

М.И. Лутай, д.м.н., профессор, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Как лечат больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ



М.И. Лутай

В рамках доказательной медицины существует четкий алгоритм медикаментозного лечения больных с хроническими формами ИБС. Известно, что положительное влияние на прогноз у пациентов, имеющих сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью (СН), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), сахарным диабетом (СД) 2 типа (класс I, уровень доказательств А) оказывают четыре группы лекарственных средств. К ним относятся антиагреганты (аспирин, тиклопидин, клопидогрель), статины, блокаторы β -адренорецепторов (ББ) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Помимо этого, для улучшения прогноза больным ИБС без специальных показаний к применению ИАПФ могут быть назначены рамиприл и периндоприл (IIa, B). Эти препараты снижают риск сердечно-сосудистой (СС) смерти и инфаркта миокарда (ИМ) как минимум на 20–30%, поэтому их необходимо назначать всем пациентам с диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний. Симптоматическая терапия хронической ИБС включает органические нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии и три основные группы лекарственных средств (ББ, блокаторы кальциевых каналов (БМКК) и нитраты пролонгированного действия) для их предупреждения. Последние клинические исследования показали, что, помимо ББ, еще один антиангинальный препарат – селективный ингибитор I₁-тока ивабрадин – оказывает позитивное влияние на прогноз пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) <40%), а также у больных с клиническими проявлениями СН, в том числе с хронической ИБС (BEAUTIFUL, 2009; SHIFT, 2010). Следует подчеркнуть, что дополнительное влияние ивабрадина наблюдалось у пациентов, принимавших современную рекомендуемую терапию, в том числе ББ.

Для больных ИБС с очень высоким риском СС-осложнений оптимальной лечебной тактикой является реваскуляризация миокарда. К этой категории прежде всего относятся пациенты с патологией стволы левой коронарной артерии, трехсосудистым поражением и доказанной обширной ишемией миокарда

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основная причина смертности и утраты трудоспособности населения в Украине. Своевременная диагностика и адекватное лечение ИБС определяют не только качество жизни пациентов, но и возможность снижения частоты коронарных осложнений, а значит, и судьбу больного.

и/или дисфункцией ЛЖ, поражением 2–3 артерий, включая выраженный стеноз в проксимальном отделе передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, множественным поражением коронарных артерий, СД. У таких больных проведение операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) не только улучшает качество жизни, но и оказывает позитивное влияние на ее продолжительность. В настоящее время широкое распространение получили интервенционные методы реваскуляризации миокарда, прежде всего стентирование коронарных артерий (СКА), что по сравнению с АКШ менее травматично. Этот метод устраняет симптомы стенокардии, значительно улучшает качество жизни, однако убедительных данных в отношении положительного влияния на выживаемость больных со стабильной стенокардией пока нет (согласно результатам метаанализа, включавшего 61 исследование, проведенное за последние 20 лет, 2009). Реваскуляризация миокарда не приводит к полному излечению больных, так как не устраняет основную причину ИБС – коронарный атеросклероз. По данным европейского регистра, ежегодный риск СС-смерти у больных после реваскуляризации в среднем составляет 3,7%, поэтому, несмотря на проведенное вмешательство, такие пациенты относятся к группе высокого риска и требуют дальнейшей медикаментозной терапии. Тактика лечения больных после реваскуляризации миокарда за исключением пациентов с установленными покрытыми стентами, требующими обязательного назначения двойной антиагрегантной терапии (АСК + клопидогрель) с целью предупреждения поздних тромбозов стента, принципиально не отличается от таковой у пациентов без хирургических вмешательств.

АГ является фактором риска атеросклероза, в частности коронарного. Но и само по себе повышение артериального давления (АД) приводит к специфическому поражению органов-мишеней. Врачу необходимо уметь дифференцировать СС-осложнения, связанные собственно с АГ, от возникающих вследствие развившегося атеросклероза (табл. 1).

! Сочетание ИБС и АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза, поэтому контроль АД у таких больных приобретает особое значение.

Предложенные в 2006 г. в европейских рекомендациях по лечению больных со стабильной стенокардией

целевые уровни АД были ниже популяционных нормальных его значений и составляли менее 130/85 мм рт. ст.

Однако анализ последних исследований показал вероятность того, что достижение низких значений АД может быть связано не со снижением, а с увеличением риска СС-осложнений у больных ИБС. До тех пор пока в новых исследованиях не будут получены более убедительные доказательства, у больных ИБС с АГ систолическое АД целесообразно снижать до 130–139 мм рт. ст. (Рекомендации ESH по ведению больных с АГ, 2009).

Рабочая группа по проблеме атеросклероза и хронической ИБС Ассоциации кардиологов Украины при поддержке компании Servier (Франция) провела исследование ПРЕСТИЖ (Украинский Проект по изучению информированности врачей о современных Стандартах ведения больных со стабильной ИБС и АГ и применения клинических рекомендаций в ежедневной практике).

Цель исследования – изучение методом анкетирования уровня диагностики и обоснованности врачебных назначений больным ИБС с сопутствующей АГ в амбулаторной практике в городах Украины и его соответствия современным рекомендациям.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 110 врачей поликлиник крупных городов из семи регионов Украины.

Каждому врачу предлагалось обследовать семь пациентов с хронической ИБС и АГ и при необходимости внести коррективы в их лечение. Для получения достоверной статистической информации обязательным условием было неизбирательное включение в исследование подряд семь больных с диагнозом ИБС и АГ, которые обратились к врачу-исследователю. В эксперимент не включали больных с сопутствующей онкологической патологией, тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, а также с тяжелой СН (III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA).

Анкета включала следующие разделы:

- клинико-anamnestические данные;
- сопутствующие заболевания;
- наличие других дополнительных факторов риска;
- объективные данные;
- обследования, которые были проведены больному в течение последних 12 мес;

- модификацию образа жизни;
- медикаментозное лечение на момент обращения к врачу;
- рекомендации в отношении проведения реваскуляризации миокарда.

В исследовании приняли участие 1016 больных ИБС с АГ, из них 694 (68,3%) мужчины и 322 (31,7%) женщины. Пациенты в возрасте 50–59 лет составили 42,2%, средний возраст участников – 57 и 62 года соответственно. У 315 (32,3%) больных индекс массы тела превышал

Таблица 1. Поражение различных органов, связанное с АГ и атеросклерозом

Органы-мишени	Поражения, связанные с АГ	Поражения, связанные с атеросклерозом
Головной мозг	Гипертензивная энцефалопатия Сосудистая деменция Кровоизлияние в мозг Лакунарные инфаркты мозга	Преходящие нарушения мозгового кровообращения Ишемический инсульт
Сердце	СН	Стенокардия ИМ Внезапная смерть
Почки	Первичный нефросклероз Фибриноидный некроз	Стеноз почечной артерии
Артерии	Аневризмы артерий Расслоение аорты	Пережимающая хромота Гангрена
Глаза	Кровоизлияние в сетчатку Отек соска зрительного нерва Потеря зрения	–

30 кг/м². Продолжительность ИБС у 458 (47,2%) пациентов составила более пяти лет.

Результаты и обсуждение

У подавляющего большинства больных в соответствии с канадской классификацией была выявлена стенокардия напряжения II (48,5%) и III (47,7%) ФК; I ФК встречался в 2,8% и IV ФК – в 1% случаев.

Диагноз ИБС основывался на жалобах, анамнестических данных, результатах нагрузочных ЭКГ-тестов, суточного мониторинга ЭКГ, данных коронароангиографии. Положительная ЭКГ-проба с дозированной физической нагрузкой встречалась у 24,4% больных; суточный мониторинг ЭКГ проводили у 28,7%; ИМ в анамнезе наблюдался у 62,9%. У 20% пациентов диагноз был подтвержден с помощью коронароангиографии. Методы обследования, проведенные больным ИБС с АГ в течение 12 мес до включения в исследование, представлены в таблице 2.

Таким образом, в исследование ПРЕСТИЖ вошли хорошо обследованные пациенты с верифицированным диагнозом. Очевидно, что такой уровень диагностики доступен только в специализированных

Таблица 2. Инструментальные и биохимические методы исследования, проведенные больным, включенным в исследование в течение последних 12 месяцев

Методы обследования	% пациентов
ЭКГ в покое	98,3
Суточный мониторинг ЭКГ	47,8
Проба с дозированной физической нагрузкой	24,4
Суточный мониторинг АД	28,7
Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ)	83,7
Коронароангиография	20,0
Определение микроальбуминурии	21,9
Оценка скорости клубочковой фильтрации (СКФ)	13,8

клиниках крупных городов, что следует учитывать при интерпретации данных, касающихся не только диагностики, но и лечения участников исследования. Следует отметить, что в Украине для специализированной диагностики ИБС необходимо более широкое применение нагрузочных ЭКГ-тестов с их

преобладанием над суточным мониторингом ЭКГ, который по диагностическим возможностям уступает стресс-тестам, что приводит к большому количеству ложноположительных ответов, особенно у лиц молодого возраста и женщин.

Поскольку наличие у больных ИБС с сопутствующей АГ являлось условием включения в исследование, изучалась частота применения 24-часового мониторинга АД и методов, направленных на оценку состояния органов-мишеней: определения массы миокарда (ЭхоКГ), микроальбуминурии, креатинина, СКФ. С одной стороны, отрадно отметить сравнительно частое определение у пациентов экскреции белка с мочой (21,9%) и применение суточного мониторинга АД (28,7%), с другой – простой и информативный метод оценки функционального состояния почек – СКФ – применяется кардиологами редко (13%).

Перенесенный ИМ в анамнезе был установлен у 639 пациентов; из них в течение года до проведенного опроса – у 207; у 74,1% больных был установлен диагноз ИМ с патологическим зубцом Q. 91,1% опрошенных перенесли один ИМ; 8,9% – два и более. У 96,2% пациентов, перенесших ИМ, наблюдались клинические проявления СН. СН разной степени выраженности имела место у 718 участников исследования, из них 468 пациентов (65,2%) по данным ЭхоКГ имели фракцию выброса (ФВ) >45%.

Сопутствующие заболевания и факторы риска ИБС

СД диагностирован у 23,5% больных ИБС, из них у 35,3% уровень гликозилированного гемоглобина превышал 7%, то есть контроль глюкозы крови был явно недостаточным. Частота СД у больных ИБС соответствует последним данным международного регистра REACH, согласно которым в странах Восточной Европы она составила 26%, Западной Европы – 34%. У жителей Северной Америки встречаемость СД почти в 2 раза выше – 43%.

У большинства участников исследования (78,7%) наблюдалось увеличение массы миокарда ЛЖ выше 150 г по данным ЭхоКГ. Известно, что при ИБС гипертрофия миокарда развивается как заместительная чаще у пациентов, перенесших ИМ, вследствие ремоделирования ЛЖ и выраженность ее, как правило, меньше, чем у больных с длительно существующей АГ.

Несмотря на проводимое антигипертензивное лечение, у 78,5% пациентов при первом осмотре АД превышало 140/90 мм рт. ст., что указывало на недостаточный контроль АД.

Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе были отмечены у 8,3%, заболевания периферических артерий – у 9,7% больных, включенных в исследование.

В связи с этим уместно остановиться на результатах международного регистра REACH, в соответствии с которым поражение сосудов нескольких бассейнов выявлено приблизительно у 1/4 пациентов с ИБС, у 2/5 больных с цереброваскулярными заболеваниями и у 3/5 пациентов с периферическим атеросклерозом. Все конечные точки у больных с поражением сосудов нескольких бассейнов были значительно хуже. У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями более вероятно развитие последующего инсульта. СС-смерть в течение трех лет наблюдения чаще отмечалась у пациентов с периферическим

Продолжение на стр. 28.

«...схемы лечения, основанные на периндоприле, более эффективно снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в сравнении с другими вариантами антигипертензивной терапии...»¹

Ким Фокс, Президент Европейского общества кардиологов

**Не теряйте времени –
выберите жизнь!**

Контроль 24 часа

EUROPA²
EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

PROGRESS
PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

ascot³
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

PREAMI⁴
Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction

BHS/NICE⁶
Рекомендации 2006 г.

ESH⁷
Европейское общество кардиологов
Новые европейские рекомендации 2007 г.

SERVIER

PERISTARIUM
Периндоприлу аргинин 5 мг / гидрохлорид 1,25 мг
30 таблеток, вкритых пленочной оболочкой

PERISTARIUM
Периндоприлу аргинин 5 мг
30 таблеток, вкритых пленочной оболочкой

PERISTARIUM
Периндоприлу аргинин 10 мг
30 таблеток, вкритых пленочной оболочкой

1. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris, The Task Force on the management of stable angina pectoris of the ESC for Heart J 2006; 27(1347-1357). 2. Sirtori CR, Benfante P, Pasterkamp G, et al. (eds). European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006; 27(1347-1357). 3. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in the reperfusion era. Eur Heart J 2008; 29(24):3098-3132. 4. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in the reperfusion era. Eur Heart J 2008; 29(24):3098-3132. 5. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in the reperfusion era. Eur Heart J 2008; 29(24):3098-3132. 6. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in the reperfusion era. Eur Heart J 2008; 29(24):3098-3132. 7. ESC Guidelines on the management of acute myocardial infarction in the reperfusion era. Eur Heart J 2008; 29(24):3098-3132.

Как лечат больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ

Продолжение. Начало на стр. 26.

атеросклерозом. У этой категории больных выявлены высокая распространенность сопутствующих поражений в других бассейнах, наличие множественных факторов риска атеротромбоза, включая предиабет и недиагностированный СД, недостаточное использование препаратов для профилактики СС-факторов риска. В исследовании ПРЕСТИЖ у больных ИБС клинические проявления атеросклероза другой локализации (периферического, церебрального) наблюдались в 18% случаев, то есть приблизительно у каждого четвертого пациента, как и в регистре REACH. В Украине также наблюдается недооценка тяжести состояния пациентов с признаками периферического атеросклероза, часто они наблюдаются хирургами или участковыми терапевтами, которые меньше внимания уделяют коррекции модифицируемых факторов риска, прежде всего снижению уровня холестерина.

Несмотря на предшествующие врачебные рекомендации по модификации образа жизни (отказ от курения – 27%, повышение физической активности – 79,5%, соблюдение режима питания – 92,2% пациентов), на момент опроса в исследовании ПРЕСТИЖ продолжали курить 45,3% больных ИБС с АГ, что свидетельствует об очень низком уровне профилактики этого фактора риска в нашей стране. По данным исследования REACH, курящих пациентов с наличием коронарного атеросклероза и периферического значительно меньше – 13 и 24% соответственно.

Гиперхолестеринемия наблюдалась у 71,9% больных ИБС. Содержание ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин выявлено у 43,7% обследованных.

Отягощенный анамнез в отношении СС-осложнений встречался у 21,6%, гиперурикемия (уровень мочевой кислоты ≥ 400 мкмоль/л) – у 31,5% больных. Уровень креатинина ≥ 115 мкмоль/л у мужчин и ≥ 97 мкмоль/л у женщин выявлен в 13,4% случаев. У 10,9% пациентов в анамнезе были указания на язвенную болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки. У 8,7% участников отмечены клинические проявления хронического обструктивного заболевания легких.

Медикаментозная терапия ИБС

СС-осложнения у больных ИБС, как правило, связаны с атеротромбозом, приводящим к развитию острого коронарного синдрома. Тромб формируется на поверхности атеросклеротической бляшки в месте ее разрыва, изъязвления или локальной дисфункции эндотелия. Для предотвращения этих осложнений прежде всего необходимо стабилизировать атеросклеротическую бляшку, что достигается снижением уровня холестерина (ХС) до целевых значений на фоне применения статинов: общий ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (нормальный популяционный уровень общего ХС <5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л). Для предупреждения тромбообразования используется АСК в дозе 75-150 мг/сут и/или клопидогрель в дозе 75 мг/сут.

Следует отметить, что перечень препаратов, назначаемых больным хронической ИБС с АГ в рамках исследования ПРЕСТИЖ, в целом соот-

ветствовал международным и украинским рекомендациям. В таблице 3 представлены данные о применении основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС до и в ходе исследовательского визита.

Таблица 3. Медикаментозное лечение больных ИБС с АГ в исследовании ПРЕСТИЖ		
Терапевтическая группа препаратов	n	%
Статины	879	86,5
в том числе у больных с ИМ в анамнезе	570	92,1
Антитромбоцитарные препараты	901	88,7
ИАПФ	813	80,0
в том числе у больных без СН и СД	40	3,9
БРА	91	9,0
БКК	175	17,2
ББ	818	80,5
в том числе у больных с ИМ в анамнезе	531	85,8
Кораксан	213	21,0
Нитраты короткого действия	260	25,6
Нитраты длительного действия	356	35,0
Метаболические препараты	588	57,9
Другие препараты в том числе	197	19,4
диуретики	133	13,1
антигипертензивные	7	0,7
антидиабетические	39	3,8
антиаритмические	12	1,2

Обращает на себя внимание оправданно более высокая частота назначения статинов и β -блокаторов больным, перенесшим ИМ, и необоснованно низкая – ИАПФ пациентам с ИБС и АГ без СН и СД.

! Доказано, что ИАПФ показаны всем больным ИБС, так как они имеют ангиопротекторное действие. В частности, препараты рамиприл и периндоприл оказывали позитивное действие на СС-осложнения и смертность у больных ИБС без дисфункции ЛЖ (исследования HOPE, EUROPA).

Липидоснижающая терапия. По данным исследования ПРЕСТИЖ, статины назначались 86,5% больных ИБС с АГ. В ранее опубликованном исследовании PULSAR этот показатель составил 61,5%. Столь высокая частота назначения статинов вызвала удивление у украинских специалистов, знающих реальное положение дел в практической кардиологии. Пытаясь объяснить этот факт, мы провели анализ соответствия частоты назначения статинов по данным указанных исследований и количества препаратов, продаваемых в аптечной сети. Учитывались реальная потребность в статинах для лечения пациентов с зарегистрированным диагнозом ИБС (данные официальной статистики) и общее количество упаковок статинов, реализованных в Украине в 2009 г. Полученные результаты свидетельствуют о том, что количество проданных статинов могло бы при условии постоянной терапии удовлетворить только 1,4% пациентов. По данным официальной статистики, в нашей стране хронической ИБС страдает 22,3% взрослого населения, что составляет 8 657 608 больных (2009) и почти в 2 раза превышает международные показатели распространенности заболевания. По-видимому, это следствие гипердиагностики ИБС без соответствующей верификации диагноза. Даже с учетом такого предположения имеющиеся данные указывают на то, что в лучшем случае статины могли регулярно принимать не более 3% больных ИБС. Следует отметить, что в своих расчетах мы не учитывали больных СД и пациентов с высоким риском СС-осложнений, которые также

нуждаются в назначении статинов. Значительные расхождения между данными анкетирования в исследованиях PULSAR и ПРЕСТИЖ и реальной ситуацией, по-видимому, связаны с плохой приверженностью пациентов к лечению статинами. Больным назначаются препараты, но они принимают их нерегулярно и непродолжительно. Как известно, проблема приверженности к лечению и недостаточной его эффективности существует не только в нашей стране. Так, в отчете ВОЗ 2003 г. указано, что от 5-10 до 50% пациентов в течение года перестают принимать назначенный антигипертензивный препарат. По данным международного регистра REACH, в странах Восточной Европы не достигают целевых уровней холестерина при лечении статинами 64% больных, Западной Европы – 48%, Азии и Латинской Америки – 43% пациентов. Несколько лучше обстоят дела в Северной Америке, где этот показатель составляет 28%. Особенно остро эта проблема касается статинов, не оказывающих симптоматического действия, но улучшающих прогноз заболевания, – препаратов, которые должны приниматься регулярно в течение неопределенно длительного времени.

Результаты исследования ПРЕСТИЖ свидетельствуют, что в большинстве случаев применялись препараты, которые в международных клинических исследованиях продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Аторвастатин назначался больным в 67,6% случаев в средней суточной дозе 19,3 мг, симвастатин – в 25,4% в дозе 19,8 мг/сут. Розувастатин применялся значительно реже – в 2,7% случаев; фибраты принимали менее 1% больных, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – в 3%.

В целом эффективность гиполипидемической терапии в исследовании ПРЕСТИЖ была явно недостаточной. Целевой уровень общего холестерина (менее $\leq 4,5$ ммоль/л) и ХС ЛПНП (менее $\leq 2,5$ ммоль/л) был достигнут только в 18,6 и 23% случаев соответственно, а уровень «полезного» ХС ЛПВП почти у половины больных (44%) оказался ниже нормы (<1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин) (рис. 1).

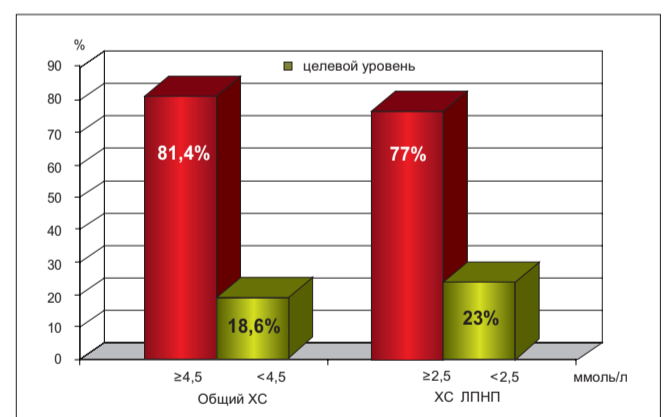


Рис. 1. Количество больных ИБС с АГ, достигших целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП в исследовании ПРЕСТИЖ

Недостаточная эффективность липидоснижающей терапии в исследовании ПРЕСТИЖ, вероятно, связана не только с плохо контролируемым и нерегулярным приемом статинов, но и с использованием недостаточных доз лекарственных средств. Например, терапевтические дозы симвастатина составляют 20-40 мг/сут. Длительный прием именно таких доз препарата в многочисленных клинических исследованиях, включая наиболее крупные – 4S и HPS, позволил снизить уровень холестерина на 30-40% и обеспечил уменьшение риска развития основных СС-осложнений. В исследовании ПРЕСТИЖ средняя доза симвастатина составила 19,8 мг/сут, что, очевидно, недостаточно для наблюдаемых больных.

Антитромботическая терапия. Назначение антитромботической терапии предупреждает развитие атеротромботических осложнений и является обязательным для всех больных со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний. Классический

метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) 11 клинических исследований подтвердил 33% снижение частоты серьезных СС-осложнений (ИМ, инсульт, кардиальная смерть) у больных стабильной стенокардией при назначении АСК. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, перенесших ИМ, – прием АСК уменьшал смертность и частоту повторного нефатального ИМ на 31%.

Антиромботические препараты в соответствии с результатами исследования ПРЕСТИЖ получали 88,7% пациентов. В Украине на протяжении последних лет большинству больных ИБС традиционно назначают АСК. Настоящее исследование не было исключением, АСК принимали 75,9% пациентов в средней дозе $85 \pm 0,72$ мг/сут, клопидогрель 75 мг/сут – 17,4% больных. Комбинированная терапия клопидогрелем и АСК проводилась у 3,7% пациентов. Варфарин в средней дозе $3,3 \pm 0,25$ мг/сут назначался 2,8% пациентов.

Необходимо помнить о побочных реакциях, связанных с применением антиромботических препаратов, включая серьезные, прежде всего желудочно-кишечные, кровотечения. Это особенно актуально при назначении двойной (АСК + клопидогрель) и тройной (АСК + клопидогрель + варфарин) антиромботической терапии.

Контроль АД. Поскольку в исследование ПРЕСТИЖ были включены больные ИБС с сопутствующей АГ, анализировались прежде всего группы антигипертензивных препаратов, влияющих также и на прогноз ИБС.

ИАПФ получали 80% больных. Из этой группы препаратов наиболее назначаемыми были периндоприл – в 57,8%, рамиприл – в 12,5% и эналаприл – в 16,8% случаев. Такую тактику следует признать грамотной, так как периндоприл и рамиприл, помимо гипотензивного, доказали свое ангиопротекторное и антиатеросклеротическое действие у больных ИБС, а эналаприл, по данным доказательной медицины, является стандартом лечения больных с сопутствующей СН. В исследовании таких пациентов было 70%. До недавнего времени основными показаниями к назначению ИАПФ были АГ, застойная СН и СД 2 типа. Наличие у больных ИБС этих сопутствующих заболеваний требует обязательного назначения ИАПФ. Вместе с тем сегодня является обоснованным более широкое применение ИАПФ при ИБС. Основанием для такого подхода послужили результаты двух крупных исследований, HOPE и EUROPA, в которых было достигнуто статистически достоверное снижение СС-риска у больных ИБС на фоне терапии рамиприлом и периндоприлом. С точки зрения тактики ведения больных ИБС представляют интерес результаты исследования EUROPA, поскольку в нем принимали участие больные со стабильной стенокардией, без признаков СН и с относительно невысоким/умеренным риском СС-событий.

Кроме того, исследование EUROPA продемонстрировало эффективность периндоприла (Престариум®) у пациентов, принимавших адекватное лечение современными средствами, оказывающими влияние на прогноз ИБС.

Периндоприл назначался в среднем в течение 4,2 года. К концу наблюдения отмечалось снижение общей смертности на 14% ($p=0,0009$), случаев нефатального ИМ – на 22% ($p=0,001$), госпитализаций по поводу СН – на 39% ($p=0,002$).

Следует подчеркнуть, что положительные результаты терапии наблюдались у пациентов всех возрастных групп, независимо от наличия АГ, СД или предшествующего ИМ.

Эти данные послужили предпосылкой для включения ИАПФ периндоприла и рамиприла в перечень препаратов для вторичной профилактики ИБС с целью снижения СС-риска (IIa, B).

При обсуждении механизмов положительного влияния ИАПФ на прогноз ИБС прежде всего следует помнить о следующих эффектах.

- Кардиопротекторный эффект – уменьшение избыточной гипертрофии миокарда и размеров патологически увеличенных полостей сердца.

- Вазопротекторный эффект – восстановление функции эндотелия вследствие повышения продукции брадикинина. Обладая прямым сосудорасширяющим действием, брадикинин также стимулирует продукцию NO.

- Антиатерогенный эффект – антипролиферативные и, возможно, антиатерогенные свойства. По экспериментальным данным, экспрессия АПФ и ангиотензина повышает ангиопластические процессы и пролиферацию неинтимы сосудов. ИАПФ уменьшают гиперплазию интимы, что связано с процессом деградации брадикинина.

- Антиромботический эффект – улучшение фибринолитической функции вследствие антиромботического действия, реализующегося через брадикинин и, возможно, вследствие улучшения баланса между активатором ингибитора плазминогена-1 и тканевым активатором плазминогена.

- Нейрогормональный эффект. Ишемия миокарда приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы, вследствие чего в крови повышается уровень сосудосуживающих нейрогормонов. ИАПФ уменьшают эту нейрогормональную активацию и вазоконстрикцию на протяжении всего периода ишемии. Более того, ангиотензин II является потенциальным системным и коронарным вазоконстриктором, а брадикинин имеет прямое расширяющее действие на сосуды. Прямые эффекты ИАПФ на СС-систему являются отражением их действия на ангиотензин II и брадикинин.

Другие ИАПФ, такие как лизиноприл, назначали в 8,1% случаев. На фозиноприл, трандолаприл, квинаприл, каптоприл приходится около 3% случаев. Средняя суточная доза периндоприла составила $7,40 \pm 0,15$ мг, рамиприла – $6,74 \pm 0,28$ мг, эналаприла – $14,30 \pm 0,55$ мг.

Интересно отметить, что в группе пациентов с ИБС и АГ, которые на фоне базисной терапии принимали периндоприл, значения систолического АД ($149,03 \pm 0,99$ мм рт. ст.) и диастолического АД ($91,08 \pm 0,59$ мм рт. ст.) были несколько ниже по сравнению с таковыми у пациентов, принимавших другие ИАПФ, – $151,49 \pm 1,14$ и $91,87 \pm 0,62$ мм рт. ст. соответственно.

Из БРА наиболее часто назначались лосартан (53,8% пациентов), валсартан (24,2%) и кандесартан (12,1%) в средней дозе $58,33 \pm 3,98$, $104,0 \pm 9,8$ и $6,91 \pm 0,56$ мг соответственно, как правило, в случаях, когда ИАПФ плохо переносились больными, вызывали кашель.

БКК были назначены 17,2% пациентов с ИБС. Как известно, помимо антигипертензивного, эти препараты обладают антиангинальным эффектом и в соответствии с современными рекомендациями являются препаратами второй линии после β -блокаторов при лечении стенокардии напряжения.

Антиангинальное действие БКК, а также их влияние на толерантность к физической нагрузке сопоставимы с таковыми при применении ББ, однако БКК не оказывают позитивного влияния на прогноз заболевания. Существуют данные, согласно которым ББ имеют более выраженное влияние на так называемое тотальное бремя ишемии – сумму всех болевых и безболевых эпизодов ишемии. Следует также помнить, что БКК являются препаратами выбора при лечении вазоспастической стенокардии.

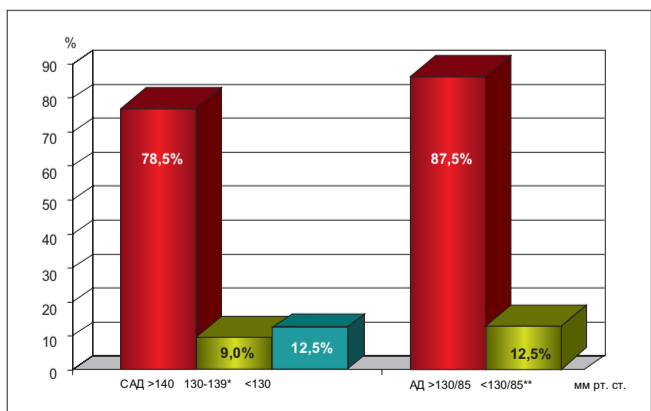


Рис. 2. Количество больных с целевыми для ИБС уровнями АД в исследовании ПРЕСТИЖ

*Пересмотр европейских рекомендаций по ведению больных с артериальной гипертензией, 2009 г.

** Европейские рекомендации по лечению больных со стенокардией, 2006 г.

Из группы БКК чаще применяли амлодипин – в 73,8% случаев, дилтиазем – в 9,7% и лерканидипин – в 9,1%, в суточных дозах $6,10 \pm 0,22$; $130,58 \pm 14,31$; $13,75 \pm 1,96$ мг соответственно. Обращает на себя внимание очень редкое назначение верапамила – эффективного антиангинального препарата, способствующего снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), – его принимал только один пациент в дозе 160 мг/сут.

Несмотря на назначение антигипертензивных препаратов, контроль АД оказался явно недостаточным. Целевой уровень АД для больных ИБС, согласно европейским рекомендациям по лечению больных со стенокардией (2006), <130/85 мм рт. ст. был достигнут у 12,5% пациентов, у 9% больных систолическое АД было в пределах 130-139 мм рт. ст. (рис. 2). Таким образом, рекомендуемые целевые уровни АД были достигнуты только у 21,5% больных.

ББ занимают в лечении хронической ИБС особое место. Эти препараты обеспечивают как улучшение прогноза, что доказано у больных, перенесших ИМ, так и повышение качества жизни за счет предупреждения/уменьшения клинической симптоматики. Эффективность применения ББ у больных стенокардией во многом связана с замедлением ЧСС, которая считается одной из важнейших детерминант потребности миокарда в кислороде. Замедление ЧСС сопровождается удлинением диастолы и, соответственно, периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Увеличение ЧСС повышает риск острых коронарных событий, вероятно, в связи с механическим повреждением атеросклеротической бляшки. Учащенный пульс играет важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза и провоцирует ишемические события.

Контроль ЧСС. Контроль ЧСС является одним из важнейших условий успешной антиангинальной терапии. Этот показатель напрямую связан с долгосрочным прогнозом для больных со стабильной ИБС. Современные международные и отечественные рекомендации по лечению ИБС предполагают титрование дозы ББ до оптимальной, при которой ЧСС в покое снижается до 55-60 уд/мин у больных со стенокардией без значительной дисфункции ЛЖ. Следует помнить, что ЧСС является одной из составляющих минутного объема крови и при выраженной СН ее повышение может компенсировать сниженный ударный объем сердца. В исследовании ПРЕСТИЖ ББ назначались в 80,5% случаев, у больных, перенесших ИМ, этот показатель составил 85,8%. Наиболее часто назначались: бисопролол – в 50,2% ($5,41 \pm 0,12$ мг/сут), карведилол – в 18,1% ($18,42 \pm 1,04$), метопролол – в 13,1% ($56,39 \pm 2,93$), небиволол – в 12,7% ($4,48 \pm 0,16$ мг/сут). Однако эффективность терапии оставалась недостаточной: целевой уровень ЧСС в покое был достигнут только у 5,5% пациентов, у 31,6% этот показатель составил 70-79 уд/мин и у 31,8% он был более 80 уд/мин.

Не исключено, что на полученные показатели ЧСС влияли условия, в которых производилось их измерение. Правильная оценка ЧСС требует предварительного 10-минутного пребывания пациента в состоянии покоя, что не всегда выполняется в условиях дефицита времени на амбулаторном приеме. Другим наиболее вероятным объяснением подобных результатов являются дозы назначаемых лекарственных средств. В исследовании средняя доза бисопролола

Продолжение на стр. 30.

Как лечат больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ

Продолжение. Начало на стр. 26.

составила $5,41 \pm 0,12$ мг/сут, метопролола — $56,39 \pm 2,93$ мг/сут, что значительно ниже рекомендованных терапевтических дозировок. В ряде случаев врач не может назначить ББ в адекватной дозе из-за развития побочных реакций (брадикардии, чрезмерной гипотензии, угнетения сократимости миокарда и т. д.). Однако нередко назначение недостаточных доз ББ вызвано не реальными побочными эффектами препаратов, а опасениями подобного воздействия, особенно в амбулаторных условиях.

Следует отметить, что в исследовании ПРЕСТИЖ достаточно часто применялся ивабрадин — ингибитор I_f-тока в синусовом узле. Ивабрадин (Кораксан) дополнительно назначали 21% больных. Результаты масштабных клинических исследований последних лет свидетельствуют о высокой антиангинальной эффективности и безопасности Кораксана как в монотерапии, так и в сочетании с ББ.

Учитывая материалы этих исследований, механизм действия ивабрадина, а также его влияние на ЧСС, Кораксан может рассматриваться как один из основных антиангинальных препаратов при непереносимости или противопоказаниях к назначению ББ. Важно, что Кораксан можно комбинировать с ББ (ASSOCIATE, 2009). Получены убедительные данные о влиянии ивабрадина на комбинированную конечную точку (ИМ, госпитализация по поводу СН, СС-смерть) у больных со стенокардией и дисфункцией ЛЖ, а также у пациентов с СН, в том числе развившейся вследствие ИБС, принимавших все рекомендуемые группы препаратов, в частности ББ (BEAUTIFUL, 2009; SHIFT, 2010).

Таким образом, помимо выраженного антиангинального эффекта, ивабрадин оказывает положительное влияние на течение и прогноз ИБС.

Комбинированная терапия. Различные варианты комбинации препаратов, оказывающих позитивное влияние на прогноз ИБС, представлены в таблице 4.

В соответствии с современными рекомендациями всем больным ИБС при отсутствии противопоказаний необходимо назначать препараты, снижающие риск СС-осложнений и кардиальной смерти. К таким препаратам относятся статины, антитромбоцитарные (АСК, клопидогрель), ББ без внутреннего симпатомиметического действия, ИАПФ (периндоприл, рамиприл и др. при наличии специальных показаний). Как видно из таблицы, все четыре группы препаратов назначались менее чем половине

больных (41,0%). Наиболее часто применялись следующие комбинации: антитромбоцитарный препарат + статин (78,8%), антитромбоцитарный препарат + ББ (72,2%), статин + ББ (72,9%), антитромбоцитарный препарат + статин + ББ (66,2%).

Рекомендации по реваскуляризации миокарда

В рамках исследования ПРЕСТИЖ был проведен опрос 499 врачей в отношении тактики ведения больных ИБС с АГ. На вопрос «Кому показана реваскуляризация?», 94,4% опрошенных ответили: «Больным ИБС, у которых симптомы ишемии сохраняются, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию». Ответ можно признать только частично правильным, так как основным критерием выбора хирургической тактики лечения следует считать степень риска СС-осложнений, связанного прежде всего с выраженностью и характером поражения коронарного русла, функциональным состоянием ЛЖ, наличием сопутствующих заболеваний, в частности СД, цереброваскулярных нарушений. В исследовании 47,7% больных, которым была назначена терапия, жаловались на ангинозные боли и были отнесены к III ФК стенокардии. У 55,3% пациентов при нагрузочной пробе пороговое значение ЧСС не превышало 120 уд/мин, что согласно международным рекомендациям указывает на очень высокий риск СС-осложнений. Реваскуляризация миокарда была рекомендована 58,2% больных, однако проведена только каждому пятому пациенту (19,4%), что явно недостаточно. Реальная ситуация в практической медицине даже в крупных городах Украины значительно хуже — только незначительной части больных ИБС выполняется реваскуляризация миокарда.

На вопрос об особенностях ведения больных ИБС, прошедших реваскуляризацию, 55,9% врачей ответили правильно: подходы к медикаментозной терапии этих пациентов принципиально не отличаются от таковых у больных без хирургического вмешательства. Однако почти половина опрошенных ошибочно считает, что дозы препаратов должны быть снижены.

Ограничения исследования ПРЕСТИЖ

В исследовании был проведен анализ качества медикаментозной терапии больных ИБС с сопутствующей АГ, назначаемой в поликлиниках крупных городов Украины. Анализ не отражает состояния медицинской помощи по стране в целом. В исследовании не изучались причины выбора той или иной терапевтической тактики; не рассматривались вопросы эффективности и переносимости лечения в зависимости от тяжести состояния больных, назначаемых препаратов, их комбинаций и дозовых режимов; не учитывалось влияние всей сопутствующей патологии. В ходе исследования была сделана попытка оптимизации терапии. Во время исследовательского визита врачи корректировали лечение, что отразилось в основном на частоте назначения лекарственных препаратов. Следует признать, что ни выбор препаратов, ни рекомендуемые дозы, в частности ББ и липидоснижающих средств, после проведенной коррекции практически не изменились.

Необходимо отметить, что спонсор исследования фирма Servier (Франция) оказала благотворное влияние на качество лечения больных ИБС. Во-первых, и это особенно важно, улучшалось качество медикаментозного лечения, оно приближалось к европейским стандартам. Таким образом, исследование стало своеобразной школой, повышающей информированность врачей относительно современных методов медикаментозного лечения больных ИБС

с сопутствующей АГ. Во-вторых, больше назначались лекарственные средства компании-спонсора, что вполне объяснимо.

Заключение

Анализ врачебных назначений больным ИБС с АГ, проведенный в исследовании ПРЕСТИЖ, свидетельствует о том, что выбор основных групп лекарственных средств и препаратов, используемых в условиях поликлинической практики в крупных городах Украины, приближается к международным стандартам. Частота назначения антитромботических и липидоснижающих (статины) средств, ББ и ИАПФ, то есть препаратов, улучшающих прогноз больных ИБС, сопоставима с данными последних международных регистров. Вместе с тем эффективность терапии с учетом общепринятых критериев остается катастрофически недостаточной. Несмотря на лечение, целевые показатели ХС были достигнуты только у 18,5% больных, а целевые уровни АД — у 21,5% (АД менее 130/85 мм рт. ст. — у 12,5%, систолическое АД 130-139 мм рт. ст. — у 9% пациентов). У 63,4% больных, в том числе принимающих ББ, ЧСС оставалась более 70 уд/мин. Пассивной следует признать тактику врачей в отношении направления больных ИБС на реваскуляризацию миокарда, а количество выполненных вмешательств — явно недостаточным. Результаты исследования ПРЕСТИЖ позволяют сделать вывод о том, что к факторам, способствующим повышению эффективности терапии, следует отнести применение адекватных доз лекарственных средств, контроль за достижением целевых уровней основных показателей (ХС ЛПНП, АД, ЧСС) и повышение приверженности пациентов к лечению. Важными составляющими качественной медицинской помощи больным ИБС остаются информированность врачей о современных методах терапии и создание условий для адекватного контроля ее эффективности.

Выражаем признательность всем врачам, принимавшим участие в исследовании ПРЕСТИЖ: Абдуromanова С.Р., Акера Л.Н., Александрова Л.М., Асимова Э.С., Балахтарь И.В., Батанова И.В., Батракова Н.Н., Беженева Н.А., Белых Р.В., Бессонова И.И., Бланкман И.В., Бука Н.А., Валестани В.В., Витренко С.Г., Вишован М.В., Высоцкая О.Н., Гаак Н.В., Гаврилюк О.Г., Гнездилова З.М., Головня О.П., Гриненко Е.В., Гринь Л.П., Гроник О.Н., Гунькина В.Н., Гутченко И.Н., Давыденко В.В., Демина С.В., Дубовик Т.К., Дудко И.В., Епихина Н.В., Жало Т.В., Зализняк О.В., Заяц В.А., Зипунников В.И., Зленко Е.М., Камлик О.М., Кан Е.А., Кемкина И.М., Кизима Е.М., Князев А.А., Князь Н.И., Ковальчук В.А., Коломонец Г.Н., Корниенко С.И., Коцаба Н.В., Кравцова Е.Г., Крамаренко В.В., Кривякина В.Т., Ксензюк О.Л., Ксьондз О.Ю., Курмуржи И.П., Курбет Н.В., Кучер К.Д., Кушнир Л.В., Лаца О.М., Лисюк Т.Ф., Лихолетова Е.Г., Лукеркина О.И., Магдалиц Т.И., Макаренко Л.Я., Мальцев С.В., Мандика Н.А., Мельник Н.Г., Месевря О.В., Милославская Ю.А., Минаева С.О., Муранов А.Н., Назарова И.Л., Насвит Р.А., Николаенко Л.А., Новак Т.Г., Носова Н.М., Огородничук А.С., Одинец В.П., Османова Г.Р., Парчелли С.В., Первомайская Т.В., Перепелица О.Я., Петросян Л.И., Пешко И.П., Погребная О.М., Подляскина В.Э., Покрова Е.В., Польщикова А.Т., Пономарев В.В., Пророченко И.В., Пустова Е.Н., Пустовит С.М., Резник Ю.И., Ржемовская Т.Н., Рипа М.Н., Руденко Л.Г., Рюмина А.Г., Самбир Е.В., Саница А.Л., Слапинова С.А., Соколенко Т.А., Соколовская В.М., Стемковская С.Н., Степаненко Е.С., Стойко Е.А., Столярова Н.М., Сторожук А.И., Ступар Т.К., Сущенко Л.Д., Терешина Т.Ф., Тигай Т.Л., Тимошенко В.М., Триполка С.А., Трубина С.Ю., Удод Л.К., Улахлы Н.В., Харченко А.М., Хотченко И.И., Цива Т.А., Чайка Н.М., Чаус Е.А., Чорнобровченко О.О., Шанина С.И., Шевченко В.В., Шевченко Т.И., Шеремет С.А., Шматко В.Н., Янула Я.Д.

Список литературы находится в редакции.

3