

Принципы современной терапии хронической ишемической болезни сердца. Роль антиангинальных препаратов

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Modern principles of chronic coronary heart disease management. The role of antianginal medications.

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье дается представление об ишемической болезни сердца (ИБС) как заболевании, значительно ухудшающем прогноз жизни больного. Отмечается, что основным проявлением хронической ИБС является стабильная стенокардия напряжения. Приводятся основные принципы лечения хронической ИБС, значительное внимание уделяется терапии антиангинальными препаратами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, медикаментозное лечение, антиангинальные препараты.

Coronary heart disease (CHD) is characterized as a pathology substantially worsening life prognosis. The typical manifestation of chronic CHD is stable effort angina. Main principles of chronic CHD management are reviewed, with focus on antianginal drug therapy.

Key words: Coronary heart disease, drug therapy, antianginal medications.

Ишемическая болезнь сердца — основная причина смертности населения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самой частой причиной смерти практически в любой развитой стране. В США от ИБС ежегодно умирает ~ 500 тыс. человек. В России проблема ИБС стоит еще более остро, т.к. смертность от нее значительно выше. Стандартизованный по возрасту показатель смертности от ИБС среди мужчин в 1995-98 гг в России составлял 330,2 на 100 тыс., в то же время аналогичный показатель в США был 129,2 [1, 2]. Как причина смерти в России и в странах Запада ИБС однозначно занимает первое место [2].

Стенокардия напряжения — основное проявление хронической ИБС

Хорошо известно, что течение ИБС может быть различным. Болезнь может начинаться остро — нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда (ИМ). Однако не менее часто ИБС сразу приобретает хроническое течение, в этом случае основным проявлением заболевания является стабильная стенокардия напряжения. Согласно совре-

менным рекомендациям по диагностике и лечению стенокардии, типичную стенокардию напряжения можно установить лишь в том случае, если присутствуют три ее признака: боли или чувство дискомфорта за грудиной, связь появления этих болей с физической (ФН) или эмоциональной нагрузкой, исчезновение этих болей после прекращения нагрузки или приема нитроглицерина [3].

Причиной стенокардии, как правило, служит так называемая преходящая ишемия миокарда — состояние, возникающее при увеличении работы сердца и проявляющееся несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по атеросклеротически суженным коронарным артериям (КА).

Само по себе наличие стенокардии как синдрома может свидетельствовать о повышенном риске смерти. Этот факт был доказан в ряде эпидемиологических исследований. Шальнова С.А. 1999 показала, что у лиц, предъявляющих жалобы на боли в грудной клетке, не связанные с ФН, т.е. на кардиалгии, смертность была более чем в 3 раза меньше, чем у лиц со стенокардией, когда боль, связана с ФН [4].

© Марцевич С.Ю., 2005

Тел.: (095) 921-20-49

e-mail: oganov@online.ru

Отрицательная прогностическая роль преходящей ишемии миокарда, выявленной с помощью пробы с ФН или суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ), была установлена в ряде крупных международных исследований. В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study) было продемонстрировано, что смертность больных ИБС находилась в прямой зависимости от того, была ли выявлена преходящая ишемия миокарда при пробе с ФН и от того, сколько эпизодов преходящей ишемии миокарда обнаружено у этих больных при СМ ЭКГ [5].

Основные принципы лечения хронической ИБС

Лечение ИБС, во-первых, имеет целью устранить симптомы заболевания, в первую очередь приступы стенокардии; во-вторых, оно должно положительно влиять на прогноз заболевания или, по крайней мере, не ухудшать его; в-третьих, оно должно обладать минимумом побочных и нежелательных эффектов. Основные принципы лечения хронической ИБС базируются на результатах крупных, контролируемых исследований. Они достаточно четко изложены в ряде современных международных и национальных рекомендаций по лечению этого заболевания.

Выбирая стратегию лечения, следует помнить, что прогноз хронической ИБС сильно отличается у разных больных, в первую очередь он зависит от распространенности поражения КА, а также от наличия нарушения функции левого желудочка (ЛЖ). Ежегодная смертность больных ИБС с поражением одной КА, по данным коронароангиографии (КАГ), составляет 2%, с поражением 2 КА — 7%, с поражением 3 КА — 11% [6]. Задача врача не только грамотно установить диагноз ИБС, но и оценить ее риск у каждого конкретного больного.

С внедрением инвазивных методов лечения — операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ) и баллонной коронарной ангиопластики (БКА), возможности лечения ИБС значительно расширились. Не следует думать, однако, что использование этих методов может решить проблему лечения ИБС и избавить от необходимости медикаментозной терапии.

В уже упоминавшемся исследовании ACIP было продемонстрировано, что у 43% больных после реваскуляризации — АКШ или БКА, в течение 1 года вновь появляется преходящая ишемия миокарда [5]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, проведение этих процедур при стабильном течении ИБС рекомендуют лишь в тех случаях, когда лекарственная терапия неэффективна или недостаточно эффективна [3]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению больных хронической ИБС, решая вопрос о выборе стратегии лечения у конкретного больного, врач должен не просто установить диагноз, но и оценить риск

тяжелых осложнений ИБС, в первую очередь ИМ и смерти. Если существуют аргументы, что процедуры по реваскуляризации миокарда в состоянии улучшить прогноз заболевания, то врач, независимо от клинической картины, должен приложить все усилия, что эти процедуры были выполнены. Если же уверенности в том, что процедуры реваскуляризации улучшат прогноз жизни больного, нет, то следует предпочесть медикаментозную терапию. В том случае, если она не дает адекватного эффекта в отношении симптомов ИБС, что повторно следует рассмотреть вопрос о возможности проведения реваскуляризации миокарда [7].

Для улучшения прогноза ИБС необходимо использовать целый комплекс лекарственных препаратов. К ним относятся в первую очередь ацетилсалициловая кислота (аспирин), β -адреноблокаторы (ББ), статины. Терапия аспирином в дозе 75-325 мг/сут. должна быть назначена всем больным ИБС или даже с подозрением на нее, не имеющим противопоказаний к применению этого препарата. Это заключение основано на результатах исследований, показавших, что аспирин у больных стабильной стенокардией снижает риск неблагоприятных событий — смерти или ИМ, как фатального, так и нефатального, в среднем на 33% [7].

Значительный вклад в улучшение прогноза жизни больных ИБС вносят ББ. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что ББ существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни, в первую очередь у больных, перенесших ИМ. Поэтому терапия ББ должна быть обязательной у всех больных ИБС, у которых отсутствуют противопоказания к назначению этих препаратов.

Не менее важно лечение препаратами, снижающими содержание холестерина (ХС) в крови, среди которых ведущая роль принадлежит статинам. В ряде крупных, контролируемых исследований неоднократно показано, что назначение этих препаратов существенно снижает вероятность осложнений ИБС и сердечно-сосудистой смерти при повышенном уровне ХС у больных с самой разнообразной тяжестью ИБС, а также у лиц без ИБС с высоким риском развития заболевания. В последнее время появились данные о том, что назначение статинов оказывает благоприятное влияние на прогноз ИБС даже при нормальном уровне липидов, поэтому эти препараты стали рекомендовать при распространенном атеросклерозе КА даже при нормальной концентрации ХС в крови.

Роль антиангинальной терапии

Антиангинальные препараты предупреждают появление так называемой преходящей ишемии миокарда. Таким образом они устраняют или урежают приступы стенокардии напряжения и повы-

шают переносимость пациентами ФН. Терапия этими препаратами является обязательным компонентом лечения всех больных хронической ИБС, особенно в тех случаях, когда переносимость ФН существенно снижена (стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) и выше по классификации Канадской ассоциации кардиологов). К сожалению, нередко терапия антиангинальными препаратами на практике проводится формально и не достигает поставленной задачи [8]. Отчасти это объясняется тем, что эффективность всех этих препаратов подвержена значительной индивидуальной вариабельности: у одного больного наибольшим эффектом могут обладать нитраты, у другого — ББ или антагонисты кальция (АК). В исследовании КИАП (Кооперативное исследование по изучению эффективности антиангинальных препаратов) было показано, что нитраты (изосорбида динитрат) являются самыми эффективными, т.е. препаратами выбора, у 27% больных стабильной стенокардией напряжения, а АК (нифедипин) — у 19% больных [11]. Показано, что если тщательно подбирать дозу стандартных антиангинальных препаратов — нитратов, ББ и АК, используя метод дозированных ФН, то существенного антиангинального эффекта можно добиться более чем у 90% больных стабильной стенокардией напряжения II-III ФК [9].

В настоящее время различают три основных группы антиангинальных препаратов — нитраты, ББ и АК. Механизм действия их различен. Существуют также вспомогательные средства. В рекомендациях по лечению стенокардии Американской Ассоциации кардиологов их называют «прочие» [3]. К ним относят молсидомин, никорандил, «метаболические» препараты — триметазидин, ранолазин и L-карнитин и др.

Бета-адреноблокаторы

Как уже отмечалось, ББ необходимо назначать практически всем больным с установленным диагнозом ИБС (при отсутствии противопоказаний) для улучшения прогноза заболевания. Известно, что ББ обладают отчетливым антиангинальным действием. Однако нередко это действие при монотерапии ББ оказывается недостаточным, поэтому к ним добавляют либо АК из группы дигидропиридинов, либо нитраты.

При невозможности назначения ББ из-за противопоказаний — бронхиальной астмы или обструктивных заболеваний легких, вместо них используют недигидропиридиновые АК — верапамил или дилтиазем, имеющие определенное сходство с ними в механизме действия.

Очень важно, что ББ необходимо назначать в адекватных дозах: лишь тогда можно рассчитывать, что они окажут отчетливый антиишемический эффект. Единственным, надежным критерием адекватности дозы препарата является степень достигну-

той блокады β -адренорецепторов, о которой можно судить по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца, ЧСС в покое при лечении ББ должна составлять 55-60 ударов в мин. У больных тяжелой стенокардией ЧСС рекомендуют уменьшать < 50 ударов в мин при условии, что при этом не возникает неприятных симптомов и не развиваются нарушения проводимости [3].

Антагонисты кальция

АК делятся на две группы — дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем); фармакологические свойства этих двух групп, показания и противопоказания к их назначению, побочные действия существенно различаются. Следует помнить, что АК первого поколения, к ним относят препараты нифедипина короткой продолжительности действия, вообще не должны использоваться для лечения больных ИБС, т.к. нередко вызывают побочные эффекты и могут спровоцировать ряд осложнений.

Весьма важно, что дигидропиридиновые АК второго поколения — амлодипин и препараты нифедипина пролонгированного действия, при длительном регулярном применении способны тормозить прогрессирование атеросклероза периферических артерий [10,11].

Нитраты

Нитраты (нитроглицерин, нитроглицерин) — старейшая группа антиангинальных препаратов; они используются для купирования и профилактики приступов стенокардии со второй половины 19 века. В настоящее время в качестве нитратов применяют три препарата — нитроглицерин, изосорбида динитрат (ИД) и изосорбида-5-мононитрат (ИМН). Лекарственных форм нитратов существует значительно больше: таблетки для приема под язык, обычные таблетки для приема внутрь, таблетки и капсулы для приема внутрь пролонгированного действия, аэрозоли, буккальные таблетки или пластинки для аппликации на слизистую десны, наклеиваемые пластыри. Механизм действия всех нитратов абсолютно одинаков. Для практического врача важнее подразделять их не по названию препарата или лекарственной форме, а по продолжительности действия. Поэтому нитраты делят на препараты короткого действия — длительность эффекта < 1 часа, препараты умеренно пролонгированного действия — длительность эффекта 1–6 часов, и препараты значительно пролонгированного действия — длительность эффекта > 6 часов [12].

Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием, однако при их регулярном применении это действие может ослабевать, а иногда даже полностью исчезать за счет развития привы-

кания или толерантности. Единственный, надежный способ предупредить развитие привыкания к нитратам — назначать их прерывисто, т.е. таким образом, чтобы в течение дня создавались периоды, когда препарат не присутствует в организме [3,7]. Для этого можно использовать либо препараты умеренно пролонгированного действия, назначая их 2-3 раза в день (утром, днем и вечером), либо препараты значительно пролонгированного действия, назначая их 1 раз в день (утром). В последнее время большой популярностью пользуются препараты ИМН пролонгированного действия. Они обеспечивают достаточно длительный и стабильный антиангинальный эффект в течение дня, при этом не вызывают синдрома отрицательного последствия.

С помощью метода фармакодинамических исследований на тредмиле было показано, что через 12 часов после однократного приема препарата Оликард® ретард (Солвей Фарма, Германия) — первый препарат ИМН пролонгированного действия, у больных стабильной стенокардией напряжения сохраняется достаточно выраженный антиангинальный эффект, не уступающий эффекту через 2 часа после приема препарата [13].

Еще одной проблемой, нередко возникающей при назначении нитратов, является головная боль — наиболее частое побочное действие препаратов этой группы. После первого приема нитратов головная боль возникает более чем у половины больных. При продолжении лечения выраженность головной боли обычно уменьшается, иногда она полностью исчезает, однако у некоторых больных она сохраняется, что делает невозможным продолжение лечения.

Показано, что при применении препаратов ИМН значительно пролонгированного действия частота случаев возникновения головной боли и ее выраженность уменьшаются по сравнению с препаратами ИД умеренно пролонгированного действия. Было продемонстрировано, что в первые 10 дней терапии частота возникновения головной боли при

назначении нитросорбида — препарата ИД умеренно пролонгированного действия, более чем в 2 раза превышала таковую при применении Оликарда® [13].

Комбинации антиангинальных препаратов

Для достижения более полного антиангинального эффекта нередко используют комбинации разных антиангинальных препаратов. Нитраты хорошо сочетаются с ББ и недигидропиридиновыми АК. Высокоэффективно сочетанное применение ББ и дигидропиридиновых АК.

Однако в ряде случаев при совместном назначении двух антиангинальных препаратов их действие не усиливается, а, напротив, ослабевает. Например, при совместном назначении нитратов и дигидропиридиновых АК у 20-30% больных антиангинальное действие ухудшается по сравнению с применением каждого из препаратов в отдельности, при этом нарастает риск побочных явлений [14].

Добавление к основным антиангинальным средствам препаратов «метаболического» действия может усилить их эффективность, улучшить их переносимость.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что грамотное и последовательное лечение больных хронической ИБС способно положительно повлиять на течение болезни, улучшить ее прогноз, устранить или уменьшить ее симптомы. Современные рекомендации по лечению этого заболевания дают врачу достаточно четкий алгоритм действий, пользуясь которым врач, учитывая особенности течения ИБС у каждого конкретного больного, может выбрать оптимальную тактику лечения. Хотелось бы, чтобы эти рекомендации чаще реализовались в практической деятельности, поскольку на сегодняшний день далеко не все больные ИБС получают то лечение, которое могло бы принести им реальную пользу [15].

Литература

1. D'Agostino RB, Russel MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-81.
2. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Москва 2002.
3. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
4. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
5. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] Study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1395-401.
6. Reeves TJ, Oberman A, Jones WB, Sheffield LT. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974; 33: 423-30.
7. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
8. Wiest F, Bryson C, Burman M, et al. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. *Am J Med* 2004; 117: 234-41.
9. Metelitsa VI, Kokurina EV, Martsevich SY. Individual choice and long-term administration of the antianginal drugs for secondary prevention of ischemic heart disease: problems, new approaches. *Sov Med Rev A Cardiology* 1991; 3: 111-34.
10. Poole-Wilson P, Lubsen J, Kirwan B, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-57.

11. Nissen S, Tuzeu M, Libbi P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217-26.
12. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 76-83.
13. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутишенко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм — обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбид) и изосорбид-5-моонитрата пролонгированного действия (оликард) у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск тер профил 2003; 2(2): 53-7.
14. Кукушкин С.К. Обоснование терапии комбинациями антиангинальных препаратов у больных стенокардией с помощью фармакодинамических и фармакокинетических исследований. Автореф дисс канд мед наук. Москва 1994.
15. Марцевич С.Ю. Лечение хронической ишемической болезни сердца: рекомендации доказательной медицины и реальная действительность. Кардиоваск тер профил 2003; 2(3): 53-7.

Поступила 04/05-2005