

Пацієнт зі стабільною стенокардією: як обрати оптимальну антиангінальну терапію?

Стенокардія – це клінічний синдром, який характеризується болем у грудній клітці внаслідок ішемії міокарда, переважно викликаним фізичним навантаженням або стресом, та не пов'язаний із некрозом кардіоміоцитів. Основною відмінною ознакою стабільної стенокардії є стереотипний характер больових нападів. Медикаментозна терапія першої лінії у пацієнтів зі стабільною стенокардією зазвичай включає бета-блокатори (ББ) та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК). Доказів на підтримку оптимального препарату другої лінії наразі бракує.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це патологічний процес, який супроводжується формуванням обструктивного чи неструктивного атеросклерозу вінцевих артерій. Вплив на перебіг патології здійснюється шляхом корекції способу життя, застосування фармакологічних методів терапії та інвазивних втручань, спрямованих на стабілізацію захворювання або його регресію. Для ІХС може бути характерний тривалий стабільний період, що має назву хронічного коронарного синдрому (ХКС), а у разі гострого атеротромботичного ускладнення внаслідок розриву бляшки розвивається гострий коронарний синдром (ГКС).

Стенокардія залишається класичною ознакою та одним з основних критеріїв встановлення діагнозу ІХС. Наявність стенокардії не просто погіршує якість життя пацієнтів, але й суттєво підвищує ризик серцево-судинних (СС) ускладнень, про що свідчать результати низки досліджень.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) щодо лікування ХКС, медикаментозна терапія симптомних пацієнтів потребує призначення одного або більше препаратів для полегшення ангінозного болю / ішемії в комбінації з ліками для попередження СС-подій (I, C).

Рекомендації щодо менеджменту осіб зі стенокардією/ішемією наступні:

- препаратами першої лінії є ББ та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК) для контролю ЧСС і симптомів (I, A);
- нітрати короткої дії призначають для полегшення стенокардії (I, B);
- до препаратів другої лінії терапії відносять нітрати пролонгованої дії (НПД), івабрадин, нікорандил, ранолазин або триметазидин.

Рекомендації щодо застосування антиангінальної терапії згідно з ESC (2019) наведено у таблиці 1.

Наразі досліджень, присвячених застосуванню різних стратегій лікування при стабільній ІХС, досі бракує. J. Belsey et al. (2015) виконали систематичний огляд результатів доступних клінічних випробувань, щоб розширити дані з використання ББ, БКК, НПД, івабрадину, нікорандилу, ранолазину або триметазидину в пацієнтів зі стенокардією.

Матеріали й методи дослідження

Критерії пошуку та оцінки даних

Дослідники провели пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE та Кокранівському центральному реєстрі клінічних випробувань, щоб визначити рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені використанню зазначених вище стратегій лікування при стабільній ІХС. Роботи мали відповідати таким критеріям включення:

- рандомізоване контрольоване дослідження;
- паралельна група або перехресний дизайн;
- принаймні дві групи монотерапії першої лінії та одна група лікування першої лінії + засіб іншого класу;
- симптомні пацієнти зі стабільною стенокардією;
- кожний метод лікування мав бути оцінений протягом щонайменше двох тижнів із перервою між курсами принаймні один тиждень у випадку досліджень із перехресним дизайном;

- наявність достатньої кількості даних про один або більше з таких результатів, як загальна тривалість навантажувальних проб, час до депресії ST на 1 мм та початку стенокардії, щотижнева частота нападів стенокардії та щотижнєве застосування нітратів короткої дії.

Тривалість переносимості фізичних навантажень (стандартне відхилення) оцінювали наприкінці кожного періоду лікування для окремих кінцевих точок. Також були проаналізовані та скореговані щотижневі дані стосовно частоти нападів стенокардії та кількості використаних додаткових доз нітратів короткої дії.

Статистичний аналіз

Результати для кожної комбінації терапії першої лінії та додаткових препаратів були об'єднані за допомогою моделі випадкових ефектів, щоб отримати загальну оцінку зваженої відносної користі для кожного класу лікування. З метою аналізу даних навантажувальних проб використовували стандартизовану середню різницю, яку розраховували шляхом зваженого об'єднання середньої різниці тривалості навантажень для кожного дослідження, поділеної на стандартне відхилення.

Відносне зниження частоти нападів стенокардії щотижня або використання нітратів короткої дії враховували як клінічні результати. Їх визначали як середню різницю в частоті нападів або застосуванні нітратів між групами монотерапії, поділену на частоту, що спостерігалася у контрольній групі монотерапії. В обох випадках використовували показник ІТТ-популяції (intention-to-treat).

Аналіз підгруп

Дослідницький аналіз був проведений з урахуванням таких підгруп випробувань:

1. Дослідження, опубліковані до або після 1990 р.
2. Дослідження з низькою та високою вихідною частотою нападів стенокардії на основі показника сім випадків на тиждень.
3. Дослідження залежно від стадії хвороби на основі однієї або кількох із наступних характеристик: >75% осіб із багатосудинним ураженням; >10% пацієнтів із серцевою недостатністю функціонального класу (ФК) III або IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); >25% хворих із раніше проведеною реваскуляризацією.

Порогові значення встановлювали за допомогою ретроспективного аналізу на підставі оцінки розподілу досліджень за відповідними характеристиками у базі даних.

Результати дослідження

Внаслідок пошуку було виявлено 46 досліджень, які відповідали всім критеріям включення та містили 71 порівняльну стратегію лікування. Найбільша кількість досліджень стосувалася вивчення БКК на додаток до ББ (n=2468), дещо менше – ББ як ад'ювантної терапії до БКК (n=1489), НПД, ранолазину чи триметазидину як додаткового лікування до ББ або БКК (n=329, 1388 та 2875 відповідно) і 1 дослідження івабрадину як ад'юванту до ББ (n=889) (Pehrsson et al., 2000; Kosiborod et al., 2013; Danchin et al., 2011).

У дослідженні були оцінені загально визнані параметри антиангінальної ефективності, такі як:

- загальна тривалість навантаження;
- час до появи болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- час до появи депресії сегмента ST при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- частота нападів стенокардії;
- динаміка потреби у нітрогліцерині.

Клінічні результати відповідно до застосованих класів препаратів представлені в таблиці 2 й на рисунку.

Вплив лікування на результати навантажувальної проби

При оцінюванні часу до депресії сегмента ST найбільша статистично значуща користь спостерігалася при застосуванні БКК або ББ та ад'ювантної терапії НПД. На другому місці за ефективністю було лікування, при якому БКК був доданий до ББ. Комбінації інших препаратів показали дещо гірший результат щодо впливу на час до депресії сегмента ST.

Що стосується часу до нападу стенокардії, найбільші статистично значущі переваги мали місце для БКК як ад'ювантної терапії до ББ.

Вихідна частота стенокардії

Загалом було проведено 12 досліджень за участю пацієнтів із середньою вихідною частотою стенокардії сім нападів на тиждень та 21 – із показником менш ніж сім нападів на тиждень. Усі роботи з вивчення ранолазину та івабрадину включали хворих із низькою початковою частотою нападів. Випробування з оцінки комбінації ББ або БКК + НПД проводили у популяціях із високою вихідною частотою нападів.

Для решти груп лікування (ББ + БКК і БКК + ББ) величина позитивного ефекту була найбільшою в осіб із високою частотою нападів на початку спостереження.

Прогресування захворювання

Із загальної кількості досліджень 21 містило інформацію про попередню реваскуляризацію, 15 – частоту багатосудинних уражень коронарних артерій і 17 – серцеву недостатність. Загалом для аналізованих клінічних показників, а саме загальної тривалості навантаження, часу до депресії сегмента ST та стенокардії, спостерігалася загальна тенденція до більшої користі від лікування у пацієнтів без тяжких патологій.

Обговорення

У систематичному огляді та метааналізі J. Belsey et al. (2015) було оцінено вплив низки класів антиангінальних препаратів як на показники навантажувальної проби, так і на клінічні результати при використанні в межах додаткового лікування у пацієнтів зі стабільною ІХС та залишковою стенокардією. Результати підтвердили ефективність загальноприйнятої стратегії початкового призначення БКК і ББ як подвійної терапії щодо більшості досліджених порівнянь ліків.

Переваги для клінічної практики

Користь від застосування ББ як терапії першої лінії в осіб зі стабільною стенокардією добре відома. Інші класи препаратів зазвичай використовують, якщо ББ протипоказаний, неефективний або погано переносяться. Такий підхід до лікування відображає численні докази антиангінальної ефективності ББ та багаторічний досвід їх застосування.

Табл. 1. Рекомендації щодо застосування антиангінальних/антиішемічних препаратів у пацієнтів зі стабільною ІХС

| Рекомендації | Клас | Рівень |
|---|------|--------|
| Загальні рекомендації | | |
| • Медикаментозна терапія включає антиангінальні/антиішемічні препарати >1 + засоби для запобігання ускладненням | I | C |
| • Навчання пацієнтів щодо особливостей захворювання, факторів ризику та можливої терапевтичної стратегії | | |
| • Контроль/корекція терапії впродовж 2-4 тижнів після початку | | |
| Антиангінальна/антиішемічна терапія | | |
| Швидкодіючі нітрати – для купірування нападів стенокардії напруження | I | B |
| ББ та/чи БКК є терапією 1-ї лінії для контролю ЧСС і симптомів захворювання | I | A |
| Якщо симптоми не контролюються – рекомендована комбінація ББ + дигідропіридинової БКК | IIa | C |
| Комбінацію ББ + дигідропіридинової БКК можна розглядати як стартову терапію 1-ї лінії | IIa | B |
| Нітрати тривалої дії є 2-ю лінією терапії, якщо стартове лікування із ББ та/чи БКК протипоказане, погано переноситься чи недостатньо ефективно. У разі призначення нітратів тривалої дії рекомендовано забезпечити безнітратний період протягом доби для запобігання розвитку толерантності | IIa | B |
| Івабрадин, нікорандил, ранолазин, триметазидин – 2-га лінія терапії для зниження частоти нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять, мають протипоказання, або ж симптоми недостатньо контролюються при використанні ББ, БКК, нітратів тривалої дії | IIa | B |
| У пацієнтів із низькими ЧСС та АТ ранолазин чи триметазидин можна розглядати як терапію 1-ї лінії | IIb | C |
| У деяких пацієнтів можна розглядати застосування комбінації ББ чи БКК із препаратами 2-ї лінії (як-то ранолазин, нікорандил, івабрадин, триметазидин) з урахуванням ЧСС, АТ, переносимості | IIb | B |

Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.

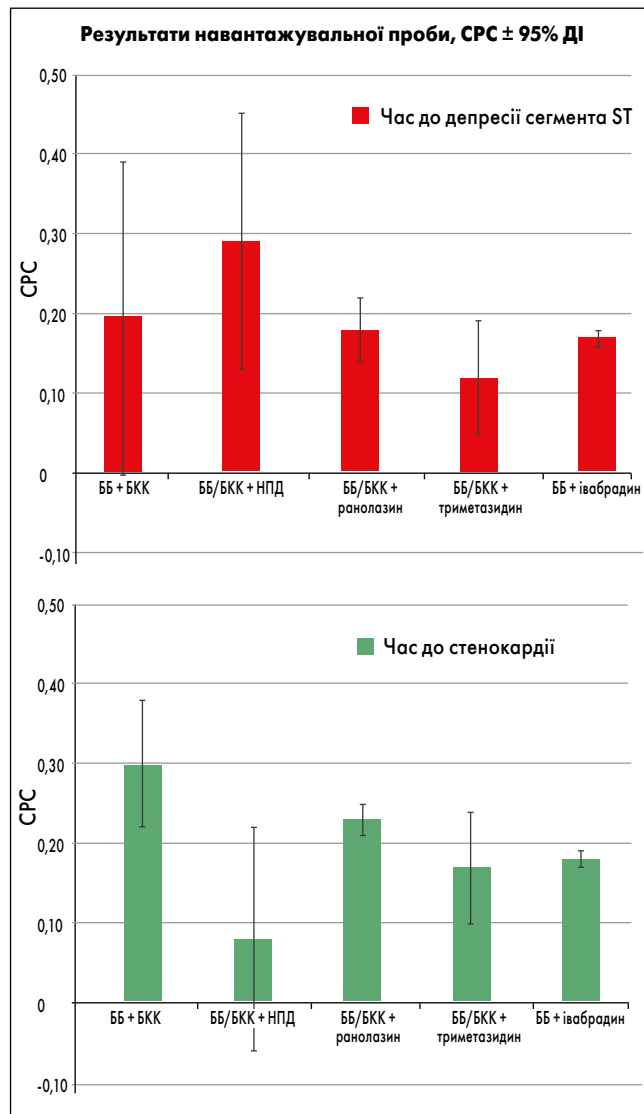


Рисунок. Порівняльні результати за різними класами препаратів: (А) оцінка часу до депресії сегмента ST, (Б) оцінка часу до стенокардії
Примітки: CPS – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал.

Однак рішення про те, який клас препарату використовувати для терапії першої лінії або ж як додатковий засіб у пацієнтів зі стенокардією, слід приймати виключно на основі ймовірної антиангінальної ефективності та залежно від клінічної ситуації. Відповідно до настанов ESC (2019) щодо лікування стабільної ІХС, ББ і БКК рекомендовані як антиангінальні засоби першого вибору, які можна використовувати як окремо, так і в комбінації.

Комбінований ефект зазначених методів лікування підкріплений переконливими даними, зазвичай при додаванні БКК до попередньої терапії ББ, і ефективність такої стратегії було підтверджено у поточному метааналізі. Однак необхідно пам'ятати, що при виборі ад'ювантної терапії важливо брати до уваги індивідуальні особливості пацієнта, такі як супутні захворювання та гемодинамічні зміни (Montalescot et al., 2013).

Табл. 2. Результати метааналізів для кожного класу антиангінальних препаратів щодо п'яти досліджуваних клінічних наслідків

| Базова терапія (часовий період) | Додаткова терапія | Навантажувальна проба (CPS ± 95% ДІ) | | | Клінічні результати (ВЗЧ ± 95% ДІ) | |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|
| | | загальний час | час до депресії сегмента ST | час до початку нападу стенокардії | частота нападів стенокардії | використання нітратів |
| ББ (1981-2000) | БКК | 0,12 (0,07-0,17) p<0,0001; n=2571 | 0,20 (0,00-0,40) p=H3; n= 2207 | 0,30 (0,22-0,38) p<0,0001; n=2210 | 0,21 (0,08-0,32) p=0,002; n=2149 | 0,23 (0,06-0,36) p= 0,01; n=1624 |
| БКК (1983-2000) | ББ | 0,09 (0,01-0,17) p=0,04; n=986 | 0,22 (від -0,01 до -0,45) p=H3; n=1075 | 0,20 (0,10-0,31) p=0,0002; n=1007 | 0,30 (від -0,55 до -0,68) p=H3; n=921 | 0,33 (0,21-0,43) p<0,0001; n=800 |
| ББ чи БКК (1983-1991) | НПД | 0,14 (0,00-0,28) p=0,04; n=332 | 0,29 (0,13-0,44) p=0,0004; n=200 | 0,08 (від -0,06 до -0,23) p=H3; n=332 | 0,19 (0,11-0,25) p<0,0001; n=296 | 0,13 (0,04-0,20) p=0,004; n=332 |
| ББ чи БКК (2004-2013) | Ранолазин | 0,20 (0,19-0,21) p<0,0001; n=1092 | 0,18 (0,14-0,23) p<0,0001; n=1092 | 0,23 (0,21-0,25) p<0,0001; n=1092 | 0,22 (0,10-0,32) p=0,0006; n=2040 | 0,32 (0,22-0,40) p<0,0001; n=2040 |
| ББ чи БКК (1984-2011) | Триметазидин | 0,06 (0,02-0,11) p=0,006; n=3493 | 0,12 (0,05-0,19) p=0,001; n=3493 | 0,17 (0,10-0,25) p<0,0001; n=3203 | 0,21 (0,01-0,36) p=0,04; n=3224 | 0,21 (від -0,02 до -0,38) p=H3; n=3238 |
| ББ (2009) | Івабрадин | 0,10* (0,09-0,11) p<0,0001; n=889 | 0,17* (0,16-0,18) p<0,0001; n=889 | 0,18* (0,17-0,19) p<0,0001; n=889 | 0,00* (від -0,15 до -0,13) p=H3; n=889 | Немає даних |

Примітки: ВЗЧ – відносне зниження частоти, CPS – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал, H3 – дані незначущі.
* Для оцінки цього результату використані дані 1 дослідження.

Висновки

Згідно з результатами систематичного огляду та метааналізу, користь комбінації ББ та БКК у хворих на стабільну ІХС підтверджено найширшою доказовою базою.

На українському фармацевтичному ринку доступний препарат **Алотендин**, діючими речовинами якого є бісопролол та амлодипін. Препарат застосовують для лікування АГ та хронічної стабільної стенокардії.

Бісопролол – селективний блокатор β_1 -адренорецепторів, що зменшує вплив на них катехоламінів. Механізм антигіпертензивної дії реалізується шляхом зниження хвилинного об'єму серця, симпатичної стимуляції периферичних судин і пригнічення вивільнення реніну нирками. Антиангінальний ефект пов'язаний із блокадою β_1 -адренорецепторів, що сприяє зниженню потреби міокарда в кисні за рахунок негативної хронотропної та інотропної дії. Таким чином, бісопролол усуває або зменшує виразність симптомів ішемії.

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію, антигіпертензивний ефект якого зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладку мускулатуру судин, а антиангінальний – розширенням периферичних артерій і, як наслідок, зменшенням загального постнавантаження. Це знижує споживання енергії міокардом та його потребу в кисні. Також на тлі застосування

амлодипіну відбувається розширення основних коронарних артерій і артерійол у незмінених та ішемізованих зонах міокарда, що збільшує надходження кисню до міокарда.

У пацієнтів зі стенокардією амлодипін подовжує загальний час виконання фізичного навантаження, час до виникнення епізоду стенокардії та значущої депресії сегмента ST, а також знижує частоту нападів і потребу в застосуванні нітроглицерину.

Прихильність до лікування і регулярне приймання призначених медикаментів є важливими умовами більш сприятливого перебігу будь-якого хронічного захворювання, зокрема ІХС. У сучасній світовій практиці визнано, що використання фіксованих комбінацій лікарських засобів, а отже, зменшення кількості таблеток, які необхідно щоденно приймати хворому, поліпшують прихильність до терапії та, відповідно, її ефективність.

Алотендин доступний у таблетованій формі по 5/5 мг, 5/10 мг та 10/5 мг. Рекомендована добова доза – 1 таблетка відповідного дозування, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Наявність різних дозувань Алотендину забезпечує можливість оптимального призначення препарату залежно від індивідуальних потреб хворих.

Підготувала **Олена Коробка**



Алотендин

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. **Спосіб застосування та дози:** 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза – 10 мг бісопрололу та 10 мг амлодипіну на добу. **Протипоказання.** Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, стомленість. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04. Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.