

# Оптимізація медикаментозної терапії

**Улучшение качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остается нерешенной проблемой во многих клинических ситуациях в связи с сохранением приступов стенокардии. Рассказать о современных возможностях контроля приступов стабильной стенокардии, основанных на данных доказательной медицины, мы попросили доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отдела некоронарогенных заболеваний ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины Елену Геннадьевну Несукай.**



Е.Г. Несукай

Сердечно-сосудистые заболевания, среди которых наиболее распространена ИБС, являются ведущими в структуре заболеваемости и смертности пациентов среднего и старшего возраста как в большинстве развитых, так и во многих развивающихся странах [1]. Вклад ИБС в постоянно растущие затраты на здравоохранение занимает далеко не последнее место, особенно в стареющих популяциях. Ежегодно в Украине регистрируют около 50 тыс. новых инфарктов миокарда (ИМ), значительное количество которых заканчивается фатально или приводит к инвалидности пациентов. Предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему будут основной причиной смерти вплоть до 2020 г., оставаясь важнейшей медицинской проблемой и в XXI веке [9].

ИБС – патология сердца, в основе которой лежит поражение миокарда, обусловленное его недостаточным кровоснабжением в связи с атеросклерозом и возникающим на его фоне тромбозом или спазмом коронарных артерий сердца. Поскольку точная причина атеросклероза до настоящего времени не ясна, внимание клиницистов сосредоточено на лечении его последствий или устранении модифицируемых факторов риска, основными из которых являются табакокурение, малоподвижный образ жизни, дисбаланс питания, повышенное артериальное давление, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела/абдоминальное ожирение, а также гиперпродукция биологически активных веществ вследствие хронического воспаления.

Лечение ИБС предполагает сотрудничество кардиолога и пациента по нескольким направлениям и выработку терапевтических стратегий (немедикаментозных, медикаментозных и хирургических).

Для интервенционного кардиолога ответ на вопрос, какова терапевтическая цель при стабильной ИБС, прост: при обнаружении значимого стеноза коронарной артерии (>50%) у симптомного пациента с воспроизводимой стенокардией при нагрузочном тесте (в идеале с положительным результатом стресс-теста, документирующим индуцируемую нагрузкой ишемию миокарда в соответствующем сосудистом бассейне) необходимо проведение интервенционного вмешательства с установкой стента.

Однако в течение последних лет ряд хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований развеял широко распространенное убеждение, что только интервенционное вмешательство при симптомной стабильной ИБС лечит пациента и спасает его жизнь. В крупном многоцентровом исследовании COURAGE (The Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) сравнивали эффективность комбинации чрескожного коронарного вмешательства и оптимальной медикаментозной терапии и назначения только оптимальной медикаментозной терапии у больных со стабильной стенокардией по влиянию на заболеваемость и смертность [12]. Оптимальная медикаментозная терапия, которую получали все пациенты,

состояла из ацетилсалициловой кислоты, метопролола длительного действия, амлодипина, симвастатина и эзетимиба при необходимости достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Медикаментозная антиишемическая терапия включала при показаниях изосорбида мононитрат. Наблюдение за больными в среднем в течение 4,6 года продемонстрировало, что уровень смертности (5,9% против 6,5%) и частота нефатальных ИМ (9,4% против 10,4%) между группами достоверно не различались. У пациентов после интервенционного вмешательства симптомы устранились быстрее, однако спустя 4,6 года наблюдения группы не различались по частоте ишемических симптомов. Таким образом, в исследовании COURAGE положительное влияние на прогноз интервенционных вмешательств в лечении стабильной ИБС не подтвердилось.

Результаты COURAGE хорошо согласуются с данными другого исследования по первичной консервативной стратегии при стабильной ИБС (Atorvastatin Versus Revascularization Therapy), в котором назначение высоких доз аторвастатина (80 мг/сут) в комплексе медикаментозной терапии приводило к 36% снижению частоты ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, реанимация после остановки сердца, нефатальный ИМ, цереброваскулярная катастрофа, аорто-коронарное шунтирование, ангиопластика или госпитализация как результат прогрессирования стенокардии) по сравнению с комбинацией чрескожного коронарного вмешательства и сопутствующего традиционного медикаментозного лечения [11]. В этом исследовании были получены доказательства того, что прогрессирование атеросклеротического процесса эффективнее контролируется агрессивной гиполипидемической терапией.

Тем временем было опубликовано несколько метаанализов клинических исследований, в которых сравнивали чрескожные коронарные вмешательства и оптимальную медикаментозную терапию у пациентов со стабильной ИБС. В классическом метаанализе D.G. Katritsis, J.P. Ioannidis не выявили различий в частоте кардиальной смерти и нефатального ИМ у больных, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство, или принимавших оптимальную медикаментозную терапию (с тенденцией повышения частоты ИМ у больных с интервенционными вмешательствами) [7]. В недавнем метаанализе W.T. Cecil и соавт. показали, что 12% увеличение относительного риска сердечной смерти или ИМ и 22% рост относительного риска нефатального ИМ ассоциированы с чрескожными коронарными вмешательствами [3].

Интересно отметить, что, хотя более затратные вмешательства интенсивно отстаиваются в кардиологическом сообществе, они вносят сравнительно небольшой вклад в уменьшение сердечно-сосудистой заболеваемости [4]. Возможно, это происходит из-за того, что эти стратегии применяются слишком поздно или недостаточно у больных с высоким риском и имеют высокую стоимость. В США по данным анализа результативности различных стратегий, приведших к уменьшению сердечно-сосудистой смертности за 20 лет, обнаружили, что лишь 5% такого снижения обусловлено применением реваскуляризационных процедур (даже увеличение частоты их применения в два раза не намного изменит ситуацию) [4]. Было установлено, что сокращение сердечно-сосудистой смертности на 45-75% можно объяснить профилактикой и влиянием на факторы риска, оставшиеся 25-55% – фармакотерапией в целом. Мероприятия, направленные на изменение образа жизни и питания, вдвое эффективнее дорогостоящих стратегий [4]. Из этого следует, что будущее – за снижением частоты факторов риска в результате первичной и



**Первый и единственный анти-ангинальный препарат для защиты сердца от ишемии на уровне кардиомиоцита**



✓ Эффективно защищает от приступов стенокардии<sup>1</sup>  
✓ Сохраняет жизнь пациентов со стабильной стенокардией<sup>2</sup>



**Рекомендован Европейским обществом кардиологов<sup>3</sup> и Ассоциацией кардиологов Украины<sup>4</sup>**



www.servier.ua

Официальный партнер Ассоциации кардиологов Украины. Мировой лидер исследовательских и образовательных программ в кардиологии

Сервье-Україна: г. Київ, ул. Вороб'ячого, 24. Тел.: (044)490-34-41. МПЦА/3704/02/01 За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування

1. Glezer M.G., Deev A.D. Eur Heart J. 2007; 28 (Abstr Suppl): 770. 2. Iyengar S., Rosano G. Am J Cardiovasc Drugs. 2009; 9 (5): 293-297. 3. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2006; 27: 1341-1381. 4. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. – Київ, 2006.

# при стабильной стенокардии: КЛАССИКА

вторичной профилактики и индивидуальных вмешательств у пациентов высокого риска.

Сегодня очевидно, что, кроме случаев реваскуляризации после ИМ и при наличии больших участков миокарда с ишемическим риском (больные с выраженным стенозом, трехсосудистым поражением), польза от интервенционного вмешательства в основном выражается в уменьшении выраженности симптоматики [2]. Исходя из уровня индивидуального сердечно-сосудистого риска смерти и эффективности контроля симптомов, модификация образа жизни и медикаментозная терапия могут сочетаться с реваскуляризационными стратегиями. Эта точка зрения отражена в последних рекомендациях по лечению стабильной стенокардии напряжения и стандартах диагностики и лечения, принятых в Украине [5, 13].

Цель лечения ИБС – улучшение прогноза путем предотвращения возникновения ИМ и внезапной сердечной смерти, а также улучшение качества жизни, уменьшение выраженности или предотвращение возникновения симптомов. Прежде всего это достигается путем изменения образа жизни. Важно помнить, что количество смертей, которые можно предупредить, отказавшись от курения, у длительно курящих пациентов составляет 50%. По данным исследования EUROASPIRE III, проведенного в 22 европейских странах, 50% больных бросают курить после острого коронарного синдрома и аорто-коронарного шунтирования [10]. У пациентов с ИБС, бросивших курить, риск сердечно-сосудистых событий снижается и через 2-3 года становится сопоставимым с таковым у некурящих [8].

На протяжении десятилетий атеросклеротический процесс рассматривали как улицу с односторонним движением: от эндотелиальной дисфункции к адгезии провоспалительных моноцитов/макрофагов к сосудистой стенке, их трансмиграции в субинтиму, трансформации в пенные клетки, фагоцитирующие липиды и депозиты холестерина. Сегодня образование атеросклеротической бляшки все чаще рассматривается как динамический процесс, где прогрессирование и регресс детерминированы равновесием между транспортом холестерина и выраженностью локального воспаления в бляшке.

Фармакотерапия способна уменьшить прогрессирование атеросклеротической бляшки, стабилизируя ее путем уменьшения воспаления и сохранения нормальной эндотелиальной функции, и, наконец, предотвращают возникновение тромбоза в случае дисфункции эндотелия или разрыва бляшки.

Среди механизмов регресса коронарного атеросклероза рассматривают снижение уровня липидов, противовоспалительные вмешательства и увеличение ламинарного напряжения сдвига в сосудистом эндотелии. Вклад в лечение таких средств, как ацетилсалициловая кислота, статины, блокаторы бета-рецепторов и ингибиторы АПФ трудно переоценить [6]. Эти препараты при отсутствии противопоказаний должны назначаться каждому пациенту с ИБС/ИМ [5, 13].

Интересные данные получены специалистами отдела популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (руководитель – профессор И.М. Горбась), которые в 2009 г. провели исследование с участием репрезентативной выборки неорганизованной популяции мужчин и женщин со стенокардией напряжения и/или перенесших ИМ в возрасте от 18 до 64 лет, проживающих в г. Киеве. Это были пациенты высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия выявлена у 64,5%, ожирение – у 46,3%, гиперхолестеринемия ( $\geq 5,2$  ммоль/л) – у 68,9%, гипертриглицеридемия ( $\geq 1,7$  ммоль/л) – у 13,4%, гипергликемия ( $\geq 6,1$  ммоль/л) – у 13,4%, курение – у 18,2%, недостаточная физическая активность – у 51,2% больных. При этом оказалось, что постоянно ацетилсалициловую кислоту принимали 10,8%, статины – 6,6%, блокаторы кальциевых каналов – 4,9%, блокаторы бета-рецепторов – 31,4%, ингибиторы АПФ – 46,3%, нитраты длительного действия – 4,1% и метаболические препараты – 4,1% пациентов.

Здесь уместно процитировать высказывание Sidney Smith: «Несоответствие между лечением, которое рекомендуется доказательной медициной, и терапией, которая осуществляется на практике, является не дефицитом знания, а дефицитом выполнения».

По данным эпидемиологических исследований, несмотря на принимаемое медикаментозное лечение, а иногда и после реваскуляризационных вмешательств у пациентов сохраняются симптомы стенокардии, что резко снижает качество жизни. Устранение этих симптомов при лечении больных ИБС по-прежнему является актуальной задачей. Нередко в таких случаях кардиологи применяют комбинацию нескольких антиангинальных гемодинамически активных препаратов, сочетая блокаторы бета-рецепторов, нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Результаты исследований ТИВЕТ, IMAGE и др. показали, что комбинированная терапия с применением нескольких препаратов, влияющих на гемодинамику, существенно не превосходит правильно подобранную монотерапию таким препаратом.

Какая же комбинация антиангинальных медикаментозных средств у пациентов со стабильной стенокардией напряжения является оптимальной? Для получения ответа на этот вопрос было спланировано исследование КЛАССИКА («Наиболее эффективная комбинация антиангинальных препаратов в лечении пациентов со стабильной стенокардией»). Для получения эпидемиологических данных 144 врача-кардиолога в 34 городах Украины проанализировали 1424 амбулаторные карты пациентов со стабильной стенокардией (67% из них составили лица мужского пола). Пациенты трудоспособного возраста до 40 лет в общей структуре участников исследования составили 1%, женщины в возрасте до 55 лет и мужчины до 60 лет – 44,3%.

Предварительные результаты исследования КЛАССИКА показали, что комбинацию из 4 антиангинальных препаратов принимал 31% пациентов, 27% больных назначали 3 препарата, 19% – 2 антиангинальных препарата, 14% – 5 препаратов и только 6,5% пациентов получали монотерапию. При этом 87% больных отметили 3 и более приступа стенокардии в неделю и только 13% – 1-3 приступа стенокардии в неделю (рис.1). Полученные данные подтверждают актуальность проблемы: большинство пациентов со стабильной стенокардией в Украине – это пациенты высокого риска, которые требуют более жесткого контроля симптомов стенокардии.



Рис. 1. Распределение больных по количеству приступов стенокардии (%)

В арсенале врача имеется не только возможность влиять на гемодинамические параметры для контроля приступов стенокардии. Согласно существующим стандартам диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Украине [13] в терапии стабильной стенокардии напряжения любого класса может быть использован триметазидин MR (Предуктал MR) – эффективное антиангинальное и антиишемическое средство. Благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии при ишемии Предуктал MR предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри кардиомиоцита, что позволяет клетке выжить. Антиангинальный эффект препарата объясняется перестройкой энергетического обмена с окисления жирных кислот на окисление глюкозы – более предпочтительный энергетический субстрат в условиях ишемии и гипоксии. Таким образом, назначение Предуктала MR позволяет повысить эффективность антиангинальной терапии.

Целью клинической части исследования КЛАССИКА было подтвердить эффективность комбинации Предуктала MR с традиционными гемодинамически активными препаратами в уменьшении количества приступов стенокардии и потребления нитратов. Дизайн клинической части исследования был максимально приближен к условиям реальной амбулаторной практики (рис. 2).

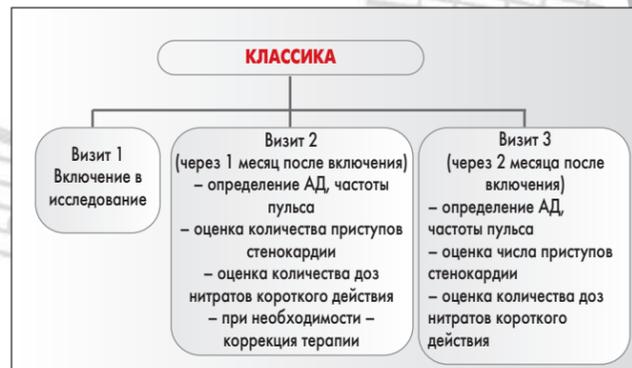


Рис. 2. Дизайн клинической части исследования КЛАССИКА

Оценивалась эффективность антиангинальной терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (II-III функциональный класс), которые как минимум 1 месяц до включения в исследование принимали стабильно без изменений ацетилсалициловую кислоту, статины и антиангинальное лечение: блокатор бета-рецепторов в монотерапии либо комбинацию двух препаратов (блокатор бета-рецепторов + нитрат длительного действия или блокатор бета-рецепторов + блокатор кальциевых каналов). При этом на момент включения в исследование у пациентов сохранялись симптомы – 3 и более приступа стенокардии в неделю.

В настоящее время продолжается детальный анализ эпидемиологических данных, а также клинической части исследования. Полученные результаты и выводы будут опубликованы позже, но уже сейчас очевидно, что краеугольным камнем для пациентов со стабильной стенокардией остается ангинозная боль.

Адекватная диагностика и четкое понимание подходов к медикаментозной терапии больных стенокардией позволит достичь улучшения контроля приступов стенокардии.

## Литература

- Allender S., Scharbotough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics: 2008 edition. London: British Heart Foundation; 2008.
- Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease//Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503-1516.
- Cecil W.T., Kasteridis P., Barnes J.W. Jr. et al. A meta-analysis update: percutaneous coronary interventions//Am. J. Manag. Care. – 2008. – Vol.14. – P.521-528.
- Ferrari R. Preface//Eur.J.Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – Vol. 16, Suppl.2. – P.1
- Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. 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.
- Gielen S., Sandn M., Schuler G. et al. Risk factor management: antiatherogenic therapies// Eur.J.Cardiovasc. Prev.Rehabil. – 2009. – Vol.16, Suppl.2. – P. 29-36.
- Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis// Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2906-2912.
- Kotseva K., Wood D. The challenge for preventive cardiology// Eur.J.Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – Vol.16, Suppl.2. – P.16-23.
- Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union//Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1610-1619.
- Lopez A., Mathers C.D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data//Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P.1747-1757
- Pitt B., Waters D., Brown W.V. et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease// N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P.70-76.
- Tommaso C.L. One year perspective on COURAGE// Catheter Cardiovasc. Interv. – 2008. – Vol. 72. – P. 426-429.
- «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування» за редакцією проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка – Київ – 2008.