосудистых катастроф у мужчин с САД более 180 мм рт. ст. [21]. Сложность проблемы лечения стенокардии на фоне хронической артериальной гипотензии обусловлена возможностью ухудшения течения коронарной и цереброваскулярной недостаточности в случае чрезмерного гипотензивного эффекта проводимой антиангинальной терапии [22, 23].

В ряде исследований [24-26] отмечена достаточно низкая эффективность нитратов у больных ИБС в сочетании с артериальной гипотензией с развитием толерантности к действию данных препаратов в ранние сроки — через 1-2 нед терапии у

70% больных с высокой частотой (14%) тахифилаксии. Альтернативная терапия молсидоминотом в качестве способа преодоления толерантности к нитратам у больных ИБС с артериальной гипотензией обеспечивает высокую антиангинальную эффективность в течение годового курса и сопровождается улучшением систолической функции миокарда левого желудочка без развития толерантности к антиангинальному и гемодинамическому эффектам.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что большинство пациентов со стенокардией получают комбинированную антиангинальную терапию [27]. Показано, что при проведении монотерапии антиангинальными средствами примерно у трети больных ИБС с артериальной гипотензией ангинозные боли сохранялись [24, 28]. Синергизм механизмов действия различных классов антиангинальных препаратов является основой для оценки перспективности их комбинаций. В связи с отсутствием эффекта от монотерапии у многих больных приходится решать вопрос о комбинированном применении антиангинальных средств [29], вместе с тем их аддитивные эффекты подтверждены далеко не во всех исследованиях.

На основании данных клинических испытаний [22, 30] предложены научно обоснованные рекомендации по лечению данной категории пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Так, по результатам острых лекарственных тестов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и нормальным АД либо с артериальной гипотензией отмечено сопоставимое, достоверное по сравнению с применением плацебо и исходными данными ($p < 0,001$) увеличение продолжительности общей и пороговой нагрузок при приеме верапамила, молсидомина и комбинации данных препаратов [30]. Продемонстрировано, что комбинация верапамила и молсидомина у больных со стенокардией в сочетании с артериальной гипотензией обеспечивает высокий антиангинальный эффект в течение 3 мес терапии.

Е.М. Идрисова и соавт. [22] провели анализ влияния комбинации верапамила и молсидомина на суточный профиль АД у больных ИБС с артериальной гипотензией (1-я группа) и нормальным АД (2-я группа). До лечения уровень среднесуточных значений САД составил $115,8 \pm 7,5$ мм рт. ст. в 1-й группе и $126,2 \pm 7,5$ мм рт. ст. во 2-й ($p < 0,001$), диастолического АД (ДАД) — $74,1 \pm 5,7$ и $81,0 \pm 5,7$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$). Через 3 мес терапии комбинацией верапамила и молсидомина не наблюдалось достоверных изменений САД и ДАД по сравнению с исходными данными [22].

В исследовании Е.В. Воробьевой [31] в сравнительном аспекте изучены антиангинальная эффективность и переносимость, влияние на состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики комбинированной антиангинальной терапии верапамил + изосорбида динитрат и верапамил + молсидомин у больных стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотензией. Установлено, что у данной категории пациентов антиангинальный эффект индивидуально подобранных доз верапамила, молсидомина и изосорбида динитрата по результатам острых проб сопоставим с таковым комбинации верапамил + молсидомин и верапамил + изосорбида динитрат, при этом синергизм эффектов



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

имел место у 16% больных при приеме комбинаций препаратов. Отмечено, что терапия комбинацией верапамила и молсидомина эффективна у 84% больных стенокардией с хронической артериальной гипотензией в течение 3 мес курсового приема. Установлена возможность развития вторичной резистентности к комбинации у 16% случаев. Оптимальность комбинированной терапии верапамилем и изосорбидом динитратом значительно уступает таковой комбинации верапамила и молсидомина у пациентов с ИБС в сочетании с артериальной гипотензией. Развитие головной боли и/или головокружения в острой лекарственной пробе требует отмены комбинации верапамила и изосорбидом динитрата у 63% больных, верапамила и молсидомина — у 23% больных стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотензией. Анализ данных суточного мониторирования АД показал снижение среднего минимального диастолического АД на 8,6% и увеличение индекса времени гипотензии за день на 147% на фоне комбинированной терапии верапамилем и молсидоминем у больных стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотензией. Вместе с тем такие изменения не приводят к утрате стабильного высокого антиангинального эффекта и к ухудшению циркадного ритма АД.

Таким образом, в лечении больных стабильной стенокардией напряжения в большинстве случаев применяется комбинированная антиангинальная терапия нитратами и β -блокаторами. Нитратоподобное действие молсидомина (Сиднофарм) — препарата из группы сиднониминов — безусловно следует использовать для предупреждения приступов стенокардии и улучшения переносимости большими физическими нагрузками. Хорошая переносимость и отсутствие толерантности к препарату при регулярном приеме в течение длительного времени определяют широкие перспективы применения молсидомина в клинической практике.

Література

- Карпов Ю.А. Лечение стабильной стенокардии — приоритет медикаментозной терапии // 2011. — № 26. С.1593-1597.
- Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J., Bertrand M.E., Ferrari R., Simoons M.L.; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // Eur Heart J. 2005 Jul; 26 (14): 1369-78.
- The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // Eur Heart J. 2006; 27: 1341-1381.
- Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. — Здоров'я України. — 2009. — Березень. — С. 34-35.
- Boden W.E. Interpreting the COURAGE trial. It takes COURAGE to alter our belief system // Cleve Clin J Med. 2007 Sep; 74 (9): 623-5, 629-33.
- BARI 2D Study Group, Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease // 2009 Jun 11; 360 (24): 2503-15.
- Brorsson B., Bernstein S.J., Brook R.H., Werko L. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population // Heart. 2002 Feb; 87 (2): 140-5.
- Лутай М.И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ / М.И. Лутай // Украинський кардіологічний журнал. — К.: Четверта хвиля, 2011. — С. 25-36.
- Егоров В.А., Семенова Ю.Э. Роль нитратов в современной терапии хронической ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2005. — № 4.
- ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. 1995 Mar 18; 345 (8951): 669-85.
- GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // Lancet. 1994 May 7; 343 (8906): 1115-22.
- Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W., Kinoshita M., Kawai C. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group // Am Heart J. 1999 Sep; 138 (3 Pt 1): 577-85.
- Goldstein R.E., Boccuzzi S.J., Cruess D., Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Athero Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group // Circulation. 1991 Jan; 83 (1): 52-60.
- Agvald P., Adding L.C., Gustafsson L.E., Persson M.G. Nitric oxide generation, tachyphylaxis and cross-tachyphylaxis from nitrovasodilators in vivo. Eur J Pharmacol. 1999; 385 (2-3): 137-45.
- Herman A.G., Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26 (19). — P. 1945-1955.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Функция эндотелия и ее изменение при сердечной недостаточности: фокус на оксид азота // Здоров'я України. — 2011. — № 5 (20). — С. 65.
- Маршечич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // Сердце, 2003; 2: 88-90.
- Рабочая группа по разработке рекомендаций. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 4.
- Pathophysiology, investigation and treatment of chronic stable angina / Fox K.M., Davies G.T. In: Diseases of the Heart; Eds. D.G. Julian, A.J. Camm, K.M. Fox et al. — London: Saunders, 1996. — P. 1000-1026.
- The effect of trimetazidine on reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction / C.L. Papadopoulos, I.E. Kanonidis, P.S. Kotridis et al. // Int. J. Cardiol. 1996. — № 55. — P. 137-142.
- Furchgott R.F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors / R.F. Furchgott, P.M. Vanhoutte // FASEB J. 1989. — Vol. 3, № 9. — P. 2007-2018.
- Neumann E. Koronare Herzkrankheit bei Hypotonic und Orthostase / E. Neumann, G. Linb // Cardiol. — Angiol. Bull. 1990. — Bd. 27, № 4. — S. 89-98.
- Идрисова Е.М., Кладиева Е.А., Шишкина А.А. и соавт. Сравнение эффективности молсидомина ретард и триметазидина у больных со стенокардией в сочетании с артериальной гипотензией // Актуальные проблемы медицины и биологии. — Томск, 2003. — Выпуск 2. — С. 308.
- Schneeweiss A., Reisin L. Individualized antianginal therapy guided by systemic arterial pressure // Am J Cardiol. 1990 Jun 4; 65 (21): 2J-5J.
- Волков Н.Ф., Снежикский В.А., Борейшо Д.Е. и др. Гемодинамическое действие эффективных доз сустанка у больных стенокардией напряжения // Тер. архив. 1990. — №9. — С.41-43.
- Карпов Р.С., Идрисова Е.М., Боровкова Н.В. и др. Сравнение эффективности, переносимости и безопасности терапии верапамилем и нитратами у больных стенокардией в сочетании с гипотонией // Клини. фармакол. тер. 1996. — № 5. — С. 20-22.
- Клейст П., Буссмани В.Д. Снижение артериального давления при применении органических нитратов // Тер. архив. — 1993. — № 2. — С. 90-93.
- Лутай М.И. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Украинський кардіологічний журнал. — К.: Четверта хвиля, 2010. — С. 36-43.
- Гембицкий Е.В. Первичная нейроциркуляторная гипотония (патогенез, диагностика, лечение) / Е.В.Гембицкий // Тер. архив. — 1981. — № 5. — С. 153-154.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение хронической ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2004. — № 5.
- Баранник С.В., Идрисова Е.М., Боровкова Н.В. Комбинированная терапия верапамилем с изосорбидом динитратом и молсидоминем ретард больных со стабильной стенокардией на фоне артериальной гипотензии // Научные труды 4-й Международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке». — Москва, 2003. — С.74-75.
- Воробьева Е.В. Эффективность комбинированной терапии блокатором кальциевых каналов с нитроглицерином у больных стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотензией // Автореферат ... канд. мед. наук. — 2004. — Томск. — 23 с.

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 № UA2305/01/01 від 22.10.2009
Представництво АД "Содфарма" в Україні:
пр. Московський, б. 9, 4 корпус, офіс 4-203, Київ, 04073
тел.: (044) 351-1369, e-mail: office@sopharma.net.ua