

Лечение больных со Что важнее: улучшение

Согласно прогнозам, в XXI веке распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) приобретет характер эпидемии. В Украине ИБС занимает первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения среди лиц трудоспособного возраста.

О лечении пациентов с одной из форм хронической ИБС – стабильной стенокардией – наш корреспондент беседовал с руководителем отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Михаилом Илларионовичем Лугаем.

– Лечение больных со стабильной стенокардией. Что важнее: улучшение прогноза или качества жизни?

– Если Вы зададите этот вопрос пациенту, он будет в затруднении. Как врач могу ответить: важнее качественная и продолжительная жизнь!

– У больных со стабильной стенокардией обязательно применение лекарственных препаратов, имеющих класс рекомендаций I и уровень доказательств A. Какие препараты к ним относятся?

– Международная классификация доказательств методов лечения предусматривает, что для класса I рекомендаций существуют доказательства или согласованное положение, что лечебное средство является эффективным, имеет положительное влияние и приносит больному несомненную пользу. Уровень доказательств A означает, что данные относительно лекарственного средства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или с помощью метаанализа этих исследований. К препаратам IA относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторы.

– Какие основные группы липидснижающих препаратов применяют для лечения больных ИБС? Чем обусловлена их эффективность? К каким целевым уровням липидов следует стремиться?

– Лечение дислипотеинемий предусматривает применение 4 основных групп лекарственных средств: статинов, фибратов (гемфиброзила, фенофибрата), никотиновой кислоты (ниасина), секвестрантов желчных кислот (холестирамина, коlestипола). Помимо непосредственно липидснижающего действия – уменьшения уровня холестерина и триглицеридов, эти препараты улучшают функцию эндотелия, уменьшают воспаление, стабилизируют атеросклеротическую бляшку, предупреждают прогрессирование или приводят к регрессу уже существующего атеросклеротического процесса (только при агрессивной терапии).

Наиболее широко применяются статины, их с уверенностью можно называть жизненноспасающими препаратами. Доказано, что эти лекарственные средства снижают риск атеросклеротических осложнений в среднем на 30%. Применение других групп препаратов менее актуально.

На сегодняшний день определены целевые уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), достижение которых достоверно снижает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений и улучшает прогноз. Для больных с ИБС и ее эквивалентами эти значения составляют для ОХ <4,5 ммоль/л и для ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л. Для больных ИБС с очень высоким риском (с множественным поражением венечных артерий, перенесших ИМ, с сопутствующим сахарным диабетом (СД), периферическим атеросклерозом) целевые уровни могут быть еще ниже (ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л).

Таким образом, назначение статинов и агрессивность проводимой терапии зависят не столько от исходного уровня холестерина, сколько от оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений.

– Сегодня продолжает обсуждаться феномен резистентности к АСК – широко применяемому препарату в лечении больных стабильной стенокардией. Как его можно определить в клинической практике?

– Безусловно, АСК является широко применяемым препаратом, что обусловлено ее эффективностью и невысокой стоимостью. Феномен резистентности к АСК встречается в 20-30% случаев и имеет многокомпонентный механизм

развития. В клинической практике этот феномен констатируют при появлении сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на прием препарата. Мне не импонирует такая точка зрения, так как АСК не может блокировать все пути тромбообразования. Подтверждается резистентность с помощью специальных лабораторных методов, которые указывают на снижение или отсутствие фармакологического действия АСК.

Следует отметить, что сегодня не существует общепринятых клинических критериев для определения резистентности к АСК и путей ее преодоления. Этот вопрос широко обсуждается в научной литературе и требует дальнейшего изучения. Аналогичная проблема касается также и клопидогреля, который является альтернативой АСК при ее непереносимости и препаратом выбора у пациентов с ИБС с наиболее высоким риском.

– Сегодня, несмотря на отсутствие соответствующей доказательной базы в отношении влияния на прогноз, в лечении стабильной стенокардии применяют дигидропиридиновые антагонисты кальция. В каких случаях оправдано их назначение?

– Действительно, проведенные исследования короткодействующих форм препаратов не только не продемонстрировали положительного влияния на предупреждение тяжелых осложнений ИБС, но даже выявили увеличение их риска при приеме высоких суточных доз (более 40 мг/сут нифедипина). У больных со стабильной стенокардией препаратами выбора являются β-блокаторы, поскольку они не только оказывают антиангинальный эффект, но и влияют на прогноз. Тем не менее при непереносимости β-блокаторов для симптоматического лечения стабильной стенокардии могут применяться дигидропиридиновые антагонисты кальция в виде лекарственных форм длительного действия.

В настоящее время завершены ряд исследований, в которых изучалась эффективность амлодипина – дигидропиридинового антагониста кальция длительного действия у больных ИБС и артериальной гипертензией (АГ). Доказан положительный эффект амлодипина на количество эпизодов ишемии миокарда при 48-часовом мониторингировании ЭКГ (исследование CAPE), снижение общей смертности, частоты возникновения ИБС у больных с АГ (исследования ALLHAT, PREVENT, CAMELOT). Кроме того, эти препараты имеют несомненное значение при лечении вазоспастической стенокардии, поскольку β-блокаторы у таких больных могут провоцировать приступы. Эффективны также комбинации β-блокаторов и антагонистов кальция дигидропиридинового ряда.

– Как известно, при резком прекращении лечения β-блокаторами возможно развитие синдрома отмены. Чем он проявляется и как его избежать?

– Синдром отмены, возникающий при резком прекращении терапии β-блокаторами после их продолжительного применения, проявляется тахикардией, появлением или усилением симптомов стенокардии и/или ишемии, отрицательной динамикой на ЭКГ, повышением артериального давления; возможны также такие серьезные сердечно-сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда и даже внезапная смерть.

Появление синдрома отмены тем вероятнее, чем длительнее был период лечения и выше доза препарата. Как правило, синдром отмены возникает в первые 7 дней после завершения лечения, но описаны случаи его появления и в более отдаленные сроки, о чем следует предупреждать пациентов.

Вероятными механизмами, ответственными за развитие синдрома отмены, считают увеличение плотности β-адренорецепторов, которое возникает на фоне приема β-блокаторов, и активизацию высвобождения катехоламинов. Еще один механизм может быть связан с тем, что β-блокаторы угнетают секрецию ренина через почечные β-адренорецепторы. Повышение их чувствительности во время приема препаратов может в случае отмены вызвать гиперренинэмию, которая способствует АГ. Поэтому отмена β-блокаторов должна осуществляться под строгим контролем врача с учетом



М.И. Луга

индивидуальных особенностей пациента. Достаточным считается 14-дневный период постепенного уменьшения дозы до полной отмены препарата.

– Каковы основные фармакологические характеристики нитратов и особенности их применения?

– Симптомы стенокардии и признаки ишемии, включая безболевого ишемии, могут быть эффективно устранены при помощи антиангинальных препаратов, в частности органических нитратов, которые относятся к эндотелийнезависимым вазодилаторам. Антиангинальный эффект этих средств реализуется за счет снижения потребности миокарда в кислороде и улучшения миокардиальной перфузии.

Нитраты действуют путем высвобождения оксида азота (NO), который представляет собой эндотелийзависимый релаксирующий фактор, активирующий гуанилатциклазу, что приводит к синтезу циклического гуанозинмонофосфата. Последний обладает свойством расслаблять гладкие мышцы сосудов. Следует отметить, что нитраты применяются для лечения практически всех форм ИБС, включая стабильную и вазоспастическую стенокардию. Отсутствие доказательств относительно положительного влияния нитратов на прогноз ИБС и течение заболевания не предусматривает назначение этих препаратов больным ИБС без стенокардии, а также пациентам с подозрением на ИБС или факторами риска ее развития. Противопоказано назначение нитратов с силденафилом и другими ингибиторами фосфодиэстеразы, поскольку такая комбинация обуславливает риск развития потенциально опасной артериальной гипотензии. Необходимо также помнить о дозозависимых побочных реакциях нитратов, которые связаны с вазодилатацией.

– Современная тактика лечения стенокардии предусматривает снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 55-60 уд/мин, однако в реальной клинической практике достичь целевого уровня достаточно сложно. Чем это обусловлено?

– Несомненно, в клинической практике возникают определенные трудности в достижении таких показателей ЧСС. По данным Европейского регистра по лечению стабильной стенокардии за 2006 г., 33% больных со стенокардией не получили β-блокаторы, из них 20% имели прямые противопоказания к их назначению. С учетом этого в качестве перспективных средств стали рассматривать ингибиторы f-каналов синусового узла (ивабрадин), которые снижают пейсмекерную активность синусового узла и тем самым обеспечивают отрицательный хронотропный эффект. Ивабрадин не снижает артериальное давление, не влияет на AV-проводимость и интервал QT, не угнетает сократимость миокарда, при этом обладает хорошим антиангинальным эффектом. Ассоциация кардиологов Украины рекомендует назначать ивабрадин при непереносимости или наличии противопоказаний к приему β-блокаторов (например, при реакциях гиперчувствительности, бронхиальной астме, ХОЗЛ, выраженном периферическом атеросклерозе). Комбинированная терапия β-блокаторами и ивабрадином показана при недостаточной эффективности β-блокаторов и сохранении ЧСС выше целевого значения 60 уд/мин в состоянии покоя. У пациентов с ИБС,

стабильной стенокардией. прогноза или качества жизни?

симптомами стенокардии и дисфункцией левого желудочка ивабрадин оказывает положительное действие на прогноз, снижая риск инфаркта миокарда на 42%.

— **Какими рекомендациями следует руководствоваться в медикаментозном лечении больных стенокардией?**

— В 2006 г. Европейское кардиологическое общество издало соответствующие рекомендации по лечению стабильной стенокардии. Рабочей группой по изучению атеросклероза и хронических форм ИБС Ассоциации кардиологов Украины на основе этих рекомендаций были изданы в 2008 г., а затем и переизданы в 2010 г. методические рекомендации по медикаментозному лечению стабильной стенокардии.

Фармакотерапия стабильной стенокардии включает два направления: антиангинальную терапию, призванную устранять симптомы стенокардии и ишемии с помощью β-блокаторов, ингибиторов f-каналов, антагонистов кальция и нитратов, и терапию, направленную на улучшение прогноза, т. е. уменьшение смертности и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Это достигается применением антиагрегантных и липидснижающих препаратов (статинов), ингибиторов АПФ, β-блокаторов, блокаторов f-каналов (у пациентов со стенокардией и дисфункцией ЛЖ). Общая концепция лечения Атеросклероза и ИБС может быть представлена в виде предложенной нами мнемонической схемы (АИБС):

- (А) АСК;
- (И) ингибиторы АПФ;
- (Б) β-блокаторы;
- (С) статины.

Ведение таких пациентов предусматривает определение и, по возможности, модификацию факторов риска. При отсутствии эффекта от лекарственной терапии и при наличии соответствующей мотивации у пациента возможно применение хирургических методов лечения.

— **Реваскуляризация миокарда улучшает прогноз или качество жизни? Насколько широко эти методы применяются в Украине?**

— Инвазивные вмешательства остаются методом выбора для пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений или в случаях, когда медикаментозная терапия не позволяет устранить симптомы заболевания. В 2010 году в г. Стокгольме на конгрессе Европейского кардиологического общества были представлены новые рекомендации по реваскуляризации миокарда у больных с ИБС, включая пациентов со стабильной стенокардией. В них уточнены показания для проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) и стентирования больным ИБС; расширены показания для проведения прямой ангиопластики и стентирования у пациентов с острыми формами ИБС и несколько ограничены у больных с хроническими формами. Оба метода очень эффективны в улучшении качества жизни, но АКШ у больных стабильной стенокардией имеет преимущество при влиянии на прогноз. Стентирование представляет собой малоинвазивный метод, его очень широко используют для лечения больных ИБС. Согласно этим рекомендациям у больных стенокардией напряжения стентирование можно предпочесть АКШ в случае неproxимального поражения 1-2 сосудов. АКШ является методом выбора у больных высокого риска (поражение ствола левой коронарной артерии, поражение 2-3 сосудов, обширная ишемия, дисфункция левого желудочка, СД и др.). В этих случаях АКШ улучшает выживаемость по сравнению с медикаментозным лечением. Последние метаанализы также показали, что стентирование значительно улучшает качество жизни, но на прогноз существенно не влияет. Тем не менее этот вопрос находится на стадии изучения, поскольку существуют работы, в которых продемонстрировано улучшение прогноза в некоторых группах больных, например в случае, когда после перенесенного инфаркта миокарда сохранялись участки жизнеспособного миокарда. Следует отметить, что эти методы хирургического лечения недостаточно широко применяются в Украине, что обусловлено многими факторами: это и недостаточное количество центров, которые занимаются этой проблемой, и дефицит подготовленных специалистов, финансовые трудности и ряд других.

— **Течение ИБС разнообразно: у одних пациентов болезнь быстро прогрессирует, у других длительно протекает без существенного ухудшения клинической симптоматики. Какова тактика ведения таких пациентов и от чего зависит ее выбор?**

— Тактика лечения пациентов с ИБС заключается в определении сердечно-сосудистого риска. Для этого предложено много методов,

но специальных утвержденных таблиц по расчету риска у больных стабильной стенокардией не существует. Необходимо отметить, что речь не идет о первичной профилактике, когда сердечно-сосудистый риск определяется для пациентов с факторами риска, но еще без проявлений заболевания в соответствии с рекомендуемой Европейским кардиологическим обществом таблицей SCORE.

У больных стабильной стенокардией риск зависит прежде всего от тяжести коронарного поражения и функционального состояния миокарда, т. е. фракции выброса левого желудочка. Как уже говорилось выше, пациенты с множественным поражением сосудов, СД находятся в группе очень высокого риска. Так, по данным регистра REACH, представленным на последнем Европейском конгрессе кардиологов (Стокгольм, 2010), ишемические события в анамнезе у больных ИБС с атеросклерозом являются наиболее важными предикторами последующих ишемических событий. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, риск повторного инфаркта в 5-7 раз выше, инсульта — в 3-4 раза выше по сравнению с общей популяцией. У лиц с периферическим атеросклерозом риск инфаркта миокарда в 4 раза выше, инсульта — в 3-4 раза выше по сравнению с популяционным; при ишемическом инсульте риск возникновения инфаркта миокарда выше в 3 раза, а повторного инсульта — в 9 раз. У пациентов с наличием только периферического атеросклероза риск явно недооценивается, поэтому им, как правило, не назначают антиагрегантные и гиполлипидемические препараты. Эти пациенты заслуживают особого внимания и нуждаются в проведении интенсивной липидснижающей терапии.

— **Как Вы оцениваете перспективу внедрения инновационных технологий в лечении больных ИБС в Украине?**

— Генетические технологии открывают новые пути для лечения больных ИБС. С помощью специальных методов можно выявить предрасположенность к развитию толерантности к лечению или выделить группу пациентов, у которых можно ожидать те или иные побочные эффекты или максимальный успех от применения некоторых препаратов, например клопидогреля, ингибиторов АПФ и т. д. В нашем отделении совместно с иммунологами и генетиками из Научного центра радиационной медицины НАМН Украины изучался ряд генов, которые ответственны за раннее развитие ИБС, возникновение инфаркта миокарда. Было показано, что больные ИБС имеют разные типы иммунопатологических реакций, ассоциированных с разными подтипами антигенов HLA I класса и генов HLA II класса, которые ответственны за механизмы реализации предрасположенности к раннему развитию ИБС (до 45 лет) и риску развития ее осложнений (инфаркта миокарда, сердечной недостаточности). Однако в Украине практическое применение генетических методов ограничено из-за их высокой стоимости.

— **Какова роль модификации образа жизни (рационального питания, физической активности, отказа от курения и др.) в терапии стабильной стенокардии?**

— Устранение модифицируемых факторов риска представляет важнейшую задачу первичной и вторичной профилактики как у лиц, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, в частности стабильной стенокардии, так и у пациентов с уже развившимся заболеванием. К таким факторам можно отнести рациональное питание, отказ от курения, достаточную физическую активность, включая и пациентов, которые уже перенесли инфаркт миокарда. Основу рационального питания таких больных должна составлять средиземноморская диета, эффективность которой в профилактике осложнений у больных ИБС доказана в многочисленных исследованиях. Она предполагает употребление достаточного количества свежих овощей, фруктов, зерновых продуктов, морской рыбы наряду с ограничением животных жиров.

На вышеупомянутом конгрессе Европейского кардиологического общества были представлены результаты масштабного метаанализа, показавшего, что следование средиземноморской диете значительно уменьшает риск возникновения метаболического синдрома, способствует улучшению липидного спектра крови и снижению толерантности к глюкозе, нормализации массы тела, т. е. снижает риск развития СД 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений.

Что касается физической активности, новейшие исследования показали, что применение режима тренирующих физических нагрузок у больных после инфаркта миокарда на 25-40% снижает частоту развития повторного инфаркта, сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

Подготовила **Наталья Пятница-Горпинченко**

✓ **Внимательно прочитав статью, вы легко ответите на вопросы**
Проверьте свои знания

1. Какие препараты влияют на прогноз больных со стабильной стенокардией:

- а) аспирин;
- б) статины;
- в) клопидогрель;
- г) ингибиторы АПФ;
- д) β-блокаторы;
- е) антиоксиданты;
- ж) ингибиторы f-каналов;
- з) метаболические;
- и) нитраты;
- к) все вышеперечисленные.

2. Целевые уровни показателей общего холестерина и ХС ЛПНП для пациентов с ИБС и ее эквивалентами составляют соответственно (ммоль/л):

- а) <3,5 и <1,5;
- б) <6,5 и <2,5;
- в) <5,0 и <3,0;
- г) <4,5 и <2,5.

3. В качестве антиангинальной терапии при непереносимости или наличии противопоказаний к β-блокаторам и ЧСС >60 уд/мин в состоянии покоя применяют:

- а) ингибиторы АПФ;
- б) нитраты;
- в) блокаторы кальциевых каналов;
- г) ингибиторы f-каналов синусового узла;
- д) триметазидин;
- е) милдронат.

4. Какую тактику лечения Вы предпочтете при лечении больного ИБС с поражением 3 венечных артерий и наличием СД 2 типа?

- а) АКШ;
- б) медикаментозное лечение;
- в) стентирование (непокрытый стент);
- г) стентирование (покрытый стент).

5. Больной 60 лет получал длительное медикаментозное лечение стабильной стенокардии: симвастатин 20 мг, аспирин 100 мг, метопролол 150 мг, нитроглицерин 40 мг в сутки. Почувствовав улучшение состояния, пациент прекратил прием препаратов. Спустя 3 дня состояние больного резко ухудшилось: он предъявляет жалобы на усиление болей давящего характера, локализирующихся за грудиной, одышку, головную боль. Объективно: ЧСС 120 уд/мин, АД 215/115 мм рт. ст., аускультация сердца — без особенностей, ЭКГ — депрессия сегмента ST. Вероятная причина ухудшения состояния больного:

- а) феохромоцитомы;
- б) тиреотоксикоз;
- в) синдром отмены β-блокаторов;
- г) гипертонический криз.