Возможно ли улучшение вторичной профилактики ишемической болезни сердца?

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Росздрава. Москва, Россия

Could secondary prevention of coronary heart disease be more effective?

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

Использование β -адреноблокаторов (β -АБ) для вторичной профилактики ишемической болезни сердца не всегда оказывается успешным, т. к. невозможно достичь целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС). Причинами этого могут быть непереносимость препарата, исходная выраженная брадикардия (ЧСС < 55 уд./мин), нарушение атриовентрикулярной проводимости II-III степеней, появление резкой общей слабости при снижении ЧСС. В таких случаях эффективным добавлением к β -АБ является назначение ивабрадина в различных дозах (10-15 мг/сут.). Подобная комбинация позволит достичь целевых величин ЧСС (60-55 уд./мин).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, β -адреноблокаторы, ивабрадин.

Beta-adrenoblockers (BAB) in secondary prevention of coronary heart disease (CHD) are not always effective, due to non-achieved target heart rate (HR). The reasons for that could include medication intolerance, baseline bradycardia (HR < 55 bpm), II-III Stage atrio-ventricular blocks, and acute episodes of generalized weakness when HR is reduced. In these situations, BAB could be effectively combined with ivabradine (10-15 mg/d). This combination provides an opportunity to achieve target HR levels (60-55 bpm).

Key words: Coronary heart disease, secondary prevention, beta-adrenoblockers, ivabradine.

Среди различных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всем мире ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения. Распространенность стенокардии зависит от возраста и пола. В возрастной группе населения 45-54 лет стенокардия напряжения наблюдается у 2-5% мужчин и 0,5-1% женщин, в группе 65-74 года — у 11-20% мужчин и 10-14% женщин. До инфаркта миокарда (ИМ) наличие стенокардии напряжения отмечают 20% пациентов, после перенесенного ИМ — 50% больных [1]. В России ~ 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию (СС). В 2000г заболеваемость ИБС в России составила 425,5 случая на 100 тыс. населения [2]. Смертность от ИБС у лиц в возрасте < 65 лет за последние 20 лет снизилась на 50%, что следует связать с более

“агрессивной” тактикой лечения острого ИМ (ОИМ), однако общая смертность (ОС) от ИБС осталась неизменной. Смертность от ИБС у мужчин в возрасте < 65 лет в 3 раза выше, нежели у женщин; в более старшем возрасте уровни смертности у обоих полов выравниваются, а у пациентов > 80 лет она становится в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Существенно, что в популяции только 40-50% больных стенокардией знают о своем заболевании. Вполне резонно возникает вопрос: возможно ли снижение смертности от различных проявлений, уже сформировавшейся ИБС, и каковы пути достижения этой цели? Представляется, что это возможно в рамках проведения многолетней комплексной вторичной профилактики [3,4]. Естественно, что это ни в коей мере не умаляет значимость первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — изменение образа жизни, устранение

© Маколкин В.И., 2009
e-mail: dvmak@mail.ru
Тел.: (499) 248-77-15

[Маколкин В.И. — профессор кафедры факультетской терапии].

(или, по крайней мере, уменьшение влияния) модифицируемых факторов риска (ФР), таких как курение, избыточная масса тела (МТ), нарушенные липидный, углеводный обмены. Однако осуществление первичной профилактики весьма затруднительно, учитывая отсутствие соответствующего понимания у населения ее важности, а также недоверчивости врачей к подобным мероприятиям. По-видимому, более реальным в отношении снижения смертности от ИБС будет вторичная профилактика, а именно эффективная медикаментозная терапия. Проведенные к настоящему времени крупные, рандомизированные, клинические исследования (РКИ) однозначно продемонстрировали способность ряда лекарственных препаратов влиять на прогноз ССЗ, предотвращая их наиболее тяжелые осложнения – мозговой инсульт (МИ), ИМ, внезапную смерть (ВС), сердечную недостаточность (СН). Рекомендации Европейского общества кардиологов указывают основные направления фармакотерапии, улучшающие прогноз больных артериальной гипертонией (АГ), ИБС, нарушениями сердечного ритма. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2006 [5] и Отечественных рекомендациях второго пересмотра, посвященных диагностике и лечению СС [6], указываются пути фармакотерапии, улучшающие прогноз больных СС.

- антитромбоцитарные препараты – ацетилсалициловая кислота (АСК) назначается всем больным при отсутствии противопоказаний. Клопидогрел используют лишь у тех пациентов, у которых имеется непереносимость (аллергия) АСК;
- гиполипидемические препараты – статины (наиболее эффективные из них – розувостатин, аторвостатин, симвастатин), назначаемые всем больным ИБС;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) назначают не только тем лицам, у которых имеют место АГ, сахарный диабет 2 типа (СД-2), СН, дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Многоцентровое исследование EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [7] убедительно продемонстрировало, что назначение периндоприла больным ИБС вызвало значительное уменьшение первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть + нефатальный ИМ + реваскуляризация миокарда. В основной группе первичная конечная точка была достигнута в 8% случаев, тогда как в группе плацебо – в 10%, что соответствует снижению относительного риска (ОР) на 20%. Снижение ОР на 10% отмечено уже в течение 1-го года и продолжалось во время всего периода лечения. Благоприятное влияние периндоприла на первичную конечную точку наблюдалось у всех под-

групп пациентов. Не выявлено различий среди больных разных возрастных групп, среди пациентов с наличием или отсутствием АГ, СД или предшествующим ИМ.

Сравнение групп больных, принимавших периндоприл или плацебо, обнаружило некоторые различия в отношении вторичных точек. Среди пациентов основной группы на 14% снизилась ОС, фатального и нефатального ИМ, нестабильной стенокардии (НС), остановки сердца. Сердечно-сосудистая смертность + нефатальный ИМ снизились на 19%; нефатальный и фатальный ИМ – на 24%; НС – на 7,1%; фатальный и нефатальный ИМ + НС – на 16,6%. ОС достоверно была ниже на 11%. Необходимость реваскуляризации уменьшилась всего на 4,2%, а частота МИ – на 4,3%. Возможность развития СН (при сравнении основной группы и группы плацебо) сократилась на 39%.

β-адреноблокаторы (β-АБ) являются базисными препаратами при лечении СС; их назначают также лицам, страдающим СН, АГ, дисфункцией ЛЖ.

При вторичной профилактике после перенесенного ИМ пероральный прием β-АБ – обязательный компонент терапии таких больных. В нескольких крупных и продолжительных исследованиях с участием > 35 тыс. пациентов, перенесших ИМ, установлено, что назначение β-АБ улучшает выживаемость на 20-25% за счет снижения сердечно-сосудистой смертности, ВС, повторных ИМ. Положительные результаты получены в работах, в которых больным назначали липофильные препараты (пропранолол, метопролол, тимолол); в исследованиях с гидрофильным атенололом не было установлено такого положительного влияния. Лечение β-АБ позволяло ежегодно сохранить 1,2 жизни на каждые 100 пролеченных больных, при этом частота повторных ИМ снижалась в течение года на 0,9 на 100 пролеченных больных. Ретроспективный анализ исследования The Cooperative Cardiovascular Project с участием > 200 тыс. больных, перенесших ИМ, показал, что назначение β-АБ позволяет снизить смертность независимо от возраста, одновременного наличия других заболеваний (легких, СД), величины АД, фракции выброса (ФВ), числа сердечных сокращений (ЧСС), функции почек, расовой принадлежности, характера лечения на госпитальном этапе. Исследование ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) показало, что назначение липофильного β-АБ пропранолола сокращало смертность больных ИМ на 25%. В исследовании APSI (Acebutolol et Prévention Secondaire de L'Infarctus) ацебутолол достоверно снижал смертность на 48%. В недавно завершеном исследовании CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control In Left Ventricular Dysfunction) были включены больные на 2-21-е сут. после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ, лечившиеся ИАПФ. Среди больных, принимавших карведилол, ОС, в т.ч. и ВС была ниже, нежели среди лиц, полу-

чавших плацебо. Существенно, что наибольшую пользу при долгосрочном лечении удается достичь у лиц с высоким риском ССО: после крупноочаговых ИМ или же с ИМ передней локализации, как правило, распространенных. Установлено также, что польза от назначения β -АБ при наличии СД значительно больше, чем при его отсутствии. Успех от применения β -АБ присутствовал и в других ситуациях — у лиц с постинфарктной стенокардией, желудочковыми аритмиями, а также у больных пожилого возраста.

Казалось бы, что в отношении применения β -АБ при вторичной профилактике ИБС не остается никаких вопросов, однако клиническая практика свидетельствует о существующих трудностях в ее реализации. Проблема заключается в частоте назначения этой группы препаратов. Так в России по данным исследования АТР-surveys (Angina Treatment Pattern) при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим действием в режиме монотерапии предпочтение отдается нитратам — 11,9%, β -АБ — 7,8%, антагонистам кальция (АК) — 2,7% [8]. Правда при комбинированной терапии (обычно в сочетании с нитратами) β -АБ назначают значительно чаще — 75%. Другой вопрос — выбор препарата: дело в том, что в России среди β -АБ одно из первых мест занимает пропранолол, препарат эффективный, но устаревший, имеющий много побочных эффектов, и вытесненный во многих странах другими более современными β -АБ [9,10]. Однако, к сожалению, в группах высокого риска современные препараты применяются непозволительно редко [11,12], что связано с недостаточными знаниями преимуществ β -АБ по сравнению с другими антиишемическими (антиангинальными) препаратами. Между тем, современные высокоселективные препараты весьма эффективны как в отношении ликвидации приступов стенокардии, так и предупреждении повторных острых ишемических синдромов. Мета-анализ 82 рандомизированных исследований показал, что длительный прием β -АБ приводит к дополнительному снижению риска смерти и развитию повторного ИМ у больных, ранее уже перенесших ИМ и принимающих АСК и ИАПФ [13].

Одна из причин сдержанного применения β -АБ — переоценка врачами противопоказаний, а также боязнь развития побочных эффектов, в частности, брадикардии. К сожалению, при лечении СС врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС ≤ 60 уд./мин) как проявление побочного и весьма нежелательного явления. В результате больные получают так называемую “субоптимальную терапию”. Пациент и врач думают так: “назначен нужный препарат, ЧСС с 85-90 уд./мин снизилась до 70-75 уд./мин, приступы стенокардии стали реже”. Однако в такой ситуации полного избавления от приступов стенокардии не происходит и такая терапия не может быть признана удовлетворительной.

Между тем, в ряде исследований было показано, что неполная ликвидация приступов стенокардии ухудшает отдаленный прогноз больных ИБС. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [14] показано, что при полной ликвидации ишемических эпизодов выживаемость пациентов до так называемого первого “события” в 1,5 раза выше, нежели при неполном устранении ишемических приступов. В отечественном исследовании [15] было убедительно показана связь выживаемости больных ИБС в зависимости от имеющейся у них ЧСС. Поэтому большой ошибкой является использование малых доз β -АБ, назначение их реже, чем нужно, а также их отмена при ЧСС в покое ≤ 60 уд./мин. Одной из причин этого, как справедливо отмечает Марцевич С.Ю. [16], является нежелание врачей следовать существующим клиническим рекомендациям, являющимся во всем мире эталоном лечения тех или иных заболеваний.

К сожалению, в реальной клинической практике не всегда удается достичь целевых величин ЧСС. Даже современные высокоэффективные β -АБ в дозах, позволяющих снизить ЧСС до целевых величин, могут иметь побочные действия в виде немотивированной слабости и гипотонии, плохой переносимости, брадикардии. Остальные побочные эффекты, приписываемые β -АБ, — влияние на липидный и углеводный обмены, бронхиальную проходимость, эректильную функцию, современным препаратам (бисопролол, небиволол, карведилол, метопролол сукцинат) свойственны в меньшей степени. Эти побочные эффекты обычно наблюдаются при назначении препаратов 1-й генерации и препарата 2-й генерации — гидрофильного атенолола.

Тем не менее, возникает вопрос: возможно ли получить целевые величины ЧСС при назначении современных препаратов в случаях, когда индивидуальные особенности пациента не позволяют это сделать? В настоящее время это вполне достижимо в связи с появлением нового класса препаратов, представителем которых является ивабрадин (Кораксан®, группа “Сервье”, Франция), — I_f ингибитор ионных потоков избирательного действия, обладающий пульс-урежающим эффектом и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также не влияющий на атриовентрикулярную проводимость. Ивабрадин специфически связывается с f -каналами клеток синусового узла и, таким образом, снижает ЧСС, что сопровождается антиангинальным эффектом.

В настоящее время проведен ряд исследований, подтверждающих, что ивабрадин способен снижать риск коронарных осложнений. Так в исследовании BEAUTIFUL (Morbidity-mortality Evaluation of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] 10917 больных ИБС (стабильная стенокардия) с

ЧСС ≥ 70 уд./мин получали в течение 2 лет ивабрадин в дозах 10-15 мг/сут. сверх ранее назначенной антиангинальной терапии, включавшей, кроме всего прочего, β -АБ (87% как в группе больных, принимавших ивабрадин, так и в группе лиц, получавших плацебо). Большинство больных (88%) ранее перенесли ИМ (после последнего ИМ прошло в среднем 6 лет), у 52% пациентов ранее были выполнены процедуры по реваскуляризации миокарда, 71% больных имел в анамнезе АГ. Исследование BEAUTIFUL включало большое количество пациентов с СД. Таким образом, пациенты в исследовании BEAUTIFUL имели высокий риск ССО, что потребовало назначения мощной многокомпонентной превентивной терапии. В данном исследовании, впервые в практике клинических исследований, предшествующая терапия была подобрана в полном соответствии с современными рекомендациями: 87% принимали β -АБ (наиболее часто использовались метопролол, карведилол и бисопролол), 90% – препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему: ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антиагреганты – 94%, липид-снижающую терапию – 76%. Предшествующая терапия включала также диуретики – у 55% пациентов, АК – у 12%, причем в группе не принимавшей β -АБ, частота была выше – 23%, за счет недигидропиридиновых АК – верапамила и дилтиазема. Ситуация с дозировками β -АБ в исследовании BEAUTIFUL была сходной с данными в исследовании EURO HART SURVEY. Средние дозы β -АБ составили всего 43% от максимальных, что было связано, в первую очередь, с побочными эффектами лечения. Эти данные отражают реальную клиническую ситуацию и потребность в комбинированной пульс-урежающей терапии с целью достижения целевого уровня ЧСС в покое – 55-60 уд./мин.

Данное исследование позволило однозначно ответить на важнейшие вопросы: возможно ли с помощью ивабрадина улучшить прогноз пациентов со СС, безопасно ли сочетание ивабрадина с другими пульс-урежающими препаратами, в частности β -АБ. Исследование BEAUTIFUL показало, что пациенты с ЧСС ≥ 70 уд./мин имеют существенно более высокий риск ССО, даже если им проводится оптимальная рекомендованная терапия: β -АБ, ИАПФ, статины, антиагреганты. Риск сердечно-сосудистой смертности у них выше на 34%, риск развития ИМ – на 46%, риск развития СН – на 56%, необходимость в реваскуляризации – на 38%.

В подгруппе у пациентов с ЧСС в покое ≥ 70 уд./мин (всего 5392 пациента, которые принимали ивабрадин в средней дозе 6,64 мг 2 раза в сут.), урежение ЧСС по сравнению с плацебо составляло через 6, 12, 18 и 24 мес. терапии – -9,0 уд/мин, -7,9 уд/мин, -7,5 уд/мин и -6,9 уд/мин, соответственно. Такое дополнительное снижение

ЧСС в подгруппе пациентов с исходной ЧСС ≥ 70 уд./мин, привело к достоверному снижению риска любых коронарных осложнений на 22% (и это у пациентов, исходно находившихся на мощной антиангинальной терапии). Дополнительное назначение ивабрадина снизило риск фатального и нефатального ИМ на 36% ($p=0,001$), а также потребность в реваскуляризации сердца на 30% ($p=0,016$) всего за 2 года лечения. Что касается первичной конечной точки, то не было получено достоверных различий между контрольной группой и группой больных, дополнительно принимавших ивабрадин. Однако следует отметить, что первичная конечная точка была комбинированной и включала в себя сочетание таких исходов как смерть вследствие сердечно-сосудистой причины, госпитализации в связи с острым ИМ и госпитализации в связи с появлением или ухудшением течения ХСН. Недавно был представлен post-hoc анализ влияния ивабрадина у части больных исследования BEAUTIFUL, у которых в начале исследования была, так называемая, “ограничивающая” стенокардия, под которой понимают наличие у больного приступов стенокардии, лимитирующих физическую активность (всего таких пациентов в исследовании было 1507 (13,8%) из 10917, из них у 712 лиц ЧСС была ≥ 70 уд./мин [18]). Наличие “ограничивающей” стенокардии сильно влияет на качество жизни больных стабильной формой ИБС и может существенно влиять на прогноз. Повышенный риск смерти у таких больных сравним с такими ФР как СД, возраст, наличие СН. В данном post-hoc исследовании популяцию больных исследования BEAUTIFUL поделили по признаку наличия “ограничивающей” стенокардии с помощью функциональной классификации (ФК) Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Эти больные соответствовали II и III ФК NYHA, стенокардия по классификации Канадской ассоциации кардиологов соответствовала II и III ФК. Частота назначения сердечно-сосудистых препаратов была достаточно высокой, так β -АБ получали 90% пациентов, однако не все больные принимали целевую дозу. Процент больных, получавших, как минимум, половину целевой дозы, колебался в пределах 33-79% (метопролол тартрат и сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол). Основными причинами приема низкой (не целевой) дозы β -АБ были слабость, гипотония, головокружение, усиление симптомов СН, сексуальная дисфункция. Средняя доза ивабрадина в субпопуляции больных с “ограничивающей” стенокардией составила 6,46 мг 2 раза в сут. В группе больных с “ограничивающей” стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд./мин ивабрадин снижал ЧСС в покое в среднем на 15,3 уд./мин. Наблюдалось снижение госпитализаций по поводу фатального

и нефатального ИМ на 73%, а необходимость в коронарной реваскуляризации на 59%. В этой группе больных на 31% снизился риск конечной комбинированной точки, чего не удалось достигнуть в общей популяции пациентов в исследовании BEAUTIFUL.

Таким образом, если терапия β -АБ в качестве вторичной профилактики у больных ИБС, будь то СС или ранее перенесенный ИМ, оказывается недостаточно эффективной, в связи с недостаточным антиишемическим действием

препарата, побочными эффектами и невозможностью довести ЧСС до целевых величин, то добавление к терапии ивабрадина может существенно улучшить клинический эффект. Кроме выраженного улучшения клинического течения заболевания, при назначении ивабрадина можно рассчитывать на значимое снижение риска ИМ как в популяции пациентов с ЧСС в покое >70 уд./мин, так и в популяции пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии независимо от уровня ЧСС.

Литература

1. Pepine CJ, Abrams J, Marks RG, et al. Characteristics of a contemporary population with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 74: 226-31.
2. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР —Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. *Леч врач* 2004; 7: 66-70.
4. Кокурина Е.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Бочкарева Е.В. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. *Кардиоваск тер профил* 2004; 6(2): 81-86.
5. Guidelines on management of stable angina pectoris — executive summary: The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваск тер профил* 2008; 6: Приложение 4.
7. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet*. Published online September 1, 2003, 1-7.
8. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР —Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15.
9. Лупанов В.П., Агеев Ф.Т. Стратегия ведения и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца в стационаре и амбулаторных условиях. *Сердце* 2004; 3(2): 56-66.
10. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. *Сердце* 2004; 3: 130-6.
11. Оганов Р.Г., Кокурина Е.В. Бета-блокаторы при хронической стабильной ишемической болезни сердца. *Тер архив* 2007; 3: 92-6.
12. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактики ишемической болезни сердца. *Сердце* 2005; 1: 32-5.
13. Gottlieb S, McCarter R, Vogel R, et al. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 338: 489-97.
14. Von Armin. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *JACC* 1996; 28: 20-4.
15. Шальнова С.А. Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Возможно ли воспроизвести достижения доказательной медицины в реальной клинической практике? *Кардиоваск тер профил* 2008; 3: 4-7.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817-21.
18. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2337-45.

Поступила 04/12-2009