

ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

УДК 616.12-009.72-085

O.K. Кашанская

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Реферат. В статье изложены современные подходы к лечению и профилактике стабильной стенокардии напряжения в соответствии с рекомендациями ведущих мировых обществ кардиологов, а также перспективы дополнительного использования новых препаратов с антиишемическим действием: триметазидина, ранолазина, никорандила, адвокарда.

Ключевые слова: медикаментозное лечение, стабильная стенокардия, антиангинальные препараты

Стабильная стенокардия напряжения является одной из наиболее распространенных форм ишемической болезни сердца (ИБС). По данным ВОЗ, ею страдает около 35 тыс. человек на 1 млн населения. Так, только в США из 13 млн больных ИБС около 9 имеют стенокардию [2, 15]. Подобная ситуация и в странах Западной и Восточной Европы [7, 10].

Основными целями лечения стенокардии являются облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания. В современных рекомендациях различных кардиологических обществ и ассоциаций первостепенными целями лечения больных со стабильной стенокардией называются также уменьшение вероятности внезапной смерти при сохранении хорошего самочувствия больного и функции сердца.

Стратегическими лечебными целями считаются: снижение риска преждевременной сердечной смерти; предупреждение дестабилизации заболевания; поддержание или восстановление уровня активности, функциональной способности и качества жизни больного; полное или почти полное устранение симптомов ишемии; минимизация расходов на лечение; снижение частоты госпитализаций и проведения повторных лабораторных и инструментальных методов исследования; устранение полипрагмазии.

По мнению экспертов ACCF/AHA [14], в современных условиях пациентам со стабильной стенокардией, как и другими формами ИБС, лечение должно проводиться согласно guideline-directed medical therapy (GDMT) (рекомендаций-указаний по врачебной терапии).

Рекомендации GDMT включают в себя указания по изменению образа жизни больного и приему лекарственных средств, которые улучшают прогноз его заболевания.

Так как многие модифицируемые факторы риска развития ИБС — курение, артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение — отмечаются у большинства больных стабильной стенокардией и связаны с высоким коронарным риском, то влияние на эти факторы

(их модификация) является первостепенной обязательной частью общей лечебной стратегии [8, 14].

1. Модификация факторов риска.
2. Прекращение курения.
3. Нормализация (максимальное снижение) массы тела.

3. Нормализация (если невозможно — снижение до оптимально переносимого) артериального давления (АД).

4. Устранение гиподинамии (ежедневные динамические нагрузки — аэробная гимнастика, ходьба, плавание, бег "трусцой", настольный теннис и т.д.). Следует помнить, что увеличивать физические нагрузки необходимо медленно, постепенно, под контролем самочувствия: до нагрузки, в момент, после её окончания и на следующий день самочувствие больного не должно ухудшаться.

5. Нормализация липидов крови:

А). Диетическая терапия должна включать уменьшение потребления насыщенных жиров (<7% от общей калорийности), трансжириных кислот (<1% от общей калорийности), обязательное добавление в рацион овощей и фруктов. Общепринятое считается т.н. "средиземноморская диета", включающая в себя овощи, фрукты, мясо рыбы и птицы.

Б). В дополнение к терапевтическим изменениям образа жизни и диеты следует использовать умеренные или высокие дозы статинов в отсутствие противопоказаний и документированных побочных эффектов.

У пациентов, которые не переносят статины, для снижения холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) можно использовать секвестранты желчных кислот, ниацин или их комбинацию.

Согласно последним рекомендациям по ведению пациентов с дислипидемией [11], разработанных экспертами Европейского общества кардиологов совместно с экспертами Европейского общества по атеросклерозу (ESC/EAS, 2011), коррекцию дислипидемии необходимо проводить, основываясь на показателях общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, определенных по шкале SCORE. При этом следует помнить, что снижение уровня ХС ЛПНП только на 1 ммоль/л приводит к снижению риска смертности, связанных с ССЗ, на 22%.

У пациентов из группы очень высокого риска, определенных по шкале SCORE, к которым, как правило, относятся больные, страдающие стенокардией, целью лечения дислипидемии является

уменьшение уровня ХС ЛПНП до < 1,8 ммоль/л или на $\geq 50\%$ по сравнению с исходными показателями.

У лиц из группы высокого риска, согласно шкале SCORE, приемлемым является уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, а для лиц из группы умеренного риска целевым уровнем ХС ЛПНП могут быть и более высокие показатели (< 3 ммоль/л).

Для предотвращения инфаркта миокарда и смерти больным стабильной стенокардией обязательно необходима [12]:

1. Антитромбоцитарная терапия:

А). Лечение ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 75–150 мг ежедневно должно быть неопределенным долгим (при отсутствии противопоказаний).

Б). Лечение клопидогрелем считается необходимым в тех случаях, когда АСК противопоказана.

В). Лечение АСК в дозах от 75 мг/сут и клопидогрелем 75 мг/сут. может быть полезным у некоторых пациентов со стабильной ИБС высокого сердечно-сосудистого риска.

2. Терапия бета-адреноблокаторами:

А). Эта терапия должна быть обязательно начата и продолжаться в течение 3-х лет у всех пациентов с нормальной функцией левого желудочка после инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома.

Б). Бета-адреноблокаторы (карведилол, метопролол, сукцинат или бисопролол) следует применять у всех больных ИБС со сниженной ($\leq 40\%$) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и до инфаркта миокарда (они снижают риск смерти и замедляют темп прогрессирования сердечной недостаточности).

В). Бета-адреноблокаторы могут также рассматриваться и как хроническая (постоянная) терапия для всех других пациентов с ИБС или другими сосудистыми заболеваниями [3,4].

При этом оптимальной дозой бета-адреноблокатора у больного стабильной стенокардией напряжения считается такая, на фоне приема которой частота его пульса находится в пределах 55–60 мин⁻¹.

3. Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина:

А). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) следует назначать всем больным со стабильной стенокардией, которые имеют артериальную гипертонию (АГ), сахарный диабет, ФВ ЛЖ 40% и меньше, хронические заболевания почек (естественно, если нет противопоказаний).

Б). Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) рекомендуются для пациентов со стабильной ИБС, которые также имеют АГ, сахарный диабет, систолическую дисфункцию ЛЖ или хроническое заболевание почек и показания для лечения ингибиторами АПФ (но их не переносят).

В). Лечение ингибитором АПФ показано у пациентов как со стабильной стенокардией, так и другими формами ИБС.

Г). У подобных пациентов, которые не переносят ингибиторы АПФ, также целесообразно использовать БРА.

4. Терапия антагонистами альдостерона. Небольшие дозы (25–50 мг/сут) антагонистов альдостерона (к примеру, инспры или верошпирона) могут быть рекомендованы больным стабильной стенокардией, перенесшим инфаркт миокарда, или имеющим низкую ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ. Длительность такой терапии определяется, как правило, индивидуально.

5. Вакцинация против гриппа. Ежегодная вакцинация против гриппа (в зимний период: январь–март) рекомендуется пациентам со стабильной стенокардией (особенно имеющим систолическую дисфункцию ЛЖ).

Медикаментозная терапия для облегчения симптомов стенокардии [12, 14].

1. Антиишемические препараты:

А). Сублингвальный прием нитроглицерина (или нитроглицерина в виде спрея) используют для немедленной ликвидации приступа стенокардии.

Б). Бета-адреноблокаторы следует назначать в качестве начальной терапии для профилактики и облегчения симптомов у всех пациентов со стабильной стенокардией (естественно, при отсутствии противопоказаний).

В). Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин) или длительно действующие нитраты используют для профилактики и облегчения ангинозных симптомов в тех случаях, когда ?-адреноблокаторы противопоказаны или оказывают побочное действие.

Г). Лечение длительно действующими блокаторами кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин) или длительно действующими нитратами в комбинации с бета-адреноблокаторами может быть назначено для облегчения симптомов стенокардии в тех случаях, когда начальная терапия бета-адреноблокаторами не оказывает должного эффекта.

Д). Ивабрадин — относительно новый класс антиангинальных средств, относящихся к ингибиторам активности клеток синусового узла. Он обладает выраженной селективной способностью блокировать If-ионные каналы мембран клеток-пейсмекеров синоатриального узла, что вызывает замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС) [19]. В настоящее время ивабрадин может применяться у больных стабильной стенокардией с синусовым ритмом как при непереносимости или противопоказаниях к применению бета-адреноблокаторов, так и совместно с ними, если бета-адреноблокаторы в данной степени не контролируют ритм сердца (ЧСС больше 70 мин⁻¹, а увеличение их дозы по каким-то причинам невозможно. При стабильной стенокардии ивабрадин в дозе 5–15 мг/сут замедляет ЧСС и уменьшает потребность миокарда в кислороде без отрицательного инотропного действия. Препарат хорошо переносится, и лишь у некоторых больных (около 1%) он вызывает преходящие нарушение световосприятия (светящиеся точки, различные фигуры, появляющиеся в темноте).

2. Другие препараты

В последние годы наряду с традиционными классами препаратов, такими как бета-адреноблокаторы, нитраты (и их производные), блокато-

ры кальциевых каналов, к лечению ИБС и стенокардии, в частности, добавлены другие препараты с различным механизмом действия. Одни из них, к примеру, триметазидин, хорошо известны в Украине. Другие (ранолазин, никорандил) применяются в основном за её пределами и нашим врачам практически незнакомы. Третий, к примеру адвокард, хотя и разработан в нашей стране, также мало знаком нашим кардиологам. Все эти препараты, тем не менее, могут быть полезным дополнением в лечении больных стенокардией.

А). Триметазидин. В основе антиишемического действия этого препарата лежит его способность при недостаточном поступлении кислорода повышать синтез аденоzinтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах за счет частичного переключения метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь — окисление глюкозы [5]. При сниженном коронарном резерве, который имеет место при ИБС, это уменьшает потребность кардиомиоцитов в кислороде, увеличивает их выживаемость, снижает риск развития дисфункции миокарда и появления жизнеопасных нарушений ритма сердца.

Анализ клинических исследований [9] показал, что у больных стенокардией по сравнению с плацебо триметазидин значительно сокращает частоту ангинозных приступов, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. Антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина, принимаемого в сочетании с бета-блокаторами, выше чем у пролонгированных нитратов и антагонистов кальция, причем выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности его приема.

Использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ, АКШ) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время их проведения. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоты госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни больных.

В сравнении с другими антиангинальными препаратами, триметазидин хорошо переносится, и его прием практически не сопровождается побочными эффектами. Он может быть использован как добавление к стандартной терапии стенокардии, или как замена ей, при ее плохой переносимости.

Несмотря на то, что препарат не применяется в США, он широко используется в Европе, Латинской Америке, Азии и странах СНГ [1, 12]. В настоящее время планируется несколько крупномасштабных многоцентровых исследований по оценке эффективности триметазидина при ряде форм ИБС.

Б). Ранолазин — ингибитор окисления жирных кислот с антиангинальными свойствами. Он предотвращает перегрузку кардиомиоцитов кальцием, что защищает их от повреждения при

ишемии. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокардиальной стенки, что улучшает перфузию миокарда без изменения сердечного ритма и АД. Антиишемическая эффективность ранолазина у больных ИБС была показана в ряде исследований. В частности, по сравнению с плацебо, ранолазин снижал частоту ангинозных приступов и увеличивал толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией [13].

При лечении стенокардии ранолазин может быть использован вместе с бета-адреноблокатором или вместо него (при неэффективности последнего или при противопоказаниях к его назначению).

Интересно, что у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом ранолазин также снижает уровень гликозилированного гемоглобина [16], но механизм и последствия этого эффекта пока неясны. Препарат обычно хорошо переносится, а побочные эффекты — запор, тошнота, головокружение и головная боль — отмечаются редко. Иногда при приеме ранолазина препарата удлиняется интервал QT.

В настоящее время ранолазин широко применяется в США и в большинстве стран Западной Европы.

В). Никорандил содержит нитратную группу и амид никотиновой кислоты, благодаря чему обладает свойствами органических нитратов и активаторов аденоzinтрифосфат-зависимых калиевых каналов. Существенно не влияя на ЧСС и АД, препарат снижает пред- и постнагрузку на миокард, воспроизводит в кардиомиоцитах эффект ишемического прекондиционирования, что способствует уменьшению энергопотребления сердечной мышцы и предотвращает повреждение кардиомиоцитов в условиях ишемии [16]. Доказано [17], что никорандил также уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует коронарную бляшку, нормализует функцию эндотелия и симпатическую нервную активность. При стенокардии напряжения никорандил может использоваться в качестве монотерапии при наличии непереносимости или противопоказаний к бета-адреноблокаторам или антагонистам кальция, либо как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности.

Основным побочным эффектом при приеме никорандила является головная боль (обычно в начале лечения). Её можно избежать путем постепенного увеличения дозы до оптимальной. Иногда бывают аллергические реакции (сыпь, кожный зуд), головокружение, недомогание и утомляемость, афтозный стоматит и, крайне редко, язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [8].

Г). Адвокард. В ближайшие годы одним из перспективных методов предупреждения и лечения ишемических кардиальных катастроф может стать эндогенная кардиопротекция и, в частности, ишемическое прекондиционирование — метаболическая адаптация миокарда к ишемии. Прекондиционирование развивается после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения коронарного кровотока и проявляется

повышением устойчивости мышцы сердца к последующей более длительной ишемии. Согласно данным литературы, ишемическое прекондиционирование позволяет предотвратить развитие инфаркта миокарда (ИМ), а при его возникновении обеспечивает меньшие размеры зоны некроза, уменьшает вероятность появления аритмий, в частности реперфузионных, уменьшает риск развития дисфункции ЛЖ.

Исследования последних лет показали, что существует ряд фармакологических препаратов, способных стимулировать и/или продлевать эффект ишемического прекондиционирования [6]. В первую очередь, он может быть достигнут с помощью аденоцина, являющегося одним из триггеров физиологического прекондиционирования, и агонистом его рецепторов. Применение этого препарата у больных ИБС со значительным атеросклеротическим поражением коронарных артерий ассоциировалось с увеличением фракции выброса ЛЖ и снижением количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Так, по результатам исследования AMISTAD-II, в котором приняли участие более 2 тыс. пациентов с острым ИМ, введение аденоцина в первые 15 мин от начала тромболитической терапии или непосредственно перед чрескожным коронарным вмешательством обеспечивало меньшие размеры зоны некроза, подтвержденные сцинтиграфией с технецием 99m.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствует отечественный препарат Адвокард®, содержащий аденоцин-5'-трифосфатоглюконато-магния (II) тринатриевую соль.

Результаты недавнего исследования, посвящённого изучению влияния Адвокарда® на тяжесть ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения, показали, что на фоне его приёма уже в течение первой недели стабилизации стенокардии количество ишемических эпизодов и их суммарная длительность существенно ($p<0,05$) снижались.

Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [6]. Так, использование Адвокарда® в комплексной терапии больных стенокардией 2-3 ФК в течение двух недель привело к достоверному уменьшению количества эпизодов безболевой ишемии миокарда, по данным суточного мониторирования ЭКГ. На фоне приёма Адвокарда® у больных стенокардией напряжения также отмечалось уменьшение частоты и тяжести ее приступов и суточной потребности в нитроглицерине. У таких больных Адвокард® положительно влияет и на вариабельность сердечного ритма, нормализуя симпато-вагальный баланс.

Интересно, что после окончания приема Адвокарда® антиишемический эффект сохраняется достаточно длительно, что, вероятно, связано с развитием под его воздействием фармакологического прекондиционирования.

Таким образом, новые фармакологические препараты — ивабрадин, никорандил, ранолазин и Адвокард® — могут быть эффективны у части больных стенокардией.

И, в заключение, следует назвать те препараты и средства, прием которых не приводит к облегчению течения стабильной ИБС и улучшению прогноза больных.

Препараты и средства, которые не рекомендуются, так как их положительный эффект не доказан [8]:

1. Терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов.

2. Прием витаминов С, Е и бета-каротина с той же целью.

3. Лечение повышенного уровня гомоцистеина фолиевой кислотой витаминами В6 и В12 с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов.

4. Терапия хелатами (внутривенное введение EDTA — ethylene diamine tetraacetic acid) с целью улучшения симптомов или снижения сердечно-сосудистого риска.

5. Лечение чесноком, коэнзимом Q10, селеном и хромом с целью снижения сердечно-сосудистого риска или улучшения клинических исходов.

6. Дипиридамол в качестве антиагрегантной терапии.

Таким образом, как показано в последних американских рекомендациях [14], стратегическая терапия с помощью статинов, АСК, прием бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II дает реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения ИБС. Несомненным эффектом этих лекарственных средств является предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни и прогноза. Для достижения этого результата необходимо длительно (по крайней мере, в течение 3-5 лет) применять указанные препараты. Современная медикаментозная терапия пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (к которому относятся больные со стенокардией) способна значительно продлевать их жизнь и делать её вполне качественной.

O.K. Kashanskaya

Medicamental Treatment of Patients with Stable Angina

The modern approaches to treatment and prevention of stable angina pectoris in accordance to the guidelines of international cardiovascular societies are presented in the article. Also the prospects for additional use of new drugs with anti-ischemic effect (trimetazidin, ranolazine, nicorandil, advocard) are given (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №2. — P.261-265).

Key words: medicamental treatment, stable angina pectoris, antianginal drugs

О.К. Кашанська

Медикаментозне лікування хворих на стабільну стенокардію напруги

У статті викладені сучасні підходи до лікування та профілактики стабільної стенокардії напруги відповідно до рекомендацій провідних світових товариств кардіологів, а також перспективи додаткового використання нових препаратів з антишемічною дією: триметазидину, ранолазину, нікоранділу, адвокарду (Арх. клін. експ. мед.— 2013.— Т.22, №2.— С.261-265).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аронов Д.М. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца / Д.М. Аронов, Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. [и др.] // Кардиосоматика. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 58-60.
2. Ватутин Н.Т. Стенокардия и инфаркт миокарда / Н.Т. Ватутин // Международный медицинский вестник. — 2011. — № 3-4. — С.101-108.
3. Ватутин Н.Т. Безболевая ишемия міокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг, Е.В. Склянная, О.К. Кашанская // Практична ангіология. — 2010. — № 1. — С.38-42.
4. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Кетинг Е.В., Склянная Е.В., Кашанская О.К. Основи кардіології. — Донецьк: "Каштан", 2010. — 464с.
5. Ватутин Н.Т. Роль триметазидина в профилактике ишемического и реперfusionного повреждения миокарда / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Ещенко, И.Н. Кравченко // Український кардіологіческий журнал. — 2012. — № 2. — С.88-93.
6. Гринь В.К. Феномен прекондиционирования / В.К. Гринь, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников, Н.Т. Ватутин // Український кардіологіческий журнал. — 2011. — № 6. — С.78-83.
7. Кардиология. Национальное руководство: краткое изложение / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 864 с.
8. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение стабильной ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // Российский мед. журн. — 2012, — № 4. — С. 4-10.
9. Ciapponi A. Trimetazidine for stable angina / A. Ciapponi, R. Pizarro, J. Harrison // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — CD003614.
10. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / European ESC Heart Journal. — 2011. — Vol. 32. — P. 2999-3054.
11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / European Heart Journal — 2011. — Vol. 32. — P. 1769-1818.
12. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris / European Heart Journal — 2006. — Vol. 27. — P. 1341-1381.
13. Di Monaco. The patient with chronic ischemic heart disease. Role of ranolazine in management of stable angina / Di Monaco., A. Sestito // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2012. — Vol. 16 (12). — P. 1611-1636.
14. Fihn S.D. 2012 ACCF/AHA/ACP/FCP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease / Fihn S.D., Cardin J.M., Abrams J. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 60. — № 24. — P. e44-e164.
15. Gayet J.L. Update on the medical treatment of stable angina / J.L. Gayet, F. Paganelli, A.F. Conen-Solal // Arch. Cardiovasc. Dis. — 2011. — Vol. 104. — P. 536-554.
16. Horinaka S. Use of Nicorandil in cardiovascular disease and its optimization / S. Horinaka // Drugs. — 2011. Vol. 71, №. 9. — P. 1105-1119.
17. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1269-1275.
18. Stone P.Y. The Anti-Ischemic Mechanism of Action of Ranolazine in Stable Ischemic Heart Disease / P.Y. Stone / JACC. — 2010. — Vol. 56 (12). — P. 934-942.
19. Tendera M. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris / M. Tendera, J.S. Borer, J.C. Tardif // Cardiol. — 2009. — Vol. 114 (2). — P. 116-125.

Надійшла до редакції: 14.05.13