

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

Препараты, влияющие на прогноз больных со стабильной стенокардией. Что нового?

Улучшение прогноза пациентов, снижение смертности и частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) – важная цель медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Наиболее убедительные доказательства положительного влияния на прогноз больных ИБС (класс I, уровень доказательности A) имеют четыре группы лекарственных средств. К ним относятся антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота), статины, блокаторы бета-адренорецепторов (ББ), а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при наличии дополнительных показаний для их назначения, таких как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), дисфункция левого желудочка (ЛЖ) или сахарный диабет (СД) 2 типа. Перечисленные лекарственные препараты должны назначаться всем больным с установленным диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается эталонным антитромботическим средством. Механизм действия АСК состоит в необратимой блокаде тромбоцитарной циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), что сопровождается уменьшением продукции тромбоксана А₂ и снижением агрегационной активности тромбоцитов. Назначение АСК по результатам клинических исследований (SAPAT, метаанализ АТС) позволяет снизить риск сердечно-сосудистых (СС) осложнений на треть. Классический метаанализ АТС (результаты 11 клинических исследований) показал, что прием АСК больными со стабильной стенокардией снижает вероятность таких серьезных осложнений, как инфаркт, инсульт и кардиальная смерть, на 33% (p<0,001). Аналогичные результаты получены у пациентов, перенесших ИМ: применение АСК приводило к уменьшению смертности и частоты нефатального инфаркта на 31%, нефатального инсульта – на 42%.

В настоящее время для лечения стабильной стенокардии рекомендованы небольшие дозы АСК – 75-150 мг 1 раз в сутки, считающиеся достаточно эффективными и безопасными.

При невозможности использования АСК в связи с противопоказаниями, непереносимостью, возникновением побочных реакций или развитием толерантности к АСК в качестве альтернативного антитромботического средства рекомендуют клопидогрел. Он лучше переносится и имеет преимущество перед АСК в отношении влияния на прогноз у пациентов с хронической ИБС высокого риска, имеющих в анамнезе ИМ, инсульт, заболевания периферических артерий (класс IIa, уровень доказательности B).

Статины являются важнейшим компонентом лечения больных ИБС. Эффективность этих лекарственных средств обусловлена сложным механизмом действия, который, помимо влияния на показатели липидного обмена, обеспечивает стабилизацию атеросклеротической бляшки, улучшение функции эндотелия, устраняет воспаление и предупреждает прогрессирование атеросклеротического процесса. Доказано, что назначение статинов снижает риск СС осложнений в среднем на 30%. Положительные результаты терапии были продемонстрированы в масштабных клинических исследованиях по первичной и вторичной профилактике ИБС с использованием разных препаратов статинов у различных категорий больных. В них приняли участие пациенты разных возрастных групп с высокими и относительно низкими исходными уровнями холестерина, с высоким и умеренным риском СС осложнений, с ИБС и ее эквивалентами, СД, АГ. Это дало основания рекомендовать статины (при отсутствии противопоказаний)

всем больным ИБС, даже с нормальными исходными показателями липидного обмена. В пользу подобной тактики свидетельствуют результаты одного из крупнейших клинических исследований симвастатина HPS, в котором участвовали более 20 тыс. пациентов. В отличие от других подобных исследований в HPS основным показанием к назначению симвастатина был не высокий уровень холестерина, а высокий риск СС осложнений. Симвастатин назначали в суточной дозе 40 мг, средняя длительность наблюдения составила приблизительно 5,5 года. В результате интегральный показатель частоты развития СС осложнений снижались на 24%, причем положительное прогностическое влияние препарата не зависело от исходных показателей липидного обмена.

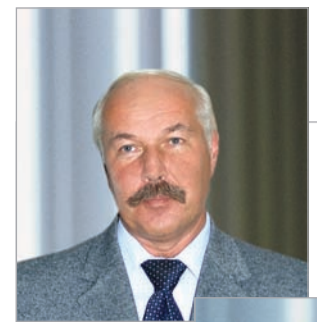
Основной мишенью гиполипидемической терапии остается показатель холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), поскольку он в наибольшей степени коррелирует с риском основных СС событий. По данным клинических исследований, снижение этого показателя всего на 1 ммоль/л приводит к достоверному уменьшению риска нефатального ИМ на 26%, кардиальной смерти – на 19%, потребности в реваскуляризации миокарда (ПТКА, АКШ) – на 21-25%. В настоящее время нормальными на популяционном уровне считаются значения общего холестерина <5,0 ммоль/л (190 мг/дл) и ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл). Для больных ИБС рекомендованы более низкие целевые значения холестерина и ХС ЛПНП: <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и <2,5 ммоль/л (100 мг/дл) соответственно. Достижение этих показателей в процессе лечения сопровождается достоверным снижением риска СС осложнений и улучшением прогноза. В то же время, учитывая результаты клинических исследований (PROVE-IT, REVERSAL, TNT, ASTEROID), активно обсуждается целесообразность еще большего снижения ХС ЛПНП – до 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Считается, что степень снижения ХС ЛПНП определяет прогностическое и антиатеросклеротическое влияние статиновой терапии. Например, в исследовании TNT у больных со стабильной стенокардией назначение высоких доз аторвастатина (80 мг, а не 10 мг в сутки) сопровождалось как более выраженным снижением ХС ЛПНП (до 2,0 и 2,6 ммоль/л соответственно), так и дополнительным 22% уменьшением частоты возникновения основных СС осложнений (кардиальная смерть, нефатальный ИМ, инсульт). Более агрессивное снижение ХС ЛПНП (не менее чем на 45% от исходного уровня), вероятно, необходимо и для реализации антиатеросклеротического действия статинов. Так, использование максимальной суточной дозы аторвастатина (80 мг) эффективнее в предупреждении

атеросклеротических изменений сосудов по сравнению с более «мягким» снижением липидов при применении правастатина (40 мг). В связи с этим современные рекомендации по лечению ИБС предполагают назначение более агрессивной статиновой терапии и достижение более низких уровней ХС ЛПНП у пациентов с высоким риском СС осложнений (показатель смертности выше 2% в год).

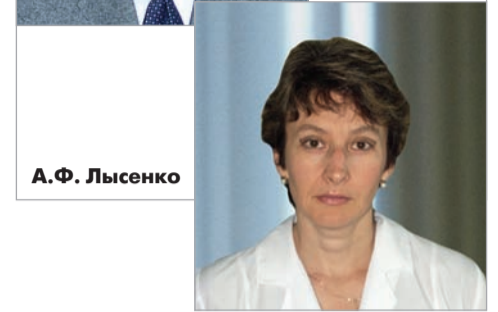
Резюмируя исследования, посвященные изучению влияния статинов на прогноз больных ИБС, можно прийти к следующим выводам:

- Уменьшение СС риска при лечении статинами пропорционально исходному риску и не зависит от исходного уровня ХС.
- Уменьшение СС риска и степень регрессии атеросклероза пропорциональны уровню снижения ХС ЛПНП.
- Чем выше СС риск, тем агрессивнее должна быть терапия статинами.

До недавнего времени основными показаниями для назначения ингибиторов АПФ были АГ, застойная СН и СД 2 типа. Если у пациента с ИБС имеются перечисленные сопутствующие заболевания, то ИАПФ – основные препараты для их лечения. Вместе с тем обсуждается вопрос более широкого использования ИАПФ при ИБС. Основанием для такого подхода стали результаты двух крупных исследований – HOPE и EUROPA, в которых было достигнуто статистически достоверное снижение СС риска у больных ИБС под влиянием терапии рамиприлом и периндоприлом. С точки зрения тактики ведения больных со стабильной стенокардией представляют интерес результаты исследования EUROPA, поскольку в нем принимали участие пациенты со стабильной стенокардией, без признаков СН и с относительно невысоким/умеренным риском СС событий. Еще одной важной характеристикой исследования EUROPA явилось то, что эффективность периндоприла была выявлена у пациентов, принимавших адекватное лечение современными средствами, оказывающими влияние на прогноз ИБС. Исследуемый препарат периндоприл назначался в дозе 8 мг в сутки в среднем в течение 4,2 года. К концу периода наблюдения отмечалось снижение общей смертности на 14% (p=0,0009), случаев нефатального ИМ – на 22% (p=0,001), госпитализаций по поводу СН – на 39% (p=0,002). Положительные результаты терапии наблюдались у пациентов всех возрастных групп независимо от наличия АГ, СД или предшествующего ИМ. Эти данные послужили предпосылкой для включения ИАПФ (периндоприла и рамиприла) в перечень препаратов для вторичной профилактики ИБС с целью снижения СС риска (класс IIa, уровень доказательности B). Решение



М.И. Лутай



А.Ф. Лысенко

о целесообразности их назначения при ИБС без специальных сопутствующих показаний должно приниматься с учетом индивидуальных потребностей больного после определения соотношения потенциальной пользы и риска, включая возможность развития побочных реакций, полипрагмазию и стоимость лечения.

Блокаторы бета-адренорецепторов занимают особое место в терапии ИБС, поскольку оказывают симптоматический антиангинальный эффект, устраняя либо уменьшая клинические проявления болезни, и влияют на прогноз. Механизм действия ББ состоит во взаимодействии с соответствующим рецепторным аппаратом (β₁- и β₂-адренорецепторами). Клиническая эффективность ББ связана с конкурентной блокадой β₁-адренорецепторов, которая приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сократимости – основных детерминант потребности миокарда в кислороде. Кроме того, ББ уменьшают возбудимость миокарда, повышают порог фибрилляции желудочков сердца во время ишемии, препятствуют развитию аритмий. Известно, что ББ обладают универсальным антиишемическим действием и предупреждают возникновение как болевых, так и бессимптомных эпизодов ишемии.

Назначение ББ больным, перенесшим ИМ, снижает риск кардиальной смерти и повторного инфаркта на 30%, причем длительность приема препаратов пропорциональна снижению показателя смертности. Хотя специально спланированные плацебо-контролируемые исследования прогностического влияния ББ у больных со стабильной стенокардией не проводились, эти препараты ввели в схему лечения. Основанием для этого послужил благоприятный прогностический эффект препаратов в группе очень высокого риска, у постинфарктных пациентов, а также их выраженное антиангинальное/антиишемическое действие. Терапевтическая антиангинальная эффективность ББ при стабильной стенокардии была подтверждена рядом исследований, наиболее крупными из которых считаются APSIS и TIBET. Однако по этическим соображениям в этих исследованиях не использовали плацебо, а сравнивали результаты приема ББ и других антиангинальных средств. В APSIS участвовали 809 пациентов с клинически подтвержденной стабильной стенокардией, период наблюдения составил 3,4 года. По результатам исследования верапамил длительного высвобождения в дозе 240-480 мг/сут и метопролол длительного высвобождения в дозе 100-200 мг/сут были одинаково эффективны в предупреждении СС осложнений. В исследовании TIBET приняли участие 682 пациента со стенокардией напряжения, период наблюдения составил 2 года. Результаты

лечения нифедипином длительного высвобождения в дозе 20–40 мг 2 раза в сутки и атенололом в дозе 50 мг 2 раза в сутки не отличались. Преимущества имела комбинированная терапия с применением обоих препаратов, в частности наблюдалось уменьшение случаев внезапной смерти, нефатального инфаркта и нестабильной стенокардии.

! Основными фармакологическими характеристиками ББ, имеющими практическое значение для больных ИБС, являются: селективность взаимодействия с β_1 -адренорецепторами, длительность действия, наличие собственной симпатомиметической активности, а также некоторые дополнительные свойства, например воздействие на α -адренорецепторный аппарат и антиоксидантные свойства. Несмотря на практически равнозначную антиангинальную активность различных ББ, современная кардиология отдает предпочтение β_1 -селективным препаратам, что связано со снижением риска побочных реакций, лучшей переносимостью и более высокой безопасностью длительного лечения, особенно при сопутствующей патологии.

Наиболее часто используются метопролол, атенолол, бисопролол. Среди современных лекарственных препаратов – карведилол и бетаксолол. Одним из требований к ББ является продолжительность действия, которая позволила бы обеспечить адекватный терапевтический эффект в течение суток при однократном приеме препарата. Некоторые ББ (бисопролол, бетаксолол) обеспечивают такой режим дозирования за счет особенностей фармакологического действия и длительности периода полувыведения. Для других препаратов используются лекарственные формы с замедленным высвобождением активного вещества (метопролол).

Клиническое применение ББ непосредственно связано с вопросом о значении ЧСС для больного ИБС, а также с возможностью медикаментозной коррекции этого показателя. ЧСС считается одной из важнейших детерминант потребности миокарда в кислороде. Кроме того, замедление ЧСС обуславливает удлинение диастолы, а вместе с ней периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Считается, что ЧСС оказывает влияние на развитие атеросклероза. Ускорение ЧСС, вероятно, повышает риск острых коронарных событий в связи с механическим повреждением атеросклеротической бляшки. Таким образом, учащенный пульс играет важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза и провоцирует ишемические осложнения за счет повышения потребности в кислороде и снижения диастолической перфузии. Поэтому контроль ЧСС является одним из важнейших условий

успешной антиангинальной терапии, а сам показатель напрямую связан с долгосрочным прогнозом больных стабильной ИБС, что подтверждают клинические и популяционные исследования. Например, исследование Diaz и соавт. свидетельствует, что относительный риск смерти больных стабильной ИБС возрастает на треть при ЧСС >83 уд/мин по сравнению с лицами, у которых ЧСС <62 уд/мин. При этом результаты исследования не зависели от фракции выброса, степени поражения коронарных артерий по данным ангиографии, использования ББ. Исследование BEAUTIFUL подтвердило факт существенного влияния ЧСС на прогноз более сложной категории больных ИБС – с дисфункцией ЛЖ, а также с приступами стенокардии, несмотря на проводимую терапию. При значениях ЧСС в покое >70 уд/мин риск кардиоваскулярной смерти у таких больных повышался на 34%, а потребность в госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ – на 46%.

! В специально спланированных контролируемых клинических исследованиях у больных, перенесших ИМ, то есть имеющих критически высокий уровень риска СС осложнений, фармакологическая коррекция ЧСС с использованием ББ сопровождалась улучшением прогноза и снижением коронарной смертности. Масштабный метарегрессионный анализ исследований по эффективности ББ и недигидропиридиновых антагонистов кальция у постинфарктных больных выявил достоверную прямую зависимость между снижением смертности и уменьшением ЧСС.

Неслучайно оптимальная доза ББ для больного стенокардией определяется отрицательным хронотропным эффектом препарата. Наиболее простым и удобным клиническим критерием эффективности дозы ББ является снижение ЧСС в состоянии покоя до 55–60 уд/мин.

В клинической практике нередко встречаются случаи, когда врач по тем или иным причинам (чрезмерное снижение АД, резкое угнетение сократимости, нарушение проводимости или из-за опасений такого воздействия, особенно в амбулаторных условиях) не может назначить адекватную дозу ББ. В украинском исследовании REALITY (2006) изучался вопрос назначения ББ пациентам со стабильной стенокардией, в частности контроль ЧСС. Было показано, что, несмотря на достаточно активное использование препаратов этой группы (у 84% больных со стенокардией), только у 5% из них удалось достичь целевых значений ЧСС – 60 и менее уд/мин.

В последние годы в клинической практике появился новый класс антиангинальных препаратов – блокаторы I_1 -каналов, основным гемодинамическим

эффектом которых является снижение ЧСС. Эта группа лекарственных средств в Украине в настоящее время представлена препаратом ивабрадин. Его действие связано с блокадой I_1 -каналов синусового узла, за счет чего уменьшается его пейсмейкерная активность и реализуется негативный хронотропный эффект. Замедление ЧСС под влиянием ивабрадина наблюдается как в состоянии покоя, так и при нагрузках. В отличие от традиционных антиангинальных лекарственных средств ивабрадин не влияет на сосудистый тонус, включая коронарные артерии сердца и сократительную функцию миокарда. Первоначально ивабрадин рассматривали как один из симптоматических антиангинальных препаратов. Международные и отечественные рекомендации предлагали его в качестве возможной альтернативы при противопоказаниях или непереносимости ББ. Вместе с тем при синдроме стенокардии использование различных антиангинальных лекарственных средств в режиме монотерапии оказывается эффективным не более чем в половине случаев. Полное устранение приступов стенокардии наблюдается примерно у 17% больных. По результатам клинических исследований (ASSOCIATE, BEAUTIFUL), добавление ивабрадина к ББ позволило значительно повысить антиангинальную/антиишемическую эффективность лечения и лучше контролировать ЧСС (учитывая целевые значения в покое – 55–60 уд/мин). В этих исследованиях использовали комбинацию ивабрадина с атенололом. На фоне терапии уменьшалось количество и длительность приступов стенокардии, повышалась толерантность к физической нагрузке. Важно отметить, что переносимость комбинированной терапии оказалась хорошей, без существенного увеличения количества побочных реакций. Наиболее частой причиной отмены терапии была брадикардия с ЧСС менее 50 уд/мин; по результатам исследования BEAUTIFUL – у 11% больных. Однако только у 15% из них снижение ЧСС сопровождалось клиническими симптомами.

На последнем Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2009 г.) были представлены данные субисследования BEAUTIFUL, согласно которым добавление ивабрадина к базовой терапии ББ пациентам с ИБС, имевшим симптомную стенокардию и дисфункцию ЛЖ (в среднем фракция выброса 33%), позволило достоверно улучшить прогностические показатели, в частности снизить риск ИМ на 42% ($p=0,021$) и первичной конечной точки на 24% ($p=0,05$). Интегральный показатель «первичная конечная точка» в данном исследовании включал СС смерть, ИМ и госпитализацию по поводу СН. Следует отметить, что дисфункция ЛЖ, подтвержденная ИБС являются факторами высокого риска СС осложнений. Наличие симптомной ишемии или приступов стенокардии считается независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС. При этом риск коронарных осложнений возрастает параллельно повышению функционального класса стенокардии (в соответствии с Канадской классификацией). Субисследование BEAUTIFUL включало подгруппу больных ($n=1507$) с сохраняющимися, несмотря на терапию, приступами стенокардии напряжения II–III функционального класса. Пациенты были рандомизированы в две группы, в одной из которых назначался ивабрадин ($n=734$), в другой – плацебо ($n=773$). Период наблюдения составил 18 месяцев. Средняя доза ивабрадина была 6,11 мг 2 раза в сутки. Больным

с ЧСС в покое >70 уд/мин дозу препарата увеличивали – 6,46 мг 2 раза в сутки. Ивабрадин добавляли к стандартной базовой терапии, включавшей антиагреганты (92%), статины (67%), ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (88%), ББ (89%) и нитраты (72%). Более половины пациентов принимали ББ в обычных терапевтических дозах. При этом почти у половины из них не удалось достичь целевых значений ЧСС. В большинстве случаев этому препятствовала плохая переносимость ББ из-за возникновения гипотензии (20%), слабости (21%), брадикардии (13%), реже – СН (6%), головокружения (6%) и сексуальной дисфункции (4%). Назначение ивабрадина позволило снизить ЧСС в покое в среднем на 10,6 уд/мин в течение первого месяца, в последующем на протяжении всего периода наблюдения Δ ЧСС оставалась стабильной – 8,1 уд/мин на фоне приема ивабрадина и 2,5 уд/мин – в группе плацебо. У пациентов с более высокими исходными значениями ЧСС снижение этого показателя также было более значительным – на 15,3 уд/мин. Влияние на риск коронарных событий было более выраженным у больных с приступами стенокардии. Снижение ЧСС у пациентов с ИБС и стенокардией в ходе лечения сопровождалось достоверным уменьшением количества коронарных осложнений (частоты развития фатального/нефатального ИМ, потребности в коронарной реваскуляризации). Частота этих событий снижалась на 36% и 30% соответственно. Важным результатом исследования можно считать данные о том, что наиболее значимое влияние на показатель риска ИМ ивабрадин оказывал у больных с более высокой исходной ЧСС (более 70 уд/мин), у которых удалось добиться снижения частоты госпитализации по поводу ИМ по сравнению с плацебо на 73%.

! В заключение следует отметить, что контроль ЧСС является важным фактором, определяющим как прогноз, так и эффективность симптоматической терапии ИБС, поэтому препаратами первого выбора для лечения ИБС остаются ББ. Учитывая данные последних исследований и клинический эффект нового класса лекарственных средств, ингибиторов I_1 -каналов, ивабрадин следует рассматривать как один из основных антиангинальных препаратов при непереносимости или противопоказаниях к терапии ББ.

Данные о потенцировании антиангинального эффекта, хорошей переносимости и достаточной безопасности комбинированного назначения ББ с ивабрадином больным ИБС с приступами стенокардии и ЧСС >60–70 уд/мин послужили основанием для регистрации в сентябре 2009 г. в странах Евросоюза соответствующего дополнительного показателя для применения ивабрадина. Таким образом, если с помощью монотерапии ББ не удается достичь достаточного антиангинального эффекта, то в настоящее время появилась возможность с помощью присоединения ивабрадина повысить эффективность антиангинальной терапии и обеспечить более жесткий контроль ЧСС на уровне целевых значений. Учитывая это, общая концепция медикаментозного лечения, влияющего на прогноз больных со стабильной стенокардией, в настоящее время может быть представлена следующей мнемонической схемой (рис.).

<p>Ацетилсалициловая кислота</p> <p>↓ СС риска на 30–34%</p> <p>75–150 мг</p>	<p>Статины</p> <p>↓ СС риска на 30%</p> <p>титрование доз до целевого уровня ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л при высоком риске <1,8 ммоль/л</p>
<p>ИАПФ</p> <p>↓ СС риска на 20–26%</p> <p>рамиприл 10 мг, периндоприл 8 мг</p> <p>все ИАПФ при сопутствующих АГ, СД, СН</p>	<p>Бета-блокаторы</p> <p>↓ СС риска на 24–30%</p> <p>титрование доз до целевого уровня ЧСС 55–60 уд/мин в покое</p> <p>при СН титрование с минимальных доз по методике и ивабрадин при лимитирующей стенокардии и дисфункции ЛЖ</p>

Рис. Препараты, улучшающие прогноз у больных с Атеросклерозом и ИБС, – мнемоническая схема (А и ИБС)