Новые возможности оптимизации патогенетической терапии нестабильной стенокардии

По материалам III Международного конгресса по инфузионной терапии (6-7 октября, г. Киев)

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин смертности населения. Опасаясь попасть в дорожно-транспортное происшествие или заболеть раком, украинцы на самом деле умирают от инфарктов и инсультов. Роль атеросклероза как патогенетического субстрата ишемической болезни сердца (ИБС) неоспорима, однако в последнее время все больше внимания уделяется нарушениям функции эндотелия и энергетического метаболизма миокарда.

Возможностям оптимизации медикаментозной терапии нестабильной ИБС с использованием препаратов направленных на патогенетические механизмы развития ИБС посвятила свой доклад **доцент кафедры кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Ирина Владимировна Давыдова.**

ИБС занимает 67,5% в нозологической структуре причин смерти от болезней системы кровообращения. Наиболее распространенной формой заболевания является стенокардия, которая тяжело поддается лечению, несмотря на доступный арсенал фармакологических средств и современные возможности реваскуляризации миокарда. По данным отечественного исследования КЛАССИКА (Е.Г. Несукай и соавт., 2010), 9 из 10 пациентов с ИБС испытывают 3 и более приступов стенокардии в неделю, несмотря на оптимальную, с точки зрения современных рекомендаций, комбинированную медикаментозную терапию. Достижение контроля над приступами имеет значение не только для поддержания качества жизни. Как демонстрируют результаты зарубежных и украинских исследований, выживаемость больных также зависит от частоты приступов: чем больше эпизодов ангинозной боли они испытывают, тем выше вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти.

В течение года 3 из 20 пациентов со стабильной стенокардией госпитализируются по поводу сердечно-сосудистых событий. При составлении Унифицированного клинического протокола МЗ Украины «Острый коронарный синдром без элевации сегмента ST», утвержденного в этом году, эксперты обратили внимание на результаты международных регистров ИБС, согласно которым летальность при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST составляет 3% по сравнению с 7% при остром инфаркте миокарда (ОИМ), однако через 6 мес эти показатели практически выравниваются и достигают уже 13 и 12% соответственно. В свете приведенных данных актуальность поиска новых возможностей улучшения контроля симптомов ИБС и клинического прогноза пациентов не вызывает сомнений.

На XVII Национальном конгрессе кардиологов Украины (21-23 сентября, г. Киев) современные тенденции в изучении патогенеза ИБС и ее осложнений прокомментировал Президент Ассоциации кардиологов Украины, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, профессор Владимир Николаевич Коваленко: «Сегодня в фокусе внимания исследователей и врачей находятся не только атеросклеротические изменения в коронарных сосудах, но и степень эндотелиальной дисфункции, состояние микроциркуляторного русла, которые приводят к ишемическим изменениям, происходящим на клеточном уровне».

! Эндотелий сосудов взрослого человека имеет массу около 1,5 кг, площадь более 800 м² и продуцирует более 250 активных субстанций. Согласно современным представлениям это важнейший эндокринный орган, первоочередная функция которого состоит в регуляции кровотока.

В современной концепции сердечно-сосудистого континуума (от факторов риска к структурным заболеваниям органов-мишеней и их терминальным стадиям) эндотелиальной дисфункции отводится центральное место. Как традиционные факторы риска (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия), так и те, которые начали изучаться позже (инфекции и воспаления, гипергомоцистеинемия, ожирение, гиподинамия), ведут к нарушению функционирования сосудистого эндотелия. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, приводит к нарушениям регуляции тонуса сосудов, протромботическому и провоспалительному состоянию, что способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения, нарушает кровоток вследствие тромбоза и вазоспазма. Описанная цепь процессов рано или поздно завершается дестабилизацией атеросклеротических бляшек коронарных артерий или декомпенсированной ишемией миокарда с клиническими проявлениями в форме ОКС.

Как традиционные, так и новые подходы к лечению ИБС активно изучаются с точки зрения способности улучшать функцию эндотелия, так как в этом заложен нераскрытый пока потенциал улучшения клинических исходов.

Можно выделить два основных направления терапии эндотелиальной дисфункции:

1) влияние на модифицируемые факторы риска – дислипидемию, сахарный диабет, курение, артериальную гипертензию, гиподинамию, избыточный вес и ожирение;

2) специфическая фармакотерапия – донаторы оксида азота (NO) как универсального фактора вазодилатации.

! Единственным субстратом для синтеза NO клетками эндотелия является левовращающий изомер аминокислоты аргинина – L-аргинин. На сегодняшний день накоплена убедительная доказательная база в пользу того, что уровень L-аргинина у лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями снижается, а его введение извне улучшает функцию эндотелия как у здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС.

A. Lerman и соавт. опубликовали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффектов L-аргинина у пациентов с вазоспастической (не обструктивной) формой ИБС. Пероральный прием L-аргинина в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 6 мес достоверно улучшал эндотелиальную функцию коронарных артерий мелкого калибра: по результатам повторных проб с ацетилхолином коронарный кровоток улучшился на 149±20% против 6±9% в контрольной группе (различия достоверны; $p<0,05$). Это сопровождалось достоверным облегчением симптомов стенокардии и снижением концентрации в плазме крови эндотелина – мощного вазоконстриктора (A. Lerman et al., 1998).

В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании J.O. Parker и соавт. (2002) L-аргинин в дозе 700 мг 4 раза в сутки проявлял синергический эффект в сочетании с нитратами продленного действия у пациентов со стабильной стенокардией. Во время повторных тредмил-тестов исследователи отмечали достоверное увеличение времени до начала депрессии сегмента ST в группе приема L-аргинина. В подобных исследованиях также была показана способность L-аргинина усиливать эндотелий-зависимую вазодилатацию при лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и статинами.

Первое многоцентровое исследование, в котором изучались эффекты L-аргинина у больных с ОИМ, также принесло обнадеживающие результаты. В рамках исследования ARAMI (B. Bednarz et al., 2005) 792 пациента в первые сутки ОКС с подъемом сегмента ST были рандомизированы в группы перорального приема L-аргинина (3 г 3 раза в сутки в течение 30 дней) или плацебо дополнительно к обычной терапии. Комбинированная конечная точка, которая включала кардиоваскулярную смерть в первые 30 дней, повторный инфаркт, успешную реанимацию, развитие шока/отека легких или возвратной ишемии миокарда, наступила у 24% пациентов группы L-аргинина и у 27% больных группы плацебо (отношение шансов 0,63; 95% доверительный интервал 0,39-1,02; $p=0,06$).

! Итак, первая попытка применения L-аргинина при ОИМ показала хорошую переносимость положительную тенденцию к снижению частоты повторных сердечно-сосудистых событий в этой группе пациентов , хотя и не удалось достичь достоверных отличий.

Еще одна возможность оптимизации терапии ИБС заключается в коррекции энергетического метаболизма миокарда. Независимо от причины, ишемия миокарда сопровождается дефицитом энергии на уровне кардиомиоцитов. Традиционная терапия хронической ИБС с применением антиангинальных препаратов гемодинамического действия (β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ивабрадина) направлена на уменьшение нагрузки на миокард и снижение потребности кардиомиоцита в аденозинтрифосфате (АТФ). Альтернативный подход, который получил развитие в последнее время, – это метаболотропная (метаболическая) терапия ИБС, направленная на увеличение синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов. Важнейшим субстратом энергетического метаболизма являются жирные кислоты, а роль переносчика жирных кислот в митохондриальном цикле играет L-карнитин. При ишемии миокарда уровень L-карнитина резко снижается, а его назначение способствует восстановлению энергетического баланса, что помогает кардиомиоцитам выживать и функционировать в условиях ишемии.

! Препарат Тиворель является донатором NO с усиленным комплексным действием на патогенез ИБС. В 1 мл инфузионного раствора содержится 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг L-карнитина. Таким образом, Тиворель объединяет положительные эффекты двух аминокислот, которые имеют значение как при ОКС, так и при хронической ИБС. Показания к назначению препарата Тиворель включают ОИМ, состояние после перенесенного ИМ, стенокардию.

Метаанализ 13 контролируемых исследований с участием в общей сложности 3629 пациентов показал, что раннее применение L-карнитина при ОИМ ассоциируется со снижением уровня смертности от любых причин на 27% ($p=0,05$), риска желудочковых аритмий на 65% ($p<0,0001$) и частоты приступов стенокардии на 40% ($p<0,0001$) по сравнению с группами плацебо или контроля (J.J. DiNicolantonio et al., 2013).

В 2015 г. опубликованы результаты отечественного рандомизированного исследования (И.П. Вакалюк и соавт.), в котором, начиная с первых суток развития ОКС без элевации сегмента ST, пациентам дополнительно к базисной терапии внутривенно вводили 100 мл препарата Тиворель. Уже на третьи сутки схема «базисная терапия + Тиворель» достоверно превосходила базисную терапию по уменьшению частоты ангинозных болей (-35%) и использования наркотических аналгетиков для ее купирования (-38%). Кроме того, в группе применения препарата Тиворель отмечалось снижение на 26,4% относительно контрольной группы темпов расширения зоны ишемии и некроза, рассчитанных по изменениям активности миокардиальной фракции креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Также в результате дополнительной метаболической терапии наблюдалось снижение частоты регистрации желудочковых экстрасистол: на 36,2% в первые 7 суток и на 44,6% в первые 10 суток лечения.

Авторы заключили, что Тиворель, назначенный в первые часы пребывания в стационаре больным с ОКС без стойкого подъема сегмента ST, обеспечивает положительные результаты терапии в виде улучшения электрофизиологических свойств миокарда, уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции, снижения темпов ремоделирования левого желудочка и предупреждения аритмий.

! Таким образом, очевидно, что традиционная терапия пациентов со стабильной стенокардией и ОКС без элевации сегмента ST нуждается в оптимизации. Перспективными путями улучшения контроля симптомов и клинического прогноза при данном заболевании являются улучшение функции эндотелия и оптимизация энергетического метаболизма миокарда. В настоящее время активно изучаются фармакологические средства на основе природных метаболитов – аргинина и карнитина, которые в пилотных клинических исследованиях продемонстрировали свойства кардиопротекции и способность улучшать клинические исходы.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

TIVOR-L®

ТІВОРЕЛЬ®

ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ **З ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ** НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС:*

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузій містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Фармакотерапевтична група. Амінокислоти. Фарм. властивості. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігання утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотелину-1. Левокарнітин бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонових тіл. Необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення та утворення енергії. Показання. Ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання. Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків; а також спіронолактону. Побічні реакції. Гіпертермія, біль у суглобах; сухість у роті, нудота, зміни в місці введення, включаючи гіперемію, реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму; біль у ділянці серця, головний біль, запаморочення, судоми, тремор, чистіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/15667/01/01 до 06.04.2021 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

* Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.

ЮРІЯ-ФАРМ

REGISTERED COMPANY ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GMP