

Рефрактерная стенокардия: что мы можем предложить пациенту?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров

Московский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Refractory angina: what to offer to our patients?

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron

Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Рефрактерная стенокардия — сравнительно редкое состояние, которое, тем не менее, является актуальной проблемой современной кардиологии. В статье приведены определения этого заболевания, даны алгоритмы диагностики и терапии. Особое внимание уделено вопросам модулирования метаболизма в миокарде как патогенетического способа фармакотерапии рефрактерной стенокардии.

Ключевые слова: хроническая рефрактерная стенокардия, эпидемиология, диагностика, лечение.

Refractory angina is a relatively rare state that nevertheless remains an important problem in modern cardiology. The article contains its definitions, diagnostics and management algorithms. The emphasis is put on myocardial metabolism modulation as pathogenetic method of refractory angina pharmacotherapy.

Key words: Chronic refractory angina, epidemiology, diagnostics, treatment.

Определение и терминология

Оптимальная фармакотерапия стенокардии не всегда приводит к желаемому клиническому результату. Для сохраняющихся ангинозных приступов на фоне адекватного лекарственного лечения предложено большое количество терминов: «устойчивая стенокардия», «резистентная к терапии стенокардия», «неконтролируемая стенокардия», «рефрактерная стенокардия». Такое терминологическое разнообразие затрудняло изучение эпидемиологии этого заболевания. В руководстве Национальной группы по изучению рефрактерной стенокардии Великобритании 1997 рекомендовано использовать термин «хроническая рефрактерная стенокардия» (ХРС) для определения любых больных, у которых была диагностирована стабильная стенокардия, сохраняющаяся на фоне оптимальной медикаментозной терапии, и которым проведение реваскуляризации миокарда невозможно или сопряжено с недопустимым риском (исключая синдром Х) [1]. Это определение было представлено и одобрено на Всемирном Конгрессе по проблемам боли 1999 и Европейских Кардиологических конгрессах 1999 и 2000. Термин «устойчивая стенокардия» рекомендовано применять для характеристики больных с постоянными, непрекращающимися болевыми приступами.

Эпидемиология

Распространенность ХРС точно не установлена, однако в популяции ее частота, по-видимому, связана с количеством больных в группах высокого риска, в первую очередь — больных, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ). Результаты исследований, в которых больным проводилась коронарная ангиопластика (КАП) или хирургическое вмешательство, указывают на то, что после проведения чрезкожной транслюминальной КАП и АКШ у 20% и 10% больных, соответственно, через год вновь наблюдаются приступы стенокардии, нередко — несмотря на повторную реваскуляризацию [4,5].

Диагностика и лечение

В таблице 1 отражены диагностические критерии ХРС [1-3].

Отсутствие проспективных клинических исследований — одна из наиболее важных проблем для доказательной кардиологии и кардиохирургической практики, затрудняя выбор между повторной реваскуляризацией и альтернативными методами лечения больных. В последние годы появляется все больше данных о безопасности и эффективности других методов терапии рецидивирующей стенокардии, нежели процедуры по реваскуляризации.

Таблица 1

Критерии диагностики ХРС

- стенокардия, значимо ухудшающая качество жизни больного
- невозможность адекватной медикаментозной коррекции
- является следствием коронарного атеросклероза
- проявляется одновременно с ишемией миокарда
- нет возможности для проведения реваскуляризационных процедур

Существует большое количество подходов и методов лечения больных ХРС, не связанных с реваскуляризацией миокарда и различающихся по стоимости, безопасности, клинической эффективности, доказательной базе и др. Отсутствие согласованной стратегии лечения таких больных и, как следствие, значительные расхождения в практических подходах послужили основанием для создания в Великобритании в 1998г национальной рабочей группы по ХРС – UK National Chronic Refractory Angina Guideline Group. Если эффективность двух терапевтических режимов одинакова, то, как правило, рекомендуется применять менее дорогостоящий. Ниже приведен примерный алгоритм лечебно-диагностических действий, предполагающий постепенный переход от одного мероприятия к другому при неэффективности предыдущего.

- Консультация кардиолога и кардиохирурга, подтверждающая, что болевые приступы обусловлены ишемией миокарда, и проведение реваскуляризации невозможно или сопряжено с недопустимым риском.

Амбулаторное обследование больного включает:

- подробный сбор анамнеза, анализ предшествующей медикаментозной терапии, клиническое обследование;
- анализ других/сопутствующих некардиологических причин болевого приступа;
- оценка функциональных нарушений;
- выявление симптомов депрессии как одного из компонентов общего восприятия боли.

Лечение в амбулаторных условиях должно обязательно включать:

- обучение больного;
- стандартные методы коррекции факторов риска;
- обучение больного методам купирования боли;

Таблица 2

Классы лекарственных препаратов, используемых при ХРС

- β-адреноблокаторы (β-АБ)
- Антагонисты кальциевых каналов
- Нитраты
- Антитромбоцитарные средства (клопидогрел, периндоприл)
- Антикоагулянты
- Статины
- Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- Модуляторы метаболизма в миокарде (триметазидин МВ)

– создание индивидуальной программы реабилитации, обучение больного методам психологической релаксации и борьбы со стрессом, разработку индивидуальной программы физических тренировок.

- Оптимизация назначенной лекарственной терапии (таблица 2).

Пациент должен принимать максимальное количество лекарственных средств в максимально возможных дозировках. Учитывая, что высокие дозы большинства средств из этих классов плохо переносятся больными, необходимо всегда помнить о модуляторах метаболизма в миокарде, обладающих высокой эффективностью и имеющих благоприятный профиль переносимости и безопасности.

- Чрескожная электрическая стимуляция.
- Временная симпатэктомия, блокада звездчатого ганглия, паравертебральная блокада, эпидуральная анестезия на уровне верхних грудных сегментов.
- Электростимуляция спинного мозга. Этот метод широко используется при лечении больных этой категории в Великобритании и странах Европейского Союза [6].
- Наркотические анальгетики. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности эпидурального и последующего интратекального введения наркотических анальгетиков при ХРС.
- Деструктивная симпатэктомия.
- Внешняя, усиленная контрпульсация синхронизированная с электрокардиограммой. Этот вспомогательный метод лечения ХРС заключается в последовательном нагнетании воздуха в манжеты, наложенные на нижние конечности.
- Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация.

Теоретические предпосылки применения модуляторов метаболизма энергии в миокарде при ХРС и клинический опыт использования средств данного класса

В 1963г были впервые описаны метаболические циклы глюкозы и жирных кислот (ЖК) [7], и с этого времени были проведены экспериментальные и клинические исследования для разработки новых стратегий лечения сердечно-сосудистых заболеваний путем влияния на энергетический обмен в миокарде.

Хорошо известно, что один из изоэнзимов креатинкиназы (КК) локализован в митохондриях, а другой – в цитоплазме и частично связан с миофибриллами. Хотя в покое функция сердца не нарушена, положительная инотропная стимуляция значительно ухудшает эти процессы [8]. Система КК играет ключевую роль в переносе энергии из митохондрий в цитоплазму, локализуя участки потребления через сарколемму. Можно сделать следующий вывод: в здоровом сердце КК и вовлеченный субстрат (креатин и фосфокреатин) находятся в необходимом количестве. При ХРС активность КК и содержание субстрата

уменьшаются. При повышении нагрузки в покое, как это часто бывает, наступает дальнейшее ухудшение функции сердца, связанное с изменением внутриклеточного транспорта.

Вопрос о терапевтическом влиянии на ухудшение метаболизма энергии не может быть полностью объяснен улучшением потребления глюкозы и уменьшением окисления ЖК. Потребление глюкозы миокардом происходит двумя основными путями: транспортер глюкозы GLUT1 отвечает за непрерывный базальный транспорт, тогда как GLUT4 влияет на инсулин- и стресс-обусловленный транспорт. Делеция GLUT4 ведет не столько к гиперэкспрессии GLUT1, сколько к значимой гипертрофии сердца и необъяснимому увеличению креатинфосфата и общего креатина [9] со снижением ишемической толерантности и ожидаемой продолжительности жизни. Эти находки могут быть очень важными у больных сахарным диабетом (СД) и с гипертрофией миокарда с уменьшением экспрессии GLUT4 [10].

Специфическая для сердца делеция инсулиновых рецепторов связана со снижением окисления глюкозы и ЖК, а также с уменьшением размеров сердца и экспрессии фетальных форм контрактильных протеинов [11].

Изучены не только эффекторы индивидуальных ферментных систем, но и факторы транскрипции, и коактиваторы процессов, связанных с энергетическим обменом, например пероксисомный пролифератор-активированный рецептор α (PPAR α). Они индуцируют синтез транспортных протеинов и ферментов, включенных в цикл окисления ЖК. Делеция PPAR α ведет к уменьшению окисления ЖК и повышению потребления глюкозы; при этом сердце не реагирует на инотропные стимулы, и в дальнейшем развивается кардиомиопатия [12]. Это свидетельствует о том, что без окисления ЖК сердце не может эффективно поддерживать свою функцию.

Таким образом, взаимоотношения между различными звеньями метаболизма энергии являются еще более комплексными, чем предполагали. Вследствие этого созданы новые патофизиологические концепции, и открыты новые терапевтические возможности. Недавно стало известно, что высокая концентрация свободных ЖК (СЖК) индуцирует сбой в системе окислительного фосфорилирования и снижение образования аденозинтрифосфата (АТФ).

Возможность фармакологического ингибирования окисления ЖК — использование частичных ингибиторов такого окисления (pFOX), активно изучалась в экспериментальных и клинических работах. В настоящее время доступно только одно лекарственное средство из этой группы — триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция), ингибитор 3-кетоацил коэнзим А тиолазы (3-KAT) [13]. В исследовании TRIUMPH (Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina) при лечении триметазидином МВ мо-

дифицированного высвобождения (МВ) 846 пациентов со стенокардией напряжения (СН) продемонстрировано уменьшение тяжести ишемических эпизодов независимо от иных способов лечения. Триметазидин МВ достоверно сокращал среднее количество ангинозных приступов и уменьшал потребность в нитроглицерине [14]. В проекте TEMS (Trimetazidine European Multicenter Study) терапия триметазидином МВ не уступала β -АБ в отношении времени начала ишемии, времени до появления депрессии сегмента ST и общей длительности физической нагрузки (ФН) [15]. Очень важно отметить, что согласно результатам испытания TIGER (Trimetazidine In GERiatric patients with stable angina pectoris), триметазидин хорошо переносится всеми категориями больных ишемической болезнью сердца, включая пожилых [16].

Ранолазин — другой препарат метаболического действия, находящийся в разработке. В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) назначение ранолазина 168 пациентам со стабильной стенокардией приводило к достоверному увеличению времени ФН, времени начала ишемии и времени до появления депрессии сегмента ST. Эти благоприятные результаты были подтверждены на материале 823 пациентов в исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina). При этом показатель годичной выживаемости не изменялся [17]. Улучшение метаболизма миокарда на фоне приема ранолазина при кислородной недостаточности вследствие ингибирования окисления ЖК и повышения окисления глюкозы вполне достаточно для повышения ангинозного порога, но не для сохранения погибшей ткани.

Сердце — это не только высокоэффективный двойной насос, но и изощренная биохимическая лаборатория. Для целей гемодинамики в аэробных условиях разрушается и вновь синтезируется ~ 35 кг АТФ в сутки [18]. У здоровых взрослых субъектов β -окисление СЖК является основным источником энергии; повышение утилизации глюкозы наблюдается после потребления пищи. β -окисление СЖК требует в перерасчете на одну единицу ресинтеза АТФ на ~ 15% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [18]. Благотворное антиангинальное действие триметазидина МВ обусловлено именно повышением окисления глюкозы, что является более экономичным для сердечной мышцы.

Как минимум в двух недавно опубликованных работах показано, что снижение утилизации СЖК у человека может возникать спонтанно. При использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пожилых добровольцев (средний возраст 67 ± 5 лет) обнаружено достоверное снижение как окисления, так и утилизации СЖК в миокарде по сравнению с молодыми лицами (26 ± 5 лет) [19]. Применяя ту же технику (ПЭТ) было показано достоверное снижение утилизации СЖК (63% от контроля), также как и окисления

СЖК (45% от контроля). Утилизация глюкозы в миокарде у тех же пациентов в 2 раза превышала аналогичные показатели лиц контрольной группы [20]. Таким образом, как минимум при двух состояниях, происходит перераспределение метаболизма энергии в миокарде в сторону увеличения роли глюкозы. Это напоминает основные энергетические пути, определяемые у некоторых видов в перинатальном и раннем постнатальном состоянии [21]. Молекулярные аспекты данных изменений авторы этих работ не объясняют. При хронических заболеваниях сердца происходит возврат к фетальному метаболизму вследствие снижения регуляции активности «взрослых» генов и повышения активности фетальных генов [22]. Преимущество глюкозы как источника энергии в миокарде молодых лиц, возможно, возникает из-за задержки в развитии карнитин-пальмитоил коэнзим А трансферазы

[21]. Этот фермент находится с внешней стороны мембраны и отвечает за вход СЖК из цитозоля в митохондрию, тогда как 3-кетоацил коэнзим А тиолаза располагается с внутренней стороны мембраны митохондрий и расщепляет C_{α} - C_{β} связи активированных СЖК. Вне зависимости от механизма, в итоге снижается утилизация СЖК и увеличивается утилизация глюкозы, что повышает защиту миокарда. Этот факт позволяет лучше понять механизмы действия триметазидина у пациентов с ишемической кардиомиопатией и ХРС в частности [22].

Таким образом, максимально широкое применение модуляторов метаболизма в миокарде, в частности триметазидина МВ, способствует улучшению энергетического обеспечения кардиомиоцитов. Это значительно повышает болевой порог и способствует улучшению качества жизни у пациентов с ХРС.

Литература

1. Chester MR. Chronic refractory angina. Br J Cardiol 2000; 7: 108-11.
2. Лупанов В.П. Диагностика и лечение рефрактерной стенокардии. РМЖ 2004; 12: 104-7.
3. Mannheimer C, Camici P, Chester M, et al. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J 2002; 23: 355-70.
4. Whitlow P, Dimas A, Bashore T, et al. Relationship of extent of revascularization with angina at one year in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). JACC 1999; 34: 1750-9.
5. CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). Lancet 1995; 346: 1179-84.
6. Moore R, Groves D, Nolan J, et al. Altered short term heart rate variability with spinal cord stimulation in chronic refractory angina: evidence for the presence of procedure related cardiac sympathetic blockade. Heart 2004; 90: 211-2.
7. Randle P, Garland P, Hales C, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet 1963; 1: 785-9.
8. Crozatier B, Badoual T, Boehm E, et al. Role of creatine kinase in cardiac excitation-contraction coupling: studies in creatine kinase-deficient mice. FASEB J 2002; 16: 653-60.
9. Weiss RG, Chatham G, Georgakopoulos D, et al. An increase in the myocardial PCr/ATP ratio in GLUT4 null mice. FASEB J 2002; 16: 613-5.
10. Ingwall JS. Transgenesis and cardiac energetics: new insights into cardiac metabolism. J Mol Cell Cardiol 2004; 37: 613-23.
11. Belke DD, Betuing S, Tuttle G, et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. J Clin Invest 2002; 109: 629-39.
12. Watanabe K, Fujii H, Katakashi T, et al. Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor alpha associated with age-dependent cardiac toxicity. J Biol Chem 2000; 275: 2293-9.
13. Kantor P, Lucien A, Kozak P, et al. 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. Cir Res 2000; 86: 580-8.
14. Vladimir I. Influencing myocardial energy metabolism as a therapeutic principle. Clin Drug Invest 2004; 24: 731-8.
15. Detry J, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37: 279-88.
16. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the TIGER study. Int J Clin Pract 2003; 57: 867-70.
17. Chaitman B, Scettino S, Parker J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. JACC 2004; 43: 1375-82.
18. Opie LH. The Heart. 3rd Ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven 1998.
19. Kates A, Herrero P, Dence C, et al. Impact of aging on substrate metabolism by the human heart. JACC 2003; 41: 293-9.
20. Davila-Roman V, Vidala G, Herrero P, et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. JACC 2002; 40: 271-7.
21. Fisher DJ. Oxygenation and metabolism in the developing heart. Semin Perinatol 1984; 8: 217-25.
22. Razeghi P, Young M, Alcorn J, et al. Metabolic gene expression in fetal and failing human heart. Circulation 2001; 104: 2923-31.

Поступила 17/04-2007