

Стабилна стенокардия Медикаментозна терапия (част 2)

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Нови антиишемични медикаменти

Ивабрадин е прототип на специфични брадикардни медикаменти и е единственият представител на класа, който се използва в клиничната практика. Ивабрадин селективно инхибира натриево-калиевия I_f -поток – важен йонен поток за създаването на сърдечния ритъм в синусовия възел, и така забавя скоростта на диастолна деполяризация и понижава сърдечната честота. Ивабрадин не повлиява контрактилитета, AV провеждането и хемодинамиката. Проучвания от фаза II потвърдиха брадикардния ефект на ивабрадин в покой и по време на физическо натоварване, както и неговата антиангиозна ефективност^{42, 43}. Сравнителни проучвания показаха добри резултати за ивабрадин спрямо атенолол и амлодипин. В проучването BEAUTIFUL⁴⁴ при пациенти с коронарна болест, левокамерна дисфункция и сърдечна честота >70 удара в минута ивабрадин понижава риска от остър миокарден инфаркт и необходимостта от реваскуларизация с една трета, дори когато предшестващата терапия е оптимална. Понижението на сърдечната честота, предизвикано от медикамента (средно с 6 удара в минута), не води до значително понижение на първичния критерий на проучването (сърдечно-съдова смърт, хоспитализация за остър миокарден инфаркт и хоспитализация за сърдечна недостатъчност). Проучването ASSOCIATE⁴⁵ показва, че ивабрадин, титриран до доза 7.5 mg два пъти дневно след 4 месеца, увеличава продължителността на физическата работоспособност успоредно с понижение на сърдечната честота в покой и по време на натоварване при

пациенти, приемащи атенолол 50 mg дневно. Ивабрадин е добре поносим медикамент и може да бъде добавен към терапията с нитрати и бета-блокери за допълнителен антиангиозен ефект или да се използва при пациенти, които не могат да приемат бета-блокери. При около 15% от пациентите се установява страничен ефект – яркост в зрителното поле, тъй като медикаментът блокира и йонните потоци в ретината. Този страничен ефект е преходен и обратим и налага преустановяване на терапията с ивабрадин при 1% от пациентите. Други нежелани реакции, включително проводни нарушения, се срещат при по-малко от 10% от случаите. Ивабрадин не трябва да се използва в комбинация с инхибитори на СYP3A4 и при пациенти с дисфункция на синусовия възел.

Триметазидин, член на класа на инхибитори на 3-кетоецил-коензим А-тиолазата (3-KAT), е метаболитен модулатор, който подобрява миокардната енергетика на няколко нива, частично инхибирайки бета-окисленето на мастните киселини чрез понижение на активността на митохондриалния ензим 3-KAT^{46, 47}. Триметазидин повишава глюкозната утилизация от миокарда, предотвратява понижението на нивата на АТФ и креатинфосфата в отговор на хипоксия или исхемия, поддържа функциите на йонните помпи, понижава продукцията на свободни радикали и предотвратява интрацелуларно калциево свръхобременяване и ацидоза. Триметазидин повишава коронарния кръвоток, понижава честотата на ангиозните епизоди, подобрява физическия капацитет и спестява приложението на нитрати⁴⁸ без да проме-

ня сърдечния ритъм, без негативен инотропен ефект и вазодилататорно действие. Триметазидин може да се добави сигурно към настояща терапия с бета-блокери, калциеви антагонисти, нитрати. Проучването TIGER⁴⁹ потвърди ползата от терапията с триметазидин при пациенти в напреднала възраст, резистентни към традиционните антиисхемични средства с ефекти, медицирани чрез хемодинамични промени. Един обзор⁵⁰ на данните от 1378 пациенти установи, че триметазидин е изключително добре поносим. Неговите благоприятни втρεклетъчни метаболитни и електрофизиологични ефекти събудиха интерес за приложението му при сърдечна недостатъчност и идиопатична дилатативна кардиомиопатия⁵¹⁻⁵³.

Rho-киназата, или ROCK, е важен втρεклетъчен ензим, който фосфорилира протеини и модулира много клетъчни функции, сред които фосфорилирането на миозин, което води до съкращение на гладката мускулатура и вазоконстрикция. Фазудил е инхибитор на Rho-киназата, който е бил използван в превенцията на вазоспазма, особено в белодробната и мозъчната артериална мрежа, а освен това инхибира продукцията на съдов ендотелен растежен фактор. Мултицентрово, двойно-сляпо проучване от фаза II показва, че медикаментът удължава времето до поява на ST-депресия при изследване по време на физическо натоварване и сигнификантно понижава броя на ангинозните пристъпи⁵⁴. Медикаментът е ефективен и безопасен при пациенти със стабилна ангина на конвенционална терапия.

Никорандил е структурен дериват на никотинамид с нитратна природа и двоен механизъм на действие. Той повишава калиевия йонен ток чрез отваряне на аденозинтрифосфат (АТФ)-чувствителни калиеви каналчета, което от своя страна активира ензима гуанилатциклаза. Освен това никорандил проявява и релаксиращ ефект по отношение на гладката мускулатура, характерен за нитратите, и предизвиква вазодилатация и понижение на преднатоварването чрез венодилатация. Медикаментът понижава и следнатоварването и стимулира експресията на ендотелната NO-синтаза⁵⁵. Терапията с никорандил е свързана с подобрене на миокардната функция по време на исхемия-реперфузия^{56, 57}, протекция на миокарда по време на исхемия^{55, 58}, съксяване на акционния потенциал и превенция на интрацелуларната калциева токсичност, което е от съществено значение за модулацията на исхемичното клетъчно увреждане и смърт. В проучването Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) при 5126 пациенти с ангина⁵⁹ никорандил води до сигнификантна редукция със 17% на хоспитализациите за гръдна болка, миокард-

ните инфаркти и коронарната смърт. Никорандил удължава времето до поява на ангина и исхемични ЕКГ промени, удължава продължителността на физическата активност и стимулира регресията на свързаното с исхемията нарушение в кинетиката на сърдечната стена. В мултицентровото рандомизирано проучване SNAPE, сравняващо никорандил с изосорбид мононитрат, никорандил е безопасен и ефективен при лечение на ангина⁶⁰. Една доза от 10-40 мг два пъти дневно осигурява контрол при 70-80% от пациентите със стабилна хронична ангина и ефектът на дозата се поддържа около 12 часа⁶¹. Този медикамент се използва в някои страни, но не се прилага у нас.

Ранолазин, който привлече интереса на клиницистите през 80-те години, е най-новият антиангинозен медикамент, одобрен в САЩ и Европа, индициран за употреба при пациенти с неконтролирана ангина при конвенционална терапия. Той е важно и необходимо допълнение към арсенала на клиничните кардиолози в терапията на пациентите с ангина.

При нормални условия митохондриалната продукция на АТФ осигурява енергия за функцията мембранна Na⁺/K⁺-АТФ-аза и на Ca²⁺-АТФ-аза на саркоплазмения ретикулум (която пренася калциеви йони от цитозола в лумена на саркоплазмения ретикулум). Потенциалната енергия, съхраняваща се в електрохимичния Na⁺ градиент, обичайно осигурява енергийно изпомпването на калциеви йони от интрацелуларното към екстрацелуларното пространство чрез Na⁺/Ca²⁺-помпа. Исхемията нарушава синтеза на АТФ и тъй като поддържа на йонните градиенти изисква голямо количество енергия, АТФ-азната функция се понижава, което ограничава изпомпването на интрацелуларните натриеви йони. Следователно исхемията води до обременяване на клетката с натриеви йони, последвано от втρεклетъчно натрупване на калциеви йони чрез обратен натриево-калциев помпен механизъм, митохондриална инхибиция и натрупване на калиеви йони екстрацелуларно⁶².

Натриевите йони постъпват в миоцитите бързо по време на началната деполяризация на сърдечния акционен потенциал, но това може да бъде последвано от късно постъпване на натриев йонен ток, който персистира значимо по време на акционния потенциал при увреден миокард. На този късен натриев ток първоначално е отдавана способността на бързите натриеви каналчета да се затворят, но по-късно е установено, че съществуват отделни бавни натриеви каналчета. Обичайно късният натриев ток е слаб, около 1% от общия натриев инфлукс. Исхемията (и сърдечната недос-

татъчност) повишават късния натриев ток, който заема много по-голяма част от общия поток на натриевите йони, постъпващи в клетката.

Вътреклетъчното натриево обременяване, чрез обратния натриево-калциев помпен механизъм, води до ексцесивно повишение на вътреклетъчната калциева концентрация и продължителна експозиция на актиновите и миозиновите филаменти на калциевите йони, което предизвиква тонична контрактура на отделни мускулни влакна и диастолна ригидност при здраво сърце. Тази допълнителна работа изразходва енергия и редуцира допълнително кислородната доставка на миокарда. Повишението на вътреклетъчната концентрация на натрий води до електрична нестабилност и развитие на аритмии.

Вътреклетъчното натриево обременяване и последващото повишение на вътреклетъчната калциева концентрация изграят основна роля в „зашеметяването“ на миокарда и реперфузионното нарушение. Зашеметеният миокард е подложен на преходна исхемия с левокамерна дисфункция, но перфузията в покой е запазена и миокардът е витален. При зашеметен миокард се установява понижено ниво на АТФ с 50%, което пълно възстановяване може да изисква дни в процеса на възстановяването на постисхемичната контрактилна функция. Въпреки че исхемичните епизоди могат да бъдат многобройни или продължителни, тежестта на метаболитните нарушения все още е недостатъчна, за да доведе до необратимо клетъчно увреждане, загуба на мускулна маса или до нарушение на интегритета на клетъчната мембрана. Последващата реперфузия обаче може да доведе до увреждане на миофибрилите. Въпреки че зашеметяването на миокарда е обратимо състояние, зашеметеният миокард е по-слабо чувствителен към инотропни медикаменти, което може да доведе до тежки хемодинамични промени, дори до кардиогенен шок.

Ранолазин е пиперазиново производно, което инхибира късните натриеви каналчета, като понижава общия натриев инфлукс и последващото вътреклетъчно калциево обременяване⁶³⁻⁶⁶. В терапевтични концентрации медикаментът не променя бързия натриев инфлукс, а понижението на късния натриев инфлукс е ограничено само до исхемичните миоцити. Чрез понижението на ексцесивния натриев инфлукс се ограничават вътреклетъчната концентрация на натрий и свързаното с исхемията калциево обременяване. Ранолазин прекъсва положителната обратна връзка, която повишава миокардната исхемия, натриевия инфлукс, загубата на калиеви йони, нарушенията в

йонните градиенти и миокардната дисфункция. Чрез предотвратяването на вътреклетъчното натриево обременяване и калциевата акумулация се възстановява диастолната мускулна релаксация и се запазва миокардният кислороден баланс и миокардната кислородна перфузия. Подобреният баланс на вътреклетъчния натрий и калций повишава електричната стабилност на клетката и понижава проаритмогенните ефекти на исхемията. Ранолазин редуцира и късния калциев инфлукс, активността на $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -помпа и реполяризиращия калиев ефлукс. Йонните промени, индуцирани от ранолазин, приличат на тези на амиодарон⁶⁷.

Пиковото плазмено ниво на ранолазин се постига 4–6 часа след перорален прием, бионаличността му е 50–55%. Ранолазин се метаболизира от чернодробните ензими CYP3A4 (70–85%) и CYP2D6 (10–15%), а освен това е субстрат на гликопротеин Р, широко експресиран мембранен транспортен протеин⁶⁸.

Ранните проучвания с ранолазин потвърдиха значително удължаване на периода на физическа активност до възникване на ангина и депресия на ST-сегмента (1 mm) при пациенти със стабилна стенокардия^{69,70}. Първото от четири големи клинични проучвания, проучването MARISA с кръстосан дизайн⁷¹, използва три дози на ранолазин при 191 пациенти със стабилни ангина, които отговарят на терапията с нитрати, бета-блокери и/или калциеви антагонисти. Общата продължителност на натоварването и времето до поява на ангина и депресия на ST-сегмента с 1 mm се увеличава при терапия с ранолазин. Максималната доза от 1000 mg два пъти дневно бе потвърдена като сигурна и ефективна. Проучването CARISA⁷² показва подобни резултати за ефективността на ранолазин при 823 пациенти с ангина при физическо натоварване, независимо от терапията с атенолол, дилтиазем или амлодипин. Проучването Ranolazine Open Label Experience (ROLE)⁷³ е допълнително проучване, в което са включени 900 пациенти, участници в MARISA или CARISA, и изследва ефективността на ранолазин по отношение на преживяемостта. Данните не отразяват отклонение от анамnestичната годишната смъртност от 4–13% спрямо контроли, които не получават медикамента^{74, 75}. За около 2-годишно наблюдение 23% от пациентите са прекъснали терапията с ранолазин заради странични ефекти – световъртеж (12%) или konstипация (11%). Проучването Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina (ERICA)⁷⁶ показва, че комбинацията на ранолазин с нитрати и амлодипин е полезна при пациенти, които приемат конвенционални антиисхемични медикаменти в максимални дози.

В проучването Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes 36 (MERLIN-TIMI 36)^{77, 78}, са включени 6560 пациенти с коронарна болест от проучването MERLIN, изследващо остри коронарни синдроми без ST-елевация. Пациентите са рандомизирани към терапия с ранолазин в интравенозен болус, последван от перорална терапия или плацебо. Ранолазин не повлиява композитния критерий, включващ сърдечно-съдова смърт, миокарден инфаркт или рекурентна исхемия⁷⁷. Допълнителен анализ показва редуция на ангината и подобрение на продължителността на физическото натоварване при приемлива поносимост. Резултатите от проучването показваха и антиаритмичен ефект и леко понижение на нивото на HbA_{1c} при диабетици.

Терапия на рефрактерната ангина

Рефрактерната ангина се отнася до пациенти, които продължават да изпитват ангинозна симптоматика, обикновено клас III/IV по Канадската класификация (CCS), и имат обективни данни за наличие на исхемия, въпреки оптималната медикаментозна терапия, но които не са кандидати за реваскуларизация. Тези пациенти имат лоша прогноза, с годишна честота на нефаталния миокарден инфаркт 3.2% и годишна смъртност 1.8%. Възможностите за лечение на рефрактерна ангина са ограничени и включват стимулация на гръбначния мозък (SCS) (инвазивен и мултимеханистичен метод), външна контрапулсация (ЕЕСР) за повишение на миокардната перфузия и ангиогенеза чрез екстракорпорална сърдечна шокова терапия (неинвазивен метод), трансмиокардна лазерна реваскуларизация (инвазивен метод) или стъволоклетъчна/генна терапия (неинвазивен метод).

ЕЕСР е неинвазивен, ефективен метод за лечение на рефрактерна ангина, подобряващ камерната функция, систолното артериално налягане, коронарната перфузия, миокардния кислороден баланс и физическия толеранс. Терапията понижава броя на ангинозните епизоди и необходимостта от прием на нитрати при значителна част от пациентите – ефект, който може да продължи години^{79–83}.

Стимулацията на гръбначния мозък (SCS) включва имплантиране на епидурален електрод на нивото между С7 и Т1 чрез пункция на епидуралното пространство на ниво Т6-7. Обикновено стимулиращият електрод е свързан с външен преносим стимулатор за пробен период. След сигнификантно понижение на честотата и интензитета на ангината, стимулиращият електрод се свързва с имплантиран стимулатор. Работното състояние на уреда и интензитетът на стимулация се контролира с помощта на

ръчен контролен уред с програмирани параметри.

Първоначално се е смятало, че стимулирането на големи аферентни влакна в гръбначния мозък просто блокира импулсите от ноцицептивните аферентни нерви, предаващи сигналите за сърдечната болка (хипотеза за контрол на входа). SCS стимулира освобождаването на инхибиторния невромедиатор гама-аминомаслена киселина, понижава концентрацията на двете възбудни аминокиселини, глутамат и аспартат, което от своя страна потиска предаването на импулса по ноцицептивните Аδ- и С-нервни влакна. Освен това, SCS повишава освобождаването на бета-ендорфин, понижавайки възприятието за болка⁸⁴. Нови данни обаче показват, че ефектът на SCS се дължи и на допълнителни механизми, включително симпатиколитична активност при състояние на стрес⁸⁵ и промени в мозъчния кръвоток⁸⁶. Въпреки че няма съмнение, че SCS подобрява времето до поява на ST-депресия, времето на физическа активност, ангинозния клас, качеството на живота и понижава броя на хоспитализациите и амбулаторните прегледи, няма данни за подобрение на миокардната перфузия. Наскоро бе установено понижение на симпатиковата активност с 52% (33–65%)⁸⁷.

Нискоенергийната електрохидравлична шокова терапия е допълнителна възможност за индуциране на неоваскуларизация^{88–90}. Нагълъжна акустична вълна се прилага върху сърцето, за да се създаде така нареченият кавитационен ефект, предизвикващ напречен стрес. За медиатори на антиисхемичния ефект се смятат хиперполяризацията, активацията на PAC, неензимната активация на продукцията на NO и съдовия растежен фактор и неговия тирозин-киназен рецептор flt-1. Тази техника е използвана в терапията на исхемия на крайниците, резистентни фрактури, хроничен плантарен фасциит и заздравяване на раната след коронарна хирургия.

Реваскуларизация

Реваскуларизацията е механична терапия при обструктивни коронарни лезии, ограничаващи кръвотока, имаща за цел облекчаване на миокардната исхемия. През 2006 г. в САЩ са извършени около 1 313 000 перкутанни коронарни интервенции и 448 000 коронарни артериални байпаса (АКБ)⁹¹. Много кардиолози, хирурзи и пациенти смятат, че най-добрата терапия за ангината и острите коронарни синдроми е реваскуларизацията с PCI или АКБ. Няма съмнение, че при пациентите с висок риск рутинните инвазивни процедури осигуряват най-добър резултат, но не е известна граничната стойност за някои пациенти с хронична ангина. Около

85% от извършваните PCI са елективни⁹², 25% се извършват при пациенти с хронична стабилна ангина и около 50% – при пациенти над 65-годишна възраст⁹³. Въпреки че няма сигурни доказателства, от 12 до 25% от пациентите с ангина са асимптоматични. През 2004 г. само при 44% от възрастните пациенти е било проведено неинвазивно изследване преди насочването към PCI, понастоящем част от препоръките, базирани на доказателства⁹⁴.

Превенция и редукция на рисковите фактори

След облекчението на болката, което включва понижение на честотата, броя и интензитета на ангинозните епизоди и възстановяване на качеството на живота на пациента, втората основна цел на терапията на ангина е редукция на риска, забавяне на прогресията на атеросклерозата и предотвратяване на фаталните исхемични синдроми, като остър миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт. За целта е необходима системна, комплексна програма за проследяване на пациентите, базирана върху клиничните препоръки.

Рискови фактори и превенция – епидемиологични данни

Framingham Heart Study (FHS)⁹⁵ започна през 1948 г. с обявеното намерение да идентифицира общите фактори, които допринасят за развитието на сърдечно-съдовата болест. Резултатите от това легендарно проучване фундаментално промениха кардиологичната практика и обусловиха насоките на бъдещите медицински проучвания. Това проучване постави основата в разбирането на епидемията от коронарна болест, обхванала човечеството през последните години. Терминът „рисков фактор“ – за първи път е използван от д-р Томас Роул Дубър, директор на FHS за периода 1949–1960 г., в забележителна статия от 1961 г.⁹⁶, посочваща хипертонията, хиперхолестеролемията, аритмиите и тютюнопушенето като рискови фактори – фундаментален труд, който използва рисковите фактори в прогнозата на пациентите и постави началото на нова ера в превантивната кардиология.

Рисков фактор е количествено определена, „независима“ променлива, статистически свързана с конкретно заболяване, която прогнозира риска на пациента. След идентифицирането на рисковите фактори бе оценена и формулирана тяхната прогностична стойност. За целта са разработени и проучени различни практически подходи за оценка на

рисковите фактори. Рисковите фактори са склонни да се проявят заедно или в комбинация и когато това се случи, техните ефекти не са просто адитивни, а обикновено се усилват взаимно. В резултат на това пациентите с два или повече рискови фактора имат 4-кратно повишен риск за коронарна болест, а пациентите с 3 рискови фактора – от 8 до 20 пъти по-висок коронарен риск⁹⁷. Освен това традиционните рискови фактори за коронарна болест не са независими в математическия смисъл на гумата. Ако рисковият фактор запазва своята статистическа асоциация, той се определя като независим. Независимостта е относителна и зависи от групите променливи, включени в модела; включването на едни фактори може да промени независимостта на други фактори. Независимите рискови фактори може да не са каузални, а каузалните фактори може да не са независими и биомаркерите, използвани за оценка на ефективността на различни терапевтични стратегии, може да не са рискови фактори⁹⁸. Следователно рисковите фактори за коронарната болест могат да имат твърде сложни отношения помежду си и с много други вещества, рецептори и биомаркери, участващи в патофизиологията на болестта.

Целта на медицината е да предотврати заболяването, да облекчи страданието и да удължи живота⁹⁹. Терминът „превенция“ има няколко значения. Когато лекарите от първичната медицинска помощ говорят за превенция, обикновено имат предвид ваксинации, скринингови тестове за откриване на ранна патология и предписване на медикаменти за понижаване на риска. Тяхното значение е клинично, индивидуално и специфично за болестта. Често каузални рискови фактори се превръщат в заместители на болестта и се лекуват вместо самата болест. За епидемиолозите превенцията означава отлагане или ограничаване на развитието на болестта. Кардиолозите говорят за първична превенция в смисъла на предотвратяване или отлагане на развитието на коронарна болест при хора без диагностицирано заболяване и за вторична превенция в смисъла на предотвратяване на повторна изява на сърдечния инцидент при пациенти с вече диагностицирана болест на сърцето.

Превенцията може да означава и личните мерки, които взима пациентът, за да предотврати болестта; промените в начина на живот са изключително ефективен начин за превенция, когато се следват за продължителен период от време. Превенцията чрез начина на живот предотвратява развитието на рискови фактори и е по-фундаментална и комплексна от първичната превенция. Тъй

като периодът на развитие на коронарната болест е дълъг, продължаващ десетилетия, и започва по-рано, отколкото се смяташе досега, всички промени в начина на живот трябва да започнат възможно най-рано и да бъдат прилагани последователно през целия живот. При откриването на атеросклеротична плака трябва да се има предвид, че нейните компоненти съществуват от около десетина години, промяната на лезията е бавна и не може да се очаква бърз отговор към превантивната терапия на този етап. Промените в начина на живот имат предимството, че могат да редуцират няколко рискови фактори едновременно. За много хора обаче гумата превенция е равностойна на безкрайни уморителни упражнения и непоносимо лишаване от храна и относително лошото здравословно състояние на хората днес отчасти се дължи на това схващане за здравословния начин на живот. Промяната на начина на живот не е популярна сред хората поради две причини: 1) изисква време от страна на лекаря и не се реимбурсира; 2) изисква продължителни психически и физически усилия от страна на пациентите, които биха желали да получат „вълшебна хапче“, което да разреши незабавно проблемите им, като в същото време продължават да поддържат нездравословните си навици.

Традиционни рискови фактори и публично здраве

Към традиционните рискови фактори се отнасят фактори, които не могат да бъдат променени – възраст, пол, фамилен анамнез, и фактори, които могат да бъдат променени – тютюнопушене, хипертония, дислипидемия и захарен диабет. Затлъстяването не се смята за отделен рисков фактор от някои специалисти, а за последица от някои

заболявания, основно диабет, хипертония и дислипидемия; като клинична единица обаче то не може да бъде пренебрегнато. Други значими рискови фактори са С-реактивният протеин и хроничната бъбречна болест. Като цяло по-голяма стойност има оценката и дългосрочното проследяване на рисковите фактори *in vivo*, отколкото краткосрочната оценка на риска с помощта на сурогатни маркери. В противен случай, както стана известно при понижението на нивото на LDL-холестерола с медикаменти, остава значителен остатъчен риск.

Международното проучване INTERHEART показва, че въпреки че 80% от глобалната сърдечно-съдова болест се отнася към бедни страни, рисковите фактори са едни и същи навсякъде и се отнасят и за мъже, и за жени от всички възрасти¹⁰⁰. Това проучване показва, че 90% от риска при мъжете и 94% от риска при жените се дължи на 9 основни рискови фактора. Тъй като и деветте фактора са модифицируеми, тези проценти могат да се приемат като гранични стойности, до които може да бъде предотвратено настъпването на миокарден инфаркт (табл. 6).

45% от възрастните хора в САЩ имат един от трите основни рискови фактора – хипертония, диабет и дислипидемия, 13% имат два рискови фактора, а 3% имат и трите рискови фактора. Допълнително около 15% имат един или повече рискови фактори, които са недиагностицирани¹⁰¹. За постигане на оптимална редукция на рисковите фактори с помощта на промени в начина на живот, трябва да бъдат възприети нови, здравословни навици с достатъчен интензитет за постигането на редукция на съответния рисков фактор, които да бъдат поддържани за относително дълъг период от време. Периодът на развитие на

Рисков фактор	Честотно отношение	Популационен риск
Тютюнопушене	2.87 (за настоящи пушачи спрямо хора, които никога не са пушили)	35.7% (за настоящи и бивши пушачи спрямо хора, които никога не са пушили)
Повишено отношение ApoB/ApoA1	3.25 (най-висок vs най-нисък квинтил)	49.2% (за четирите горни квинтила vs най-ниския квинтил)
Анамнез за хипертония	1.91	17.9%
Диабет	2.37	9.9%
Абдоминално затлъстяване	1.12 (най-висок vs най-нисък терцил)	1.62 (среден vs най-нисък терцил)
	20.1% (за горните два терцила vs най-ниския терцил)	
Психосоциални фактори	2.67	32.5%
Ежедневна консумация на плодове и зеленчуци	0.70	13.7% (за липсата на консумация всеки ден)
Редовна консумация на алкохол	0.91	6.7%
Редовна физическа активност	0.86	12.2%

Табл. 6. Относителна роля на рисковите фактори към общия риск за настъпване на остър миокарден инфаркт в проучването INTERHEART¹⁰⁰
 Всички рискови фактори са в сигнификантна корелация с острия миокарден инфаркт (P<0.0001 за всички рискови фактори и P=0.03 за алкохола)

атеросклерозата и коронарната болест, според Seven Countries Study, е поне 10 години¹⁰². Епидемиологични и военни данни показват, че периодът на развитие на атеросклеротичната болест е от порядъка на $2.0-3.3 \pm 1.8$ десетилетия. При идеални условия промените в начина на живот трябва да бъдат въведени по време на този период¹⁰³.

Трябва да се отбележи, че скоро след въвеждане на препоръчителните промени в начина на живот настъпва значително подобрение. Пациентите трябва да бъдат информирани и да разберат, че преходното подобрение за няколко дни не води до излекуване, но промените, поддържани през целия живот, могат да контролират риска. Мотивацията на пациента, с цел неговото лично ангажиране, подчертава личната отговорност за здравето и се отдалечава от модела на пасивна реакция към болестта. Умерените промени в начина на живот могат да отсрочат старостта с 12 години, което е свързано с понижение на риска за настъпване на смърт с 25%, показаха резултатите от UK Health and Lifestyle Survey¹⁰⁴; това е силна мотивация за пациентите. Други предимства на промените в начина на живот са повишената удовлетвореност и продуктивност и липсата на странични ефекти от приема на медикаменти или усложнения при терапевтични процедури.

Сърдечно-съдова превенция

Наскоро Американската сърдечна асоциация (АНА) отново подчерта силния положителен ефект от здравословните лични навици по отношение на сърдечната болест. В своето становище АНА подчерта значението на информираността на пациентите, отказа от тютюнопушене, скрининга и ранното диагностициране на болестта, контрола на телесното тегло, храненето, физическата активност, управлението на стреса и социалните промени за сърдечно-съдовото здраве¹⁰⁵. Високата честота на тютюнопушенето, на затлъстяването при възрастни и деца и на хипертонията (34%) остава значителен проблем. Специален доклад на АНА¹⁰⁶ дефинира и постави цели за постигане на сърдечно-съдово здраве и понижаване на заболяемостта до 2020 година.

Този уникален документ¹⁰⁶ комбинира: 1) необходимото фокусиране върху публичното здраве; 2) практически план за действие; 3) публично послание, съдържащо ясни и лесно разбираеми параметри и цели; 4) ръководство за клиницистите; 5) резюме на препоръките, базирани на доказателства. АНА определи идеалното сърдечно-съ-

дово здраве не само като липса на сърдечно-съдова болест, но и като водене на здравословен начин на живот с нормален индекс на телесната маса, ниво на холестерола, артериално налягане и ниво на глюкозата на гладно без прием на медикаменти. В този документ посочените цели са ясно обвързани с личната ангажираност на хората за възприемане на здравословни навици на живот. Здравословните лични навици, които не позволяват развитие на рискови фактори, асоциирани с идеално сърдечно-съдово здраве, са определени като примордиална превенция. Терминът е предложен от Щрасер през 1978 г., за да означава интервенция, спираща развитието на рискови фактори в популацията.

В документа на АНА¹⁰⁶ се подчертава ранното начало на действие на рисковите фактори за коронарна болест на сърцето и необходимостта от превенция преди развитието на субклинична атеросклероза при всички нива на риск. Поставена бе ясна граница между популационните превантивни стратегии и индивидуалната стратегия за редукация на високия риск¹⁰⁷. За първи път оптималното здраве бе дефинирано от уважавана медицинска организация като повече от липса на болест, като желани цели, постижими чрез промени в начина на живот. Медикаментите повлияват благоприятно регресията на дислипидемията и хипертонията, посочват авторите, но не понижават риска до нивото на липса на риск, характерно за хората, които никога не са страдали от тези рискови фактори. С други думи, медикаментозното понижаване на рисковите фактори, макар и необходимо, не е равнозначно на елиминирането на риска чрез здравословна промяна на начина на живот и е изключено от определението за „идеално сърдечно-съдово здраве“¹⁰⁶. Този подход не само отразява плейотропното действие на компонентите на начина на живот по отношение на множество рискови фактори, но и ограниченията на стратификацията и терапията на риска, които пропускат диагнозата при някои лица с висок риск, и позволяват значителен резидуален риск при пациентите на медикаментозна терапия.

В доклада на АНА е представена опростена класификация на сърдечно-съдовото здраве в популацията (лошо, умерено или добро) в зависимост от това, доколко пациентите удовлетворяват новите цели критерии:

1. Пациентът никога не е пушил или е спрял пушенето преди повече от година.
2. Пациентът поддържа ИТМ $<25 \text{ kg/m}^2$.

Стабилна стенокардия

3. Пациентът извършва умерено интензивна физическа активност ≥ 150 минути (или интензивна физическа активност 75 минути) седмично.

4. Пациентът се храни здравословно – поддържа се към поне 4 от следните 5 компонента на храненето:

- Прием на натрий < 1.5 g дневно (еквивалент готварска сол < 6.0 g).

- Прием на подсладени със захар напитки < 1 литър седмично.

- Плодове и зеленчуци ≥ 4.5 порции дневно.

- Пълнозърнести храни, богати на фибри ≥ 3 порции от 30 g дневно.

- Мазна риба ≥ 2 порции по 100 g седмично.

5. Поддържане на общ холестерол < 5.2 mmol/L (200 mg/dL).

6. Поддържане на артериално налягане $< 120/80$ mmHg.

7. Поддържане на плазмената глюкоза на гладно < 5.7 mmol/L (100 mg/dL).

В доклада на АНА не са пренебрегнати и други параметри на режима на хранене. Отбелязано е значението на понижаването на приема на транс- и наситени мазнини, избягването на полуфабрикатите, особено на месата, подчертано е значението на растителната храна с включването на бобови растения, ядки и семена, повишения прием на фибри от растителни източници и общите благоприятни ефекти на диетата DASH. АНА отбелязва, че само 5% от американците понастоящем отговарят на тези критерии и при тях не се очаква сърдечен инцидент или инсулт през следващите 40 години¹⁰⁶. Смята се, че изпълнението на поставените цели ще подобрява сърдечно-съдовото здраве на американците с повече от 20% към 2020 г. и ще понижи честотата на миокардните инфаркти и инсултите в

същата степен. АНА постигна целите си за 2010 г. за понижаване на сърдечно-съдовата и мозъчно-съдовата смъртност по-рано от предвиденото с граница 25%. В САЩ коронарната смъртност стабилно се понижава през последните 40 години, вътреболничната смъртност остава без промяна поради възрастовите особености на популацията, а се повиши честотата на коронарната болест, с по-висок брой на диагностицираните и преживелите пациенти. Не е изненадващо, че всички важни рискови фактори, установени в проучването INTERHEART, са включени като цели на АНА, освен психосоциалните фактори, които трудно биха могли да бъдат оценени количествено в този контекст. Сегемте цели са ясни, без допълнителни уточнения, което е важно за успеха на стратегията.

Заклучение

Познанията за исхемичната болест на сърцето и технологията през последното десетилетие претърпяха голям напредък. Напредък бе отбелязан в областта на епидемиологията, оценката на риска, контрола на рисковите фактори, патофизиологичните механизми на болестта, ранната диагностика, образните изследвания, интервенционалната кардиология, електрофизиологията и хирургията. Сърдечно-съдовата болест е водеща причина за смърт в САЩ и Европа, макар и да е предотвратима. Епидемията от затлъстяване заплашва да компрометира тези положителни резултати. Поради тази причина бяха направени смели предложения за промяна на начина на живот на популационно ниво.

При всеки отделен пациент лекарят разполага с по-широк спектър от мощни инструменти за превенция и контрол на хроничната стабилна ангина. Базирани на доказателства, сегашните терапевтични стратегии позволяват на пациентите да живеят без болка, да участват във физически и социални дейности и да водят по-пълноценен и по-дълъг живот.

Книгопис

1. Grundy, S. M. Prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: why are the benefits of lifestyle therapies neglected? – *Dialogues Cardiovasc Med*, 2005, №11, 73–86.
2. Fox, K., M. A. Garcia, D. Ardissino et al. for 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, №27, 1341–1381.
3. Gibbons, R. J., J. Abrams, K. Chatterjee et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). – *J Am Coll Cardiol*, 2003, №41, 159–168.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.