

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В течение последних десятилетий наблюдается увеличение продолжительности жизни в экономически развитых странах. Ежегодно количество людей в возрасте 75—80 лет на Земле возрастает на 2,4%. В России, по прогнозу РАН, к 2016 г. 20% населения будет в возрасте 60 лет и старше.

Ключевые слова: артериальная гипертония, стенокардия, триметазидин, ишемия

Основной причиной смерти пациентов старших возрастных групп являются заболевания сердечно-сосудистой системы, прежде всего ИБС. Стенокардия наблюдается у 0,1—1% женщин и 10—15% мужчин в возрасте 45—54 лет и у 10—15% женщин и 10—20% мужчин 65—74 лет. Артериальная гипертония встречается у 60—70% пациентов старше 60 лет и у 80% в возрасте 80 лет. Практически у половины пациентов старше 60 лет выявляется сахарный диабет. При этом общая и сердечно-сосудистая смертность у больных с сочетанием артериальной гипертонии и сахарного диабета повышается в 5—7 раз [1, 2, 3].

У пожилых течение ИБС имеет ряд клинических особенностей [3, 4, 5]. Реже встречаются типичные приступы стенокардии, но увеличивается частота и длительность эпизодов безболевого ишемии миокарда. Пациенты могут предъявлять жалобы на приступы удушья, сердцебиение и перебои в сердце, ощущение дискомфорта за грудиной, боли в эпигастрии, преходящие расстройства пищеварения. Хроническая сердечная недостаточность встречается чаще, чем у пациентов среднего возраста. Среди пациентов старше 70 лет ее страдают около 90% женщин и 75% мужчин (B.Agvall et al., 1998). Факторами, способствующими развитию сердечной

недостаточности у пожилых, являются не только прогрессирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий, артериальная гипертония, но и возрастные нарушения метаболизма: накопление амилоида и липофусцина в кардиомиоцитах, склероз и атрофия миокарда, гиалиноз артериол. Наряду с коронарными артериями развиваются атеросклеротические изменения сосудов мозга, почек, аорты, периферических артерий, что приводит к нарушению нормального функционирования этих органов и появлению когнитивных нарушений, почечной недостаточности, ишемической болезни кишечника, синдрому перемежающейся хромоты. Пожилые люди часто имеют ограничения физической активности вследствие последствий инфарктов мозга, дегенеративных заболеваний суставов. Вынужденная иммобилизация повышает риск развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

У всех пациентов пожилого возраста имеет место полиморбидность, что не только затрудняет диагностику, но и приводит к взаимоотношающему течению заболеваний. При анализе результатов патолого-анатомических исследований 2 751 летального случая в многопрофильном стационаре (мужчин — 1 035, женщин — 1 716, средний возраст — $69,4 \pm 11,5$ и $76,0 \pm 9,8$ года) оказалось, что у большинства пациентов, как мужчин, так и женщин, выявлено от 2 до 5 болезней (рис. 1, 2).

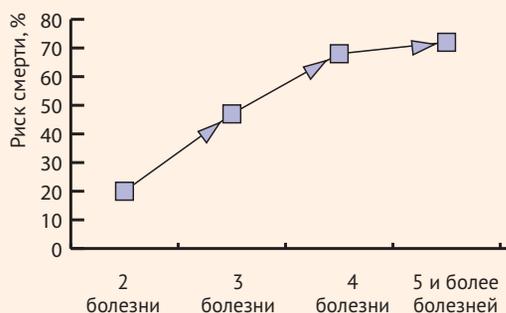
Наиболее часто у пожилых больных наблюдается сочетание ИБС и артериальной гипертонии, ИБС с сахарным диабетом, ИБС с ХОБЛ, ИБС с цереброваскулярными заболеваниями (рис. 3). При этом риск развития летального исхода при стационарном лечении находился в прямой зависимости от полиморбидности (рис. 2).

Полиморбидность, нарушение функции внутренних органов (почек, печени, желудочно-кишечного тракта), связанные с возрастом особенности метаболизма влияют на фармакокинетические параметры лекарственных препаратов, что снижает эффективность лечения и повышает риск развития нежелательных действий (НД) лекарственных препаратов. У пожилых пациентов, как правило, имеет место полипрагматизация, иногда как неизбежное последствие полиморбидности. При этом риск развития НД фармакотерапии у пожилых больных в 5—7 раз выше, чем у более молодых пациентов, и протекают они более тяжело. Частота развития НД пропор-

Рисунок 1. Распространенность полиморбидности по данным анализа протоколов вскрытий (Верткин А.Л. и соавт., 2011)



Рисунок 2. Зависимость риска развития летального исхода от полиморбидности (Верткин А.Л. и соавт., 2011)



ционально количеству принимаемых лекарств и колеблется от 10% при приеме 1 препарата до 100% при приеме 10 лекарств. При этом следует помнить, что витамины, фитопрепараты, биодобавки также вызывают развитие НД и лекарственных взаимодействий (рис. 4).

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у больных пожилого возраста

Нарушается всасывание лекарственных препаратов вследствие:

- снижения кислотности желудочного сока,
- нарушения моторики кишечника,
- снижения общей абсорбционной поверхности желудочно-кишечного тракта.

При запорах увеличивается биодоступность лекарственных препаратов, тогда как прием слабительных средств уменьшает всасывание препарата и снижает терапевтический эффект. Сердечная недостаточность ведет к застойным явлениям в портальной системе, замедлению кровотока в мезентериальных сосудах и уменьшению всасывания лекарственных препаратов [6, 7].

Нарушается биотрансформация лекарственных препаратов вследствие:

- уменьшения объема печеночной паренхимы,
- снижения активности ферментных систем, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

Замедление метаболизма приводит к более длительному поддержанию высоких концентраций препарата в тканях организма, кумуляции, что повышает риск развития НД препаратов. У герiatricких пациентов начинают лечение с минимальных терапевтических доз и контролируют безопасность терапии [6, 7, 8]. Например, при сочетанном применении непрямых антикоагулянтов, липофильных β-адреноблокаторов

с препаратами, влияющими на активность ферментов микросомального окисления (макролиды, карбамазепин, омепразол), безопасность терапии необходимо контролировать особенно тщательно [6, 9].

У пациентов старших возрастных групп уменьшается мышечная масса и, наоборот, увеличивается количество жировой ткани. Это ведет к повышению концентрации водорастворимых и снижению содержания липофильных лекарственных препаратов в крови. В организме лекарство связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами, и связанная часть препарата становится неактивной. У пациентов пожилого возраста имеет место гипоальбуминемия, что ведет к повышению свободной (несвязанной) фракции лекарства в крови и может вести к передозировке и развитию токсических эффектов (варфарин, аспирин). Поэтому по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста у пожилых и стариков терапевтическая доза препарата меньше (в среднем в 1,5–2 раза) [6, 7, 8].

■ Включение триметазидина в комплексную терапию позволяет повысить эффективность антиангиальной терапии.

У пожилых и стариков происходит снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции; изменение pH мочи, нарушение почечного клиренса, замедление почечной экскреции. После 35 лет каждое десятилетие клубочковая фильтрация снижается на 7%, т.е. к 65 годам число функционирующих клубочков почек уменьшается на 30–40%. При этом нарушается выведение многих лекарственных препаратов, повышение их содержания в крови, возрастает риск развития НД. Это касается сердечных гликозидов, пероральных противодиабетических средств, гипотензивных препаратов, НПВП, антиаритмических средств [6, 10].

Рисунок 3. Структура полиморбидности (Верткин А.Л. и соавт., 2011)

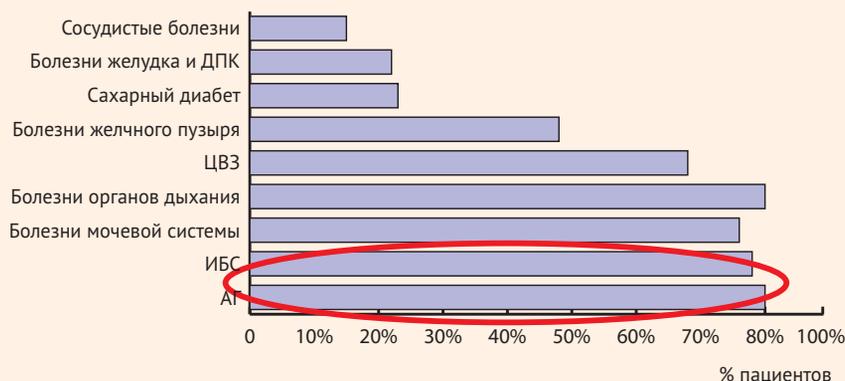


Рисунок 4. Группы лекарственных препаратов, наиболее часто вызывающих нежелательные действия у пациентов пожилого возраста

Группа ЛП	% всех побочных эффектов
НПВП	16,4—27
АМП	10,9—23
Аспирин, антикоагулянты	22—29,6
ССС, гипотензивные	13,1—19,5
Средства для лечения паркинсонизма	13,0
Кортикостероиды	12,3
Психотропные	12,1
Препараты наперстянки	11,5
Инсулин и сахаропонижающие средства	9,2
Диуретики	8—17

Примечание. АМП — антимикробные препараты; СССР — сердечно-сосудистые средства, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

С возрастом изменяется количество и чувствительность тканевых рецепторов. В частности, повышается чувствительность к опиоидам, антипаркинсоническим, психотропным препаратам. Одновременно уменьшается количество β -адренорецепторов, понижается их чувствительность к стимулирующим и блокирующим воздействиям, что снижает эффективность применения β -адреноблокаторов [6].

Еще одной серьезной проблемой является несоблюдение пожилым человеком врачебных рекомендаций вследствие имеющихся когнитивных нарушений, социальных и экономических проблем. Для поддержания необходимого режима лекарственной терапии необходим тесный контакт врача с родственниками, социальными работниками, регулярный контроль за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

У каждого пациента оценивается риск развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда на основании клинических данных, результатов инструментальных методов исследования, состояния функции левого желудочка, распространенности коронарного атеросклероза [3]. При стабильных проявлениях атеротромбоза, отсутствии симптомов обострения ИБС, невысоком риске сердечно-сосудистой смертности фармакотерапия пациентов пожилого возраста проводится по тем же самым принципам, что и в более молодых возрастных группах, и регламентирована существующими рекомендациями — как отечественными, так и международными [3, 11, 12]. Целью медикаментозной терапии является:

- улучшение прогноза, предупреждение развития инфаркта миокарда, внезапной смерти, увеличение продолжительности жизни;
- повышение качества жизни: уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, проявлений сердеч-

ной недостаточности, повышение переносимости физических нагрузок.

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз, следует назначать всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

Антитромбоцитарные препараты — ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел. Ацетилсалициловая кислота используется в оптимальной дозе 75—150 мг/сут. Метаанализ 287 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 212 000 пациентов [13], убедительно продемонстрировал, что назначение антиагрегантов, прежде всего больным ИБС, достоверно снижает (на 22%) частоту развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфарктов миокарда (ИМ) и мозга (МИ) и общей сердечно-сосудистой смертности. В то же время при назначении ацетилсалициловой кислоты часто развиваются НД, прежде всего гастропатия, острые эрозии и язвы желудка. Факторами риска развития НПВП-гастропатии и наиболее грозного ее проявления — желудочно-кишечного кровотечения — являются: язвенная болезнь, особенно желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, пожилой и старческий возраст, курение, сопутствующие заболевания, одновременный прием лекарственных препаратов, обладающих гастротоксическим и антитромботическим действием [14]. Альтернативой АСК может служить клопидогрел, который в дозе 75 мг/сут сопоставим с ней по эффектив-

ности, но реже вызывает геморрагические осложнения. Антикоагулянты (варфарин, прямые ингибиторы тромбина) назначают при фибрилляции предсердий для предупреждения тромбоэмболического инсульта [3].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины. В последние годы опубликованы результаты больших исследований, кото-

рые неопровержимо доказали, что применение статинов приводит к снижению как сердечно-сосудистой, так и общей смертности на фоне приема этих препаратов. Применение статинов улучшает прогноз больных ИБС, в т.ч. и старших возрастных групп [15, 16]. В опубликованном метаанализе, включившем 9 исследований эффективности применения статинов у 19 569 пациентов 65—92 лет, длительность наблюдения была в среднем 4,9 года [17]. За это время смертность от всех причин составила 15,6% в группе пациентов, получавших статины в дополнение к базисной терапии, и 18,7% в контрольной группе. Относительный риск для группы статинов:

- общий — 0,78 (95% CI, 0,65—0,89);
- смерти от ИБС — 0,70 (95% CI, 0,53—0,83);
- нефатального ИМ — 0,74 (95% CI, 0,60—0,89);
- реваскуляризации — 0,70 (95% CI, 0,58—0,83);
- инсульта — 0,75 (95% CI, 0,56—0,94);
- количество пролеченных пациентов для спасения одной жизни — 28.

■ **Препарат Тридукард хорошо переносится, не обладает нежелательными лекарственными взаимодействиями.**

Результаты данного метаанализа убедительно показали, что применение статинов у пожилых пациентов снижает смертность от всех причин и эффективность лечения даже выше, чем у более молодых пациентов.

При терапии статинами у больных ИБС целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности ≤ 2 ммоль/л (оптимально 1,8). При этом на фоне приема статина следует контролировать уровень ферментов, креатинина в крови, избегать назначения препаратов, вступающих в нежелательные лекарственные взаимодействия со статинами (Эритромицин, Кларитромицин, Флуконазол, Кордарон).

β-адреноблокаторы. Доказано, что β-блокаторы снижают риск внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и увеличивают продолжительность жизни больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности. При этом предпочтение имеют высокоселективные препараты (биспролол) и β-блокаторы с особыми свойствами (неселективный α- и β-адреноблокатор карведилол, высокоселективный β-адреноблокатор небиволол, повышающий образование оксида азота). Лечение начинают с минимальных терапевтических доз, которые постепенно титруют до достижения терапевтического эффекта. Критерием достижения эффективной дозы является достижение частоты сердечных сокращений в покое 55–60 уд/мин. Антагонисты кальция (верапамил) могут быть альтернативой β-адреноблокаторам при их непереносимости у больных без сердечной недостаточности.

Ингибиторы АПФ, сартаны. В многочисленных клинических исследованиях доказано положительное влияние на течение и прогноз ИБС препаратов этих групп (эналаприла, рамиприла, периндоприла, кандесартана, валсартана). Применение этих препаратов показано больным стенокардией в сочетании с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, дисфункцией, в т.ч. диастолической, левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда. У пациентов старших возрастных групп на фоне приема этих препаратов, особенно в сочетании с диуретиками, возможно снижение АД на фоне уменьшения объема циркулирующей жидкости.

Лекарственные препараты, купирующие симптомы ИБС и повышающие качество жизни

Антиангинальные препараты

Нитраты. В клинической практике используются нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Эти препараты применяются для купирования и профилактики приступов стенокардии в режиме «по требованию». При регулярном приеме к ним быстро формируется толерантность. Их использование у пациентов пожилого возраста часто сопровождается резким снижением артериального давления, головными болями, нарастанием симптомов мозговой дисциркуляции.

β-адреноблокаторы. Применение препаратов этой группы не только улучшает прогноз, но и снижает частоту и

ТРИДУКАРД®
Триметазидин 35 мг
с модифицированным высвобождением



Защита сердца 24 часа

- ▶ Производится в соответствии с европейскими стандартами качества GMP.
- ▶ Имеет подтверждения био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.
- ▶ Препарат доступен по цене всем социальным группам населения.

- ▶ Лекарственная форма триметазида с модифицированным высвобождением по сравнению с формой без модифицированного высвобождения обеспечивает:
 - повышение эффективной концентрации триметазида в плазме крови.
 - увеличение периода устойчивой концентрации триметазида в плазме крови.
 - сохранение концентрации триметазида в плазме крови в утренние «ишемические» часы.



интенсивность приступов стенокардии. Поэтому при отсутствии противопоказаний назначение высокоселективных β-адреноблокаторов показано всем больным стенокардией напряжения.

Антагонисты кальция. Используют препараты пролонгированного действия нифедипинового ряда, которые вызывают периферическую вазодилатацию и вследствие этого оказывают антиангинальный эффект, — верапамил и дилтиазем, обладающие отрицательными хроно- и инотропными эффектами. Предпочтение отдается лекарственным формам пролонгированного действия, которые принимаются один раз в сутки. Верапамил и дилтиазем назначают при непереносимости или противопоказаниях к β-адреноблокаторам.

При непереносимости β-адреноблокаторов возможно назначение *ивабрантила* — представителя нового класса антиангинальных препаратов, ингибитора каналов клеток синусового узла, селективно урежающего синусовый ритм. В исследовании BEAUTIFUL применение ивабрантила у больных со стабильной стенокардией, дисфункцией левого желудочка и синусовой тахикардией уменьшило риск развития инфаркта миокарда и потребности в операциях реваскуляризации миокарда.

Метаболическая терапия

Целью метаболической терапии является повышение утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Улучшение обменных процессов в миокарде в условиях хронической гипоксии позволит повысить эффективность антиангинальной терапии, предупредить развитие дистрофических изменений, замедлить прогрессирование кардиосклероза. Метаболическая терапия представляется особенно перспективной у пациентов пожилого возраста со значительным стенозом коронарных артерий, частыми эпизодами безболевого ишемии миокарда, нарушениями внутриклеточного метаболизма и при хронической сердечной недостаточности. Среди препаратов этой группы хорошо известен триметазидин (Тридукард). Он ингибирует β-окисление жирных кислот, повышает интенсивность аэробного гликолиза, предупреждает снижение внутриклеточного содержания АТФ при острой и хронической ишемии миокарда, обеспечивает защиту миокарда в условиях ишемии. При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и уровень артериального давления, что повышает его безопасность у больных старших возрастных групп. Препарат Тридукард хорошо переносится, не обладает нежелательными лекарственными взаимодействиями. Рандомизированные контролируемые клинические исследования показали, что включение триметазидина (Тридукард) в комплексную терапию больных ИБС повы-

шает антиангинальный, антиишемический эффекты лечения, улучшает переносимость физических нагрузок [3, 17, 18]. У больных пожилого возраста триметазидин увеличивает фракцию выброса ЛЖ и индекс нарушения сегментарной сократимости. Препарат потенцирует действие других кардиотропных средств (β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов), что имеет особое значение при лечении ИБС, хронической сердечной недостаточности у пожилых. В рекомендациях ВНОК, Американской ассоциации кардиологов по лечению больных стабильной стенокардией триметазидин с модифицированным высвобождением рекомендован для повышения эффективности антиангинальной терапии на любом этапе лечения больных.

Хорошая переносимость и отсутствие какого-либо влияния на гемодинамику позволяют использовать триметазидин в ряде клинических ситуаций, когда применение традиционных средств затруднительно. Так, возможно применение триметазидина у больных с брадиаритмиями, нарушениями атриовентрикулярной проводимости, синдромом слабости синусового узла, когда использование БАБ или АК небезопасно, а часто даже невозможно. Триметазидин (Тридукард) не влияет на функции автоматизма и проводимости, не усугубляет брадикардию. Препарат назначается внутрь по 35 мг 2 раза в сутки. У больных со стенокардией в сочетании с сахарным диабетом триметазидин активизирует в миокарде метаболизм глюкозы. Преимущественное использование в качестве энергетического субстрата глюкозы вместо свободных жирных кислот может оказывать дополнительный эффект при лечении больных с сахарным диабетом и постишемической кардиомиопатией.

■ Факторами, способствующими развитию сердечной недостаточности у пожилых, являются не только прогрессирование атеросклеротических поражений коронарных артерий, артериальная гипертензия, но и возрастные нарушения метаболизма: накопление амилоида и липофусцина в кардиомиоцитах, склероз и атрофия миокарда, гиалиноз артериол.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, планируя медикаментозную терапию у больных ИБС пожилого и старческого возраста, необходимо оценить факторы риска развития НД, взаимодействий лекарственных препаратов, минимизировать количество назначаемых препаратов, использовать препараты с доказанной эффективностью строго по показаниям, контролировать соблюдение режимов лекарственной терапии, ее эффективность и безопасность. Стартовая терапия начинается с минимальных терапевтических доз с постепенным их повышением до достижения терапевтического эффекта. Включение препаратов метаболического действия, в частности триметазидина (Тридукард), в комплексную терапию позволяет повысить эффективность антиангинальной терапии.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.