Эффективная антиангинальная терапия: новые возможности в Украине

Эффективное лечение стабильной стенокардии остается сегодня одной из наиболее актуальных проблем кардиологии. Роли оптимального медикаментозного лечения в улучшении прогноза, течения заболевания и повышении качества жизни пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), а также новым возможностям оптимизации антиангинальной терапии посвящено интервью с руководителем отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ « Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Михаилом Илларионовичем Лутаем.

М. И. Лутай

? Согласно данным исследований в последние годы в европейских странах наблюдаются тенденции, свидетельствующие об изменении уровня смертности от ИБС. Какова динамика данного показателя в Украине, которая также является частью Европы?

– В Европе, как и во всем мире, ИБС занимает ведущие позиции в структуре смертности населения. Однако если в Западной Европе наблюдается тенденция к снижению смертности от ИБС, то в Украине этот показатель, по данным официальной статистики, прогрессирует. Даже с поправками на неточную статистику уровень смертности от ИБС в нашей стране остается высоким, что неудивительно, учитывая, что на сердечно-сосудистую (СС) заболеваемость и смертность оказывают значимое влияние социально-экономические факторы. В последние годы даже в развитых странах низкий социально-экономический статус рассматривают как фактор риска: установлено, что у лиц с более высоким социальным положением реже развивается СС-патология, они ведут более здоровый образ жизни и более склонны к проведению первичной профилактики.

Если же говорить о медицинских аспектах смертности от ИБС, то возможности первичной и вторичной профилактики при этом заболевании тесно связаны с внедрением современных методов лечения ИБС – медикаментозных, интервенционных/хирургических, особенно в области оказания ургентной помощи пациентам с острой патологией.

? Какие проблемы в области лечения хронической ИБС наиболее актуальны на сегодня в мире и в Украине?

– Одной из наиболее актуальных проблем в лечении ИБС остается борьба с симптомами стенокардии. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20-40 тыс. случаев на 1 млн населения. В многоцентровом проспективном реестре по оценке инфаркта миокарда PREMIER с участием стационарных и амбулаторных пациентов в США показано, что приблизительно у одного из пяти больных через год после госпитализации по поводу инфаркта миокарда отмечается приступ стенокардии. При этом приблизительно в одном из пяти случаев симптомы стенокардии проявлялись ежедневно или еженедельно (T.M. Maddox, 2008).

В Украине стенокардия у пациентов с ИБС встречается гораздо чаще, и их клинический статус в целом более тяжелый, несмотря на медицинское наблюдение и лечение. Это наглядно демонстрируют данные международных исследований и крупных регистров, в которых участвуют украинские центры. Так, у большинства наших пациентов (порядка 86%) отмечаются симптомы стенокардии, из них 36% больных имеют стенокардию III функционального класса. Такая ситуация свидетельствует о необходимости оптимизации проводимых вмешательств, что подразумевает как повышение доступности современных методов реваскуляризации миокарда (стентирования коронарных артерий, аортокоронарного шунтирования), так и удовлетворение потребности в новых антиангинальных препаратах. Важность работы в этих направлениях подчеркивает тот факт, что частота и тяжесть приступов стенокардии влияют на прогноз пациентов с ИБС.

? Как можно охарактеризовать связь между тяжестью течения стенокардии и прогнозом больных ИБС?

– Эта связь была установлена в ходе проведения крупных международных регистров пациентов с ИБС: показано, что наличие только немой ишемии или симптомов стенокардии в меньшей степени связано с частотой серьезных СС-событий, тогда как при сочетании ишемии и симптомов стенокардии частота этих осложнений достоверно увеличивается. Установлено также, что высокая частота приступов стенокардии повышает риск госпитализаций, связанных с СС-патологией, у стабильных пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе (D. Morrow et al., 2007; S.V. Arnold et al., 2009).

Больные с хронической ИБС – пациенты с ишемией и стенокардией относятся к категории наиболее тяжелых, требующих активного вмешательства, назначения интенсивной антиангинальной терапии, направления на коронароангиографическое исследование (КАГ) и решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Однако было бы неверно полагать, что выполнение реваскуляризации миокарда инвазивным или хирургическим методом является решением всех проблем пациентов с ИБС.

? Существует ли сегодня проблема противопоставления консервативных и оперативных методов лечения ИБС? В каких ситуациях следует решать вопрос о направлении пациентов с ИБС на КАГ и реваскуляризацию миокарда?

– В настоящее время актуален комплексный подход к лечению ИБС, противопоставление и сравнение консервативных и оперативных методов является неправильным. В новых европейских рекомендациях по лечению ИБС схема ведения пациентов предполагает обсуждение с ними всех путей решения проблемы уже с момента постановки диагноза. На мой взгляд, необходимо сразу взвешивать все «за» и «против» в отношении целесообразности выполнения реваскуляризации миокарда. Если мы имеем дело с пациентом очень высокого риска (с множественным поражением коронарных артерий, поражением ствола левой коронарной артерии, низкой фракцией выброса, сахарным диабетом (СД) 2 типа, низкой толерантностью к физической нагрузке), который хочет продолжать вести активный образ жизни и полностью избавиться от приступов стенокардии, то его следует направить на КАГ. Для решения этого вопроса врач при постановке диагноза должен использовать диагностические методы (нагрузочные пробы и т.д.), а также специальные шкалы стратификации риска, которые представлены в современных международных рекомендациях (европейских и американских) по лечению ИБС. Важно понимать, что речь идет о шкалах для пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза, но не о шкале SCORE.

Однако врач должен осознавать и уметь объяснить больному, что реваскуляризация миокарда с помощью перкутанных вмешательств или аортокоронарного шунтирования не является решением проблемы ИБС. Даже у пациентов с успешной реваскуляризацией функциональное восстановление миокарда не происходит сразу же после процедуры, а у части больных наблюдается возобновление приступов через определенное время. По разным данным и в зависимости от вида реваскуляризации симптомы стенокардии возобновляются в течение 2 лет приблизительно в 25% случаев. Но самое главное – эффективно повлиять на прогноз пациента с ИБС возможно только путем назначения оптимальной медикаментозной терапии. Следует также учитывать, что у большого количества пациентов проведение реваскуляризации невозможно по разным причинам, связанным с сопутствующими заболеваниями, экономическими факторами и др. У таких больных максимально эффективная антиангинальная терапия является единственной возможностью повышения качества жизни и уменьшения тяжести течения ИБС. Таким образом, оптимальная медикаментозная терапия – важнейшее направление лечения ИБС, и назначать ее следует сразу, в день постановки диагноза, независимо от дальнейшей тактики ведения пациента.

? Что такое оптимальная медикаментозная терапия в лечении стабильной стенокардии и чем должен руководствоваться кардиолог/семейный врач при ее назначении?

– Оптимальная медикаментозная терапия при стабильной ИБС подразумевает назначение препаратов для устранения симптомов стенокардии (ангинозной боли) и препаратов, влияющих на прогноз (статинов, антитромботических средств, ингибиторов АПФ).

Если говорить об оптимальной антиангинальной терапии, то это комбинация, как правило, двух препаратов: бета-адреноблокатора (БАБ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) или нитропрепарата.

При лечении пациентов со стенокардией мы прежде всего ориентируемся на рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению ИБС (ESC, 2013), которые в наибольшей степени адаптированы к условиям европейских стран (в том числе стран Восточной Европы) и на основе которых созданы новые рекомендации Украинского общества кардиологов. Полезна также информация, которую мы получаем из американских (ACC/AHA, 2012) и британских рекомендаций (NICE, 2011).

В европейских рекомендациях в перечень препаратов первой линии терапии включены нитраты короткого действия, БАБ, ЧСС-замедляющие и дигидропиридиновые (при низкой ЧСС) АК. К препаратам второй линии отнесены ивабрадин, никорандил (не зарегистрирован в Украине), ранолазин и триметазидин. Выбор среди этих препаратов осуществляется в зависимости от исходной ЧСС, переносимости и других индивидуальных особенностей пациента.

? С какими трудностями сталкивается врач при выборе и проведении антиангинальной терапии? Всегда ли антиангинальная терапия повышает качество жизни больного со стабильной стенокардией?

– Первоочередная проблема, известная многим врачам, – недостаточная эффективность антиангинальной терапии в снижении частоты приступов стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке. Как правило, мы назначаем комбинации антиангинальных средств, поскольку на монотерапию любым препаратом, в том числе БАБ и АК, отвечают только 60-70% больных. Однако нередки ситуации, когда даже на фоне комбинированной антиангинальной терапии значимого прироста толерантности к физической нагрузке не наблюдается и качество жизни пациента не улучшается. Не менее распространенная ситуация – непереносимость нитратсодержащих препаратов, одним из частых побочных эффектов которых является выраженная головная боль. Кроме того, через определенный промежуток времени развивается толерантность к нитратам, и в периоды их вынужденной отмены больные с приступами стенокардии остаются без эффективной помощи.

Проблема низкой эффективности антиангинальной терапии тесно связана с другой – ограниченным выбором антиангинальных средств. Например, не существует данных, подтверждающих эффективность применения органических нитратов длительного действия в качестве дополнительной терапии у пациентов, которые уже принимают БАБ и/или АК. При неэффективности комбинации двух препаратов с гемодинамическим механизмом действия целесообразным является добавление к ним третьего, не обладающего гемодинамическими эффектами, а таких средств немного в нашем распоряжении. Таким

образом, результаты борьбы с симптомами стенокардии во многих случаях неудовлетворительны, в связи с чем очевидна потребность в новых эффективных антиангинальных средствах. Хорошей новостью и настоящим событием, учитывая небогатый выбор антиангинальных препаратов, является появление на нашем рынке ранолазина (Ранекса).

Какое место занимает ранолазин в международных рекомендациях?

– Во всех руководствах – ESC, ACC/AHA, NICE – ранолазин занимает приблизительно одинаковые позиции: он рекомендован в качестве дополнительной терапии к традиционным антиангинальным средствам, а также для лечения пациентов со стабильной стенокардией при неэффективности/непереносимости БАБ и АК или наличии противопоказаний к применению этих препаратов. Исходя из последних доказательных исследований, ранолазин при моно- и комбинированной терапии по эффективности не уступает традиционным антиангинальным средствам в отношении увеличения толерантности к физической нагрузке.

Как можно обозначить роль ранолазина в лечении особых категорий пациентов с ИБС: не ответивших на предшествующую антиангинальную терапию, с коморбидными состояниями, с противопоказаниями к назначению препаратов первого ряда (хроническим обструктивным заболеванием легких – ХОЗЛ, СД, нарушениями ритма и проводимости)?

– В европейских рекомендациях указывается, что ранолазин можно назначить в дополнение к препаратам первого ряда или заменить их в особых случаях. К таким случаям относятся наличие ХОЗЛ, СД, AV-блокады II степени. Возможность замены БАБ и АК ранолазином целесообразно также рассмотреть у пациентов с очень низким уровнем артериального давления (АД). У перечисленных категорий больных назначение ранолазина – это возможность повлиять на симптомы стенокардии, улучшить переносимость физической нагрузки и течение заболевания, повысить качество жизни.

В каких странах используют ранолазин?

– Ранолазин – антиангинальный препарат, который появился на рынках Европы и США сравнительно недавно после многочисленных клинических исследований. В настоящее время он зарегистрирован в качестве дополнительной антиангинальной терапии при стабильной стенокардии в США, странах Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Латинской Америки, в Великобритании и Швейцарии, а также во многих странах СНГ. В США этот препарат используется в дозах 500 и 1000 мг 2 раза в сутки, в Европе – в дозах 375 мг, 500 мг и 750 мг 2 раза в сутки. В Украине ранолазин зарегистрирован в дозе 500 и 1000 мг 2 раза в сутки. Во всех странах и в том числе в Украине ранолазин зарегистрирован под одним торговым названием – Ранекса.

Каков механизм действия ранолазина?

– Основным механизмом действия ранолазина является селективная блокада позднего тока натрия в клетку, который в норме осуществляется через незначительную часть натриевых каналов, остающихся открытыми в фазу деполяризации. В условиях ишемии, при сердечной недостаточности и некоторых других состояниях большая часть натриевых каналов остаются открытыми после деполяризации, таким образом, поздний ток натрия в клетку увеличивается. Затем вследствие механизма натрий/кальциевого обмена происходит перегрузка кардиомиоцитов кальцием, что, в свою очередь, вызывает тоническое сокращение гладкомышечных клеток, нарушение расслабления и ухудшение кровоснабжения миокарда в фазу диастолы. Перегрузка кальцием обусловливает также электрическую нестабильность миокарда с повышением риска возникновения аритмий, механическую дисфункцию и нарушение баланса между поступлением и потреблением кислорода. Ишемический каскад, вызванный несоответствием между поступлением и потреблением миокардом кислорода, начинается с локальной ишемии и продолжается возникновением систолической и диастолической дисфункции, нарушением показателей ЭКГ. В конце этого каскада развиваются симптомы стенокардии.

Воздействуя на натриевые каналы и уменьшая поздний натриевый ток, ранолазин предотвращает связанные с этим нарушения, снижает напряжение стенки миокарда в диастолу, улучшает его метаболизм, потенциально обеспечивает антиаритмические эффекты. Данные, полученные в исследованиях с ранолазином, свидетельствуют о том, что его благоприятное действие является главным образом следствием улучшения регионарного кровотока в области ишемии миокарда. Важно, что ранолазин оказывает антиангинальный и антиишемический эффект, не вызывая клинически значимых изменений ЧСС или уровня АД. И еще один значимый момент: прекращение приема ранолазина не сопровождается развитием синдрома отмены.

Какие существуют доказательства эффективности ранолазина в лечении стенокардии?

– Ранолазин обладает внушительной доказательной базой, включающей рандомизированные контролированные исследования, в которых продемонстрирована его эффективность в лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и при добавлении к стандартному антиангинальному лечению, состоящему из БАБ, АК, нитратов и комбинаций этих препаратов.

В двойном слепом исследовании с тремя параллельными группами CARISA ранолазин в течение 12 недель использовали в дозе 750 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки в качестве дополнительной терапии к базовому антиангинальному лечению (атенолол или амлодипин или дилтиазем в максимально переносимых дозах) у пациентов со стабильной стенокардией. Ранолазин в обеих дозах продемонстрировал более высокую по сравнению с плацебо эффективность в отношении улучшения переносимости физической нагрузки, увеличения времени возникновения стенокардии и депрессии сегмента ST на 1 мм, а также уменьшения количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина в неделю.

Эти же эффекты ранолазина (причем при концентрациях препарата «в корыте», т.е. перед приемом следующей дозы) наблюдали в плацебо-контролируемом исследовании MARISA, в котором ранолазин в дозах 500, 1000 и 1500 мг 2 раза в сутки назначали пациентам со стенокардией, прекратившим прием других антиангинальных препаратов, по сравнению с плацебо. Отмечена хорошая переносимость ранолазина и отсутствие клинически значимых изменений ЧСС и АД как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке.

Часть пациентов, участвовавших в исследованиях CARISA и MARISA, были включены в двухлетнюю программу открытого типа ROLE, в ходе которой ранолазин титровали до оптимальной дозы (от 500 до 1000 мг 2 раза в сутки) и оценивали его безопасность и переносимость. Установлено, что длительное лечение ранолазином хорошо переносится и сопровождается улучшением показателей переносимости физической нагрузки на фоне применения всех назначаемых доз.

В исследовании CARISA годичная смертность пациентов, принимавших ранолазин, составила 1,6%, при этом ожидаемая смертность, рассчитанная по Duke Treadmil Score, у таких пациентов колеблется от 4 до 13% (JAMA 2004; 291 (3): 309-16).

Клинически незначимое по сравнению с плацебо удлинение интервала QT было дозозависимым и не приводило к отмене препарата.

Эффективность ранолазина в лечении пациентов с ИБС и частыми приступами стенокардии (≥3 в неделю) на фоне приема амлодипина в максимально переносимой дозе оценивали в исследовании ERICA. В этом исследовании добавление ранолазина к амлодипину было сопряжено с усилением антиангинального эффекта, снижением частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина.

Систематический обзор и метаанализ 46 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность различных схем антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией, не поддававшейся лечению препаратами первой линии, показал, что добавление ранолазина к терапии БАБ или АК обеспечивает существенное улучшение клинических результатов и переносимости физической нагрузки (J. Belsey et al., 2014).

Интересны также результаты применения ранолазина в лечении пациентов с ОКС. Эффективность препарата в снижении частоты случаев рецидивов ишемии у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST продемонстрирована в ходе крупного международного многоцентрового исследования MERLIN-TIMI 36. В этом исследовании ранолазин сначала назначали внутривенно, а затем – перорально в дозе 1000 мг 2 раза в сутки добавляли к стандартной терапии ОКС. Период наблюдения составил 12 мес, в течение которых пациенты, принимавшие ранолазин, продемонстрировали более высокие средние показатели по шкале качества жизни и удовлетворенности лечением (анкета SAQ). Подтверждена антиангинальная эффективность ранолазина, при приеме которого значительно реже требовалась интенсификация антиангинальной терапии по сравнению с группой плацебо и, кроме того, применение ранолазина замедляло ухудшение течения стенокардии (переход в следующий функциональный класс). В исследовании MERLIN-TIMI 36 показан еще один важный эффект ранолазина: снижение частоты возникновения желудочковой тахикардии в первые 7 дней после развития ОКС – возникновения именно этих нарушений ритма врачи опасаются в остром периоде ОКС.

Во всех рекомендациях по лечению СС-заболеваний особое внимание уделяется пациентам с сопутствующим СД 2 типа как наиболее тяжелым больным, для которых характерен очень высокий риск возникновения СС-осложнений. С другой стороны, эти пациенты требуют тщательного подбора терапии, которая не должна оказывать неблагоприятного влияния на метаболические параметры. Существуют ли данные об эффективности и безопасности применения ранолазина у таких больных?

– У пациентов с ИБС и СД 2 типа ранолазин продемонстрировал не только высокую антиангинальную эффективность и безопасность, но и уникальные метаболические эффекты. В международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TERISA у пациентов с хронической стабильной ИБС и СД 2 типа, уже принимавших до двух антиангинальных препаратов, ранолазин назначали в дозе 1000 мг 2 раза в сутки на протяжении 8 недель. В этом исследовании ранолазин продемонстрировал эффективность в снижении частоты приступов стенокардии в неделю у всех пациентов, независимо от исходной частоты ангиозных болей, возраста и пола. При этом максимальные преимущества терапии ранолазином отмечены у больных с более высоким исходным уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}).

В уже упоминавшемся исследовании CARISA приблизительно 23% пациентов имели СД. У этих больных через 12 недель лечения ранолазином отмечено значимое и достоверное снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо.

В исследовании CARISA также продемонстрировано, что ранолазин одинаково эффективен в лечении пациентов с СД как на фоне применения инсулина, так и при приеме пероральных гипогликемических препаратов, а снижение уровня HbA_{1c} у больных с СД 2 типа, принимавших ранолазин, составляло 0,72%, что соответствует эффекту сахароснижающей терапии. При дальнейшем наблюдении за пациентами в течение 2 лет открытой фазы исследования не отмечено тенденции к повышению уровня HbA_{1c} до исходных значений.

Точный механизм HbA_{1c}-снижающего эффекта ранолазина на сегодня не известен, однако результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что этот препарат усиливает глюкозостимулируемую секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и улучшает гомеостаз глюкозы в модели инсулиновой резистентности.

По какой схеме следует назначать ранолазин при стабильной стенокардии и на какой срок?

– Рекомендованная начальная доза ранолазина составляет 500 мг 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Как и любой другой антиангинальный препарат, ранолазин назначается для длительного приема; его применение может быть пересмотрено в случаях успешной реваскуляризации миокарда, полного устранения ангинозных болей и отсутствия стенокардии или объективных данных, свидетельствующих о наличии ишемии после проведения вмешательства.

Подготовила ***Наталья Очеретяная***