

Антиангинальная терапия больных стабильной стенокардией: фокус на снижение частоты сердечных сокращений

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

Antianginal treatment of stable angina: focus on heart rate reduction

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Regional Cardiology Center. Volgograd, Russia. Abstract

Статья посвящена современной позиции снижения частоты сердечных сокращений как нового подхода в лечении больных стабильной стенокардией (СС). Проанализирован алгоритм медикаментозного лечения больных СС, предложенный Европейским Обществом Кардиологов 2006.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибитор f-каналов синусового узла — ивабрадин.

The article is focused on modern approaches to heart rate reduction, as a new method for stable angina (SA) management. The algorithm of SA pharmaceutical treatment, by the European Society of Cardiology (2006), is analyzed.

Key words: Stable angina, beta-adrenoblockers, calcium antagonists, sinus node f-channel inhibitor — ivabradin.

В последние годы значительно возрос интерес к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) как самостоятельной терапевтической стратегии ведения больных стабильной стенокардией (СС). Установлено, что с повышением ЧСС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) увеличивается общая, сердечно-сосудистая смертность, а также число госпитализаций по любой сердечно-сосудистой причине. Высокая ЧСС является предиктором смертности независимо от других факторов риска [1]. Повышение ЧСС у больных ИБС ассоциируется с достоверно меньшим развитием коллатеральных сосудов в сердце [2], а сама ЧСС может выступать в качестве предиктора разрыва атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА) [3]. Поскольку ЧСС является важнейшим признаком, определяющим потребление кислорода миокардом, а ряд антиангинальных препаратов оказывают свое позитивное действие в частности благодаря своим брадикардическим свойствам, то снижение ЧСС как самостоятельная терапевтическая стратегия ведения больных СС выглядит вполне обоснованной. Традиционными средствами, обеспечивающими

урежение ЧСС у пациентов с ИБС и, соответственно, восстанавливающими баланс между потребностью миокарда в кислороде и его кровоснабжением при ишемии, считаются β -адреноблокаторы (БАБ) и недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК).

Несомненно, что интерес к данной терапевтической стратегии значительно вырос с появлением принципиально нового антиангинального средства ивабрадина, препарата, осуществляющего свое действие на уровне синусового узла (СУ) специфически связываясь с f-каналами СУ, что и обеспечивает действие исключительно на снижение ЧСС.

Какое же место в терапии пациентов со СС в настоящее время занимают антиангинальные препараты, действие которых связано с урежением ЧСС?

В июне 2006г в European Heart Journal были опубликованы новые рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению больных СС [4]. Не удивительно, что по сравнению с рекомендациями ЕОК 1997 [5] многие разделы были существенно изменены. Тем не менее, цели лечения

Таблица 1

Медикаментозная терапия, способная улучшить прогноз у больных СС

Класс I * Аспирин 75 мг/сут. всем больным, за исключением пациентов, имеющих противопоказания: например, желудочно-кишечное кровотечение, аллергия к аспирину или указания в анамнезе на непереносимость аспирина – уровень доказательности А; * Статины всем больным ИБС (уровень доказательности А); * ИАПФ с такими показаниями к их назначению как артериальная гипертония (АГ), сердечная недостаточность (СН), дисфункция ЛЖ, ИМ в анамнезе с дисфункцией ЛЖ или сахарный диабет (СД) – уровень доказательности А; * БАБ per os у больных, перенесших ИМ или с СН – уровень доказательности А. Класс IIa * Для всех больных стенокардией и верифицированным диагнозом ИБС – уровень доказательности В; * ИАПФ для всех больных стенокардией и верифицированным диагнозом ИБС – уровень доказательности В; * Клопидогрель как альтернативный антитромбоцитарный препарат у больных СС, которые не могут принимать аспирин, например, аллергия к аспирину – уровень доказательности В; * Терапия высокими дозами статинов для пациентов высокого риска (> 2% ежегодной смертности по сердечно-сосудистой причине) у больных с верифицированным диагнозом ИБС – уровень доказательности В. Класс IIb * Фибраты для больных с низким уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и высоким содержанием триглицеридов (ТГ) (пациенты с СД или метаболическим синдромом) – уровень доказательности В.
--

Примечание: Класс I – доказательства и/или общее соглашение о том, что обсуждаемая диагностическая процедура или метод лечения полезен, удобен и эффективен; Класс II – противоречивые доказательства и/или расхождение во мнениях о полезности/эффективности лечения или процедуры; Класс IIa – весомость доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности; Класс IIb – полезность/эффективность менее подтверждена доказательствами/мнениями. Уровни доказательности: А – доказательства получены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализе; В – данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в больших не рандомизированных исследованиях.

больных СС остались прежними: первая – улучшить прогноз путем предупреждения инфаркта миокарда (ИМ) и смерти; вторая – минимизировать или устранить симптомы заболевания. Пути реализации этих целей, прежде всего, первой – в рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС указаны более детально [4]. Для предупреждения развития ИМ и смерти все усилия должны быть сфокусированы на снижение частоты развития острых тромботических событий и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Указано, что изменение образа жизни и лекарственная терапия играют жизненно важные роли в модификации атеросклеротического процесса и стабилизации бляшек в КА; выделено значение вмешательств, способных замедлить прогрессирование атеросклероза КА или обеспечить его регресс; отмечена роль реваскуляризации миокарда в улучшении прогноза у больных СС с тяжелым поражением КА. Для реализации второй цели рекомендованы изменение образа жизни, лекарственные препараты и реваскуляризация миокарда.

Медикаментозная терапия, способная улучшить прогноз или устранить симптомы и/или ишемию миокарда у пациентов со СС по рекомендациям ЕОК 2006 [4] приведена в таблицах 1 и 2. Согласно большинству международных и отечественных рекомендаций по ведению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), каждому методу лечения соответствуют свой класс и уровень доказательности.

Рассмотрим более подробно алгоритм медикаментозного лечения пациента со СС, предложенный экспертами ЕОК 2006 [4]. Больной СС в плановом порядке (естественно, при отсутствии противо-

показаний) должен принимать: аспирин 75–150 мг 1 раз в сутки, при противопоказаниях – замена препарата на клопидогрель 75 мг 1 раз в сутки; статины с титрацией дозы до достижения целевого уровня холестерина (ХС), при непереносимости или противопоказаниях – смена статина, или эзетимиб с низкими дозами статина, или замена на другой гиполипидемический препарат; ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) – периндоприл или рамиприл для больных с верифицированным диагнозом ИБС; БАБ. Эти лекарственные средства доказали свою способность улучшать прогноз у больных ИБС (для БАБ эффект доказан только у пациентов, перенесших ИМ) и должны быть использованы для реализации первой цели лечения СС. При этом назначение БАБ независимо от того, переносил ли больной ИМ или нет, становится началом реализации второй цели лечения СС – устранение симптомов и/или ишемии миокарда. Действительно, БАБ рассматривают как эффективные антиангинальные препараты, которые, воздействуя на детерминанты потребления кислорода миокардом – снижая ЧСС и сократимость миокарда, уменьшая артериальное давление (АД), способны устранить симптомы заболевания и/или ишемию миокарда [6].

В рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС [4] подчеркнуто преимущество β_1 селективных препаратов, например, таких как метопролол, атенолол и бисопролол, антиангинальная эффективность которых доказана и не вызывает сомнений. При этом указывается на необходимость сохранения антиишемического действия БАБ на протяжении 24 часов, а также стремление к целевым дозировкам препаратов,

**Медикаментозная терапия, направленная на устранение
симптомов и/или уменьшение ишемии миокарда у больных СС**

Класс I
* Обеспечить пациента коротко действующим нитроглицерином для устранения приступов стенокардии и профилактического использования перед нагрузками и дать инструкции по применению этого метода лечения – уровень доказательности В;
* Оценить эффекты назначения β_1 -адреноблокатора, титровать до целевой дозы; предусмотреть возможность противоишемического действия на протяжении 24 часов – уровень доказательности А;
* В случае непереносимости БАБ или слабой эффективности предпринять попытку монотерапии АК – уровень доказательности А, нитратом продленного действия – уровень доказательности С или никорандилом – уровень доказательности С;
* Если эффективность монотерапии БАБ недостаточна, добавить дигидропиридиновый АК – уровень доказательности В.
Класс IIa
* В случае непереносимости БАБ назначить ингибитор f-каналов СУ (I_f ингибитор ивабрадин) – уровень доказательности В;
* В случае неэффективности монотерапии АК или комбинированной терапии (АК + БАБ) заменить АК на нитрат продленного действия или никорандил. Избегать развития толерантности к нитратам – уровень доказательности С.
Класс IIb
* Миокардиальные цитопротекторы могут использоваться в качестве добавления к проводимой терапии или замены, в случае, когда не переносятся общепринятые антиангинальные препараты – уровень доказательности В.

Примечание: Класс I – доказательства и/или общее соглашение о том, что обсуждаемая диагностическая процедура или метод лечения полезен, удобен и эффективен; Класс II – противоречивые доказательства и/или расхождение во мнениях о полезности/эффективности лечения или процедуры; Класс IIa – весомость доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности; Класс IIb – полезность/эффективность менее подтверждена доказательствами/мнениями. Уровни доказательности: А – доказательства получены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализе; В – данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в больших не рандомизированных исследованиях; С – согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных анализов, регистров.

обеспечивающим полный антиангинальный эффект; для бисопролола 10 мг 1 раз в сутки, метопролола CR – 200 мг 1 раз в сутки, атенолола – 100 мг 1 раз в сутки или 50 мг 2 раза в сутки.

Следует особо подчеркнуть, что дальнейшее формирование антиангинальной терапии, согласно алгоритму медикаментозного лечения пациента со СС, зависит от двух принципиальных составляющих: степени контроля симптомов заболевания с одной стороны, и возможной непереносимости БАБ или противопоказаний к их применению с другой. Действительно, в первом случае после назначения оптимальной дозы БАБ и сохранении приступов стенокардии, рекомендуется добавление АК или нитратов продленного действия, а дальнейшее сохранение симптомов заболевания требует рассмотрения вопроса о реваскуляризации миокарда. В случаях непереносимости БАБ или противопоказаний к их применению предлагается следующая альтернатива: АК, или нитрат продленного действия, или активатор калиевых каналов никорандил, или I_f ингибитор ивабрадин. При сохранении приступов стенокардии – комбинация двух препаратов, а затем рассмотрение вопроса о хирургическом лечении.

Насколько остро может стоять проблема непереносимости БАБ при лечении пациентов со СС? В 2004г эксперты ЕОК опубликовали согласительный документ [7], посвященный блокаторам β -адренергических рецепторов. В этом документе указано, что в целом терапия БАБ хорошо переносится пациентами, однако серьезные побочные эффекты могут иметь место, особенно если эти препараты используются в больших дозах (рекомендации по

возможности стремиться к целевой дозе БАБ при лечении СС).

Так или иначе, но в реальной клинической практике врач может встретить состояния, при которых ограничены возможности применения БАБ, или прием их противопоказан. Спектр этих состояний достаточно широк: брадикардия, когда при назначении БАБ совместно с другими препаратами, направленными на урежение ЧСС, требуется тщательный контроль; БАБ противопоказаны при атриовентрикулярной (АВ) блокаде II и III степеней; артериальная гипотония, которая при назначении БАБ с вазодилататорами, например нитратами, может усиливаться; снижение сократимости миокарда может иметь место при стартовой терапии БАБ даже при стабильном течении хронической СН (ХСН); препараты противопоказаны при обострении ХСН; бронхоспазм, при котором прием БАБ может привести к жизнеугрожаемому повышению сопротивления дыхательных путей; использование даже кардиоселективных препаратов должно осуществляться под тщательным контролем; похолодание конечностей реже встречается при назначении БАБ с собственной симпатомиметической активностью; при синдроме Рейно БАБ противопоказаны; вялость/усталость могут негативно влиять на приверженность пациентов лечению БАБ; кошмары/нарушения сна – развитие этих состояний может быть связано с липофильностью БАБ, возможно уменьшить степень выраженности этих состояний при назначении гидрофильных препаратов; подавление метаболических и автономных реакций на гипогликемию – БАБ

могут маскировать симптомы гипогликемии у больных СД, находящихся на терапии инсулином; импотенция/снижение сексуальной активности – более вероятно развитие при совместном применении БАБ с тиазидными диуретиками [8].

Обратимся к результатам международной программы Euro Heart Survey of Stable Angina [9], целью которой стал анализ результатов лечения 3779 пациентов со СС; данные были представлены из 36 стран, в т.ч. из России. Установлено, что до осмотра кардиолога только 37% больных СС принимали БАБ. После осмотра кардиолога их число выросло практически в 2 раза (до 67%). Однако, треть пациентов со СС, даже после осмотра кардиолога не получала БАБ, причем у каждого четвертого (!) из них были отмечены противопоказания к назначению препаратов. Примечательно, что другой четверти больных были назначены дополнительные исследования перед принятием решения использовать или не использовать БАБ. Год спустя были опубликованы результаты годичного наблюдения за пациентами со СС, участниками программы. В целом частота назначения БАБ через 12 месяцев составила только 64% (n=3031) и лишь у больных с верифицированным диагнозом ИБС или позитивными результатами неинвазивных тестов – 79% и 74% соответственно [10].

На протяжении длительного времени единственной альтернативой БАБ с точки зрения урежения ЧСС являлись недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем). В фармакодинамике этих препаратов преобладают отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, способность замедлять АВ проводимость, что сближает недигидропиридиновые АК с БАБ. Однако влияние недигидропиридиновых АК на ЧСС трудно предсказать, а данные о клинических преимуществах препаратов при СС ограничены [11]. Впрочем, следует отметить тот факт, что в рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС [4] отражена позиция о способности «ЧСС урежающих АК» улучшать прогноз пациентов, перенесших ИМ: исследование DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial II) с верапамилом и анализ в подгруппе больных без признаков СН в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial) с дилтиаземом.

Третьим классом антиангинальных препаратов, способных вызвать урежение ЧСС, в рекомендациях ЕОК 2006 по ведению больных СС [4] обозначены I_f ингибиторы. Они занимают свое место в рекомендациях в разделе «другие препараты» и в настоящее время представлены одним лекарственным средством – ивабрадином. В России препарат зарегистрирован в конце 2005г под названием Кораксан® (Лаборатории Сервье, Франция). Препарат рекомендован как альтернативное лекарственное средство для лечения пациентов со СС, у которых отмечаются непереносимость БАБ или противопоказания к ним.

Уникальность Кораксана® заключается в принципиально новом механизме действия – на уровне СУ, специфическое связывание с f-каналами и избирательное подавление ионных токов I_f, обеспечивающее действие только на снижение ЧСС. Поскольку препарат не действует на β-адренорецепторы, то очевидны преимущества Кораксана® при лечении больных СС, одновременно имеющих заболевания, при которых ограничены возможности назначения БАБ, или их прием противопоказан. Гемодинамические эффекты Кораксана® выгодно отличают препарат от БАБ. Установлено, что степень снижения ЧСС напрямую зависит от исходных значений ЧСС, а частота развития брадикардии сопоставима с результатами, полученными в группе плацебо – 2-4% при назначении Кораксана® в дозе 5 и 7,5 мг 2 раза в сутки. Значительная брадикардия < 40 уд/мин отмечается в 0,5% случаев при назначении 7,5 мг Кораксана® по сравнению с 1,7% при терапии атенололом. Сообщения о развитии выраженной брадикардии при назначении препарата в дозе 5 мг отсутствуют. Следует подчеркнуть, что Кораксан® не обладает отрицательным инотропным эффектом, не влияет на АД, АВ и внутрижелудочковую проводимость, не вызывает коронарную вазоконстрикцию; развитие последней при назначении БАБ происходит через активацию α-адренорецепторов.

Высокая антиишемическая и антиангинальная эффективность Кораксана® была продемонстрирована в рандомизированных клинических испытаниях, доказательная база которых оказалась достаточной для включения препарата в рекомендации ЕОК 2006 по ведению больных СС [4].

В многоцентровом, международном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, в параллельных группах исследовании с участием 360 больных верифицированной СС сравнивали четыре терапевтические группы, в которых назначался Кораксан® в дозах 2,5; 5 и 10 мг 2 раза в сутки или плацебо [12]. Сравнение эффективности трех различных доз Кораксана® с плацебо показало, что степень выраженности позитивного действия препарата по данным теста с физической нагрузкой (ФН) носит дозозависимый характер. Установлено, что Кораксан® значительно увеличивает время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм и время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии.

При сравнении антиишемических и антиангинальных свойств Кораксана® в дозах 7,5 мг или 10 мг 2 раза в сутки и АК – амлодипина 10 мг 1 раз в сутки в многоцентровом, международном, двойном слепом, рандомизированном, контролируемом в параллельных группах исследовании [13], с включением 1135 больных СС была подтверждена сопоставимость действия препаратов в отношении устранения симптомов стенокардии и улучшения параметров пробы с ФН.

В другом многоцентровом, международном, двойном слепом, рандомизированном, контролируемом в параллельных группах исследовании INITIATIVE (InterNational Trial of AntiAnginal effects of Ivabradine compared to atenolol), в котором принимали участие 939 пациентов с документированной ИБС и СС, сравнивали Кораксан® (стартовая доза 5 мг 2 раза в сутки, через 12 недель назначение более высоких доз препарата — 7,5 мг и 10 мг 2 раза в сутки) с БАБ атенололом (стартовая доза 50 мг 1 раз в сутки, через 12 недель — 100 мг 1 раз в сутки). [14] Длительность исследования 4 месяца; антиангинальные и антиишемические свойства препаратов оценивали с помощью проб с ФН; результаты исследования показали, что Кораксан® так же эффективен, как и атенолол у больных СС.

Следует особо подчеркнуть, что во всех этих исследованиях была отмечена очень хорошая переносимость Кораксана®. Примечательно, что в отличие от БАБ, прекращение лечения Кораксаном® не сопровождается феноменом отмены [15].

Таким образом, в распоряжении практикующих врачей появился антиангинальный препарат с принципиально новым механизмом действия, который согласно рекомендациям ЕОК 2006 стал реальной альтернативой БАБ в случае непереносимости или противопоказаний к назначению препаратов этого терапевтического класса.

Учитывая механизм действия Кораксана®, интересна точка зрения, что у препарата есть перспективы применения в неотложной кардиологии: при лечении больных с острым коронарным синдромом

(ОКС), тахикардией и СН, ОКС и противопоказаниями к применению БАБ, острой диастолической СН, чрезмерной синусовой тахикардией при введении инотропных препаратов при шоке и ХСН, чрезмерной синусовой тахикардией после операций на сердце, для снижения ЧСС при коронарном шунтировании на работающем сердце [16].

В ближайшие годы перспективы расширения показаний к применению Кораксана® будут оценены в ряде рандомизированных, клинических испытаний с анализом жестких конечных точек, например, в таких как исследование BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of The If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction), в котором изучается влияние Кораксана® на заболеваемость и смертность у больных ИБС с дисфункцией ЛЖ; исследовании SHIFT (Systolic Heart Failure treatment with the If inhibitor Ivabradine Trial) (изучение влияния Кораксана® на заболеваемость и смертность при ХСН) и др.

В заключение следует отметить, что осознание факта увеличения смертности больных ИБС с повышением ЧСС, понимание роли высоких значений ЧСС в развитии разрыва атеросклеротических бляшек и главное разработка медикаментозного подхода, позволяющего исключительно контролировать ЧСС без влияния на другие показатели гемодинамики, окончательно обозначили формирование новой терапевтической стратегии ведения больных СС. Этот подход представляется весьма перспективным у многих больных, страдающих ССЗ.

Литература

1. Diaz A, Bourassa MG, Guertin M-C, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.
2. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, et al. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 467-72.
3. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477-82.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
5. Recommendation of the Task Force of the European Society of cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
6. Thadani U. Treatment of stable angina. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 349-58.
7. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
8. Purcell Y, Fox K. Selective and specific If inhibition: new perspectives. *Medicographia* 2005; 27: 51-5.
9. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011-22.
10. Daly CA, Clements F, Lopez Sendoz JL, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 1298-304.
11. Tendera M. If inhibition: from pure heart reduction to treatment of stable angina. *Eur Heart J* 2005; Suppl. H: H3-6.
12. Borer JD, Fox K, Jalion P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina. *Circulation* 2003; 107: 817-23.
13. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapy in patients with chronic stable angina: A 3-month randomized, controlled, double-blind, multicenter trial. *Eur Heart J* 2004; 25: Abstr 867.
14. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529-36.
15. Tardif J-C, Fox K, Tendera M, et al. Absence of rebound phenomenon after abrupt discontinuation of ivabradine, a new selective and specific If inhibitor, in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 580.
16. Diaz A, Tardif J-C. Clinical applications of exclusive heart rate reduction in emergency cardiology. *Medicographia* 2005; 27: 82-6.

Поступила 23/08-2006