SPV12.qxd 11/17/08 15:55 Page 29

Комбинированная терапия у больных ишемической болезнью сердца

В.П. Лупанов
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росмедтехнологий, Москва

В лечении больных стабильной стенокардией выделяют две цели. Первая – улучшение прогноза жизни больного путем предупреждения развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. Усилия здесь в основном направлены на снижение частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции.

Эта цель достигается модификацией образа жизни и применением фармакологических вмешательств, направленных на:

1) замедление прогрессирования атеромы;

2) стабилизацию атеросклеротической бляшки за счет уменьшения выраженности воспаления сосудистой стенки и защиты эндотелиальной функции;

3) профилактику развития тромбоза, если эндотелиальная дисфункция или разрыв атеромы уже происходит.

Вторая цель – улучшение самочувствия больного в первую очередь за счет устранения основных симптомов болезни – приступов стенокардии. Эта цель достигается при использовании комплекса мероприятий: изменение образа жизни, лекарственная терапия и инвазивное или хирургическое лечение.

Общие подходы к лечению

Больных и их близких следует информировать о природе стенокардии, механизмах ее развития, значении этого заболевания в прогнозе жизни, рекомендуемых методах лечения и профилактики. Пациентам целесообразно избегать нагрузок, вызывающих стенокардию, и принимать нитроглицерин под язык для ее купирования. Больных следует предупредить о возможности развития гипотонии после приема нитроглицерина под язык (при первом его применении целесообразно посидеть) и других нежелательных эффектах, особенно головной боли.

Рекомендуется профилактический прием нитратов перед нагрузкой, которая обычно приводит к развитию стенокардии.

Если стенокардия сохраняется в покое в течение более чем 15–20 мин и/или не купируется приемом нитроглицерина, следует обратиться к врачу. Необходимо уделять осо-

Таблица. Рекомендации по антиангинальной и/или противоишемической терапии у больных со стабильной стенокардией (Европейское общество кардиологов, 2006)

Класс I
1. Короткодействующий нитроглицерин для купирования стенокардии и ситуационной профилактики (пациенты должны получить адекватные инструкции по применению нитроглицерина) (B).
2. Оценить эффективность β_1-блокатора и титровать его дозу до максимальной терапевтической; оценить целесообразность применения длительно действующего препарата (A).
3. При плохой переносимости или низкой эффективности β-блокатора назначить монотерапию антагонистом кальция (A), длительно действующим нитратом (C).
4. Если монотерапия β-блокатором недостаточно эффективна, добавить дигидропиридиновый антагонист кальция (B).

Класс IIa
1. При плохой переносимости β-блокатора назначить ингибитор синусового узла (B).
2. Если монотерапия антагонистом кальция или комбинированная терапия антагонистом кальция и β-блокатором оказывается неэффективной, заменить антагонист кальция на пролонгированный нитрат. Избегать развития толерантности к нитратам (C).

Класс IIb
1. Препараты метаболического действия могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы при плохой переносимости (B).

Примечание: Классы рекомендаций: класс I – лечение полезно и эффективно по данным исследований и/или общему мнению экспертов; класс IIa – данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности лечения; класс IIb – анализ имеющихся данных или мнений специалистов не столь убедительно свидетельствует о полезности или эффективности лечения.
Уровни доказательств: A – достаточное количество данных, полученных в нескольких многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях или при метаанализе; B – небольшое количество данных, полученных в единичных рандомизированных исследованиях или в крупных нерандомизированных исследованиях; C – данные основаны на общем мнении специалистов, стандартной практике.

бое внимание факторам, которые могли способствовать развитию атеросклероза или влиять на прогноз, таким как низкая физическая активность, курение и нерациональное питание. Необходимо добиваться устранения факторов риска путем модификации образа жизни и использования лекарственных средств по мере необходимости.

Основные аспекты немедикаментозного лечения стенокардии:

1) информирование и обучение пациента;

2) рекомендации курильщикам отказаться от курения; при необходимости – назначение специального лечения;

3) индивидуальные рекомендации по допустимой физической активности. Пациентам рекомендуется выполнять физические упражнения, так как они приводят к увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению симптомов стенокардии и оказывают благоприятное влияние на массу тела;

4) контролировать уровни липидов, артериальное давление, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину;

5) индивидуальные рекомендации по питанию: увеличение потребления овощей, фруктов, рыбы. Интенсивность диетотерапии выбирают с учетом уровней общего холестерина (ХС) и ХС ЛПНП. Больным с избыточной массой тела назначают низкокалорийную диету. Недопустимо злоупотребление алкоголем.

Фармакологическое лечение

Медикаментозная терапия направлена на улучшение качества жизни и прогноза больных. Антиангинальную и антиишемическую терапию подбирают и контролируют индивидуально. Перед присоединением второго препарата следует повысить дозу первого до оптимального уровня. Перед назначением трехкомпонентной схемы целесообразно попытаться применять разные комбинации двух препаратов (см. таблицу). В таблице используется принцип разделения на классы рекомендаций (I, IIa ,IIb) и уровни доказательности (A, B, C).

В терапии, направленной на улучшение симптомов, к рекомендациям класса I относят назначение нитроглицерина под язык для купирования приступа стенокардии, высокоселективных β-блокаторов в максимально переносимой дозе, обеспечивающих контроль ишемии в течение 24 ч. К этим препаратам относятся небиволол*, бисопролол и др.

Лишь в случае непереносимости или недостаточной эффективности β-адреноблокаторов к ним рекомендуют добавлять нитраты пролонгированного действия** или дигидропиридиновые антагонисты кальция.

У больных с эндотелиальной дисфункцией нитраты, по-видимому, являются физиологическим субстратом для выработки эндотелий-продуцированного релаксирующего фактора (EDPF). Органические нитраты, такие как изосорбид-5-мононитрат (Моночинкве®), действуют как доноры оксида азота, следовательно они являются пролекарствами, которые высвобождают активное вещество, оксид азота, in situ.

*Небиволол – это высокоселективный β_1-адреноблокатор (его селективность выше, чем у метопролола и бисопролола), обладающий вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота в эндотелии сосудов. Комбинированный механизм действия небиволола может потенцировать АД-снижающий эффект и определять благоприятность его метаболического профиля. Помимо благоприятного гипотензивного и гемодинамического действия, антиангинального и антиишемического эффектов, небиволол имеет другие «центральные» свойства (например, антиатеросклеротическое, антипролиферативное, антиоксидантное и др.), которые могут быть клинически полезны при лечении АГ у больных ИБС, особенно в сочетании с атеротромбогенными нарушениями.
**Препараты изосорбид-5-мононитрата. В основе антиишемического действия нитратов лежит значительное изменение гемодинамических показателей: снижение пред- и постнагрузки левого желудочка, снижение сосудистого сопротивления, в том числе коронарных артерий, снижение АД и некоторые другие механизмы.

SPV12.qxd 11/17/08 15:55 Page 31

Со стадии высвобождения оксида азота эффекты нитратов и эффекты эндогенного EDRF/NO идентичны. В отличие от эндогенного оксида азота, для проявления физиологического эффекта нитратам не требуется неповрежденного эндотелия. Нитраты могут восстановить расширение сосудов, несмотря на прогрессирующий атеросклероз, и препятствуют агрегации тромбоцитов. Таким образом, нитраты имитируют действие оксида азота даже при наличии поврежденного эндотелия.

Основные показания к приему нитратов – стенокардия напряжения и покоя у больных ИБС, в том числе их предупреждение; приступы вазоспастической стенокардии; приступы стенокардии, сопровождающиеся проявлениями левожелудочковой недостаточности; острые коронарные синдромы. При использовании лекарственных форм нитратов пролонгированного действия (Моночинкве® ретард) не происходит резкого спада концентрации препарата в крови, соответственно на фоне их приема развитие синдрома отмены (появление приступов стенокардии, усугубление ишемии миокарда, в том числе и бессимптомной в промежутках между приемом очередных доз препарата) наименее вероятно. Синдром отмены не наблюдается или его проявления не так выражены у пациентов, получавших комбинированную терапию (нитраты + β-блокаторы).

Препараты нового поколения (ингибиторы синусового узла – ивабрадин) возможно использовать лишь при непереносимости β-адреноблокаторов (класс рекомендаций IIa). Препарат метаболического действия триметазидина дигидрохлорид не влияет на сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений и дополняет эффекты препаратов гемодинамического действия. Триметазидина дигидрохлорид применяется в качестве дополнения к стандартной терапии, либо замещает ее при плохой переносимости, однако класс этих рекомендаций невысок (IIb).

Критерии эффективности лечения

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается устранить стенокардию полностью или перевести больного в I ФК (функциональный класс) при сохранении хорошего качества жизни. Эффективность антиангинальных препаратов подвержена значительной индивидуальной вариабельности. Однако показано, что если тщательно подбирать дозу стандартных антиангинальных препаратов (нитратов, β-блокаторов и антагонистов кальция), то существенного антиангинального эффекта можно добиться более чем у 90% больных со стабильной стенокардией II–III ФК. В связи с этим антиангинальную терапию следует мониторировать индивидуально.

Для достижения более полного антиангинального эффекта нередко используют комбинации разных антиангинальных препаратов. Однако в ряде случаев при совместном применении двух антиангинальных препаратов их действие не усиливается, а, напротив, может ослабевать. Например, при комбинированном назначении нитратов и дигидропиридиновых антагонистов кальция у 20–30% больных антиангинальное действие снижается (по сравнению с применением каждого из препаратов в отдельности), при этом нарастает риск побочных явлений. Было также показано, что применение трех антиангинальных препаратов может оказаться менее эффективным, чем лечение препаратами двух классов. Перед назначением второго препарата следует увеличить дозу первого до оптимального уровня, а перед комбинированной терапией тремя препаратами необходимо испытать различные комбинации двух антиангинальных средств.

Для больных ИБС абсолютно необходимыми для улучшения прогноза жизни являются: ацетилсалициловая кислота (АСК) (при отсутствии противопоказаний), статины (независимо от исходного уровня холестерина), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в тех случаях, если у пациента есть артериальная гипертония, перенесенный инфаркт миокарда или признаки нарушений функции левого желудочка, сахарный диабет.

Улучшение прогноза у больных с сердечной недостаточностью при применении ИАПФ объясняют их способностью подавлять чрезмерную активацию ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, которые играют важную роль в патогенезе патологического (дезадаптивного) ремоделирования сердца. Терапия, направленная на замедление патологического ремоделирования сердца, будет тем эффективнее, чем раньше она будет назначена больным с систолической дисфункцией левого желудочка. ИАПФ целесообразно назначать в ранние сроки острого ИМ, чтобы предотвратить развитие сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. В результате проведенных исследований были определены категории больных с острым инфарктом миокарда со стабильной гемодинамикой, у которых польза от раннего назначения ИАПФ значительно превышает возможный риск. К ним относятся:

- больные с клиническими проявлениями сердечной недостаточности или эхокардиографическими признаками систолической дисфункции ЛЖ,
- больные с высоким риском развития сердечной недостаточности в постинфарктном периоде (больные с трансмуральным ИМ передней стенки ЛЖ, у которых тромболитическая терапия не проводилась или была неэффективной),
- больные с сахарным диабетом или артериальной гипертензией в анамнезе.

Режим дозирования лекарственного препарата

Моночинкве® (изосорбид-5-мононитрат), таб. 40 мг.
Препарат назначают по 20–40 мг (1/2–1 таб.) 2 раза/сут. после еды. Для пациентов, не принимавших ранее нитраты и/или склонных к артериальной гипотензии, рекомендуется начинать лечение с меньшей дозы (например, 20 мг в первые 4 дня). Дозу следует корректировать в зависимости от состояния пациента.
Таблетки следует проглатывать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Моночинкве® ретард, капс. 50 мг.
Препарат назначают по 50 мг (1 капс.) 1 раз/сут утром после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.
Дозу следует корректировать в зависимости от состояния пациента.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственных средств у взрослых. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 32

Во всех остальных случаях назначение ИАПФ в ранние сроки острого ИМ может быть опасным, так как вызываемая ими гипотония ухудшает коронарный кровоток, может усугублять ишемическое повреждение миокарда и увеличивать размеры ИМ. По сводным данным метаанализа, применение ИАПФ позволяет снизить смертность больных с хронической сердечной недостаточностью в среднем на 23% и уменьшить общее число случаев смерти и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН в среднем на 35%.

ИАПФ зофеноприл хорошо переносится больными. Несмотря на значительно более частые случаи гипотонии (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), зарегистрированные в течение 6 недель наблюдения в группе больных, получавших зофеноприл по сравнению с группой плацебо (17,1% против 8,9%), частота отмены препарата из-за симптомной или тяжелой гипотонии в сравниваемых группах не различалась (3,8% против 2,7% и 0,6% против 0,3% соответственно). Это свидетельствует о безопасности назначения зофеноприла в первые сутки острого ИМ у больных с ИМ передней стенки ЛЖ. Назначение ИАПФ всем больным ИБС возможно, но класс рекомендаций такого подхода уже ниже (IIa).

β-Блокаторы назначаются в тех случаях, когда больной перенес ИМ или когда у него есть сердечная недостаточность.

То же касается и назначения клопидогрела вместо АСК (это рекомендуется лишь в случаях, когда больные не могут принимать АСК). Назначение статинов в высоких дозах рекомендуется лишь для больных с высоким риском осложнений (смертность более 3% в год), класс таких рекомендаций рассматривается как IIa.

Инвазивная стратегия предназначена для больных с высоким риском осложнений или для больных, плохо поддающихся медикаментозному контролю стенокардии. При решении вопроса о целесообразности выполнения инвазивных процедур врач должен в первую очередь исходить из степени риска осложнений ИБС у конкретного больного и рекомендовать выполнение их в первую очередь тогда, когда есть основания полагать, что они улучшат прогноз жизни больного.

Чрескожное вмешательство на коронарных артериях (ЧКВ) является эффективным методом лечения стабильной стенокардии. Оно показано при наличии соответствующей анатомии коронарного атеросклероза при недостаточной эффективности антиангинальной терапии. Хотя частоту рестеноза удалось снизить путем использования стентов (в основном стентов с лекарственным покрытием), остается проблема рестеноза после вмешательств и позднего тромбоза. Сведений о том, что ЧКВ снижает риск смерти у больных со стабильной стенокардией (по сравнению с медикаментозной терапией или аортокоронарным шунтированием – АКШ) нет.

АКШ эффективно устраняет симптомы стабильной стенокардии и снижает риск смерти в определенных подгруппах больных, в том числе со стенозом главного ствола левой коронарной артерии, стенозом проксимальной части передней нисходящей артерии и поражением трех основных коронарных со-

SPV12.qxd 11/17/08 15:56 Page 33

судов, особенно при нарушении функции ЛЖ.

В клинической практике ведение больных стабильной стенокардией не всегда является оптимальным. В частности, многим пациентам не проводят функциональные пробы для подтверждения диагноза и определения прогноза, коронарографию. Не всем пациентам назначают статины и АСК. Учитывая вариабельность тактики ведения больных стенокардией, частую необходимость комбинированного лечения, необходимо проводить контроль оказываемой им помощи.

Необходимость применения ретардированных форм нитратов (Моночинкве® ретард и др.) в современной кардиологической практике очевидна. Это позволяет добиться выраженного клинического эффекта и сводит к минимуму лекарственно-обусловленные осложнения. Наметившаяся в последние годы тенденция к отказу от использования пролонгированных форм мононитратов, связанная с появлением новых антиангинальных средств, неправомочна, поскольку и в поликлинической и госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств нитратов в комбинированном лечении кардиологических больных. Нитраты можно рассматривать и как препараты выбора в тех случаях, когда терапия β-блокаторами противопоказана или на фоне их приема регистрируются побочные эффекты. Чаще мононитраты применяются в комбинированной антиангинальной терапии. Используются различные комбинации препаратов: нитраты (Моночинкве®) + β-адреноблокаторы, нитраты (Моночинкве®) + антагонисты кальция (дилтиазем, верапамил).