

УДК 616.12 - 009.72 - 039.35 - 036 - 07 - 08

В.А. СКИБЧИК¹, д. мед. н., професор; Ю.П. МЕЛЕНЬ²¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;²Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львів/

Повторна стенокардія після реваскуляризації міокарда: механізми, діагностика, медикаментозна терапія Частина 2*

Резюме

Повторна стенокардія у пацієнтів, які перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), визнається як рецидив болю або дискомфорту в грудній клітці. Ретельну оцінку рекомендують проводити для визначення несерцевих і серцевих причин. Останні можуть бути пов'язані зі структурними змінами («stretch pain», рестеноз стента, тромбоз стента, неповна реваскуляризація, прогресування коронарного атеросклерозу) або функціональними (мікрovasкулярна дисфункція, коронарний спазм). Діагностичний алгоритм включає проведення електрокардіографічних (ЕКГ) навантажувальних тестів, магнітно-резонансної томографії (МРТ) та комп'ютерної томографії (КТ) серця або інвазивну оцінку коронарного кровотоку за допомогою фракційного резерву кровоплину - ФПК (FFR - fractional flow reserve), коронарного резерву кровоплину - КПК (CFR - intracoronary flow reserve) та проби для провокації коронарного спазму. Якщо повторна реваскуляризація не показана - терапевтичні підходи мають бути спрямовані на основні механізми виникнення повторної стенокардії шляхом застосування різних препаратів, таких як блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, івабрадин, ранолазин чи нікорандил.

Ключевые слова: повторна стенокардія, стентування коронарних артерій, івабрадин, ранолазин, нікорандил

*Частина 1 – у журналі «Ліки України» № 5/2015.

Алгоритми лікування

Лікування повторної стенокардії (ПС) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) має базуватися на ретельній оцінці та визначенні основних механізмів розвитку (1). Незалежно від процедури реваскуляризації потрібно модифікувати основні серцево-судинні фактори ризику, такі як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, ожиріння, з метою сповільнення прогресування коронарного атеросклерозу (2). У випадку некардіальної причини болю в грудній клітці (шлунково-кишкового, легеневого, кістково-суглобового походження, оперізуючий лишай, тривога тощо) необхідно правильно поставити діагноз для проведення відповідної терапії залежно від типу ураження тієї чи іншої системи. Наприклад, шлунково-кишковий біль може бути купований інгібіторами протонної помпи, а кістково-суглобовий – шляхом призначення нестероїдних протизапальних препаратів.

Структурні органічні причини ПС (рестеноз, тромбоз стента, неповна реваскуляризація, прогресування атеросклерозу в інших сегментах коронарних артерій), як правило, потребують проведення повторної коронарографії. Біль, пов'язаний з надмірним перероздуванням стента («Stretch pain»), в ранні терміни після ЧКВ може усунуватися за допомогою призначення анальгетиків або опіоїдів. Функціональні причини ПС (мікросудинна дисфункція, спазм коронарних судин) зазвичай потребують оптимізації фармакологічного лікування.

Медикаментозна терапія ПС на теперішній час базується на застосуванні тих самих препаратів, що призначаються для лікування ішемічної хвороби серця (ІХС): блокатори β-адренорецепторів

(β-адреноблокатори), блокатори кальцієвих каналів, пролонговані форми нітратів, блокатори Іf-каналів синусного вузла, нікорандил, ранолазин, триметазидин. Інгібітори АПФ і статини також мають бути включені до складу основної комплексної фармакологічної терапії всіх пацієнтів з ІХС з метою зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання. За результатами 81 дослідження показано переваги терапії статинами, що виявлялися у стабілізації та ремоделюванні гемодинамічно незначимих атеросклеротичних бляшок (3). Результати дослідження COURAGE продемонстрували протягом 5-річного періоду необхідність продовження оптимальної медикаментозної терапії незалежно від проведеного ЧКВ.

Особливі надії покладають на додавання до основних медикаментозних препаратів (β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів) нових антиішемічних середників, особливо у тяжкої когорти пацієнтів з тривалим перебігом гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. При цьому звертають увагу на частоту серцевих скорочень (ЧСС) як одну з основних складових дестабілізації атеросклеротичної бляшки та інтенсивності споживання кисню міокардом. Обнадійливі результати було отримано при використанні івабрадину, селективного інгібітора Іf-каналів з високою селективністю до синоатріального вузла, дію якого він пригнічує. Зниження ЧСС, зумовлене застосуванням івабрадину, може знизити ішемічне навантаження на міокард, що впливає на епізоди виникнення стенокардії та серцево-судинні події за допомогою негативного іотропного ефекту препарату, що було продемонстровано у дослідженнях BEAUTIFUL і ASSOCIATE (4, 5). Лікування івабрадином протягом 4 місяців зумовило зменшення ЧСС в середньому на 12 ударів за хви-

лину, нападів стенокардії – від 2,4 до 0,4 на тиждень, а призначення нітратів короткої дії – від 3,3 до 0,6 одиниць на тиждень (6).

Використовують також антиішемічний препарат нікорандил, який понад 10 років тому був схвалений для лікування стабільної стенокардії. Нікорандил має подвійну дію: по-перше, як донатор оксиду азоту чинить коронаролітичний і нітратоподібний ефект; по-друге, активуючи АТФ-залежні калієві канали, знижує периферичний судинний опір, тонус коронарних резистентних артерій, кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку. Нікорандил надає захисний ефект ішемічного прекондитування, зменшує агрегацію тромбоцитів (7), не викликає розвитку толерантності, не впливає на артеріальний тиск, ЧСС, провідність і скоротливість міокарда. Нікорандил використовується як для усунення, так і для запобігання приступів стенокардії. Антиангінальну ефективність застосування нікорандилу в дозі 20 мг 2 рази на добу порівнювали з дією ізосорбїду мононітрату протягом 2 тижнів. Препарати однаково підвищували толерантність до фізичного навантаження: подовжували час до появи депресії сегмента ST і стенокардитичного болю, збільшували загальну тривалість навантаження. В групі нікорандилу на 50% знизилася частота приступів стенокардії у 20,3% пацієнтів (8). У дослідженні IONA (Impact of Nicorandil in Angina) порівнювали вплив нікорандилу в дозі 20 мг 2 рази на добу і плацебо у пацієнтів зі стабільною стенокардією на первинні кінцеві точки: смерть від ІХС, нефатального інфаркту міокарда (ІМ), позапланову госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії (9). У групі нікорандилу було відзначено достовірне зниження ризику серцево-судинної смертності та виникнення нефатального ІМ на 21%, знизився ризик виникнення гострого коронарного синдрому на 21% і ризик будь-яких коронарних подій – на 24%. У дослідженні JCAD (Japanese Coronary Artery Disease) у пацієнтів з ангіографічно підтвердженими стенозами великих коронарних артерій, які отримували нікорандил, ризик смерті від всіх причин знизився на 35%, смерті від серцево-судинних подій та ІМ – на 56%, раптової смерті – на 56% (10). Результати проспективних контрольованих досліджень показали, що дія нікорандилу може бути порівняна з дією β-адреноблокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, нітратів (11, 12). Згідно з рекомендаціями ESC 2013 року нікорандил застосовують при недостатній ефективності β-адреноблокаторів у поєднанні з ними або у вигляді монотерапії при непереносимості β-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів (13).

Досить перспективний препарат у ліванні ПС – ранолозин. У 2006 році він був схвалений Американською (FDA), а в 2009 році – Європейською (EMA) асоціацією з нагляду за ліками до застосування для лікування стабільної стенокардії у пацієнтів, що не відповідають на стандартну терапію або з непереносимістю β-адреноблокаторів та блокаторів кальцієвих каналів (14). Ранолозин, селективно пригнічуючи пізні натрієві канали, запобігає перевантаженню внутрішньоклітинними іонами кальцію, тим самим знижує скоротливість і жорсткість стінки міокарда, зменшує порушення шлуночкової реполяризації при ішемії та в результаті підвищує толерантність до фізичного навантаження, зменшує частоту нападів стенокардії (15). У трьох клінічних плацебо-контрольованих дослідженнях (MARISA – Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina, CARISA – Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina, ERICA – Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) ранолозин у вигляді моно- або комбінованої терапії при додаванні до інших антиангінальних препаратів за результатами трьохмісячного тесту збільшував час до розвитку нападу стенокардії, загальний

час фізичного навантаження, час до появи ішемічних змін на ЕКГ, зменшував кількість приступів стенокардії та потребу в нітратах (16). При зіставленні з групою плацебо пацієнти зі стабільною стенокардією, які перенесли гострий коронарний синдром та одержували ранолозин 500–1000 мг 2 рази на добу, відзначали зниження частоти приступів стенокардії та підвищення толерантності до фізичного навантаження (17). Дослідники відзначали безпеку та ефективність ранолозину у пацієнтів зі стабільною стенокардією і цукровим діабетом з високим рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (18).

При появі структурних змін, пов'язаних зі змінами в стенті, рекомендується стратегія виконання ангіопластики балонами, покритими ліками (за наявності фокального рестенозу) або за наявності дифузного рестенозу у механічних стентах (BMS) – імплантація покритого ліками стента (DES) в стент.

Прогноз

Прогноз залежить від причин виникнення ПС. «Stretch-pain» не асоціюється з погіршенням прогнозу протягом короткого періоду спостереження (11). Рестеноз стентів відбувається у 20–30% пацієнтів протягом першого року і асоціюється з підвищенням показників захворюваності та смертності. В ретроспективному аналізі показано, що пацієнти з рестенозом стента, у яких не проводилися повторне ЧКВ або АКШ, а проводилася тільки медикаментозна терапія, асоціювалися протягом 33-місячного періоду з 3% смертністю і з 25% виникненням первинної кінцевої точки у вигляді ІМ, розвитку серцевої недостатності, інсульту (19, 20). Тромбоз стента проявляється у вигляді розвитку гострого ІМ і у 10% – летального ІМ. У нещодавно проведених дослідженнях показано, що пізні і дуже пізні тромбози стентів мають меншу асоціацію з розвитком фатального ІМ, що пояснюється розвитком неоатеросклерозу в імплантованому стенті з послідовним його стенозуванням, що призводить до розвитку колатерального кровообігу, який служить протекторним механізмом у випадку тромбозу (21–23).

У когорті з понад 500 пацієнтів, яким було проведено повторну коронарографію після появи симптомів ПС та яким була проведена до цього успішна реваскуляризація, спостерігали у 44% розвиток рестенозу, у 13% – наявність неповної реваскуляризації, у 20% – появу нових атеросклеротичних уражень коронарних артерій (КА) і тільки у 23% – відсутність будь-яких уражень коронарних артерій, які б могли провокувати ПС (24). В іншому дослідженні, де брали до уваги часові проміжки розвитку ПС, були такі результати: протягом перших 4 тижнів – 70% не мали ознак рестенозу; 4–24 тижнів – рестеноз було виявлено у 71%; більше 24 тижнів – появу атеросклерозу у нестентованих сегментах коронарних судин спостерігали у 53% пацієнтів. Зазвичай розвиток нових уражень є вищий у судині, яка зазнала стентування. Група пацієнтів, яким було проведено неповну реваскуляризацію, мали такі показники порівняно з повною реваскуляризацією: смертність – 3% проти 1%; ІМ – 11% проти 4%; ургентне АКШ – 5% проти 0%. Після одного року спостереження неповна реваскуляризація мала схожі результати з повною (смертність – 6% проти 3%; ІМ – 13% проти 7%; ургентне АКШ – 18% проти 15%, повторне ЧКВ – 19% проти 31%). Дані цих досліджень свідчать про вагомість проведення повної реваскуляризації при багатосудинному ураженні.

Поява мікрovasкулярної дисфункції при ангіографічно нормальних коронарних артеріях має несприятливий прогноз щодо

розвитку серцево-судинних ускладнень, які проявляються у вигляді патологічного ремоделювання лівого шлуночка (25, 26). У пацієнтів з ураженням дрібних коронарних судин після успішного ЧКВ можуть спостерігатися прояви стенокардії, ішемічні зміни сегмента ST внаслідок підвищеної готовності до розвитку спазму, особливо у стенозованих артеріях, що проявлялося при проведенні тесту з ацетилхоліном (27, 28). У даної категорії пацієнтів застосування блокаторів кальцієвих каналів може бути корисним для поліпшення прогнозу.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.
2. Fraker T.D., Fihn S.D. Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 20762–20772.
3. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 1556–1565.
4. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.; on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: A subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2337–2345.
5. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T. ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta blocker therapy: A 4 month, randomized, placebo-controlled trial // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 540–548.
6. Köster R., Koehler J., Meinertz T.; REDUCTION Study Group. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The REDUCTION study // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – P. e51–e57.
7. Shah B.R., Cowper P.A., O'Brien S.M. et al. Patterns of cardiac stress testing after revascularization in community practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1328–1334.
8. Halubkov R., Laskey W.K., Haviland A. et al.; NHLBI Dynamic Registry. Registry Investigators. Angina one year after percutaneous coronary intervention: A report from the NHLBI Dynamic Registry // *Am. Heart J.* – 2002. – Vol. 144. – P. 826–833.
9. Serruys P.W., Unger F., Sousa J.E. et al.; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1117–1124.
10. Eisenberg M.J., Ukrainec K., Lefkowitz J. et al.; for the ROSETTA Investigators. Medical therapy in patients under-going percutaneous coronary intervention: Results from the ROSETTA registry // *Can. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 19. – P. 1009–1015.
11. Jeremias A., Kutscher S., Haude M. et al. Nonischemic chest pain induced by coronary interventions: A prospective study comparing coronary angioplasty and stent implantation // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2656–2658.
12. Joelson J.M., Most A.S., Williams D.O. Angiographic findings when chest pain recurs after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 792–795.
13. Abrams J. Chronic stable angina // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2524–2552.
14. Al Suwaidi J., Holmes D.R., Salam A.M. et al. Impact of coronary artery stents on mortality and non-fatal myocardial infarction: Meta-analysis of randomized trial comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 815–822.
15. Indolfi C., Pavia M., Angelillo I.F. Drug-eluting stents versus bare metal stents in percutaneous coronary interventions (a meta-analysis) // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1146–1152.
16. Holmes D.R. Jr. In-stent restenosis // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 2. – P. 115–119.
17. Corbett S.J., Cosgrave J., Melzi G. et al. Pattern of restenosis after drug-eluting stent implantation: Insights from a con-temporary and comparative analysis of sirolimus and paclitaxel-eluting // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2330–2337.
18. Cosgrave J., Melzi G., Biondi-Zoccai G.G.L. et al. Drug-eluting stent restenosis: The pattern predicts the outcome // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2399–2407.
19. Moussaviani M., Casterella P.J., Teirstein P.S. Restenosis after angioplasty // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* – 2001. – Vol. 3. – P. 103–113.
20. Eltchaninoff H., Carlot R., Tron C., et al. Analysis of nonintervention strategy for in-stent restenosis in Pauci- or asymptomatic patients // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 1038–1040.
21. Ong A.T.L., Hoyer A., Aoki J. et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 947–953.
22. Kuchulakanti P.K., Chu W.W., Torguson R. et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1108–1113.
23. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. et al. Stent thrombosis in the modern era: A pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1967–1971.
24. Tan K.H., Sulke N., Taub N. et al. Predictors of angiographic findings when chest pain recurs after successful coronary angioplasty // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1593–1602.
25. Britten M.B., Zeiher A.M., Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome // *Coron. Artery Dis.* – 2004. – Vol. 15. – P. 259–264.
26. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G. et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1121–1126.
27. El-Tamimi H., Davies G.J., Sritara P. et al. Inappropriate constriction of small coronary vessels as a possible cause of a positive exercise test early after successful coronary angioplasty // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84. – P. 2307–2312.
28. Katoh D., Mizuno Y., Harada E. et al. High incidence of provoked coronary spasm in the presence of a stent after myocardial infarction: Therapeutic and prognostic implications // *Coron. Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23. – P. 141–145.

Резюме

Повторная стенокардия после реваскуляризации миокарда: механизмы, диагностика, медикаментозная терапия

В.А. Скибчик¹, Ю.П. Мелень²

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого;

²Клиническая больница скорой медицинской помощи, Львов

Повторная стенокардия у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), определяется как рецидив боли или дискомфорта в грудной клетке. Тщательную оценку рекомендуется проводить для определения внесердечных и сердечных причин. Последние могут быть связаны со структурными изменениями («stretch pain», рестеноз стента, тромбоз стента, неполная реваскуляризация, прогрессирование коронарного атеросклероза) или функциональными (микроваскулярная дисфункция, коронарный спазм). Диагностический алгоритм включает проведение электрокардиографических (ЭКГ) нагрузочных тестов, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) сердца или инвазивную оценку коронарного кровотока с помощью FFR, CFR и пробы для провокации коронарного спазма. Если повторная реваскуляризация не показана – терапевтические подходы должны быть направлены на основные механизмы возникновения повторной стенокардии путем применения различных препаратов, таких как блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, ранолазин или никорандил.

Ключевые слова: повторная стенокардия, стентирование коронарных артерий, ивабрадин, ранолазин, никорандил

Summary

Recurrent angina after myocardial revascularization: mechanisms, diagnostic and therapeutic options

V.A. Skybchyk¹, Y.P. Melen²

¹Danylo Halytsky Lviv Medical University,

²Municipal emergency hospital of Lviv

Recurrent angina in patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) is defined as recurrence of chest pain or chest discomfort. Careful assessment is recommended to differentiate between non-cardiac and cardiac causes. In the case of the latter, recurrent angina occurrence can be related to structural («stretch pain», in-stent restenosis, in-stent thrombosis, incomplete revascularization, progression of coronary atherosclerosis) or functional (coronary micro-vascular dysfunction, epicardial coronary spasm) causes. Even though a complete diagnostic algorithm has not been validated, ECG exercise testing, stress imaging and invasive assessment of coronary blood flow and coronary vaso-motion (i.e. coronary flow reserve, provocation testing for coronary spasm) may be required. When repeated coronary revascularization is not indicated, therapeutic approaches should aim at targeting the underlying mechanism for the patient's symptoms using a variety of drugs currently available such as beta-blockers, calcium-channel blockers, ivabradine, ranolazine or nikorandil.

Key words: recurrent angina, coronary artery stenting, ivabradine, ranolazine, nikorandil

Статья найдена в редакцию: 13.07.2015

Статья прошла рецензування: 30.07.2015

Статья принята до друку: 17.08.2015

Received: 13.07.2015

Reviewed: 30.07.2015

Published: 17.08.2015