

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, А.Ф. Лысенко, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Как улучшить прогноз больного со стенокардией: изменение образа жизни и фармакотерапия

Продолжение. Начало в № 3/2012.

### Фармакотерапия стабильной стенокардии

Основные принципы фармакотерапии в случае стабильной стенокардии в течение длительного времени не подвергались существенным изменениям. Всем пациентам с установленным диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний рекомендованы четыре группы лекарственных средств с доказанным благоприятным влиянием на прогноз заболевания: статины, антиагрегганты (аспирин, клопидогрель, тикагрелор), антитромботические препараты (аспирин, клопидогрель, тикагрелор), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Есть доказательства положительного влияния на прогноз больных стенокардией блокатора *I<sub>f</sub>*-каналов ивабрадина. Поскольку главной причиной осложнений и смерти при ИБС является атеротромбоз, то основные терапевтические воздействия должны быть направлены на предупреждение дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. Первая задача в настоящее время решается назначением статинов, вторая – антиагреггантов.

### Гиполипидемическая терапия

В соответствии с современными представлениями, наличие у больного подтвержденной ИБС (т.е. гемодинамически значимого (>50-75%) атеросклеротического поражения коронарных артерий) переводит его в категорию очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и требует назначения гиполипидемической терапии. Препаратами выбора для больных ИБС остаются статины. Результаты многочисленных исследований и длительный опыт клинического использования указанных препаратов сыграли важную роль в формировании современных принципов проведения гиполипидемической терапии.

Основным контролируемым показателем липидного обмена является уровень ХС ЛПНП, соответственно, главной задачей гиполипидемической терапии – снижение последнего. Это связано с тем, что уровень ХС ЛПНП тесно коррелирует со степенью кардиоваскулярного риска, а его снижение в процессе лечения сопровождается достоверным улучшением прогноза. Целевым для ХС ЛПНП в настоящее время принято считать значение <1,8 ммоль/л (европейские и отечественные рекомендации по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий, 2011) [7]. Выбор именно такого целевого показателя обусловлен результатами клинических исследований, в которых его достижение ассоциировалось с максимальным снижением риска кардиоваскулярных осложнений. Агрессивная гиполипидемическая терапия с использованием высоких доз статинов (аторвастатин, розувастатин), имевшая результатом значительное снижение ХС ЛПНП, сопровождалась частичным регрессом атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006; SATURN, 2011).

Из новых лекарственных средств – ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – представляет интерес питавастатин (терапевтические дозы – 1, 2, 4 мг). Важной характеристикой нового статина является

максимальное среди препаратов этого фармакологического класса влияние на показатель ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Низкий показатель ХС ЛПВП – значимый независимый предиктор риска ИБС и ее осложнений, а его повышение на каждый 1 мг/дл (0,03 ммоль/л) снижает этот риск на 2-3% [18]. Целевые значения для ХС ЛПВП на сегодняшний день не определены. Рекомендованные показатели составляют >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин.

Повышение уровня ХС ЛПВП остается сложной задачей. Физическая активность, потребление алкоголя в низких дозах, соблюдение диетического режима, нормализация массы тела оказывают благоприятное, хотя и не очень выраженное воздействие на показатель ХС ЛПВП. Из существующих гиполипидемических средств наибольший эффект в отношении ХС ЛПВП отмечен для препаратов никотиновой кислоты (ниацина). Статины и фибраты примерно сопоставимы по эффективности и повышают этот показатель на величину от 6% (аторвастатин) до 14% (розувастатин).

Механизм действия статинов [19] связан с обратимой блокадой фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который обеспечивает внутриклеточный синтез ХС. Статины оказывают положительное влияние на печень. Замедление синтеза и, соответственно, снижение внутриклеточных запасов ХС стимулирует функцию клеточных рецепторов и увеличивает захват ХС ЛПНП, тем самым снижая концентрацию последнего в плазме крови.

В то же время концентрация ХС ЛПНП в плазме крови имеет значение для нормального метаболизма и взаимодействия с клеточным рецепторным аппаратом, что было показано в классических работах M.S. Brown и J.L. Goldstein. Рекомендованный уровень ХС ЛПНП – <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) – приближается к значениям, оптимальным для функционирования соответствующих рецепторов.

В новых европейских рекомендациях предусмотрена возможность использования уровня общего ХС как целевого показателя для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательств ПА), однако его информативность меньше, чем таковая ХС ЛПНП (уровень доказательств IA).

В Украине целевыми уровнями названных показателей рекомендовано считать:

- ХС ЛПНП – <1,8 ммоль/л;
- общий ХС – <4,0 ммоль/л.

Если достижение целевых показателей по объективным причинам невозможно,

рекомендовано снижение ХС ЛПНП и общего ХС не менее чем на 50% от исходных уровней. Такие ситуации возникают при выраженной гиперхолестеринемии, когда уровень общего ХС превышает 8-10 ммоль/л.

У большинства пациентов с ИБС монотерапия позволяет достичь снижения целевых показателей ХС. При этом необходимо помнить, что назначение стартовой дозы любого статина снижает уровень ХС ЛПНП примерно на 30-35% [7]. Последующее увеличение дозы препарата в 2 раза приводит к дополнительному снижению контролируемых показателей всего лишь на 6% («правило шестерки»). Поэтому, зная исходные уровни общего ХС и ХС ЛПНП, можно прогнозировать вероятность достижения целевых уровней ХС у конкретного больного. В случаях, когда монотерапия не обеспечивает достижение целевых уровней ХС, целесообразно сочетание использования гиполипидемических средств. Эффективной и безопасной считается комбинация статина с эзетимибом – препаратом, который селективно блокирует всасывание ХС в тонком кишечнике. В результате абсорбция ХС уменьшается более чем на 50%, при этом его печеночный синтез и метаболизм не изменяются. Монотерапия эзетимибом (стандартная доза – 10 мг/сут) приводит к незначительному снижению общего ХС и ХС ЛПНП – на 12 и 18% соответственно [18]. Комбинация статинов и эзетимиба в клинических исследованиях не имела достоверных преимуществ перед статинами в отношении влияния на частоту основных сердечно-сосудистых осложнений, однако сочетанный прием указанных препаратов характеризуется хорошей переносимостью и позволяет дополнительно снизить уровень ХС на 10-20%. В случаях непереносимости статинов рекомендовано назначение других гиполипидемических средств.

### Антиагрегганты

Назначение антиагреггантов предупреждает развитие тромботических осложнений. Для лечения стабильной стенокардии в настоящее время используют два препарата, основным из них остается АСК в дозе 75-150 мг/сут. Регулярный прием АСК позволяет примерно на треть уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у пациентов, перенесших ИМ.

При невозможности назначения АСК по каким-либо причинам в качестве альтернативы возможно использование клопидогреля как средства с доказанными эффективностью и безопасностью. По данным исследования CAPRIE (единственного исследования клопидогреля у больных



М.И. Лутай, д.м.н., профессор, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

стабильной ИБС), препарат в дозе 75 мг/сут был несколько эффективнее АСК в дозе 325 мг/сут ( $p=0,043$ ) [20]. Следует отметить, что участниками CAPRIE были пациенты ( $n=19\ 185$ ) очень высокого риска, после перенесенного ИМ, инсульта или с сопутствующим атеросклерозом периферических артерий. Однако при сравнении результатов лечения в 3 названных подгруппах преимущества клопидогреля были выявлены только у пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий [21]. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне приема клопидогреля также возникали несколько реже (1,99 против 2,66%), хотя следует учитывать, что используемая в исследовании доза АСК была существенно выше рекомендуемой [21].

Комбинированная антиагреггантная терапия при стабильной стенокардии не показана. Исключение составляют больные после коронарного стентирования, которым клопидогрель назначается совместно с АСК в течение определенного срока (в соответствии с последними европейскими рекомендациями, 2011) – до 12 мес после установки стента, содержащего лекарственный препарат).

### Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов

Назначение ББ больным, перенесшим ИМ, снижает риск кардиальной смерти и повторного инфаркта на 30%, причем для показателя смертности имеет значение длительность терапии. ББ значительно улучшают прогноз больных в том случае, если ИБС сопутствует хроническая сердечная недостаточность (ХСН). ББ являются единственной группой лекарственных средств для медикаментозной профилактики внезапной смерти у пациентов, перенесших острый ИМ [22, 23]. Метаанализ данных плацебо контролируемых клинических исследований (S. Yusuf et al., 1988) продемонстрировал достоверное снижение смертности в среднем на 22% при длительном применении ББ у пациентов, ранее перенесших острый ИМ; частоты повторного ИМ – на 27%; частоты внезапной смерти, особенно в ранние утренние часы, – в среднем на 30%. У пациентов с ХСН и дисфункцией левого желудочка ББ снижали риск внезапной смерти в среднем более чем на 40%.

<p><b>АСК</b></p> <p>↓ СС-риска на 30-34% 75-150 мг</p>	<p><b>Статины</b></p> <p>↓ СС-риска на 30% титрование доз до целевого уровня ХС ЛПНП &lt;1,8 ммоль/л</p>
<p><b>ИАПФ</b></p> <p>↓ СС-риска на 20-26% Рамиприл 10 мг, периндоприл 10 мг</p> <p>Все ИАПФ при сопутствующих АГ, СД, СН</p>	<p><b>ББ</b></p> <p>↓ СС-риска на 24-30% титрование доз до целевого уровня ЧСС 55-60 уд/мин в покое При СН титрование с минимальных доз и ивабрадин при наличии дисфункции ЛЖ</p>

Рис. Препараты, улучшающие прогноз у больных Атеросклерозом и Ишемической Болезнью Сердца. Мнемоническая схема (А и ИБС):

\*А – аспирин, С – статины, И – ИАПФ, Б –  $\beta$ -блокатор, и – ивабрадин

Преимущества имеют селективные ББ (метопролол, бисопролол, бетаксол), доказавшие свою эффективность и безопасность. При наличии ХСН у лиц с хроническими формами ИБС препаратом выбора является карведилол – неселективный ББ с вазодилатирующими и антиоксидантными свойствами.

ББ значительно улучшают качество жизни больных ИБС, сокращая количество и интенсивность приступов стенокардии, повышая толерантность к физической нагрузке. Антиангинальный эффект ББ связан с уменьшением потребности миокарда в кислороде. Препараты воздействуют как минимум на три основные детерминанты, определяющие эту потребность, снижая сократимость миокарда, системное АД и ЧСС (последняя считается одной из важнейших). Замедление ЧСС обуславливает удлинение диастолы, а вместе с ней и периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Считается, что ЧСС оказывает влияние на развитие атеросклероза. Ускорение ЧСС, вероятно, повышает скорость прогрессирования атеросклеротического процесса и риск острых коронарных событий в связи с механическим повреждением атеросклеротической бляшки. Контроль ЧСС является одним из важнейших условий успешной антиангинальной терапии и напрямую связан с долгосрочным прогнозом пациентов с ИБС. Изменение ЧСС определяет выбор эффективной дозы ББ для больного стенокардией. Доза считается оптимальной при замедлении пульса в состоянии покоя до 55-60 в минуту. Следует отметить, что такие параметры ЧСС применимы для больных ИБС без дисфункции левого желудочка.

#### Ингибитор I<sub>f</sub>-каналов синусового узла ивабрадин

В реальной клинической практике контроль ЧСС на уровне рекомендованных показателей остается недостаточным. Например, по данным украинских исследований REALITY (2006) и PULSAR (2009), в амбулаторной практике ББ назначались большинству пациентов со стабильной стенокардией (84 и 70% соответственно), но только у 5-6,5% участников достигались целевые значения ЧСС (≤60 уд/мин). Основные причины таких результатов – побочные эффекты ББ или назначение препаратов в недостаточных дозах, обусловленное опасением их спровоцировать. В масштабном международном исследовании BEAUTIFUL [24] ББ получали примерно 90% участников, целевые значения ЧСС не были достигнуты почти у каждого второго пациента, в основном вследствие плохой переносимости лечения (развитие гипотензии, слабости). В таких случаях оказалось целесообразным использование ингибитора f-каналов синусового узла ивабрадина в дополнение к терапии ББ.

По результатам исследований ASSOCIATE и BEAUTIFUL, комбинация ББ + ивабрадин повышала антиангинальную эффективность терапии, улучшала контроль ЧСС и характеризовалась хорошей переносимостью без существенного увеличения количества побочных эффектов. Следует отметить, что основной гемодинамический эффект ивабрадина состоит в снижении ЧСС за счет блокады f-каналов синусового узла и уменьшения его пейсмейкерной активности. Препарат не оказывает воздействия на тонус сосудов, АД и сократимость миокарда.

Исследования последних лет продемонстрировали благоприятное влияние ивабрадина на прогноз больных ИБС. В первом из них участвовали пациенты с ИБС и дисфункцией левого желудочка, у части из них, несмотря на проводимое лечение, сохранялись приступы стенокардии. Добавление в схему терапии таких больных ивабрадина сопровождалось не только улучшением клинических показателей, но и снижением риска ИМ на 42% (p=0,021), а также

первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + госпитализация по поводу СН) на 24% (p=0,05). Наиболее значимое влияние на показатель риска ИМ ивабрадин оказывал у пациентов с более высокой исходной ЧСС (>70 уд/мин). У таких больных удалось достичь снижения частоты госпитализаций по поводу ИМ по сравнению с соответствующим показателем на фоне приема плацебо на 73% (p=0,021). По данным исследования SHIFT [25], положительное влияние ивабрадина на прогноз отмечалось у пациентов с СН (фракция выброса – ≤35%). У 70% участников исследования была диагностирована ИБС. Назначение ивабрадина пациентам с ЧСС ≥70 уд/мин в дополнение к стандартной терапии сопровождалось достоверным снижением частоты госпитализаций и риска смерти от СН на 26%. Достоверно улучшались показатели качества жизни, отмечен регресс ремоделирования левого желудочка (уменьшение конечносистолического и конечнодиастолического объема, увеличение фракции выброса).

Таким образом, появился новый антиангинальный препарат с потенциально благоприятным прогностическим воздействием. Назначение ивабрадина рекомендовано в дополнение к ББ для повышения антиангинальной эффективности, контроля ЧСС и улучшения прогноза больных с ИБС, или в качестве самостоятельного средства при противопоказаниях и непереносимости ББ.

#### Ингибиторы АПФ

Назначение ИАПФ необходимо больным стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, СН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или СД 2 типа. У пациентов с ИБС без дополнительных показаний применение ИАПФ оправдано в случаях, если ожидаемая польза от лечения превосходит связанные с ним потенциальный риск побочных эффектов и финансовые затраты. Препаратами выбора для больных стабильной стенокардией являются рамиприл (10 мг/сут) и периндоприл (10 мг/сут). Оба лекарственных средства, по результатам двух масштабных клинических исследований – HOPE (рамиприл) и EUROPA (периндоприл), предупреждали развитие сердечно-сосудистых осложнений ИБС [26, 27]. В исследованиях показаны достоверное снижение риска комбинированных первичных точек на 22 и 20% соответственно, а также влияние на общую смертность (-15%) в HOPE и на комбинированный показатель «кардиоваскулярная смертность + ИМ + остановка сердца» (-14%) в EUROPA. Кроме того, в исследовании HOPE наблюдалось снижение риска инсульта более чем на 30%; в исследовании EUROPA зарегистрирован аналогичный показатель в отношении предупреждения сердечной недостаточности.

На рисунке представлены основные лекарственные препараты, оказывающие благоприятное влияние на прогноз пациентов со стабильной ИБС.

Для достижения максимального антиангинального эффекта нередко используют комбинации различных антиангинальных препаратов. С этой целью обычно применяют ББ, антагонисты кальция и органические нитраты. Метаболические средства (триметазидин) могут быть использованы как дополнение или альтернатива при наличии противопоказаний или непереносимости традиционных антиангинальных препаратов.

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается полностью устранить стенокардию или снизить ее функциональный класс до I при сохранении хорошего качества жизни. При решении вопроса о хирургических методах лечения больных стабильной стенокардией должны учитываться симптомы заболевания, толерантность к физической нагрузке, анатомия поражения коронарного

русла, стабильность течения заболевания, возможность использовать оптимальную медикаментозную терапию. Для улучшения прогноза реваскуляризация миокарда показана пациентам с поражением ствола и проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии >50% (уровень доказательств IA). Для всех остальных вариантов поражения коронарного русла уровни доказательств ниже. Обоснованное улучшение прогноза также ожидается при наличии любого гемодинамически значимого стеноза (>50%) коронарных артерий и сохраняющихся, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, приступах стенокардии или ее эквивалентах [28]. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда (стентирование) у большинства пациентов со стабильной стенокардией может рассматриваться как метод улучшения качества жизни.

#### Литература

- Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник). – Київ, 2008. – 112 с.
- Кваша О.О., Горбась І.М., Смирнова І.П. та ін. Рекомендації з профілактики і лікування гіпертонії. – «Здоров'я України», 2010, № 2, с. 34-36.
- Lightwood J.M., Glantz S.A. Declines in Acute Myocardial Infarction After Smoke-Free Laws and Individual Risk Attributable to Secondhand Smoke. *Circulation* 2009; 120: 1373-1379.
- Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L. et al. Can lifestyle changes reserve coronary heart disease? *The Lifestyle Heart Trial*. – *Lancet* 1990, 336: 129-133.
- Van Dam R.M., Li T., Spiegelman D. et al. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. – *BMJ* 2008, 337: a1440.
- Califf R.M., Lincoff A.M., Topol E.J. An Overview of the results of the EPIC trial. – *European Heart J*, 1995, 16 (Suppl L): 43-49.
- ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias. – *European Heart J* 2011, 32, p. 1769-1818.
- De Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complication after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. – *Circulation*, 1999, 99: 779-785.
- Franco O.H., Di Angelantonio E., Buitrago-Lopez A. et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. – *BMJ* 2011; 343 doi: 10.1136/proc.nutr.soc.1953; 12: 69-82.
- Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. – *Atherosclerosis* 2007; 193: 1-10.
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). – *Lancet* 1989; 2: 757-761.
- Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E with after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. – *Lancet* 1999; 354: 447-455.
- Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. – *Lancet* 2007; 369: 1090-1098.
- Senges S. for the OMEGA Study Group. Randomized trial of omega-3 fatty acids on top of modern therapy after acute myocardial infarction: the OMEGA trial. Oral presentation at: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology; March 2009; Orlando, FL.
- Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J., Smith S.R., Ryan D.H., Anton S.D., McManus K., C.M., Champagne C.M., Bishop L.M., Laranjo N., Leboff M.S., Rood J.C., de Jonge L., Greenway F.L., Loria C.M., Obarzanek E., Williamson D.A. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. – *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873.
- Essential Cardiology: Principles and Practice. Ed. by Rosendorff C. – Humana Press, Totowa, NJ.
- Gotto A.M. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders. 2001, p. 236.
- Gotto A.M. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease, 2003. – Int Lipid Bureau, NY.
- Harker L.A., Boissel J.-P., Pilgrim A.J. et al. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin. Results from CAPRIE. – *Drug Safety* 1999, 4: 325.
- Guidelines on management of stable angina pectoris. – *European Heart J*, 2006, doi:10.1093.
- Freeman N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. – *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
- Frishman W.H. Postinfarction survival: Role of beta-adrenergic blockade, in Fuster V. (ed): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lip – pentcott, 1996; 1205-14.
- Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. – *European Heart J Advance Access*, August 31, – 2009. – P. 1-9.
- Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. – *Lancet*, 2010, 376: 875-885.
- HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. – *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). – *Lancet*, 2003, 362, p. 782-788.
- ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. – *European Heart J*, 2010, doi:10.1093.



Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національний науковий центр  
"Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска"  
Асоціація кардіологів України  
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності

## II науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності Сучасні досягнення та перспективи у лікуванні серцевої недостатності

19-20 квітня 2012 р., м.Київ

### Інформаційне повідомлення

Для попереднього відбору доповідей на конкурс молодих вчених (вік до 35 років) просимо надіслати тези в оргкомітет конференції до 01.03.2012 р. на електронну адресу: org-vavilova@yandex.ru  
Відкриття конференції: 19 квітня о 9:00.  
Регістрація учасників: 19 квітня о 8:00.

Оргкомітет: 03151, Київ, вул. Народного ополчення 5,  
ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України.  
Тел./факс: (044) 249-70-03, 275-66-22, e-mail: org-vavilova@yandex.ru

