

Новые возможности в лечении стабильной стенокардии: рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 г.

Ю. А. Карпов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

Стабильная стенокардия – одна из наиболее часто встречающихся форм ишемической болезни сердца (ИБС). Наряду с большой распространенностью при этом заболевании имеется высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и других неблагоприятных последствий. В нашей стране, как и во многих других странах, ИБС и ее осложнения являются основной причиной смерти. Это обуславливает повышенный интерес к новым рекомендациям по ведению больных стабильной стенокардией Европейского общества кардиологов (ЕОК), полная версия которых недавно появилась на сайте общества и представлена в *European Heart Journal*. За последние 10 лет с момента опубликования предыдущих рекомендаций в 1997 г. в тактике ведения этой категории больных изменились некоторые подходы и приоритеты, появились принципиально новые направления медикаментозной терапии.

В создании рекомендаций на разных этапах принимали участие 45 специалистов-экспертов в области ИБС из 15 европейских стран. Документ состоит из 9 разделов. В преамбуле подробно излагается методология создания документа, объективно отражающего современные возможности в диагностике и лечении стабильной стенокардии. При изложении материала используется уже получивший широкое распространение принцип разделения на классы рекомендаций (I, II, IIa, IIb и III) и уровень доказанности (A, B, C). Коротко излагается определение заболевания и патофизиология приступов ишемии миокарда, эпидемиологическая ситуация, вопросы естественного течения и прогноза ИБС.

Раздел, посвященный диагностике ИБС и оценке состояния больных, состоит из 5 глав, среди которых выделены клинические симптомы и признаки болезни, неинвазивная и инвазивная диагностика, стратификация риска развития осложнений и особая группа больных с ИБС на фоне «нормальных» коронарных артерий (синдром Х и вазоспастическая/вариантная стенокардия).

Представлен алгоритм первичного обследования больных с клиническими проявлениями ИБС. Наряду с правильной интерпретацией симптомов болезни

(связь болевых и иных проявлений с нагрузкой) первостепенное внимание уделяется необходимости объективизации ишемии миокарда как причины развития признаков заболевания. Следующим шагом при обследовании является стратификация риска, согласно результатам которой и определяется стратегия ведения больного и выбор лечения. В соответствии с предполагаемой вероятностью развития смерти от сердечно-сосудистых причин (менее 1%, 1-2% и более 2% в год) больных делят на лиц с низким, промежуточным (средним) и высоким риском. В этом плане представляют интерес сводные данные о частоте развития ИМ и смерти от сердечно-сосудистых причин в крупных исследованиях последнего времени по лечению больных стабильной ИБС в группе плацебо. Внесение в оценку прогноза дополнительных данных (например, анатомия коронарного русла) существенно отражается на риске осложнений. Принципно, в стратификации риска выделяют четыре направления: клиническая оценка (выраженность симптомов и данные осмотра), результаты нагрузочного тестирования, определение состояния функции левого желудочка и коронарная анатомия.

Раздел **лечение стабильной стенокардии** состоит из 5 глав. Как и ранее, выделяют две цели в лечении больных стабильной стенокардией. Первая – это улучшение прогноза путем профилактики развития ИМ и смерти. Усилия по профилактике ИМ и смерти при ИБС в основном направлены на снижении частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции. Эти цели достигаются внедрением модифицированного образа жизни и фармакологических вмешательств, направленных на 1) замедление прогрессирования атеромы, 2) стабилизацию атеросклеротической бляшки за счет уменьшения выраженности воспаления сосудистой стенки и защиты эндотелиальной функции и 3) профилактику развития тромбоза, если эндотелиальная дисфункция или разрыв атеромы все же происходит.

Вторая цель – минимизация или устранение симптомов болезни. Эта цель достигается при использовании комплекса мероприятий – изменение образа жизни, лекарственная терапия и инвазивное лечение.

В документе подчеркивается, что все превентивные технологии, фармакологические и инвазивные вмешательства в равной степени относятся как к мужчинам, так и к женщинам, даже если они в силу ряда причин менее документированы у женщин и клиническая картина заболевания может несколько отличаться у мужчин и женщин. Стратегия ведения больного прежде всего определяется наличием факторов риска, клинической картиной и величиной риска осложнений, а не полом больного.

Указывается необходимость устранения курения, соблюдения диетического режима и ограничения алкоголя (умеренное употребление может иметь благоприятное воздействие), особенно при наличии артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Рекомендуется применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, особенно у лиц, перенесших ИМ. В то же время, как показали завершённые клинические исследования, длительное использование витаминов и антиоксидантов не оказывает существенного влияния на течение ИБС.

Для больных с подтвержденным диагнозом ИБС в сочетании с АГ назначение антигипертензивной терапии рекомендуется при артериальном давлении (АД) более 130/85 мм рт.ст. Необходимо снижать АД до уровня менее 130/80 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета и/или почечного поражения у больного с диагнозом стабильной ИБС.

Излагаются рекомендации по физической активности, необходимости контроля за психологическими факторами (методики по релаксации и стресс-контроля, особенно при впервые поставленном диагнозе стенокардии), вождения автомобиля, сексуальной жизни и рабочей (трудовой) активности.

Фармакологическое лечение стабильной стенокардии направлено на улучшение качества жизни и прогноза больных. Фармакотерапия является разумной альтернативой инвазивному подходу в лечении большинства больных стабильной стенокардией. Инвазивная стратегия предназначена для больных с высоким риском осложнений или больных с плохо поддающейся медикаментозному контролю стенокардией.

Медикаментозная терапия для улучшения прогноза включает применение антитромбоцитарных препаратов, липидснижающих средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и бета-блокаторов (после перенесенного ИМ).

Антитромботическая терапия

Прием антитромбоцитарных средств является обязательным компонентом лечения ИБС. Основным антитромбоцитарным препаратом остается аспирин, в основе антитромбоцитарного действия которого

лежит ингибирование циклооксигеназы и синтеза тромбоцитарного тромбоксана A_2 . Аспирин в низкой дозе (75-150 мг) является препаратом выбора для большинства больных стабильной ИБС, в то время как клопидогрель показан лишь некоторым из них. Клопидогрель, как более дорогой препарат по сравнению с аспирином, рекомендуется в первую очередь больным с непереносимостью аспирина и высоким риском артериальных тромбозов. Клопидогрель может назначаться в комбинации с аспирином после коронарного стентирования, острого коронарного синдрома или после ИМ с подъемом сегмента ST на определенное время, однако комбинированная терапия не рекомендуется сегодня для всех больных стабильной стенокардией. Требуется уточнения возможное взаимодействие между липофильными статинами и клопидогрелем. Дипиридамолом не рекомендуется для антитромботического лечения стабильной стенокардии (низкая антитромботическая эффективность и вероятность ухудшения симптоматики из-за синдрома коронарного обкрадывания). Антикоагулянты (варфарин или ингибиторы тромбина), которые в определенных ситуациях высокого риска (после ИМ) могут быть альтернативой аспирину или назначаться вместе с ним, не показаны для рутинного лечения больных стабильной стенокардией без такового показания как мерцательная аритмия.

Липидснижающие средства

В настоящее время нет сомнений в том, что снижение уровня холестерина плазмы при высоком риске осложнений ИБС сопровождается значительным уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, а также снижением общей смертности. Среди всех методов лекарственной монотерапии ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) наиболее эффективно снижают как уровень холестерина, так и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Снижение сердечно-сосудистого риска статинами может быть достигнуто не только за счет эффективного влияния на уровень холестерина (ингибирование синтеза холестерина), но и противовоспалительного и антитромботического действия. Например, назначение за 7 дней до проведения коронарной ангиопластики atorvastatina в дозе 10 мг в день достоверно снижало вероятность ишемического повреждения миокарда по данным биохимических маркеров. В некоторых исследованиях назначение статинов на фоне «нормального» уровня холестерина сопровождалось улучшением прогноза.

Сегодня в Европейских рекомендациях по профилактике в качестве цели выбраны следующие уровни липидных показателей: < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл)

для общего холестерина (ХС) и $< 2,5$ ммоль/л (96 мг/дл) для холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных с установленным диагнозом ИБС или высоким риском сердечно-сосудистых событий ($> 5\%$ фатальных событий в течение 10 лет). Однако из-за наличия у статинов нелипидных эффектов отбор больных для лечения только по исходному уровню ХС ЛПНП может быть недостаточным. Отбор больных стабильной ИБС и стабильной стенокардией для лечения статинами следует проводить на основе оценки риска развития осложнений и доказательств выгод снижения ХС в пределах нормальных значений. Назначаются те дозы, которые оказались эффективными в соответствующих клинических исследованиях по влиянию на заболеваемость и смертность (симвастатин 40 мг, правастатин 40 мг и аторвастатин 10 мг). При отсутствии должного снижения уровня ХС ЛПНП дозы статинов увеличиваются с учетом переносимости и максимальных суточных доз. Было показано, что аторвастатин в дозе 80 мг был более эффективен в предупреждении осложнений, чем аторвастатин в дозе 10 мг и симвастатин в средней дозе 24 мг, у больных стабильной ИБС, но при этом в 6 раз увеличивался риск ферментных проявлений повреждения печени (вероятность более серьезных нежелательных явлений не увеличивалась).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Применение ингибиторов АПФ у больных с сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка после ИМ достоверно по сравнению с плацебо снижает риск развития повторных нефатальных ИМ. Эффективность этого класса препаратов у больных стабильной ИБС и стенокардией без клинических проявлений недостаточности кровообращения активно изучалась в последние годы. Результаты крупномасштабных клинических исследований (HOPE, EUROPA, PEACE, CAMELOT) показали, что ингибиторы АПФ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной стенокардией без сердечной недостаточности. Более выраженные благоприятные эффекты были продемонстрированы в исследованиях HOPE и EUROPA, в которых изучали эффективность рамиприла и периндоприла в сравнении с плацебо; достоверного влияния трандолаприла и эналаприла на течение стабильной ИБС выявлено не было (исследование PEACE и CAMELOT). Анализ полученных результатов показал, что причиной положительного влияния рамиприла и периндоприла в равной степени могут быть как антигипертензивные, так и дополнительные кардио- и вазопротективные эффекты. В рекомендациях уделяется

большое внимание контролю за уровнем АД у больных ИБС, причем не только у лиц с АГ, но и в диапазоне нормального АД. Клинические выгоды от снижения АД до уровня нормальных цифр наиболее велики у больных с установленным сосудистым заболеванием, например ИБС, хотя пределы такого снижения давления еще предстоит определить.

Таким образом, ингибиторы АПФ рекомендуются для лечения больных стабильной стенокардией с сопутствующей АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, асимптомной дисфункцией левого желудочка и после ИМ. У больных стабильной стенокардией без указанных сопутствующих заболеваний и состояний предполагаемые выгоды от лечения следует соизмерять с затратами, возможными рисками развития нежелательных явлений и использовать дозы и препараты с доказанной эффективностью по этому показанию (рамиприл 10 мг или периндоприл 8 мг; прим. Ю.А.Карпова).

Бета-блокаторы

Риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин и ИМ снижается на фоне назначения бета-блокаторов больным после перенесенного ИМ до 30%. В крупном мета-регрессионном анализе влияния различных бета-блокаторов на смертность не отмечено достоверного изменения при краткосрочном применении в остром периоде ИМ, однако выявлено достоверное (на 24%) снижение риска смерти при длительном лечении в рамках вторичной профилактики. Следует отметить, что бета-блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью обеспечивают меньшую кардиопротекцию в этой ситуации, как и часто назначаемый атенолол с недостаточно доказанной эффективностью у больных в постинфарктном периоде. Недавно проведенный мета-анализ поставил под сомнение эффективность атенолола в предупреждении осложнений, включая развитие ИМ, у больных АГ.

Основные исследования по оценке эффективности бета-блокаторов после ИМ были проведены до широкого назначения статинов и ингибиторов АПФ, что оставляет определенные сомнения в их значении на фоне современной стратегии ведения больных в постинфарктном периоде. В то же время селективные бета-1 блокаторы биспролол и метопролол эффективно снижают риск сердечно-сосудистых событий у больных с застойной сердечной недостаточностью, а карведилол (неселективный с блокадой альфа-1 рецепторов) – риск смерти и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами у этой же группы больных.

Антагонисты кальция. Проведенный анализ всех исследований по оценке эффективности антагонис-

тов кальция (ACTION, CAMELOT и др.) у больных ИБС не выявил доказательств необходимости их применения для улучшения прогноза у больных с неосложненной стабильной стенокардией. В то же время ритмзамедляющие антагонисты кальция могут назначаться как альтернатива бета-блокаторам у больных после ИМ без сердечной недостаточности, при непереносимости бета-блокаторов.

Заместительная гормональная терапия, которая по эпидемиологическим данным ассоциируется с уменьшением риска развития ИБС и ее осложнений у женщин в менопаузе, не рекомендуется для вторичной профилактики ИБС. Данные завершенных контролируемых исследований не показали преимуществ гормонзаместительной терапии комбинацией оральных эстроген/прогестинов в снижении сердечно-сосудистого риска у женщин с установленным диагнозом ИБС. Такая терапия может увеличивать вероятность сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочных желез при первичной профилактике ИБС.

Фармакологическое лечение симптомов и ишемии

Частота приступов стенокардии и признаки ишемии миокарда (как и немая ишемия) могут быть значительно уменьшены с помощью препаратов, снижающих потребность миокарда в кислороде и/или увеличивающих кровоток в области ишемии. В качестве антиангинальных препаратов обычно применяют бета-блокаторы, антагонисты кальция и органические нитраты.

При применении нитратов уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, однако назначение длительно действующих нитратов после перенесенного ИМ не приводит к улучшению прогноза. При развитии толерантности к нитратам ухудшается контроль за приступами стенокардии. Поэтому больные, получающие терапию нитратами, должны иметь свободный от нитратов период времени для восстановления терапевтического эффекта. Во многих случаях нитраты применяются в периоды ухудшения состояния или при предполагаемых дополнительных нагрузках.

Бета-блокаторы уменьшают ЧСС и АД во время нагрузки, задерживают или предотвращают развитие более и ишемических изменений ЭКГ. При подборе дозы ориентируются на частоту приступов, обычно стараются замедлить ЧСС до 55 – 60 уд/мин. Новые представители класса бета-блокаторов с дополнительными свойствами вазодилататоров, антиоксидантов и эндотелиальных протекторов в целом лучше переносятся и имеют более благоприятный метаболический профиль, однако пока не известно, насколько эти преимущества реализуются при длительном применении. Поскольку бета-блокаторы реко-

мандуются для лечения АГ, их использование особенно эффективно при сочетании этих заболеваний. Необходимость контроля за назначением бета-блокаторов и встречающиеся побочные эффекты приводят к тому, что врачи не всегда используют этот ценный класс препаратов.

Антагонисты кальция обычно назначаются при недостаточном антиангинальном эффекте нитратов или бета-блокаторов. Антагонисты кальция особенно показаны для лечения вазоспастической стенокардии. Это препараты с различным гемодинамическим эффектом (группа дигидропиридинов и препараты с замедляющими ритм эффектами верапамила и дилтиазема) и соответственно спектром побочного действия, что необходимо учитывать в выборе препарата. Для длительного лечения стенокардии из производных дигидропиридинов рекомендуется использовать только пролонгированные лекарственные формы или длительно действующие новые генерации антагонистов кальция (амлодипин).

При недостаточном эффекте сначала используют максимальные дозы одного антиангинального препарата (обычно бета-блокатор), а затем присоединяется второе лекарственное средство.

Другие препараты. Впервые в рекомендациях представлен новый класс антиангинальных средств – ингибиторы синусового узла. Первый представитель этого класса ивабрадин обладает выраженной селективной способностью к блокаде f-каналов, что позволяет использовать его в дозах, вызывающих выраженное ингибирование If тока и замедление частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ивабрадин уменьшает частоту генерации импульсов синусового узла, не влияя на продолжительность потенциала действия. Он действует на синусовый узел в дозах, которые практически не влияют на другие ионные токи, что делает препарат селективным ингибитором ионного тока If. Сохранил свои позиции в лечении стенокардии препарат метаболического действия триметазидин.

Таким образом, в арсенале врача для успешного лечения больного стабильной стенокардией наряду с апробированными лекарственными препаратами появилось новое средство с доказанными клиническими эффектами – кораксан. Антиангинальную терапию необходимо конструировать в соответствии с индивидуальными особенностями больного. Назначать второй препарат следует только после оптимизации дозы первого. При неэффективности 2 препаратов необходимо обсуждать вопрос о проведении коронарной ангиографии. Появление новых рекомендаций ЕОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии значительно расширяет возможности в лечении этой категории больных.