

Медикаментозное лечение стабильной стенокардии напряжения. Роль метаболических средств

С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Д.Г. Рекалов

Запорожский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *стабильная стенокардия напряжения, метаболическая терапия, триметазидин*

В последние годы резко возросло количество заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ИБС, она по-прежнему представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной кардиологии, как в Украине, так и во многих экономически развитых странах мира в связи с высокой распространенностью, инвалидизацией и смертностью, преимущественно среди лиц молодого, трудоспособного возраста [2]. По данным официальной статистики за 2003 г., более 15 % населения Украины страдает хроническими формами ИБС. При этом среди хронических форм ИБС наиболее распространенной является стабильная стенокардия напряжения [3]. А поскольку именно с этой клинической формой ИБС наиболее часто приходится сталкиваться врачам амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, необходимо рассмотреть вопросы рациональной фармакотерапии именно стабильной стенокардии напряжения.

Основным патогенетическим фактором ИБС является нарушение кровотока в венечных артериях, обусловленное в подавляющем большинстве случаев прогрессирующим их атеросклеротическим поражением, что и приводит к дисбалансу между перфузией и метаболическими потребностями миокарда. Потребность миокарда в кислороде определяется напряжением его стенки, частотой сокращений сердца (ЧСС), сократимостью миокарда и зависит от метаболических процессов, связанных, в том числе, и с трансмембранными токами ионов кальция, от объема желудочков сердца и от величины систолического артериального давления (АД) [4]. Согласно данным, полученным на сегодняшний день, при выборе тактики лечения стабильной стенокардии напряжения предпочтительно использовать медикаментозное лечение, нежели инвазивную стратегию [4, 8, 9].

При лечении больных со стабильной стенокардией напряжения врач должен решить две, требующие подчас различных подходов, задачи: предотвращение возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти, а также устранение или максимальное уменьшение симптомов болезни (клинических и/или инструментальных признаков ишемии миокарда). Однако для успешного лечения больного необходимо также обязательно корректировать факторы риска, способствующие развитию атеросклероза, являющегося основным патоморфологическим субстратом ИБС.

Необходимо отметить, что у пациентов со стабильной стенокардией напряжения ишемия миокарда обусловлена ограничением коронарного кровотока из-за стеноза венечных артерий. Кроме этого, уже давно было установлено, что вазодилатирующие и вазоконстрикторные стимулы могут существенно изменить состояние тонуса венечных артерий, вызвав тем самым своеобразный «динамический стеноз» в дополнение к уже сформировавшемуся, фиксированному. Поэтому современная концепция лечения стабильной стенокардии напряжения предусматривает следующие аспекты:

1. Использование антиангинальных препаратов гемодинамического действия, уменьшающих потребность миокарда в кислороде (бета-адреноблокаторов (ББ), нитратов, блокаторов кальциевых каналов).

2. Назначение антитромбоцитарных и липидокорректирующих препаратов.

3. Применение метаболических средств (внешены в последние европейские и американские рекомендации как средства, способные повысить эффективность гемодинамических препаратов, – триметазидин, ранолазин, L-карнитин и др.).

4. Проведение профилактических мероприятий, направленных на устранение модифицируемых факторов риска ИБС.

В течение последних 20–25 лет активно развивалась концепция гемодинамического подхода к лечению стабильной стенокардии напряжения. К препаратам, обладающим подобным действием, относят нитраты, сиднонимины, ББ, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Нитраты являются одними из самых известных и широко распространенных антиангинальных медикаментозных средств. Механизм антиангинального действия нитратов заключается в уменьшении потребности миокарда в кислороде, что обусловлено снижением напряжения стенки желудочков, систолического АД и объема желудочков. Кроме того, антиангинальное действие реализуется путем улучшения снабжения миокарда кислородом: за счет увеличения коронарного кровотока, снижения коронарного сопротивления, уменьшения спазма венечных артерий и увеличения коллатерального кровотока [4]. Они обладают также антитромботическими свойствами. Однако необходимость длительного приема нитратов в больших дозах зачастую может приводить к возникновению толерантности в виде ослабления антиангинального и антиишемического действия. Поэтому с целью предупреждения возникновения толерантности рекомендуется назначать нитраты в минимально эффективных дозах, чередовать их с другими антиишемическими препаратами, использовать прерывистый режим приема нитратов, практиковать назначение препаратов-корректоров.

АК представляют собой большую и весьма неоднородную по химической структуре и фармакологическим свойствам группу лекарственных препаратов, общим свойством которых является конкурентный антагонизм к потенциалзависимым кальциевым каналам. Механизм действия АК заключается в том, что они уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения АД, ЧСС и сократительной способности миокарда [8]. Увеличение доставки кислорода к миокарду осуществляется за счет снижения коронарного сопротивления и устранения спазма венечных артерий, улучшения коронарного кровотока и увеличения коллатерального кровообращения. Имеют значение также улучшение диастолической функции миокарда, антиаритмическая эффективность (для верапамила и дилтиазема), уменьшение накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах, антиагрегационные и антиатерогенные свойства АК.

Антиангинальное и антиишемическое действие ББ заключается в их способности снижать потребление кислорода миокардом, что осуществ-

ляется, как и у АК, за счет снижения системного АД, ЧСС, сократительной способности миокарда. Однако, в отличие от АК, ББ обладают антиаритмической активностью, а также способны ослаблять метаболические эффекты катехоламинов. Индивидуальные дозы ББ у различных пациентов могут значительно отличаться, поскольку в каждом конкретном случае необходимо подбирать дозу препарата, учитывая клинический эффект, ЧСС, уровень АД. За длительный период применения ББ были собраны данные, свидетельствующие о способности их улучшать отдаленный прогноз у больных с ИБС. По результатам многих проведенных крупных контролируемых исследований, долгосрочное лечение ББ способствует улучшению качества жизни и снижению смертности у больных с ИБС, что позволяет рекомендовать ББ для длительной антиангинальной терапии.

Особое место в лечении ИБС и стабильной стенокардии напряжения отводится ИАПФ. В известном исследовании EUROPA с участием более 12 000 больных с ИБС, наблюдавшихся на протяжении 4 лет, оценивали эффективность одного из представителей ИАПФ – периндоприла в суточной дозе 8 мг. Были получены данные, свидетельствующие о том, что применение периндоприла в указанной выше дозе способно снижать частоту развития сердечно-сосудистых осложнений, вероятность возникновения ИМ, сердечной недостаточности. В настоящее время продолжают крупные исследования по дальнейшему изучению влияния ИАПФ у больных с ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Однако уже на сегодняшний день полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение ИАПФ (в частности периндоприла, используемого в дополнение к стандартной терапии в течение 4 лет) может предотвратить 50 000 ИМ или смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в стране с населением 60 млн человек [1].

В настоящее время доказано, что нарушения в спектре и уровне липидов плазмы крови человека относятся к факторам повышенного риска развития и прогрессирования ИБС. Коррекция нарушений липидного обмена и нормализация уровня атерогенных липопротеидов низкой плотности позволяют снизить смертность от ИБС, частоту острых коронарных осложнений, замедлить прогрессирование ангиографических проявлений коронарного атеросклероза. Это дает основание рекомендовать обязательное включение липидснижающих препаратов в лечебную программу больных с ИБС, имеющих нарушения липидного спектра крови [8]. Все статины, как правило, назначают после

ужина, так как в ночное время идет наиболее интенсивный синтез холестерина. Статины обычно хорошо переносятся. Частота побочных реакций составляет в среднем около 5 %.

Однако ни одна схема лечения стабильной стенокардии не будет эффективной без назначения антиагреггантных средств, поскольку имеются достоверные доказательства уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза у больных с ИБС при проведении антиагреггантной терапии.

К медикаментозным средствам лечения стабильной стенокардии напряжения также относят нитраты, используемые, чаще всего, при непереносимости нитратов; активаторы калиевых каналов и блокаторы I_f -каналов, которые способны снижать ЧСС [9].

Многие считают использование комбинации гемодинамических веществ логическим подходом к лечению ишемии миокарда, основанным на знании патофизиологии ишемии миокарда и механизма действия различных противоишемических гемодинамических препаратов. Так как комбинированное гемодинамическое лечение направлено на максимальное снижение потребности миокарда в кислороде и максимальное повышение снабжения им миокарда. При этом обычно вместо одного препарата в высокой дозе назначают два в низкой дозе, ожидая, что симптомы будут контролироваться аналогичным образом, но при менее выраженном побочном действии.

И хотя комбинированная гемодинамическая терапия является обычным выбором при лечении стенокардии, до настоящего времени так и не получено убедительных доказательств в пользу ее применения. Так, в 1989 г. в обзоре контролируемых клинических испытаний комбинированной терапии при стенокардии с применением ББ и антагонистов кальция указывалось на необходимость критической переоценки тенденции к стандартному назначению комбинации ряда антиангинальных средств [16]. В обзоре было высказано предположение, что у большинства пациентов комбинация препаратов не оказывала более эффективного влияния на симптомы или прогноз и что комбинированное лечение, скорее всего, сопровождалось большим количеством побочных реакций, чем использование одного антиангинального средства. Таким образом, средства гемодинамического действия не всегда устраняют симптомы и не гарантируют эффективной профилактики коронарных событий.

Все вышесказанное обусловило поиск более совершенного и эффективного метода ле-

чения стабильной стенокардии напряжения. Возникновение метаболического подхода в лечении ИБС традиционно связывают с глюкозо-инсулинокалиевой смесью (ГИК). В 1962 г. D. Sodi-Pallaris и соавторы впервые в нерандомизированном исследовании показали, что ГИК положительно влияет на динамику ЭКГ при остром ИМ, улучшает раннюю выживаемость. В дальнейшем было продемонстрировано, что ГИК, также как и никотиновая кислота, снижают высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) адипозитами, а это, в свою очередь, приводит к снижению концентрации СЖК в зоне ишемизированного миокарда. Полученные данные о том, что стимуляция окисления глюкозы положительно влияет на работу сердца в условиях ишемии [15] и что окисление СЖК подавляет митохондриальное окисление глюкозы [13], позволяют сделать вывод: блокируя окисление СЖК, можно добиться значительной активации окисления глюкозы. Именно такой фармакологический подход получил наибольшее распространение в метаболической терапии ИБС и стабильной стенокардии напряжения, и основным эффектом метаболической терапии считают улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. В настоящее время только один препарат метаболического действия рекомендован Европейским обществом кардиологов – это триметазидин.

В лекарственной форме триметазидина MR (предуктала MR, «Servier», Франция) в дозе 35 мг с модифицированным высвобождением действующее вещество распределено равномерно в объеме гидрофильного матрикса, что обеспечивает его замедленное контролируемое высвобождение. Это позволяет увеличить плато концентрации активного вещества в крови в течение суток и дает возможность поддерживать постоянную антиангинальную эффективность триметазидина MR в течение 24 ч. Данная лекарственная форма позволяет повысить значение минимальной концентрации на 31 % при сохранении максимальной и, таким образом, обеспечивает лучшую защиту миокарда в ранние и утренние часы. Принимается препарат 2 раза в сутки, что обеспечивает более удобный режим дозирования и повышает приверженность больных к лечению. Триметазидин MR обычно хорошо переносится, не имеет противопоказаний, может применяться совместно с другими препаратами. Нежелательные явления возникают очень редко и всегда слабо выражены.

Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что триметазидин можно

отнести к антиангинальным препаратам нового класса, реализующим свое действие на клеточном уровне, воздействуя непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты [5]. Представления об антиишемическом действии триметазидина претерпели определенную эволюцию. Сначала основную роль препарата видели в нейтрализации и выведении сводных радикалов. Последующие работы позволили установить механизм действия на молекулярном уровне. В частности, Р. Kantor и соавторы показали, что препарат, с одной стороны, перестраивает энергетический метаболизм, повышая его эффективность; с другой – уменьшает образование свободных радикалов [10]. В клинических исследованиях триметазидин (предуктал) зарекомендовал себя как надежный и безопасный препарат. Еще в 80-х годах было показано, что препарат оказывает антиишемическое действие, уменьшая количество приступов и увеличивая время нагрузки [14]. В многоцентровом европейском исследовании сравнивали эффективность триметазидина (предуктала) и пропранолола у больных со стабильной стенокардией напряжения. В представленной работе триметазидин и ББ оказались одинаково эффективными у больных со стабильной стенокардией напряжения [7]. А. Michaelides и соавторы показали, что назначение препарата больным с ИБС, принимающим ББ, также заметно улучшало течение болезни [12]. В исследовании S. Dalla-Volta и соавторов триметазидин не уступал другому традиционному антиангинальному препарату нифедипину в профилактике ангинозных приступов [6]. Таким образом, можно заключить, что клиническая эффективность триметазидина (предуктала) у больных со стабильной стенокардией напряжения доказана во всех исследованиях, в том числе плацебо-контролируемых.

Нельзя также не отметить такое доказанное свойство, присущее триметазидину, как отсутствие гемодинамических эффектов, что позволяет назначать препарат независимо от уровня АД, особенностей ритма сердца и сократительной функции миокарда. Более того, препарат не влияет на показатели центральной гемодинамики [11].

Таким образом, можно заключить, что оптимизация энергетического метаболизма сердца без оказания какого-либо прямого неблагоприятного гемодинамического, инотропного или хронотропного эффекта является современным фармакологическим подходом к лечению стабильной стенокардии напряжения. И результаты клинических исследований подтверждают большую эффективность и лучшую переносимость сочетания гемодинамического

и метаболического лечения, нежели комбинированного гемодинамического лечения. А единственное средство, для которого была убедительно доказана способность влиять на метаболические процессы в миокарде, – это триметазидин. Это дало основание Европейскому обществу кардиологов утверждать, что новый оптимальный логический подход состоит в сочетании гемодинамической и метаболической терапии с применением триметазидина в лечении стабильной стенокардии напряжения.

Литература:

1. Лутай М.И. Могут ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента изменить прогноз ишемической болезни сердца? Вклад исследования EUROPA // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 8-14.
2. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, перспективы // Кардиология. – 1996. – № 3. – С. 4-8.
3. Тожиев М.С., Шестов Д.Б., Воробьев В.И. Распространенность ишемической болезни сердца. Ее связь с основными факторами риска и эффективность многолетней профилактики // Терапевт. арх. – 2000. – № 9. – С. 23-26.
4. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of American College of Cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on management of patients with chronic stable angina) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 1999. – Vol. 7. – P. 2092-2197.
5. Cargnoni A., Pasini E., Ceconi C. et al. Insight into cytoprotection with metabolic agents // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1 (Suppl.). – P. 40-48.
6. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: double-blind, crossover study // Cardiovasc. Drugs and Therapy. – 1990. – Vol. 13. – P. 116-122.
7. Detry J., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina // Brit. J. Clin. Pharm. – 1994. – Vol. 37. – P. 279-288.
8. European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the task force of the threatment // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18. – P. 394-413.
9. Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic and cardiac metabolic agents // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – Vol. 55. – P. 256-261.
10. Kantor P., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580-588.
11. McClellan K., Plosker G. Trimetazidine: a review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions // Drugs. – 1999. – Vol. 58. – P. 143-157.
12. Michaelides A., Vyssouls G., Bonoris P. et al. Beneficial effects of trimetazidine in men with stable angina under beta-blocker treatment // Cur. Ther. Res. – 1989. – Vol. 3. – P. 145-149.
13. Oliver M., Opie I. Effect of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias // Lancet. – 1994. – Vol. 343. – P. 155-158.
14. Sodi-Pallares D., Testelli M., Fishleder F. Effects of an intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. – 1962. – Vol. 9. – P. 166-181.
15. Sellier P., Audoin P., Payen B. et al. Acute effects of trimetazidine myocardial evaluated by exercise testing // Eur. J. Clin. Pharmacology. – 1987. – Vol. 33. – P. 205-207.
16. Williams S.V., Fihn S.D., Gibbons R.J. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 530-547.

Drug treatment of stable angina pectoris. Role of metabolic drugs

S.N. Polyvoda, A.A. Cherepok, D.G. Rekalov

Article reviews issues of pathogenesis and treatment of stable strain angina. Treatment tactics is discussed and positive influence of metabolic drugs in complex therapy of stable angina is shown. Positive effects and high expediency of usage of metabolic drugs, namely trimetazidine, were established. Trimetazidine is the only metabolic medication recommended by the European Society of Cardiology for treatment of patients with stable angina – the most wide-spread form of ischemic heart disease. The analysis of the literature data published during last years has been carried out. It shows the perspectivity of application of complex therapy, including drugs with metabolic and hemodynamic effects.