

Медикаментозна антиангінальна терапія у світлі нових рекомендацій із хронічного коронарного синдрому

За матеріалами XIII щорічного засідання Українського товариства з атеросклерозу, 20 листопада 2019 року, м. Київ

Темою заходу стали новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу й ішемічної хвороби серця (ІХС), що можуть покращити підходи до ведення пацієнтів із зазначеними станами та популяційне здоров'я в цілому.



У рамках засідання з доповіддю «Нові можливості антиангінальної терапії» виступив завідувач відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Сіражеска»

НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Михайло Лярунович Лутай.

На початку виступу доповідач підкреслив несприятливе прогностичне значення болювого синдрому в пацієнтів із верифікованою ІХС. На підставі 2-річного спостереження за 8908 хворими встановлено, що більш виражені симптоми фізичного обмеження внаслідок стенокардії за шкалою SAQ (Seattle Angina Questionnaire) суттєво погіршують виживаність (Mozaffarian D. et al., 2003). У пацієнтів, які відчували ангінозний біль, особливо за умов супутньої депресії сегмента ST при виконанні дозованих фізичних навантажень, значно вищий ризик смерті, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту. На це вказують дані Міжнародного реєстру спостереження CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), яке включало понад 33 тис. амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС із 45 країн (Steg P. et al., 2014). Загалом 59% учасників реєстру перенесли ІМ, у 20% мала місце стенокардія, натомість серед українців 81% перенесли ІМ і у 86% ставалися ангінозні напади (в обох випадках $p < 0,0001$), з-поміж них у 36% діагностовано стенокардію III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (Лутай М.І. і соавт., 2013). Відтак, перебіг хвороби в наших пацієнтів значно тяжчий, оскільки їм рідше проводять реваскуляризацію.

Далі професор М.І. Лутай зупинився на сучасних принципах антиангінальної терапії (ААТ), запропонованих Європейським товариством кардіологів (ESC) у 2013 та 2019 роках, наголосивши на деяких нюансах і проблемних ситуаціях, які можуть виникати в практикуючих лікарів.

По-перше, нітрати короткої дії – це засіб невідкладної допомоги при нападі стенокардії. Для тривалої терапії застосовують лише нітрати тривалої дії (НТД), проте дуже мало досліджень доводять їхні переваги над іншими класами засобів ААТ чи здатність покращувати прогноз. Утім, 50-річна історія використання НТД вказує на їхню ефективність за умов стенокардії навантаження. У таких випадках прийом ізосорбиду динітрату перед навантаженням може зменшити чи усунути напад. Що стосується блокувальних кальцієвих каналів (ББК), які знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС), – верапамілу, дилтіазему, – то вони показані для лікування вазоспастичної стенокардії. При стабільній стенокардії в Україні вони застосовуються рідко, що пов'язано з високими дозами, необхідними для ефективної антиангінальної дії (240-320 мг). Лікування такими дозами часто супроводжується виникненням атріовентрикулярної блокади I ст., особливо в пацієнтів похилого віку, та закріпів, передусім у жінок.

По-друге, засоби ААТ поділено на препарати I-ї та 2-ї лінії. До останніх віднесено НТД, івабрадин, ранолазин і триметазидин. Рекомендації 2019 року передбачають 4 кроки. Постає питання, як їх реалізувати в реаліях амбулаторної практики, якщо досліджень, які б вивчали чи порівнювали ефективність призначення антиангінальних препаратів у різній послідовності, немає.

Нещодавно опубліковано коментарі до рекомендацій 2019 року. У них зазначено, що

β-блокатори (ББ) та/або ББК залишаються першим кроком (терапією I-ї лінії), який перевершує всі інші засоби (клас доказів I, рівень A), проте рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які б порівнювали їх з іншими препаратами, немає. Нові антиангінальні препарати (івабрадин, ранолазин і триметазидин) призначають тільки після застосування НТД, які не мають доказової бази (Gamici P., Crea F., 2019). Це означає, що разом із ББ можна призначити триметазидин, ранолазин чи івабрадин, якщо лікар вважає це доцільним.

Ще однією проблемною ситуацією є поєднання ІХС із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) або серцевою недостатністю. Тут ББ правильно зазначені як 1-й крок, за яким ідуть НТД або івабрадин, хоча доказів ефективності НТД немає, а переваги івабрадину на фоні терапії ББ підтверджено двома великими РКД (Gamici P., Crea F., 2019).

Нарешті, цілком неприйнятним є додавання івабрадину пацієнтам із тахікардією (ЧСС >80/хв) або гіпотензією (рівень артеріального тиску (АТ) не визначено) як 3-й крок до ББ і негідрипрідинових ББК, що є явним протипоказанням за результатами великого РКД SIGNIFY (The Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease) та відображено в інструкції для медичного застосування івабрадину (Gamici P., Crea F., 2019).

Чого ж можна досягнути під впливом ААТ? Встановлено, що стентування збільшує тривалість навантаження при виконанні тредміл-тесту на 96 с, тоді як призначення одного антиангінального засобу – на 55 с, а додавання другого препарату – ще на 15-30 с.

Продовжуючи тему ААТ, професор М.І. Лутай зупинився на антиангінальному засобі ранолазин, механізмом антиішемічної дії якого є блокада пізнього току Na^+ в клітину та, як наслідок, зменшення Na -залежного надходження Ca^{++} у кардіоміоцити (рис.). Перевантаження клітини Ca^{++} спостерігається при ІХС, цукровому діабеті та серцевій недостатності.

Отже, ранолазин зменшує електричну дисфункцію та діастолічне напруження, до певної міри посилює скоротливість міокарда та покращує його метаболізм. Антиангінальний ефект ранолазину доведено в дослідженні MARISA, в якому було показано збільшення на 29 с часу до появи нападу стенокардії для максимальних і мінімальних плазматичних концентрацій для дози 500 мг двічі на добу та на 50 с – для доз 1000 і 1500 мг двічі на добу (Chaitman B. et al., 2004). Як свідчать результати дослідження CARISA,

додавання ранолазину до ББ або ББК збільшує тривалість навантаження на максимальній і мінімальній ефективності дії на 25-32 та 22 с відповідно (Chaitman B. et al., 2004). Цікаво, що в учасників дослідження CARISA із супутнім діабетом додавання ранолазину впродовж 2 років забезпечило суттєве зниження рівня глікозильованого гемоглобіну, практично зрівняв з таким на тлі терапії дапагліфлозином у дозі 10 мг (Tommasi A., 2006).

Продемонстровано також позитивний вплив ранолазину на мікроциркуляторне русло шляхом оцінки перфузії міокарда методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії. У хворих на ІХС додавання до базисної ААТ препарату Ранекса® по 1000 мг двічі на добу впродовж 4 тиж підвищувало тривалість навантаження при виконанні тредміл-тесту з 393 ± 116 с до 425 ± 106 с; $p = 0,017$, зменшувало симптоми стенокардії в 75% пацієнтів і покращувало перфузію у 70% пацієнтів, зменшуючи розмір дефекту перфузії (Venkataraman R. et al., 2009).

Антиаритмічна дія ранолазину – здатність достовірно зменшувати відносний ризик виникнення надшлуночкових і шлуночкових аритмій – доведена в дослідженні MERLIN TIMI-36, учасниками якого були пацієнти з гострим коронарним синдромом (Scirica B.M. et al., 2007). Відтак, ранолазин фігурує в класифікації антиаритмічних засобів в американських рекомендаціях.

На завершення свого виступу доповідач зупинився на проблемі рефрактерної стенокардії (РС). За визначенням, це хронічний стан, спричинений клінічно підтвердженою рекурентною ішемією міокарда за наявності ураження коронарних судин, яка не може бути адекватно контрольована комбінацією медикаментозної ААТ, ангіопластики чи аортокоронарного шунтування (Стабільна ІХС. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016).

Встановлено, що вже через 1-12 міс після проведення стентування 14-20% пацієнтів мають стенокардію або депресію сегмента ST (Лутай М.І., 2012). Є також хворі, які відмовляються від повторних реваскуляризацій, тож формується чимала група пацієнтів із РС.

У канадських рекомендаціях щодо лікування РС ранолазин віднесено до препаратів із помірною ефективністю, який, проте, за цим показником перевершує триметазидин, нікорандил і менш поширені методи лікування, як ударно-хвильова терапія, криотерапія міокарда (McGillion M. et al., 2012).

За даними обсерваційного дослідження, проведеного у Великій Британії, додавання ранолазину пацієнтам із РС III-IV ФК покращувало

симптоми в 60% випадків. За відсутності покращення в половині випадків біль зумовлювали позасерцеві причини (Khan K., Jones M., 2011).

Нещодавно проведене дослідження встановило, що однорічна терапія ранолазиним у хворих на РС сприяла покращенню симптомів стенокардії на ≥ 2 ФК у 43% випадків. Відзначено добру переносимість препарату та позитивний вплив на такі віддалені клінічні результати, як смерть, ІМ, потреба в реваскуляризації чи госпіталізації (Bennett N. et al., 2014).

Основні положення доповіді професора М.І. Лутай проілюстрував випадком із власної клінічної практики.

Клінічний випадок

Чоловік, 68 років, з артеріальною гіпертензією 3 ступеня впродовж 20 років і цукровим діабетом 2 типу впродовж 30 років із 39-річного віку має стенокардію навантаження; двічі переніс ІМ (2010, 2014) по задній стінці ЛШ. Тричі проведено черезшкірну балонну коронарну ангіопластику (1999, 2002, 2010) і встановлено 7 покритих стентів у праву коронарну артерію (2002, 2004, 2007, 2014). Цікаво, що в лівій коронарній артерії був лише один стеноз з оклюзією 50%. Діагностовано також облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок із двобічною оклюзією стегново-підколінних сегментів.

Результати лабораторних тестів: дещо знижений гемоглобін, незначна гіперурикемія, дисліпідемія (підвищення рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності), глікемія в межах 7,2-9,6 ммоль/л за відсутності глюкозурії та протеїнурії.

ЕКГ у стані спокою: ритм синусовий, правильний, 87/хв, PQ=180 мс, QRS=100 мс, QT=340 мс. Ознаки гіпертрофії ЛШ із систолічним перевантаженням, рубцевий кардіосклероз задньої стінки ЛШ. Добовий моніторинг ЕКГ виявив синусовий ритм із середньою ЧСС 74/хв (60-140/хв), нечасту шлуночкову і надшлуночкову екстрасистолію, депресію сегмента ST у V_5 до 1 мм при ЧСС >85/хв; загальна тривалість ішемії – 13 хв.

Проба з навантаженням за модифікованим протоколом Вгусе: початкові ЧСС 71/хв, АТ 130/70 мм рт. ст. При навантаженні 2,3 MET (25 Вт) упродовж 138 с збільшення ЧСС до 110/хв (72%), АТ до 150/80 мм рт. ст., поява болю 2 бали в поєднанні з косонизхідною депресією ST в aVF , V_5 - V_6 до 1 мм та болю в гомілкових м'язах. Реституція на 5-й хвилині відпочинку.

Результати ЕхоКГ: аорта 3,2 см, кальциноз аортального клапана, помірна недостатність мітрального клапана. Розмір лівого передсердя 5,0 см. Кінцево-діастолічний розмір / об'єм ЛШ 7,0 см / 262 мл, кінцево-систолічний розмір / об'єм ЛШ 6,1 см / 155 мл, міжшлуночкова перегородка 1,2 см, стінка ЛШ 0,9 см, індекс маси міокарда ЛШ 158 г/м², фракція викиду ЛШ 41%, порушення сегментарної скоротливості (акінез задньої-нижньої та гіпокінез передньої стінки ЛШ). Рестриктивний тип діастолічної дисфункції ЛШ.

Пацієнту призначено препарат Ранекса® 500 мг двічі на добу. Через 7 днів тредміл-тест виявив підвищення часу навантаження на 56 с. Через 2 тиж покращилася діастолічна функція ЛШ – III тип перейшов у I тип.

Отже, ранолазин – це антиангінальний препарат з особливим механізмом дії та доведеними антиішемічним, антиаритмічним і метаболічним ефектами. У дозах 1000 або 2000 мг/добу лікарський засіб Ранекса® доцільно призначати як пацієнтам із хронічним коронарним синдромом, так і хворим на рефрактерну стенокардію, оскільки він значно зменшує клінічні симптоми, збільшує толерантність до навантажень, покращує перфузію і діастолічну функцію міокарда та позитивно впливає на прогноз.

Підготувала Ольга Королюк

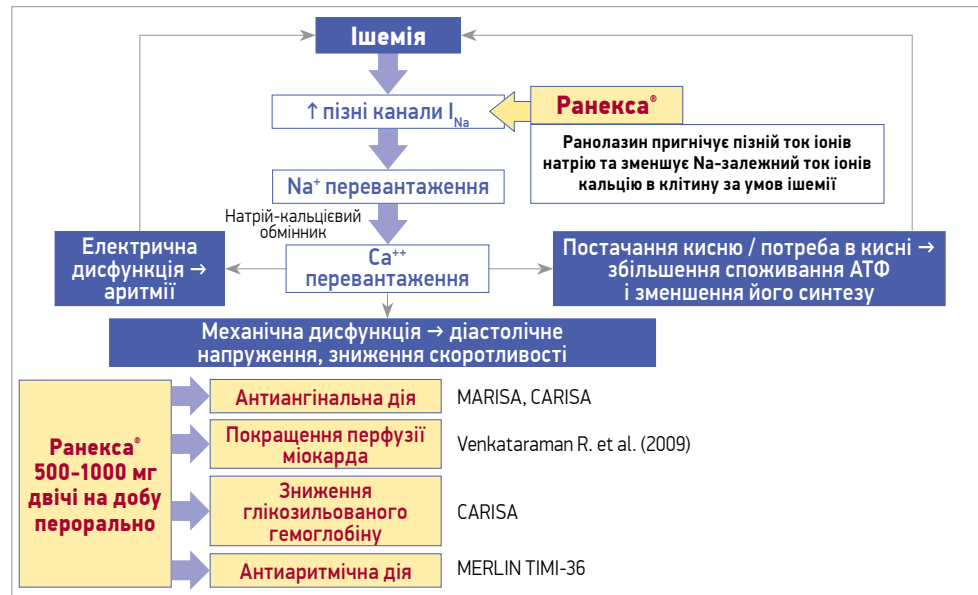


Рис. Механізми дії ранолазину

Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії^{1,2}
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами^{1,2}
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)^{1,2}



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ®

Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до одного з інших компонентів препарату або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
 - Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами ААПФ.
 - Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
 - Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Протипоказано призначати Берліприла одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Спосіб застосування та дози.

Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу®. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза препарату становить 5-10 мг.

Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.



**Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів
для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{3,*}**

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2283 від 14.11.2019; ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 10, Берліприл 20 Наказ №1186 від 28.05.2019;

³ WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>; * як монопрепарат

Виробник. Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®. Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01, № UA/7553/01/02. Наказ № 1186 від 28.05.2019; № UA/7553/01/03. Наказ № 2283 від 14.11.2019.

UA_Ber-01-2020_V1_press. Затверджено до друку 30.01.2020.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**