

А.В. ЛОЗОВСКИЙ
ГКБ № 64, Москва

Лечение стабильной стенокардии: краткие рекомендации и типичные ошибки

Еще в середине XX века сформировались вполне современные представления о патогенезе и клинике коронарного атеросклероза, ишемической болезни сердца («коронарный склероз, хроническая коронарная недостаточность, грудная жаба»). В то время для лечения приступов стенокардии использовали амилнитрит и алкоголь (30-50 мл крепкого спиртного напитка при невозможности принять амилнитрит и нитроглицерин), а при неэффективности последних – атропин (1,0-2,0 раствора, 1:1000), платифиллин или папаверин. В хронической терапии стенокардии высоких функциональных классов использовали теобромин, платифиллин, папаверин, эуфиллин и азотнокислый натрий (действие которого продолжается два часа).



Очевидно, что в ту пору фармакотерапия стенокардии осуществлялась тремя способами:

- 1) симптоматическое, обезболивающее лечение;
- 2) симптоматическое лечение, которое, однако, могло приводить к ухудшению прогноза (использование «злокачественных коронаролитиков», приводящих к синдрому обкрадывания);
- 3) плацебо лечение.

Бета-адреноблокаторы – это давно используемая и широко исследованная в рандомизированных контролируемых исследованиях группа лекарственных средств, применяемых при различных формах ИБС. Первоначальной патофизиологической мотивацией к их назначению был отрицательный хронотропный эффект и соответственное снижение потребности миокарда в кислороде, что влекло за собой уменьшение частоты приступов стенокардии и некоторый обезболивающий эффект при ангинозном статусе.

«Чтобы предотвратить повторение приступов грудной жабы, – говорится в руководстве Штрюмпеля в изложении В. Вересаева, – рекомендовано очень много средств: мышьяк, сернокислый цинк, азотнокислое серебро, бромистый калий, хинин и другие. Попробовать какое-либо из этих средств не мешает, но верного успеха обещать себе не следует». Однако достаточно истории. В этой статье мы рассмотрим современные подходы к фармакотерапии стабильной ИБС. К ним относятся симптоматическое лечение и обезболивание (снятие приступа, предотвращение приступа), влияние на прогноз и факторы риска (цель – увеличение продолжительности жизни, снижение риска кардиоваскулярных событий), лечение ассоциированных состояний, которые могут ухудшать течение стенокардии. Факторы риска, вопросы выявления и лечения ассоциированных состояний представлены на соответствующей врезке к статье, здесь же рассмотрим основные фармакологических группы препаратов.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Бета-адреноблокаторы – это давно используемая и широко исследованная

в рандомизированных контролируемых исследованиях группа лекарственных средств, применяемых при различных формах ИБС. Первоначальной патофизиологической мотивацией к их назначению был отрицательный хронотропный эффект и соответственное снижение потребности миокарда в кислороде, что влекло за собой уменьшение частоты приступов стенокардии и некоторый обезболивающий эффект при ангинозном статусе.

В настоящий момент доказано и влияние β-адреноблокаторов на отдаленный прогноз. Например, у больных, перенесших инфаркт миокарда, доказано снижение летальности на 23% в отдаленном постинфарктном периоде.

При назначении β-адреноблокаторов амбулаторным больным следует придерживаться следующих принципов.

1. Пациент со стабильной стенокардией, особенно перенесший инфаркт миокарда, должен получать β-адреноблокаторы. Они являются первой линией терапии.

2. Доза препарата должна быть титрована по ЧСС. Целевое ЧСС находится в диапазоне 55-60 в покое и до 80 при физической нагрузке. Это крайне важное правило, которое, тем не менее, далеко не всегда соблюдается. Например, пациенту назначается атенолол в дозе 25 мг два раза в сутки, при последующих визитах пульс у больного отмечается на уровне 75-80 в покое, количество приступов не уменьшается, но врач, вместо увеличения дозы β-адреноблокатора, добавляет к лечению пролонгированные нитраты. Такой подход способствует снижению приступов, но не влияет на отдаленные исходы.

3. Многие общеизвестные противопоказания к назначению β -адреноблокаторов на самом деле относительны. Так, например, распространена практика не назначать препараты этой группы всем больным с бронхиальной астмой или ХОБЛ (в том числе и курильщикам с необструктивным бронхитом). На самом деле селективные препараты, при условии разумного подхода к их назначению, могут быть назначены таким пациентам. Например, если пациент достигает целевого ЧСС на бисопрололе (наиболее селективный β 1-блокатор), метопрололе или атенололе без четкого увеличения количества приступов бронхиальной астмы и/или усиления бронхообструктивного синдрома, терапия β -адреноблокаторами вполне может быть продолжена. При этом стоит учитывать, что селективные β -адреноблокаторы при наращивании дозы действительно могут терять селективность и вызывать бронхоспазм, но это не является основанием не пробовать их даже назначать.

4. Не стоит всегда стремиться к назначению разрекламированных, «модных» β -адреноблокаторов. Так, например, пациенту без клиники недостаточности кровообращения/снижения фракции выброса по ЭХО-КГ вполне может быть назначен обычный метопролол (который, кроме того, является наиболее метаболически неактивным β -адреноблокатором, что делает его весьма удобным для пациентов, получающих множество лекарств). При этом, конечно же, не стоит забывать, что существуют разреженные при недостаточности кровообращения β -адреноблокаторы (карведилол, бисопролол, небиволол, метопролола сукцинат), некоторые препараты (например бисопролол) из-за своей высокой селективности могут быть более предпочтительны у больных с бронхиальной астмой и т.д.

5. Влияние на потенцию у β -адреноблокаторов несколько преувеличено и часто является психологическим (страх ожидания неудачи). Тем не менее, при появлении подобных жалоб отменять эти препараты не стоит, можно попробовать назначить небиволол (это также обеспечит и психологический эффект смены препарата).

6. β -блокаторы нельзя отменять резко, поскольку при этом возникает синдром отмены.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Все пациенты с ИБС, при отсутствии желудочно-кишечных кровотечений, язвенной болезни в стадии обострения или аллергии на препарат, обязаны получать аспирин. Влияние на прогноз для аспирина доказано во множестве РКИ, и на данный момент он входит во все мировые руководства по лечению ИБС. Так, например, в интересном мета-анализе, опубликованном в JAMA (Use of Aspirin as Primary Prevention of Cardiovascular Events, текст можно найти по адресу: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/short/295/3/306>), мы можем увидеть, что применение аспирина ассоциировано с 14%-ным снижением кардиоваскулярных событий и 31% – инфаркта миокарда у мужчин.

При назначении аспирина также следует ориентироваться на некоторые принципы.

1. Аспирин должны получать все больные ИБС.

2. Эффективная доза аспирина – 75-100 мг в сутки, более высокие дозы сопряжены с увеличением риска побочных эффектов.

3. Некоторые противопоказания к назначению аспирина относительны (например, язвенная болезнь в анамнезе в целом не является противопоказанием к назначению аспирина). Тем не менее, надо обращать самое пристальное внимание на диспептические жалобы у больных, получающих аспирин.

4. Дипиридамол (курантил) – не замена аспирину; довольно распространенная практика замены 50-100 мг аспирина на 75 мг дипиридамола в сутки не является правильной, в кардиологической практике дипиридамол вообще применяется по весьма ограниченным показаниям, например – стресс-тест с нагрузкой дипиридамолом.

5. При непереносимости аспирина оправдано назначение клопидогреля.

6. Пациент с клиникой нестабильной стенокардии (довольно часто именно врач общей практики первым сталкивается с ними) должен немедленно разжевать таблетку аспирина (500 мг); довольно часто больные, обращающиеся с клиникой ОКС, получают в амбулаторных условиях только нитраты и обезбоживание НПВС и ожидают приезда бригады «скорой помощи», что приводит к потере ценного времени.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Дигидропиридиновые (как прямые артериальные вазодилаторы) и недигидропиридиновые (например производные фенилалкиламина) блокаторы кальциевых каналов (БКК) – проверенные временем, практикой и клиническими

Все пациенты с ИБС, при отсутствии желудочно-кишечных кровотечений, язвенной болезни в стадии обострения или аллергии на препарат, обязаны получать аспирин. Влияние на прогноз для аспирина доказано во множестве РКИ, и на данный момент он входит во все мировые руководства по лечению ИБС.

исследованиями препараты для лечения стабильной стенокардии. Основной клинический вопрос, встающий перед врачом – это вопрос предпочтения: либо β -адреноблокатор, либо БКК. В целом, препаратом первой линии при лечении стенокардии считаются именно β -адреноблокаторы, но поскольку в медицине нет и не может быть ничего бесспорного, в зависимости от клинической ситуации могут быть аргументы «за» и «против». Рассмотрим их.

АРГУМЕНТЫ «ЗА»

1. Противопоказания к β -адреноблокаторам: например, астма/ХОБЛ, выражено ухудшающиеся при терапии β -адреноблокаторами, облитерирующей атеросклероз.

2. Побочные эффекты от β -адреноблокаторов: эректильная дисфункция, слабость, депрессия.

3. В качестве антиангинальных препаратов обе группы имеют примерно сходные свойства.

4. Дигидропиридиновые БКК могут быть добавлены к β -адреноблокаторам (как артериодилаторы, в том числе и коронарных артерий).

5. Недигидропиридиновые БКК (например дилтиазем, но не верапамил!) также могут быть добавлены к β -адреноблокаторам с большой осторожностью.

АРГУМЕНТЫ «ПРОТИВ»

1. Недигидропиридиновые БКК не показаны пациентам с недостаточностью кровообращения (в то же время титровать дозу β -адренобло-



каторов у таких пациентам необходимо) Очень частая ошибка – плановое назначение БКК, например, пациентам с ХСН и мерцательной тахикардией.

2. БКК не влияют на продолжительность жизни больных, перенесших ОИМ.

СТАТИНЫ

Это относительно новый, но, тем не менее, прошедший огромное количество РКИ класс препаратов. В этой статье мы будем рассматривать не только их гипохолестеринемический,

но и другие эффекты: противовоспалительный, антитромботический и антиоксидантный, которые делают эту группу препаратов *незаменимой* у пациентов с ИБС (в том числе и с нормальным уровнем холестерина/ЛПНП).

В настоящее время статины (симvastатин, atorvastатин, розувастатин) обязательно присутствуют во всех международных рекомендациях по лечению ИБС, однако частота назначения их в РФ все еще остается крайне низкой. Не-

смотря на присутствие большинства статинов в льготном списке, поликлинические врачи боятся их назначать либо из-за отсутствия знаний, либо из-за боязни побочных эффектов. На самом деле серьезные побочные эффекты, такие как рабдомиолиз, наблюдаются крайне редко, в основном при сочетании статинов с фибратами или никотиновой кислотой. Нарушение функции печени встречается несколько чаще – 1/400, поэтому до начала и в процессе лечения необходим контроль печеночных ферментов, а при повышении их в три раза по сравнению с исходным – отмена препарата (тем не менее, стоит помнить, что статины – не единственная причина повышения уровня трансаминаз и такие причины, как злоупотребление алкоголем или гепатиты нельзя сбрасывать со счетов. В литературе также описаны поражения печени смешанного генеза – статины+гепатит+алкоголь.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

До недавнего времени, препараты из группы ингибиторов АПФ, как лекарства, не имеющие прямой антиангинальной активности, в контексте лечения пациентов со стабильной стенокардией рассматривались лишь при сопутствующих состояниях (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность/снижение фракции выброса по ЭХО-КГ). Однако к сегодняшнему дню получены доказательства их влияния на отдаленный прогноз и у больных ИБС без сопутствующих заболеваний. Например, в исследовании HOPE было показано, что прием рамиприла снижает риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности на 22%, а в исследовании EUROPE прием периндоприла приводил к снижению частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 39%, риска нефатального инфаркта миокарда – на 22%, комбинированного показателя (нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, остановка сердца, смертность) – на 14%.

Перечисленные факты делают целесообразным назначение ингибиторов АПФ у данной категории пациентов. При назна-

АССОЦИИРОВАННЫЕ СОСТОЯНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА, ТРЕБУЮЩИЕ ЛЕЧЕНИЯ

- 1. Анемия. Обязательно выявление причины и лечение анемического синдрома. Выраженная анемия приводит к ухудшению стенокардии.**
- 2. Сахарный диабет. Должен быть компенсирован, достигнут приемлемый уровень сахара крови и гликогемоглобина.**
- 3. Артериальное давление. Гипотензивная терапия должна быть подобрана таким образом, чтобы поддерживать целевое АД у пациента (у пациентов с сахарным диабетом целевое АД ниже – САД менее или равно 130). Основа терапии у больных ИБС – β-блокаторы и ингибиторы АПФ.**
- 4. Тиротоксикоз. Приводит к увеличению тяжести стенокардии; необходимо выявление причины этого синдрома и ее лечение.**
- 5. Пороки сердца. При наличии показаний – хирургическое лечение.**
- 6. Сердечная недостаточность. Пациент с сердечной недостаточностью и ИБС должен получать все необходимые препараты – бета-блокаторы с титрованием дозы, ингибиторы АПФ с титрованием дозы, аспирин; по показаниям – диуретики, спиронолактон (при NYHA III-IV, см. результаты исследования RALES) и т.д.**
- 7. Депрессия и тревожность. Большой процент пациентов из гериатрической популяции подвержен депрессии (примерно 7%). Вероятно, среди пациентов с большим количеством соматических болезней этот процент выше. Депрессию необходимо выявлять с помощью специальных шкал (например госпитальной шкалы депрессии) и направлять к специалисту. Депрессия у пожилых выявляется намного реже, чем она того заслуживает, а пациент получает лечение вазоактивными препаратами по поводу ишемии головного мозга.**
- 8. Курение. Пациент с ИБС должен бросить курить.**

чении ингибиторов АПФ необходимо учитывать следующие принципы.

1. Заболевания почек в целом не являются противопоказанием к назначению ингибиторов АПФ. Противопоказание к назначению – наличие или подозрение на реноваскулярную артериальную гипертензию (с двусторонним стенозом почечных артерий), выраженная почечная недостаточность; риск побочных эффектов ингибиторов АПФ возрастает при скорости клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо титровать дозу препарата до максимально переносимой, ориентируясь на уровень артериального давления.

3. Резкое снижение АД при назначении ингибитора АПФ (особенно гипотония первой дозы) – не основание для отмены препарата, но повод к более медленному наращиванию дозы.

НИТРАТЫ

Давно известный и широко распространенный класс лекарственных препаратов для снятия и профилактики приступов стенокардии. Нитраты очень широко, а подчас неоправданно широко, применяются для лечения ИБС, в то же время следует отметить, что они лишь улучшают качество жизни, но не влияют на «твердые конечные точки» – сердечно-сосудистую смертность, частоту сосудистых катастроф и др. В данной статье мы лишь немного коснемся некоторых правил назна-

чения нитратов.

1. Короткодействующие нитраты используются только для снятия ангинозного приступа (нередки случаи назначения, допустим, нитросорбида, 4-5 раз в день для профилактики приступа).

2. Длительно действующие нитраты способствуют снижению количества приступов, но не влияют на прогноз.

3. Длительно действующие нитраты должны добавляться только при неэффективности β -блокаторов/недигидропиридиновых ББК.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ В МИОКАРДЕ

Относительно новый класс лекарств, самым распространенным представителем которого является триметазидин, известен своими продуманными биохимическими и патофизиологическими основами действия, а также широкой разрекламированностью на территории России. Однако на настоящий момент результатов РКИ, доказывающих влияние препаратов этой группы на отдаленный прогноз у больных стенокардией, получено не было. В результатах исследований фигурирует в основном некоторое увеличение толерантности к физической нагрузке у больных ИБС. Из этого следует, что препараты данной группы могут быть назначены таким больным, но место их – далеко не первое (т.е. пациент к этому моменту как минимум должен получать β -блокаторы, статины и аспирин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой статье мы рассмотрели основные принципы фармакотерапии стабильной стенокардии. Казалось бы, многое из написанно-

До недавнего времени, препараты из группы ингибиторов АПФ, как лекарства, не имеющие прямой антиангинальной активности, в контексте лечения пациентов со стабильной стенокардией рассматривались лишь при сопутствующих состояниях (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность/снижение фракции выброса по ЭХО-КГ). Однако к сегодняшнему дню получены доказательства их влияния на отдаленный прогноз и у больных ИБС без сопутствующих заболеваний.

го – довольно банальные и книжные истины, однако на практике часто получается так, что пациент не получает достаточно современной терапии ИБС на амбулаторном этапе. Нередки случаи монотерапии пролонгированными нитратами, нитратами и метаболическими средствами (часто встречается необоснованное внутривенное назначение метаболических средств, что в определенных условиях может увеличивать риск инфекционного эндокардита и влечет за собой определенный дискомфорт для пациента и неразумную трату финансов), биологическими активными добавками. Также нередко встречается необоснованная отмена/неназначение β -блокаторов или аспирина, а ведь эти средства абсолютно помогают больному жить дольше. 

Список литературы:

- Berrtrand M. Provision of cardiovascular protection by ACE inhibitors: a review of recent trials. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(10):1559-1569
- 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). *Lancet* 2003; 362:782-788.
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946-52.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Use of Aspirin as Primary Prevention of Cardiovascular Events», A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *JAMA.* 2006; 295:306-313.
- McLenachan JM, Findlay IN, Wilson JT, Dargie HJ. Twenty-four-hour beta-blockade in stable angina pectoris: a study of atenolol and betaxolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20:311-5.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114:835-9.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
- Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:311-6.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(Suppl 1):S35-51.
- Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995; 47:217-23.
- Ronnevik PK, Silke B, Ostergaard O. Felodipine in addition to beta-adrenergic blockade for angina pectoris. a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 1995; 16:1535-41.
- Walker JM, Curry PV, Bailey AE, Steare SE. A comparison of nifedipine once daily (Adalat LA), isosorbide mononitrate once daily, and isosorbide dinitrate twice daily in patients with chronic stable angina. *Int J Cardiol* 1996; 53:117-26.