

Медикаментозное лечение стабильной стенокардии: современные возможности и ближайшие перспективы

Ю.А. Карпов

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ и СР России. Москва, Россия

Drug treatment of stable angina: modern opportunities and the nearest perspectives

Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. Moscow, Russia

В обзоре рассматриваются основные направления в лечении больных, страдающих стабильной стенокардией. В настоящее время получены четкие доказательства улучшения прогноза у больных ишемической болезнью сердца — снижение риска развития осложнений при использовании антитромбоцитарной и липид-снижающей терапии, бета-адреноблокаторов (после инфаркта миокарда) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Традиционно антиангинальная терапия предусматривает назначение бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов, цитопротективных препаратов в монотерапии или в различных комбинациях. Данные клинического применения ивабрадина, специфически угнетающего активность синусового узла и замедляющего ритм сердца, являются весьма обнадеживающими в создании принципиально нового класса антиангинальных средств.

Ключевые слова: Стабильная стенокардия, медикаментозное лечение, новый класс антигипертензивных препаратов

Principles of treating stable angina patients are reviewed. Recently, substantial evidence has been obtained on better prognosis in individuals with stable angina: antiplatelet, lipid-lowering therapy, beta-adrenoblockers (after myocardial infarction) and ACE inhibitors do decrease complication risks. Traditional antianginal therapy includes beta-adrenoblockers, calcium antagonists, nitrates, cytoprotectors, as monotherapy or in various combinations. Clinical experience on ivabradine - heart rate-reducing, specific sinus node inhibitor — suggests that a new, most perspective class of antianginal medications may be created.

Key words: Stable angina, drug treatment, new class of antianginal medications.

Больные стабильной стенокардией, включая уже перенесших инфаркт миокарда (ИМ), составляют самую многочисленную группу пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Это объясняет тот интерес, который проявляют практические врачи к вопросам оптимального ведения больных стенокардией и выбора методов лечения [1-3]. При лечении больных ИБС стабильного течения врач должен решить две ключевых задачи: профилак-

тика осложнений — предотвращение возникновения ИМ и внезапной смерти; устранение или, по крайней мере, минимизация симптомов болезни — предупреждение приступов стенокардии. Наряду с этим, для успешного лечения больного, страдающего стенокардией, необходимо корректировать факторы риска (ФР), способствующие развитию атеросклероза, являющегося патоморфологическим субстратом ИБС [1,3].

© Карпов Ю.А., 2004

Тел.: (095) 140 98 39

e-mail: cclibr@comcor.ru

Современный взгляд на развитие стенокардии и осложнений ИБС

Приступ стенокардии (ишемия миокарда) возникает вследствие дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью миокарда в нем, который при стабильной стенокардии обусловлен ограничением коронарного кровотока из-за критических сужений просвета коронарных артерий атеросклеротического генеза. Установлено, что вазодилатирующие и вазоконстриктивные стимулы могут существенно изменять состояние тонуса коронарных артерий, создавая дополнительный динамический стеноз к уже имеющемуся фиксированному [3]. Однако только относительно недавно стало известно, что решающую роль в этом процессе играет эндотелий как регулятор сосудистого тонуса, причем его дисфункция является начальным этапом развития атеросклеротического процесса, еще до появления атеросклеротической бляшки [4,5]. Все классические ФР атеросклероза: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, вызывают функциональные и морфологические изменения эндотелия, «слушивание» его на отдельных участках и, что важно, снижение продукции основных вазодилатирующих медиаторов, таких как оксид азота (NO). Установлено, что нарушение эндотелий-зависимой дилатации коронарных сосудов коррелирует с ФР ИБС [5].

Другими важными свойствами эндотелия, дисфункция которого приводит к прогрессированию коронарного атеросклероза, служат его антипролиферативные и антитромботические характеристики. Целостный эндотелий препятствует активации, адгезии и миграции лейкоцитов и регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Повреждение эндотелия усиливает пролиферативные процессы; увеличивается его проницаемость для холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В настоящее время не вызывает сомнений участие всех этих событий в росте и разрыве атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием [5].

В последние годы все большее внимание уделяется практической реализации воспалительной теории происхождения атеросклероза [6]. Среди многочисленных воспалительных маркеров наиболее изученным оказался хорошо известный С-реактивный белок (СРБ). Пред-

полагается, что умеренное повышение уровня СРБ плазмы (до 10 мг/л) отражает не только тяжесть атеросклеротического поражения, а главным образом хроническое субклиническое воспаление сосудистой стенки, которое, в свою очередь, играет весьма существенную роль в развитии атеросклероза и тромбоза, не только при ИБС и ИМ, но и таких заболеваний, как ишемический инсульт и перемежающаяся хромота. К настоящему времени имеются все основания полагать, что СРБ не только маркер воспаления, но и активный участник-медиатор процесса атеротромбоза, обладающий к тому же существенной прогностической значимостью в отношении различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений.

Устранение или модификация факторов риска

Коррекция ФР относится к числу обязательных мероприятий при лечении больного ИБС [1-3]. Даже в тех случаях, когда врач принимает решение о необходимости назначения больному реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное шунтирование или ангиопластика коронарных артерий со стентированием), борьба с ФР атеросклероза должна предшествовать операции и обязательно продолжаться после нее; в противном случае эффект от инвазивного лечения будет быстро утерян. Это связано с тем, что сама по себе операция не устраняет причин и факторов развития атеросклеротического процесса.

Особое внимание врач должен уделять таким мероприятиям, полезность и эффективность которых доказана в ходе рандомизированных, крупномасштабных исследований или обоснована эпидемиологическими наблюдениями: лечение АГ; прекращение курения; терапия сахарного диабета (СД); снижение избыточной массы тела (МТ); физические тренировки; гиполипидемическая терапия при уровне ХС ЛНП ≥ 130 мг/дл.

Для целого ряда ФР эффективность вмешательств убедительно не доказана, или они пока еще не изучались. К их числу относятся: гормональная заместительная терапия (ГЗТ) в постменопаузе; терапия фолиевой кислотой при гипергомоцистеинемии; лечение витаминами С и Е и некоторые др.

Последнее время большой интерес привлекает комплекс метаболических нарушений при ССЗ, особенно гиперинсулинемия (ГИ) и инсулинорезистентность (ИР) как возможные ФР

ИБС. ГИ часто ассоциируется с другими нарушениями — избыточная МТ, гипергликемия, АГ, дислипидемия (ДЛП), составляющими своеобразный симптомокомплекс — метаболический синдром (МС). Недавно было показано, что повышенный уровень базального инсулина в крови значительно увеличивает риск развития ИБС у мужчин, а нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия натощак или СД диагностируются почти у двух третей больных после перенесенного ИМ. Место и значение этих метаболических нарушений, а также эффективные превентивные вмешательства: акарбоза, метформин, глитазоны, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, требуют дальнейшего изучения.

В ходе нескольких крупных исследований показано, что повышенный уровень СРБ у больных с острым коронарным синдромом: ИМ, нестабильная стенокардия, служит предиктором неблагоприятного прогноза заболевания. Есть основания предполагать, что и у больных стабильной стенокардией, эти маркеры принимают участие в развитии атеросклеротического процесса.

Наибольшее влияние на факторы воспаления могут оказывать, по-видимому, статины, один из классов липид-снижающих средств. Имеются данные, что противовоспалительные свойства статинов, а также их благоприятное влияние на функциональное состояние сосудистого эндотелия, играют не меньшую роль, чем липид-снижающие эффекты [7].

Профилактика инфаркта миокарда и внезапной смерти

В настоящее время получены четкие доказательства улучшения прогноза больных ИБС в плане уменьшения риска развития осложнений при назначении антитромбоцитарной и липид-снижающей терапии, а также β -адреноблокаторов после ИМ и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [3,8].

Антитромбоцитарная терапия. Ацетилсалициловая кислота (АСК) оказывает антитромботическое действие за счет ингибирования циклооксигеназы и синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитов. У больных стенокардией на фоне лечения АСК улучшается отдаленный прогноз за счет снижения частоты развития фатального и нефатального ИМ. Имеется большая доказательная база по благоприятному действию АСК у больных

после перенесенного ИМ [9]. Как было недавно отмечено в согласительном документе экспертов по антитромбоцитарной терапии Европейского общества кардиологов [10], препарат рекомендуется в дозе 75-150 мг ежедневно при отсутствии противопоказаний всем больным с диагнозом ИБС. Существует мнение, что дополнительную безопасность могут обеспечить кишечнорастворимые формы АСК или в комбинации с антацидами (магния гидроксид). По предварительным данным (5-th Annual Conference on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, АНА, May 6-8 2004, San Francisco, CA), кишечнорастворимые формы аспирина менее эффективны, чем обычный аспирин, но более безопасны. Клопидогрель в суточной дозе 75 мг может назначаться с такими же целями в случае противопоказаний или непереносимости аспирина.

Липид-снижающая терапия. Еще в 1994г после завершения Скандинавского исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) было доказано, что симвастатин у больных ИБС с повышенным уровнем ХС ЛНП при длительном применении значительно улучшает прогноз. В недавно появившихся отечественных рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (ВНОК, 2004г) отмечается, что если диетические мероприятия не приводят к нормализации липидного профиля, всем больным ИБС должны быть назначены статины с целевым снижением уровня ХС ЛНП $< 2,5$ ммол/л (100 мг/дл); выбор препарата и его доза зависят от липидного профиля. Вместе с тем, по данным исследования PROVE — IT (Pravastatin Or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), в котором сравнивались эффективность и безопасность правастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг у больных острым ИМ, можно заключить, что большее снижение, намного ниже целевого показателя, уровня ХС ЛНП на фоне приема аторвастатина более эффективно в плане профилактики сердечно-сосудистых осложнений [11]. В недавнем докладе Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP Report, США, 2004) отмечается, что у лиц с очень высоким риском осложнений, в частности у больных СД, необходимо добиваться еще большего снижения ХС ЛНП < 70 мг/дл [12].

Бета-адреноблокаторы (ББ). В нескольких

клинических исследованиях и мета-анализах было показано, что ББ уменьшают смертность и риск повторного ИМ на 20-25% у больных после перенесенного ИМ. Позитивные результаты были получены в исследованиях, в которых изучались такие препараты как пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол и карведилол. Недавний мета-анализ 82 рандомизированных исследований предоставил убедительные доказательства того, что длительное применение ББ снижает заболеваемость и смертность после острого ИМ, даже у больных с выполненной тромболитической терапией и на фоне применения иАПФ [13]. Все больные после перенесенного ИМ должны обязательно получать ББ, если нет противопоказаний [3].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. В ходе длительного изучения было точно установлено, что иАПФ снижают смертность и частоту госпитализаций у больных с сердечной недостаточностью (СН) различной этиологии, бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ после ИМ.

Клинические эффекты ингибирования активности тканевого АПФ были впервые продемонстрированы в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study [14] и PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [15]. Большое практическое значение имеют результаты исследования PROGRESS, в ходе которого терапия, основой которой служил периндоприл, не только снижала артериальное давление (АД), но и достоверно уменьшала риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений на 26%, а риск развития нефатального ИМ на 38% у пациентов с цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) в анамнезе.

Практической реализацией концепции применения иАПФ у больных стабильной ИБС без клинических признаков СН стали результаты самого крупномасштабного исследования — EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Arteriy disease) [8]. Результаты исследования EUROPA продемонстрировали улучшение прогноза у больных стабильной ИБС после присоединения к реализуемой активной терапии 8 мг периндоприла, независимо от наличия или отсутствия других ФР и осложнений этого заболевания. Эти данные указывают на превентивные эффекты иАПФ у больных ИБС

и сохранной систолической функцией ЛЖ, что необходимо учитывать при выборе лечения такой категории больных.

Антиангинальная (антиишемическая) терапия

В большинстве случаев врачи отождествляют лечение больных стенокардией с применением антиангинальных средств. Действительно, у больных стенокардией с функциональным классом (ФК), по классификации Канадской ассоциации кардиологов, выше I, редко не используется одно из антиангинальных лекарств; во многих случаях речь идет о назначении 2, а то и 3 препаратов. Выбор препарата, а также подбор дозы, обычно осуществляются на основании самооценки больного, динамики АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС); реже для этих целей используют нагрузочные пробы или другие методы объективного обследования больного.

β-адреноблокаторы. У больных стабильной стенокардией напряжения ББ уменьшают ЧСС и АД во время физической нагрузки (ФН), задерживают или предотвращают развитие болей и ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ). При подборе дозы ориентируются на частоту приступов, обычно стараясь замедлить ЧСС до 55-60 уд/мин. В отсутствие противопоказаний, а их достаточно много, надо стремиться к обязательному назначению ББ всем больным стабильной стенокардией, т.к. предполагается, хотя и менее доказанное чем после ИМ, их благоприятное влияние на прогноз. Описанные ранее отрицательные метаболические эффекты ББ: ухудшение параметров липидного и углеводного обменов обычно незначительны и чаще всего в расчет не принимаются. ББ рассматриваются как препараты первой линии в антиангинальной терапии [3].

Антагонисты кальция (АК). Этот класс лекарственных средств обычно назначается при недостаточном антиангинальном эффекте ББ. АК особенно показаны для лечения вазоспастической стенокардии. Они обладают различным гемодинамическим эффектом: группа дигидропиридинов и препараты с ритм-замедляющими эффектами, верапамил и дилтиазем, и соответственно побочным действием. Это необходимо учитывать в выборе медикамента. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные

лекарственные формы или длительно действующие новые генерации АК — амлодипин. Короткодействующие формы нифедипина не показаны для лечения больных ИБС. Необходимо помнить об отрицательном инотропном действии дилтиазема и верапамила и избегать их назначения у больных с нарушением систолической функции ЛЖ и особенно при клинически выраженной СН. Хотя и предполагается благоприятное влияние АК на течение атеросклероза — предупреждение развития новых атером, доказательства улучшения прогноза больных стенокардией при их регулярном применении пока отсутствуют. Необходимо отметить, что сейчас этот вопрос изучается в крупных исследованиях: CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Trombosis) и ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS).

Нитраты. При лечении стенокардии часто назначаются нитраты, которые представлены в различных лекарственных формах. Эти препараты улучшают толерантность к ФН, увеличивают время до появления стенокардии и уменьшают депрессию сегмента ST на ЭКГ при ФН. Слабой стороной нитратов является развитие толерантности и побочные эффекты (головная боль), затрудняющие их использование. Остается неизвестным, улучшают ли нитраты прогноз больного стабильной стенокардией при длительном применении, что делает сомнительной целесообразность их назначения в отсутствие стенокардии (ишемии миокарда). Во многих случаях нитраты применяются в периоды ухудшения состояния или при увеличении ФН.

Цитопротективная терапия. ББ, АК и нитраты оказывают антиангинальное действие в основном через изменение гемодинамических параметров: сила и ЧСС, коронарный кровоток, пред- и постнагрузка и т.д. Возможности этих препаратов нередко оказываются недостаточными для предупреждения стенокардии. Другой путь лечения ишемии миокарда — повышение эффективности утилизации кислорода сердечной мышцей. Это направление получило название цитопротективного или метаболического. Сегодня только один представитель этой группы цитопротективных средств — триметазидин, официально рекомендован для лечения больных стабильной стенокардией [3]. В целом ряде контролируемых исследований показано, что три-

метазидин при монотерапии и в комбинации с любым классом антиангинальных средств не только уменьшает количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, но и достоверно увеличивает продолжительность ФН на тредмиле и велоэргометре, время до появления депрессии сегмента ST на ЭКГ.

До последнего времени было известно, что триметазидин ингибирует окисление жирных кислот (ЖК), что приводит к усиленному окислению глюкозы. Полученные в ходе экспериментального исследования данные позволили более точно установить его механизм действия — селективное угнетение «длинноцепочечной» 3-кетоацилКоА-тиолазы, последнего фермента, участвующего в окислении свободных ЖК [16]. Значительное увеличение активности пируватдегидрогеназы способствует сдвигу энергетического метаболизма в сторону окисления глюкозы, уменьшению ацидоза в миокарде, обеспечивая тем самым защиту мембранных структур клетки и столь необходимое в условиях ишемии сохранение сократительной функции миокарда.

Важным является отсутствие противопоказаний для назначения триметазидина, который недавно появился в новой лекарственной форме (триметазидин МВ по 35 мг 2 раза в день), и его хорошая переносимость. Это позволяет применять препарат у лиц пожилого возраста, в сочетании с СД и другими заболеваниями. Пока нет данных о влиянии триметазидина на отдаленный исход ИБС, поэтому целесообразность его назначения в отсутствие стенокардии или эпизодов безболевой ишемии миокарда не установлена.

Комбинированная терапия. Несмотря на частое использование различных комбинаций ББ, нитратов и АК, их аддитивный эффект подтвержден далеко не во всех исследованиях. Учитывая различные механизмы действия и влияние на метаболизм миокарда, перспективно включение в комбинированное лечение больных стенокардией препарата триметазидина МВ.

Новые классы антиангинальных средств. Близки к завершению клинические испытания по оценке эффективности ивабрадина, препарата специфически угнетающего активность синусового узла и тем самым замедляющего ЧСС. Данные клинического применения первого представителя нового класса антиангинальных средств в рамках хорошо контролируемых

исследований являются весьма обнадеживающими и позволяют рассчитывать на его регистрацию в ближайшей перспективе [17].

Медикаментозное лечение или реваскуляризация?

Обсуждая вопрос о немедикаментозном лечении: оперативное вмешательство или один из методов ангиопластики в зависимости от распространенности и выраженности поражения коронарных артерий, больных стабильной стенокардией, в тех случаях, когда нет абсолютных показаний к операции, необходимо учитывать выраженность ангинозного синдрома, эффект от медикаментозной терапии и осознанный выбор самого больного. В любом случае медикаментозные методы лечения и процедуры реваскуляризации миокарда не должны противопоставляться, а дополнять друг друга в зависимости от конкретной ситуации [3].

Литература

1. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Волков В.С. Ишемическая болезнь сердца. Руководство для врачей. Москва «Издательский Дом Синергия» 2002.
2. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ИБС: стратегия и тактика лечения. Москва «Реафарм» 2003.
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). Circulation 2003; 107: 149-58.
4. Карпов Ю.А. Ренин-ангиотензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических вмешательств. Кардиология 2003; 5: 97-101.
5. Dzau V, Bernstein K, Celermaier D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol 2001; 88 (Suppl L): 1-20.
6. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-21.
7. Libby P, Aikawa M. Mechanisms of plaque stabilization with statins. Am J Cardiol 2003; 91: 4B-8B.
8. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
9. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
10. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. Eur Heart J 2004; 25: 166-81.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz NB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-39.
13. Van der Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of AMI in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of AMI of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
14. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
15. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
16. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580-8.
17. Fox K. Ivabradine — a selective and specific If inhibitor: efficacy and safety in stable angina. Eur Heart J 2003; 5(Suppl G): G36-45.

Достижение целей в лечении стенокардии

Согласно статистике уровень ежегодной смертности у больных стабильной стенокардией составляет 2-3% и еще у 2-3% развивается нефатальный ИМ, что в целом среди других форм ИБС позволяет рассматривать ее как относительно доброкачественное состояние [1,3]. Однако, об этом свидетельствуют результаты проведенных исследований, качество жизни у многих таких больных нередко весьма низкое, со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом из-за приступов стенокардии. Все это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования подбора антиангинальной терапии, сочетания с процедурами реваскуляризации миокарда и применения других средств, препятствующих развитию атеросклероза коронарных артерий и соответственно улучшающих прогноз.

Поступила 05/07-2004