

ЛЕКЦИИ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ИБС У ПОЖИЛЫХ

Гуревич М.А.^{*}, Архипова Л.В.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, кафедра терапии, Москва

Термин “пожилые” включает лиц в возрасте 65-79 лет, а лицами “старческого возраста” считаются люди ≥ 80 лет.

По прогнозам ООН, число пожилых жителей планеты увеличится с 600 млн. в 1999 году до 2 млрд. в 2050 году.

Пожилые люди составляют большинство больных ИБС; примерно 3/4 случаев смерти от ИБС приходится на лиц старше 65 лет. После 75-летнего возраста отмечается одинаковая распространенность ИБС (коронарной) болезни сердца (КБС) со стенокардией у мужчин и женщин.

В группе пожилых больных заболевание КБС является более тяжелым с диффузным поражением артерий, среди лиц более старшего возраста чаще встречаются стеноз ствола левой коронарной артерии (КА), трёхсосудистое поражение и сниженная функция левого желудочка (ЛЖ).

Особенности КБС у пожилых:

- постепенное начало;
- менее яркая эмоциональная окраска стенокардии, пролонгированное течение с замедлением восстановительного периода;
- чаще наблюдается безболевая форма ИБС (ББИС) или атипичное течение стенокардии;
- эквивалентом боли наиболее часто служат приступы одышки, астматического состояния, пароксизмальные нарушения ритма;
- систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка;
- нередко у пожилого пациента имеется несколько заболеваний (полиморбидность);

Однако, пожилых больных, имеющих КБС, следует лечить принципиально таким же образом, как и молодых (Европейский конгресс кардиологов, 2006). Рекомендации по лечению пожилых больных КБС основаны на данных, полученных во всей популяции больных этим заболеванием.

У больных пожилого возраста изменяется фармакокинетика и фармакодинамика сердечно-сосудистых препаратов. Нарушен метаболизм многих лекарств в печени. С возрастом уменьшается скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина.

Поэтому препараты, выводящиеся почками или печенью, следует назначать с осторожностью, начиная с низких доз, постепенно увеличивая до терапевтически эффективных.

Изменение биодоступности и элиминации лекарственных препаратов, чувствительности к ним, способствуют применению у пожилых больных видоизменённых схем лечения: его начинают с малых доз препаратов, затем медленно повышают дозу до эффективной.

Абсолютно необходимо избегать одновременного назначения множества препаратов, выбирать простые схемы лечения (1-2 приёма в сутки), согласовывать лечение с родственниками.

Одновременный прием 2 препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% больных, 5 увеличивает их частоту до 50%, при приеме 10 препаратов риск взаимодействия достигает 100%.

Среднее количество препаратов, принимаемых пожилыми пациентами (как назначенных доктором, так и принимаемых самостоятельно), составляет 10,5; в 96% случаев врачи не знали точно, что принимают их пациенты (О.Д.Остроумова, 2004г.)

К лечению пожилых относятся пророческие слова: “Поменьше лекарств: только то, что совершенно необходимо” — П.Е.Вотчал (1972г.).

Лекарственная полипрагмазия (полифармация, полифармакотерапия) — одновременные назначения нескольких лекарственных средств у пожилых больных.

Многие заболевания приобретают иную клиническую форму “лекарственный” или “ятрогенный полиморфоз” — трансформация болевой формы ИБС в безболевою при многолетнем лечении антиангинальными средствами (Е.Д.Лі, 2005), исчезновение приступов стенокардии и нормализация АД после имплантации кардиостимулятора.

Основные цели лечения стабильной стенокардии у пожилых:

- улучшение прогноза и предупреждение возникновения ИМ или внезапной сердечной смерти и, соответственно, увеличение продолжительности жизни;
- уменьшение частоты и снижение интенсивности приступов стенокардии для улучшения качества жизни.

Прогноз больных при ХИБС определяют 3 основных показателя:

- функция левого желудочка (ЛЖ);
- анатомическая распространенность и тяжесть атеросклероза коронарных артерий;
- наличие сопутствующих заболеваний и допол-

нительных факторов риска (ФР) (Fox K., Yarcia M.A., Ardissimo D., 2006).

Прогностические факторы высокого риска (ежегодная сердечно-сосудистая смертность >2%):

- низкая толерантность к физической нагрузке (<100Вт при велоэргометрической пробе);
- поражение одной из основных коронарных артерий и более, по данным коронароангиографии;
- многососудистое поражение коронарных артерий на фоне сахарного диабета;
- сниженная функция ЛЖ (фракция выброса — ФВ<50%).

Следует подчеркнуть, что при хронических формах ИБС и её осложнениях, включая ХСН, терапия антиангинальными средствами играет основную роль. Такое лечение особенно актуально для России, поскольку доступность реваскуляризации миокарда в целом по стране остается достаточно низкой.

К препаратам антиангинального действия относят нитраты и нитратоподобные средства (донаторы оксида азота), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, миокардиальные цитопротекторы и др.

Согласно результатам исследования КИОП (Кооперативное изучение антиангинальных препаратов, 2004), проводившегося у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II и III ФК, по результатам проб с дозированной физической нагрузкой у 27% пациентов самыми эффективными антиангинальными препаратами были нитраты, у 19% — антагонисты кальция, у 11% — β -адреноблокаторы.

Нитраты правильнее назвать нитровазодилататорами, поскольку конечным продуктом их превращения в организме является оксид азота NO или эндотелий-зависимый фактор релаксации (ЭЗФС), который и определяет основной механизм действия препаратов — расширение сосудов (табл. 1).

Антиишемический эффект донаторов оксида азота обусловлен суммацией двух механизмов действия: NO-возместительным (при эндотелиальной дисфункции), вазодилатационным и гемодинамическими эффектами (снижение пред- и постнагрузок). Антиангинальное действие нитратов объясняется, прежде всего, способностью расширять венозные сосуды и депонировать в них кровь, следствием чего является уменьшение притока крови к сердцу, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ и уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки. Они умеренно расширяют артериолы в большом и малом кругах кровообращения, что снижает постнагрузку на оба желудочка сердца.

Антиангинальное действие нитроглицерина реализуется также за счет улучшения снабжения миокарда кислородом вследствие усиления коронарного кровотока, снижения коронарного сопротивления,

Таблица 1

Механизм антиангинального действия донаторов оксида азота

Снижение потребности миокарда в кислороде	↓ напряжения стенки желудочков ↓ систолического АД ↓ объема желудочков сердца
Увеличение доставки кислорода к миокарду	↑ коронарного кровотока ↓ коронарного сопротивления ↓ спазма коронарных артерий ↑ коллатерального кровотока

уменьшения спазма коронарных артерий и увеличения коронарного кровотока.

Установлено, что применение нитратов показано далеко не всем больным ИБС. Согласно результатам исследований JSJS-4 и JSJS-3 (588.050 и 19.394 пациента соответственно) применение нитратов у пациента с ИМ не приводило к улучшению прогноза. Более того, исследование MSMY (1072 пациента) и MDPJT (1779 пациента) показали, что длительный прием нитратов после ИМ приводит к ухудшению прогноза у этих больных.

Альтернативой нитратам может рассматриваться группа сиднонимин, представителем которых является молсидомин. Как и нитраты, сидномины могут использоваться у больных с сердечной недостаточностью (O'Rourke R.A., 2001). Биодоступность молсидомина при приеме внутрь составляет 44-59%, действие начинается через 20 минут после приема внутрь,

Таблица 2

Рекомендуемые дозировки нитратов и нитратоподобных средств при стабильной стенокардии (Российские рекомендации второй пересмотр, 2008)

Действующее вещество	Препарат	Дозировки
Нитроглицерин (тринитрат глицерина)	Нитроспрей, Нитроглицерин	0,3-1,5 под язык при приступах стенокардии
	Кардикет 20 Изо-мак-20 Нитросорбид	20-80мг/сут
	Кардикет-20 Кардикет-60 Кардикет-120 Изо-мак-ретард	40-120 мг/сут
Изосорбида-5-мононитрат	Моночинкве, Моносан, Мононит	40-120 мг/сут
	Моночинкве-ретард, Оликард-ретард, Эфокс-лонг, Пектрол	40-240 мг/сут
Молсидомин	Корватон, Сиднофарм	4-12 мг/сут
	Диласидом	2-4 мг х 2-3 раза в сутки
	Диласидом-ретард	8 мг х 1-2 раза в сутки

Таблица 3

Фармакокинетические показатели и дозы селективных БАБ (Reiter M.J., 2004).

Препарат	Биодоступность	Липофильность	Период полувыведения	Доза, кратность приема
Атенолол	40-50	0	5-8	25-100мг 1 раз в сутки
Ацебутолол	30-50	++	3-4	200-800мг 1-2 раза в сутки
Бевантолол*	50-60	++	2	100-200мг 1-2 раза в сутки
Бетаксалол	80	++	12-22	5-20мг 1 раз в сутки
Бисопролол	80-85	+	9-12	2.5-10мг 1 раз в сутки
Метопролол	40-50	++	3-4	50-100мг 1-2 раза в сутки
Небиволол*	85-95	++	14-24	2.5-5мг 1 раз в сутки
Целипролол*	30-60	0	4-10	200-600мг 1 раз в сутки

Примечание: *препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

после сублингвального применения — через 5-10 минут, достигает максимума через 0,5-1,0 час и длится 6 часов. Сопоставимыми дозами изосорбида динитрата и молсидомина являются, соответственно 10 и 2 мг (Rosenkran Z.B. et al., 1996).

При стенокардии II ФК препарат может применяться профилактически в дозе 2-4 мг за 30-60 минут до физических нагрузок. При стенокардии III-IV ФК препарат рекомендуется назначать в суточной дозе 6-8 мг (кратность приема 3-4 раза в сутки). Отмечается лучшая, по сравнению с нитратами, переносимость, отсутствие толерантности при регулярном приеме в течение длительного времени. Сведения о нитратах приведены в табл. 2.

Главный способ предотвращения развития толерантности к нитратам — их прерывистое применение (С.Ю.Марцевич, 2002). Если на протяжении суток в крови в течение 6-8 часов нитрат отсутствует в организме или присутствует в очень незначительной концентрации (“период, свободный от действия нитрата”), то риск развития привыкания невелик.

Эффективным является добавление к нитратам донаторов сульфгедрильных групп (N-ацетилсалициловой кислоты, α -линолевой кислоты, метионина, иАПФ). Абсолютные противопоказания к использованию нитратов — выраженная артериальная гипотония, повышенное внутричерепное давление; принимающим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (после приема сиденафила (Виагра) и варденафила в течение 24 часов, тадалафила в течение 48 часов; при обструктивных формах ГКМП; с осторожностью у пациентов с высокой степенью митральной регургитации.

По данным Euro Heart Survey (Daly C., Clemens F, Sendon J. et al., 2005) и эпидемиологического исследования ЭПОХА (Ф.Т.Агеев и соавт., 2004), среди антиангинальных препаратов российскими врачами наиболее часто назначаются пролонгированные нитраты (81%), причем β -адреноблокаторы представлены, главным образом, атенололом (59% назначений).

По своей антиангинальной активности атенолол уступает многим β -адреноблокаторам и не доказал своей эффективности в рамках контролируемых многоцентровых исследований (В.П.Лупанов, 2003). Один из самых активных β -адреноблокаторов — небиволол. Его уникальной особенностью является двойной механизм действия: с одной стороны — это кардиоселективный адреноблокатор, с другой — смешанный вазодилататор, действие которого обусловлено модулирующим влиянием на эндотелиальный синтез NO. Такое сочетание позволяет рассчитывать на двойной антиангинальный эффект: он в какой-то мере заменяет комбинацию двух препаратов — β -адреноблокатора с нитроvasодилататором (Moen M.D., Wagstaff A.J. 2006). Превосходство небиволола было продемонстрировано в прямых сравнительных исследованиях с атенололом (Ruf J. et al., 1994), бисопрололом (Czuziga J et al., 2003) и метопрололом (Ю.В.Гаврилов, В.А.Сулимов, В.И.Маколкин, 2004).

Отмечается структурное и функциональное воздействие небиволола на сосудистую стенку, обусловленное его модулирующим влиянием на синтез NO в эндотелии.

Таблица 4

Дозы иАПФ, рекомендованные для лечения больных ХИБС

Препарат	Начальная	Максимальная
Каптоприл	6,25мг 3 раза в сутки	25мг 3 раза в сутки
Рамиприл	1,25-2,5 мг 2 раза в сутки	2,5-5мг 2 раза в сутки
Фозиноприл	5 мг 1(2) раза в сутки	20мг 1(2) раза в сутки
Периндоприл (А)	5мг 1 раз в сутки	10мг 1 раз в сутки
Эналаприл	2.5мг 2 раза в сутки	10мг 2 раза в сутки
Лизиноприл	2.5мг 1 раз в сутки	5-20мг 1 раз в сутки
Хинаприл	2.5-5мг 1(2) раза в сутки	10-20мг 1(2) раза в сутки

Таблица 5

Дозозависимые эффекты (в%) статинов на содержание ХС ЛПНП

Суточная доза, мг	Аторвастатин	Розувастатин	Симвастатин
10	- 39	- 52	- 30
20	- 43	- 55	- 38
40	- 50	- 63	- 41
80	- 60	-	- 47

Примечание: по Olsson A., 2002 с изменениями.

Улучшение эндотелиальной функции коронарных артерий, их эластических свойств на фоне приема небиволола замедляет процессы развития атеросклероза. Фармакокинетические показатели и дозы селективных БАБ, иАПФ и статинов приведены в табл. 3, 4, 5.

В настоящее время имеются убедительные доказательства пользы применения высоких доз аторвастатина при ОКС, ХИБС для снижения сердечно-сосудистых осложнений. Доза аторвастатина 80мг/сут клинически безопасна, не сопровождается миалгиями, увеличением уровня печеночных трансаминаз лишь в 10% случаев (Российское исследование Атлантика).

Согласно рекомендациям ЕОК (Fox K., Yarcia M.A., Ardissimo D. et al., 2006) и Российским рекомендациям ВНОК (второй пересмотр, 2008), основными направлениями фармакотерапии, доказанно улучшающими прогноз больных ХИБС, являются:

1. антитромбоцитарные препараты (АСК, клопидогрель). АСК назначаются всем больным при отсутствии противопоказаний (активные желудочно-кишечные кровотечения, аллергия или непереносимость АСК);

2. гиполипидемическая терапия препаратами из группы статинов (симвастатин, аторвастатин, розувастатин и др.). Статины назначаются всем больным с установленным диагнозом ИБС.

3. БАБ (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол и др.) назначаются больным, перенесшим ИМ, или при наличии СН;

4. иАПФ (периндоприл, рамиприл, фозиноприл и др.) назначаются при наличии АГ, СН, дисфункции ЛЖ, СД;

В заключение лекции, посвященной лишь некоторым аспектам весьма широкой проблемы фармакотерапии ХИБС, мы считаем возможным остановиться на двух вопросах, недостаточно обсуждаемых в литературе — обоснование неблагоприятных признаков суточного мониторирования ЭКГ: необходимость проведения коронароангиографии для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. При суточном мониторировании ЭКГ неблагоприятные признаки:

— большая суммарная продолжительность ишемии миокарда;

— эпизоды наджелудочковых аритмий во время ишемии миокарда;

— ишемия миокарда при невысокой ЧСС;

Проведение коронарографии и решение вопроса о реваскуляризации:

1. учащение приступов стенокардии;

2. увеличение их продолжительности;

3. снижение переносимости физических и бытовых нагрузок;

4. появление приступов стенокардии в покое;

5. появление или нарастание симптомов СН;

6. появление или нарастание симптомов нарушения ритма, синкопальных и пресинкопальных состояний;

7. появление побочных эффектов медикаментозного лечения, требующих отмены или замены антиангинальных и антиишемических препаратов.

Поступила 29/08-2009