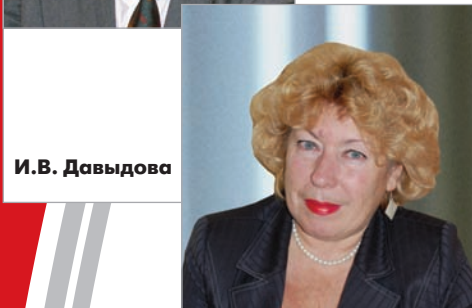


У сердца есть свой разум



В.А. Бобров



И.В. Давыдова

Основная цель лечения больных со стабильной стенокардией, согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества, — улучшение прогноза больного путем предупреждения развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти, а также уменьшение или устранение клинических проявлений заболевания [21]. Достижения этой цели можно добиться сочетанным применением мер немедикаментозного воздействия, направленных на коррекцию имеющихся факторов риска, и медикаментозного лечения. Альтернативой последнему в ряде случаев могут служить методы интервенционной кардиологии (баллонная ангиопластика, стентирование) и коронарной хирургии (шунтирование, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация). Поскольку доля эндоваскулярных и хирургических методов лечения в нашей стране очень незначительна, особое внимание уделяется совершенствованию консервативных методов лечения.

Для симптоматического лечения ИБС традиционно применяли антиангинальные средства, действие которых направлено либо на уменьшение работы сердца, либо на увеличение коронарного кровотока [5]. К ним относятся β-адреноблокаторы, антагонисты кальция и нитраты, которые уменьшают пред- и постнагрузку сердца, улучшают коронарный кровоток, снижают частоту сердечных сокращений. Но, к сожалению, традиционно применяющиеся средства антиангинального действия не всегда устраняют симптомы и не гарантируют эффективной профилактики коронарных событий.

В повседневной практике перед клиницистом нередко стоит дилемма: чтобы повысить эффективность антиангинальной терапии, нужно использовать комбинацию бета-блокатора и пролонгированного нитрата или антагониста кальция в разных вариантах? Однако эти антиангинальные средства, обладая различными механизмами действия, в конечном итоге влияют на одни и те же параметры гемодинамики. **Применение двух и даже трех препаратов гемодинамического действия не способно повысить эффективность терапии ни в два, ни в три раза.** Так, в ряде исследований (IMAGE, TIBET и др.) доказано отсутствие дополнительного эффекта от комбинирования β-адреноблокаторов с антагонистами кальция (АК) или с нитратами по сравнению с адекватно подобранной монотерапией β-адреноблокаторами или АК. Это приводит

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии, что обусловлено высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью преимущественно среди лиц трудоспособного возраста. Наиболее часто встречаются хронические формы ИБС, в частности стабильная стенокардия напряжения. По данным Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, 62% больных со стабильной стенокардией расценивают качество жизни как неудовлетворительное или плохое, из них только 17% не испытывают приступов стенокардии, у 50% больных наблюдаются два и более приступов в неделю. Низкое качество жизни в 2,5 раза повышает риск смерти и госпитализации по поводу ОКС, а выраженное ограничение физической активности по сравнению с минимальными изменениями повышает риск смерти более чем в 6 раз и почти в 3 раза — риск госпитализации [28].

к поиску иных подходов к медикаментозной терапии больных стенокардией или к необходимости проведения многим пациентам реваскуляризационных процедур из-за персистирующей стенокардии, несмотря на оптимальное лечение. Но даже после успешной реваскуляризации у некоторых пациентов сохраняются ишемия миокарда и обусловленные ею приступы стенокардии.

В реальной практике выполнение реваскуляризации миокарда автоматически не становится гарантией полного устранения стенокардии, а также не исключает возможности возобновления стенокардии. Основное преимущество чрескожных вмешательств на коронарных артериях — более эффективное уменьшение симптомов ишемии миокарда. Однако в течение 6 месяцев после реваскуляризации у 90% больных был хотя бы 1 приступ стенокардии в неделю, у 30% пациентов — несколько приступов стенокардии в неделю [47].

В крупном исследовании RITA-II у больных со стабильной ИБС сравнивались результаты медикаментозной и инвазивной стратегий: приблизительно у 40% больных после реваскуляризации сохранялись симптомы стенокардии в течение первых 4 лет после рандомизации и этот показатель составлял более 50% после пятого года наблюдения. Через 5 лет около 70% больных в этой группе получали не менее одного антиангинального препарата, а 31% — два и более антиангинальных препарата [39].

Полученные в недавнем исследовании COURAGE (2007) данные также подтверждают отсутствие существенных различий между оптимальной медикаментозной терапией и сочетанием инвазивных вмешательств с приемом только медикаментозной терапии. Существенным отличием COURAGE [16] от более ранних подобных исследований были проведение вторичной профилактики ИБС в соответствии с последними рекомендациями и тщательный контроль за приверженностью к лечению, включая немедикаментозное. В дополнительной части исследования COURAGE анализировалось влияние ишемии миокарда на прогноз больных со стабильным течением ИБС.

Было обнаружено, что в случае уменьшения ишемии у большинства больных (как получавших только оптимальную консервативную терапию (ОКТ), так и тех, у кого сочетались ОКТ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) через 6-18 месяцев наблюдения стенокардия отсутствовала. Независимо от типа вмешательства, выраженность остаточной ишемии была пропорциональна риску смерти или развития несмертельного ИМ. Комбинированный показатель общей смертности или частоты развития нефатального ИМ уменьшался вдвое при статистически значимом уменьшении ишемии. При оценке связи между остаточной ишемией миокарда и частотой неблагоприятных клинических исходов выявлено, что смертность варьировала от 0 — при отсутствии остаточной ишемии, до 39% — при сохранении ишемии. Однако, учитывая небольшое число включенных в эту часть исследования больных, результаты подобного анализа могут быть лишь основанием для выдвижения гипотез.

Результаты исследования COURAGE вместе с ранее полученными данными свидетельствуют о возможности существенного уменьшения ишемии миокарда за счет применения противоишемической терапии в сочетании с вмешательствами, направленными на оптимальное снижение выраженности факторов риска и изменение образа жизни.

Почему же возобновляются приступы стенокардии после ЧКВ? Причинами могут быть как структурные, так и функциональные изменения коронарных артерий. Структурные изменения включают: развитие рестеноза в стентированном участке артерии, прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий или неполную реваскуляризацию. Ранняя непроходимость шунта обычно бывает следствием осложнений, связанных с вмешательством, и отмечается примерно в 15% случаев. Поздняя несостоятельность шунтов обычно обусловлена дегенеративными изменениями в тканях шунтов. К функциональным причинам относят: дисфункцию микрососудистого коронарного русла, спазм эпикардиальных артерий и спазм коронарной артерии в участке, примыкающем к стенту. Но функциональные причины рецидива стенокардии после реваскуляризации установить значительно труднее.

К сожалению, как мы видим, возобновление стенокардии после первоначально успешной реваскуляризации миокарда отмечается не так редко и может увеличивать смертность и частоту развития осложнений у таких больных.

Почему сохраняется боль? Большая распространенность стенокардии после

восстановления кровообращения поддерживает гипотезу, согласно которой в патогенез ишемии вносят вклад другие механизмы, не связанные с обструкцией венечных артерий [29, 40]. По мнению Р.А. Poole-Wilson, ишемия — «...это результат нарушения энергообеспечения миокарда и нарушения равновесия между использованием АТФ и кровоснабжением, а не только дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой». Кроме того, была выдвинута гипотеза о влиянии ишемии миокарда на прогноз больных со стабильным течением ИБС [35].

Возникшая ишемия приводит к метаболическим нарушениям на уровне кардиомиоцита, таким как метаболический ацидоз, нарушению ионного гомеостаза (изменения внутриклеточного содержания ионов Na^+ , Ca^{2+} в кардиомиоците), образованию свободных радикалов. Активация внутриклеточных липаз, разрушающих мембрану, ведет к гибели кардиомиоцитов и возникновению воспалительной реакции. При этом образуются три группы веществ, определяющих возникновение боли (кинины, простагландины, гистамин). Таким образом, становится очевидной необходимость защиты миокарда от ишемии на уровне кардиомиоцита. Важная роль в персистировании боли принадлежит также центральной сенситизации —



Первый и единственный анти-ангинальный препарат для защиты сердца от ишемии на уровне кардиомиоцита



- ✓ Эффективно защищает от приступов стенокардии¹
- ✓ Сохраняет жизнь пациентов со стабильной стенокардией²



Рекомендован Европейским обществом кардиологов³ и Ассоциацией кардиологов Украины⁴



www.servier.ua

Официальный партнер Ассоциации кардиологов Украины. Мировой лидер исследовательских и образовательных программ в кардиологии

Сервье-Украина: г. Киев, ул. Воровского, 24. Тел.: (044)490-34-41. NCUA/3704/02/01 За полную информацию обратиться до инструкции для медицинского персонала.

1. Glazer M.G., Drev A.D. Eur Heart J. 2007; 28 (Abstr Suppl): 770. 2. Jyengar S., Rosano G. Am J Cardiovasc Drugs. 2009; 9 (5): 293-297. 3. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2006; 27: 1341-1381. 4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. — Київ, 2008.

увеличению возбудимости нейронов спинного мозга. Изменение порога болевой чувствительности не позволяет пациенту вовремя уменьшить физическую активность, что ведет к усугублению ишемии и возникновению аритмий [36], а также к отсроченному обращению за медицинской помощью.

К настоящему времени накоплено достаточно данных, которые позволяют предположить, что не только воздействие на состояние атеросклеротической бляшки с помощью антиагрегантов, статинов и ингибиторов АПФ приводит к улучшению прогноза, но и влияние на ишемию миокарда также может стать эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов у таких больных [1].

Так, при лечении больного с ИБС одним из важных факторов улучшения прогноза следует считать не столько выбор определенного метода лечения, сколько максимальное снижение распространенности и выраженности ишемии или полное ее устранение [2, 32].

Это положение подтверждается результатами исследования TIBBS, в котором было показано, что у больных ИБС со 100% ликвидацией ишемических эпизодов такие осложнения, как инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть наблюдались в 17,5%, тогда как при неполной ликвидации эпизодов ишемии указанные осложнения встречались в 32,3% ($p=0,008$).

Рассмотрим влияние на ишемию миокарда лекарственных средств, которые применяются для лечения ИБС.

Статины

Гиперхолестеринемия сопровождается уменьшением эндотелийзависимой вазодилатации, что может способствовать развитию ишемии миокарда. Учитывая то, что применение статинов приводит к улучшению функции эндотелия, была выдвинута гипотеза о возможном антиишемическом эффекте и улучшении переносимости физических нагрузок, связанных с интенсивным режимом приема статинов. Однако в ходе исследования SAGE не было получено статистически значимого уменьшения ишемии при интенсивной гиполипидемической терапии. Прием статина в дополнение к стандартной противоишемической терапии не влияет на переносимость физических нагрузок, то есть не оказывает непосредственного противоишемического действия [15].

Ацетилсалициловая кислота

Известно, что прием антиагрегантов приводит к статистически значимому снижению риска осложнений сосудистых заболеваний на 30%. Однако проведенные исследования не выявили положительного влияния антиагрегантов на ишемию: сочетанная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом не приводит к уменьшению степени снижения сегмента ST по данным нагрузочной пробы и 48-часового мониторинга ЭКГ [33].

Выполнение физических упражнений может изменять эффективность применения антиагрегантов. Однако даже интенсивный режим приема антиагрегантов по сравнению с изолированным приемом АСК не приводит к улучшению переносимости физических нагрузок у больных со стабильным течением ИБС. Более того, по данным O. Gulmez и соавт. (2007), у 20% пациентов с ИБС и лиц с несколькими факторами риска развития ИБС прием АСК 100 и 300 мг/сут в течение не менее 7 дней не предотвращает активацию тромбоцитов, вызванную физической нагрузкой, несмотря на отсутствие устойчивости к действию АСК в состоянии покоя.

β-Блокаторы

Начинать антиангинальную терапию следует с назначения бета-блокаторов. Дальнейшее ее проведение и контроль необходимо осуществлять с учетом индивидуальных потребностей и особенностей пациента. Однако положительное влияние приема бета-блокаторов на прогноз больных со стабильной стенокардией в отсутствие перенесенного ИМ не было доказано в ходе специально спланированных плацебо-контролируемых исследований. Можем ли мы экстраполировать данные об улучшении прогноза больных, перенесших ИМ, на пациентов со стабильным течением ИБС?

Антагонисты кальция

Оценка влияния антагонистов кальция на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией (исследование ACTION [9]) не показала их отличия от плацебо по влиянию на первичную конечную точку, включавшую общую смертность, ИМ, рефрактерную стенокардию, развитие новых случаев СН, инсульта и реваскуляризации. Результаты мета-анализа P. Heidenreich et al. [25] свидетельствуют о том, что прием β-блокаторов более эффективен для уменьшения числа приступов стенокардии, чем прием антагонистов кальция (АК), однако препараты этих двух классов не различаются по влиянию на выраженность ишемии и степень улучшения переносимости физических нагрузок.

Практикующим врачам хорошо известно, с какими трудностями приходится сталкиваться при назначении бета-блокаторов и АК ряду пациентов. Нежелательное действие на функцию легких, периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектры крови, тахикардия, отеки голеней, чувство жара — все это снижает приверженность больных к проводимой терапии.

Органические нитраты

Органические нитраты относятся к препаратам, которые имеют самую длительную историю применения в кардиологии. Терапевтическая эффективность нитратов определяется в основном их влиянием на гемодинамику — расширение и увеличение емкости вен и крупных артерий, причем вазодилатация имеет дозозависимый характер. Наличие клинического синдрома стенокардии является основным показанием к применению препаратов. Отсутствие доказательств относительно положительного влияния на прогноз ИБС и течение заболевания делает нецелесообразным применение нитратов у больных без стенокардии, а также пациентов с факторами риска развития ИБС [22].

В реальной практике гемодинамически активные препараты зачастую назначаются в различных комбинациях, что может быть сопряжено с возникновением побочных эффектов. Считается, что развитие даже относительно слабо выраженных и неопасных побочных эффектов (например, головной боли или отеков голеней и стоп) часто становится причиной прекращения приема стандартных противоишемических препаратов. В случаях приема комбинированной терапии частота развития таких побочных эффектов, как артериальная гипотония или отеки ног, становится еще выше. Следует помнить о зависимости между уровнем АД и риском развития инфаркта миокарда у больных со стенозирующим поражением коронарных артерий, поскольку выраженное снижение АД у больных ИБС может приводить к ухудшению коронарного кровообращения.

Предуктал® MR

Достаточно длительное время антиишемическая эффективность метаболической терапии отрицалась, и лечение ИБС рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики. Однако препараты, влияющие на гемодинамические параметры, преимущественно эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса [7, 8].

Ишемия миокарда представляет собой метаболическое повреждение, характеризующееся нарушением ионного гомеостаза, прогрессирующим снижением содержания высокоэнергетических фосфатов, накоплением потенциально токсических продуктов метаболизма, таких как лактат, ионы H^+ , свободные кислородные радикалы, а также ионов натрия и кальция, что приводит к морфологическому повреждению и в конечном итоге к гибели клеток.

Предуктал® MR является первым антиангинальным препаратом, который защищает миокард от ишемии на уровне кардиомиоцита. Подавляя активность 3-кетотиацил-КоА-тиолазы (3-KAT), он блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК) и переключает энергетический метаболизм миокарда на более «рентабельный» путь получения энергии — утилизацию глюкозы [28]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на

синтез фосфолипидов, что обуславливает его мембранопротективные свойства.

Клиническим эквивалентом антиишемического действия Предуктала MR на уровне клетки является его способность достоверно повышать порог ангинозной боли, порог возникновения ЭКГ-признаков ишемии миокарда.

Эффективность Предуктала MR была доказана как при использовании в монотерапии, причем была сопоставима с эффективностью бета-блокатора, так и при назначении вместе со стандартной терапией β-блокаторами [44, 50] (рис. 1).

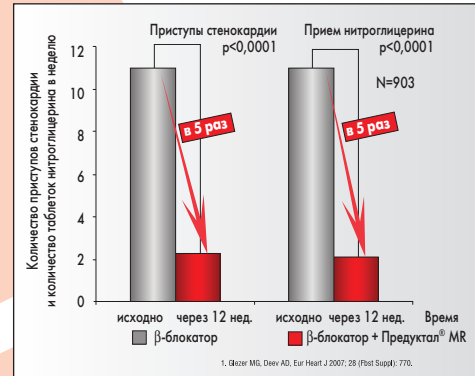


Рис. 1. Исследование Параллель: Предуктал® MR надежно защищает от приступов стенокардии

Данные об эффективности триметазидина (Предуктала MR) были оценены в ходе мета-анализа 23 рандомизированных клинических исследований, статистическая мощность которого существенно выше, чем отдельных небольших исследований [17]. Полученные данные позволили подтвердить вывод об эффективности применения Предуктала MR как изолированно, так и при сочетанном использовании со стандартными противоишемическими средствами, а также о том, что применение Предуктала MR по сравнению с другими противоишемическими средствами снижает риск прекращения приема лечения из-за побочных эффектов [14].

Поскольку Предуктал® MR влияет непосредственно на метаболизм миокарда, обеспечивая оптимальный синтез энергии в условиях ишемии, его использование является патогенетическим лечением ИБС.

Важные для клиницистов факты к размышлению были получены в рандомизированном (группы были сопоставимы по 18 клинико-демографическим и гемодинамическим параметрам) исследовании E. Kady и соавт. (2005). Цель данного исследования — оценить долгосрочные эффекты применения оптимальной медикаментозной терапии, усиленной противоишемическим агентом (Предуктал® MR), по сравнению с применением только стандартной терапии [18]. Распространенность и выраженность ишемии миокарда проводили с помощью ОФЭТ.

Была обнаружена статистически высокодостоверная разница между числом выживших за 2-летний период наблюдения пациентов в группе, получавшей дополнительно противоишемический агент (Предуктал® MR), по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию. Так, в группе, принимавшей Предуктал® MR, выжили 92% больных, в то время как в группе, принимавшей плацебо, выжили только 62% больных.

Приведенные результаты можно расценивать как еще одно подтверждение гипотезы о том, что уменьшение ишемии миокарда на уровне кардиомиоцита может стать эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов у больных со стабильным течением ИБС.

Практический интерес вызывает анализ, проведенный исследователями METRO study (S. Iyengar, G. Rosano, 2009). Впервые была оценена возможность положительного влияния приема антиангинальных препаратов на прогноз пациентов со стабильной стенокардией. Уникальность данного анализа заключается в том, что, несмотря на большое число исследований по эффективности антиангинальной терапии, на сегодняшний день влияние именно антиангинальных препаратов на прогноз является недостаточно изученным.

Целью исследования METRO (Management of angina: a retrospective cohort) было изучение независимых эффектов разных антиангинальных препаратов на риск смерти

пациентов со стабильной стенокардией в случае, если пациент перенес ИМ.

В это исследование были включены 353 пациента со стабильной стенокардией относительно молодого возраста (средний возраст — 55 лет) и преимущественно без ИМ в анамнезе (перенесли ИМ 8,5%). Все пациенты принимали как минимум один из антиангинальных препаратов — Предуктал® MR, бета-блокатор, нитрат, антагонист кальция в среднем на протяжении 2 лет.

С помощью специальной шкалы GRACE исследователи оценили влияние каждого антиангинального препарата отдельно на 6-месячный риск смерти от всех причин после перенесенного инфаркта миокарда.

В результате исследование METRO показало, что «назначение Предуктала MR пациентам со стабильной стенокардией в составе антиангинальной терапии независимым образом ассоциируется со значительным уменьшением смертности в случае, если пациент переносит ИМ. Поэтому назначение Предуктала MR как можно раньше вместе с препаратами, которые влияют на соотношение доставки/потребность в кислороде, дает жизнесохраняющие преимущества» [51] (рис. 2).

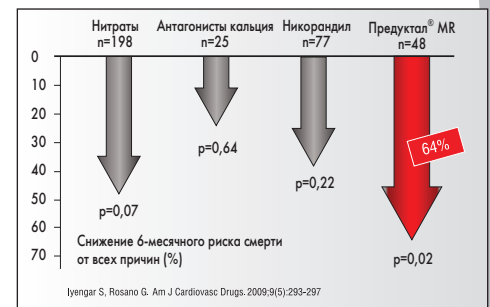


Рис. 2. Исследование METRO: Предуктал® MR уменьшает риск смерти у пациентов со стабильной стенокардией в случае ИМ

Предуктал® MR — первый и единственный препарат, действующий на уровне кардиомиоцита, который включен в национальные, европейские и американские рекомендации по диагностике и лечению ИБС в качестве антиангинального средства, устраняющего приступы стенокардии и улучшающего качество жизни этих больных. В Украинских рекомендациях по диагностике и лечению стенокардии (2007) Предуктал® MR рекомендован пациентам со стабильной стенокардией I-IV функционального класса.

В заключение хотелось бы процитировать известного итальянского ученого, президента Европейского общества кардиологов, профессора Роберто Феррари: «...в отличие от другой терапии по защите миокарда, метаболическая (или кардиоцитопротективная) терапия — это то лечение, которое путем прямого влияния на кардиомиоцит способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии)» [6]. Это определение полностью подтверждается накопленными сегодня теоретическими знаниями о Предуктале MR, а также громадным клиническим опытом. Таким образом, очевидны как целесообразность подхода, направленного на защиту кардиомиоцита от ишемии, так и необходимость как можно более раннего назначения Предуктала MR пациентам со стабильной стенокардией.

Список литературы находится в редакции.

