

# Изменение представлений об ишемической болезни сердца: долгая дорога протяженностью в 7 лет

**В**едение пациентов с симптомами стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) – один из наиболее важных вопросов в практике кардиологов и терапевтов, которые посвящают значительную часть рабочего времени тому, чтобы правильно выбрать и откорректировать терапию этих больных. Как изменились представления о патогенезе ИБС и оптимальных подходах к лечению этого заболевания за последние 7 лет, на какие критерии следует ориентироваться при выборе оптимальной терапевтической стратегии и как повысить эффективность лечения наших пациентов – эти и другие вопросы обсуждались в ходе конференции, которая состоялась в конце февраля 2014 года в г. Киеве с участием ведущих ученых-кардиологов Украины.



Участников конференции приветствовал Президент Ассоциации кардиологов Украины, академик НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко. В приветственном выступлении он отметил, что проблемы, связанные с лечением ИБС и ее осложнений, остаются актуальными для нашей страны, требуя разработки и внедрения в клиническую практику новых подходов к диагностике и лечению этого заболевания. В последние годы парадигма лечения пациентов с ИБС претерпевает изменения, связанные с эволюцией понимания патогенеза этого заболевания. Сегодня в фокусе внимания исследователей и врачей находятся не только атеросклеротические изменения в коронарных сосудах, но и степень эндотелиальной дисфункции, состояние микроциркуляторного русла, которые приводят к ишемическим изменениям, происходящим на клеточном уровне.

Соответственно, в стратегии медикаментозного лечения пациентов с ИБС наблюдается смещение акцентов в сторону инновационных подходов, обеспечивающих не только эффективный коронарный кровоток, но и эффективную микроциркуляцию, а также поддержание энергетических процессов на уровне кардиомиоцитов. Результаты исследований в этой области и основанные на них изменения в официальных рекомендациях свидетельствуют о том, что внедрение таких подходов в клиническую практику в недалеком будущем приобретет решающее значение в оптимизации терапии пациентов с ИБС.

**!** Сегодня оптимальная терапия ИБС должна быть многоэтапной, комплексной и включать все доступные подходы, позволяющие влиять на все механизмы возникновения ишемии миокарда в различных клинических ситуациях.



Член-корреспондент НАМН Украины, вице-президент Ассоциации кардиологов Украины, руководитель рабочей группы по неотложной кардиологии, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Александр Николаевич Пархоменко рассказал о современных представлениях о патогенезе ИБС и оптимальных подходах к лечению этого заболевания в свете новых европейских рекомендаций:

– В 2013 г. на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в г. Амстердаме (Нидерланды) были представлены новые рекомендации по лечению стабильной ИБС. По сравнению с предыдущей версией (2006) в новом руководстве в определенной степени пересмотрены современные представления о клинических проявлениях коронарного атеросклероза и патогенетических основах ИБС, что повлекло существенные изменения в рекомендациях, касающихся методов диагностики и подходов к лечению пациентов с этим заболеванием.



В соответствии с руководством ESC по лечению ИБС (2006), в фокусе внимания находились гемодинамически значимые стенозирующие атеросклеротические изменения в коронарных артериях, на уменьшение выраженности которых и была направлена терапия. Главной причиной симптомов ишемии миокарда у пациентов с ИБС считали обструкцию коронарной артерии атеросклеротической бляшкой и связанное с ней нарушение коронарного кровотока. При этом ишемию определяли как дисбаланс между доставкой и потребностью миокарда в кислороде, возникающий из-за снижения коронарного кровотока вследствие стеноза коронарных артерий. Стремление уменьшить или устранить стеноз коронарных артерий для восстановления коронарного кровотока способствовало более широкому внедрению методов реваскуляризации миокарда, назначению статинов, гемодинамических антиангинальных препаратов. Как следствие, за последние годы регистрируется значительное улучшение контроля стенокардии и качества жизни пациентов. Однако широкое применение вышеперечисленных препаратов, а также хирургических и интервенционных методов лечения ИБС не решило проблемы эффективного контроля стенокардии. Известно, что даже у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или стентирование коронарных артерий, симптомы ишемии в той или иной степени сохраняются, что диктует необходимость постоянного приема антиангинальных препаратов. В связи с этим возник вопрос – в чем причина возникновения ишемии миокарда в условиях восстановленного коронарного кровотока? Поиску ответа на этот вопрос были посвящены многочисленные научные работы последних 7 лет, результаты которых позволили сделать простой вывод: атеросклеротическая обструкция коронарных артерий – не единственная причина ишемии при ИБС. Другими механизмами возникновения ишемии миокарда могут быть локальный или диффузный вазоспазм и микрососудистая дисфункция. Выявить ведущий механизм ишемии у каждого конкретного больного ИБС достаточно сложно, однако неоспоримой сегодня является установка, что в фокусе терапевтического вмешательства должен находиться миокард. Эта позиция и новое понимание патогенеза стабильной ИБС отражены в рекомендациях ESC (2013), в которых четко указывается, что каковы бы не были причины ишемии, клинические симптомы заболевания начинают развиваться с кардиомиоцита. Недостаточное поступление кислорода в кардиомиоцит всегда приводит к дефициту энергии, т. е. снижению синтеза АТФ. Между тем АТФ играет важную роль в обеспечении сократительной функции миокарда, работы электрофизиологических механизмов поддержания гомеостаза, включая функцию энергезависимых ионных каналов, регулирующих трансмембранный ток кальция, натрия и калия. Именно дефицит энергии ведет к нарушению работы ионных каналов клетки, избыточному накоплению и перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, накоплению недоокисленных продуктов и свободных радикалов, ацидозу и повреждению внутриклеточных мембран. Эти патологические изменения в кардиомиоцитах обуславливают симптомы, которые хорошо знакомы врачам: боль, снижение сократительной функции миокарда, нарушения сердечного ритма (рис. 1).

**!** Таким образом, сегодня понимание патогенеза ИБС подверглось существенным дополнениям и патофизиологической основой ишемии считается возникновение дисбаланса между продукцией и потребностью миокарда в энергии. Соответственно, все лечебные мероприятия должны быть направлены на восстановление этого баланса и устранение ишемических изменений непосредственно в клетках миокарда – об этом мы должны помнить, выбирая терапию пациенту с ИБС.

Для устранения дефицита энергии в миокарде существуют два пути. Первый – снижение потребности миокарда в АТФ за счет уменьшения работы сердца. Этот механизм свойственен β-адреноблокаторам и блокаторам кальциевых каналов (БКК), которые снижают частоту сердечных сокращений и уменьшают постнагрузку. Второй путь – увеличение синтеза АТФ непосредственно в кардиомиоцитах. Этим механизмом обладает триметазидин MR\*, который, действуя непосредственно на кардиомиоцит, оптимизирует терапию ИБС. Для уменьшения ишемии и достижения оптимального контроля стенокардии важны оба подхода, и последние Европейские рекомендации по лечению ИБС призывают нас к их одновременному использованию.

**!** Таким образом, высокая антиангинальная эффективность триметазидина MR\* официально признана авторитетной европейской организацией – Европейским обществом кардиологов, что обусловлено наличием у этого препарата убедительной доказательной базы, подтверждающей его эффективность в устранении симптомов стабильной стенокардии.

Установлено, что монотерапия оригинальным триметазидином способствует уменьшению частоты приступов стенокардии так же эффективно, как терапия  $\beta$ -адреноблокатором. Исследование с участием 149 пациентов со стабильной стенокардией, в котором сравнивали антиангинальную эффективность монотерапии триметазидином и пропранололом в дозе 120 мг/сут, уже стало классическим. Наблюдение проводили на протяжении 3 мес. Результаты исследования показали, что применение оригинального триметазидина в качестве монотерапии способствует эффективному снижению частоты приступов стенокардии уже с первых недель терапии. При этом эффективность триметазидина в уменьшении симптомов стенокардии была сопоставима с таковой  $\beta$ -адреноблокатора (M. Detry et al., 1994).

Подводя итоги, необходимо помнить, что ишемия миокарда – это результат действия нескольких патогенетических механизмов, ведущими из которых кроме выраженности стенозирующего атеросклероза коронарных артерий являются фокальный или диффузный вазоспазм, микрососудистая дисфункция, активация провоспалительных механизмов. Ввиду сложности выявления ведущего механизма ишемии миокарда у каждого конкретного больного в фокусе терапевтического вмешательства должен быть миокард. В интересах пациента с самого начала лечения ИБС, необходимо назначение максимально эффективной комплексной терапии для уменьшения симптомов и улучшения прогноза. В соответствии с новыми Европейскими рекомендациями (2013) по лечению стабильной ИБС, триметазидин рассматривается как необходимый компонент эффективной терапии ИБС.



Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) посвятила свой доклад практическим аспектам оптимизации терапии ИБС в Украине.

Под руководством профессора Е.Г. Несукай было спланировано и проведено всеукраинское проспективное многоцентровое исследование КЛАССИКА (Наиболее эффективная комбинация антиангинальных препаратов в лечении пациентов со стабильной стенокардией), нацеленное на выявление наиболее эффективных медикаментозных подходов для уменьшения симптомов стенокардии, доступных практически врачу в реальной амбулаторной практике. В исследовании приняли участие 144 врача-кардиолога и 1423 пациента из 34 центров Украины. Результаты анкетирования пациентов врачами-кардиологами в исследовании показали, что 97% пациентов со стабильной стенокардией в повседневной клинической практике принимают  $\beta$ -адреноблокаторы, 72% больных получают нитраты, 24% – БКК, другие препараты рекомендуются в 23% случаев. Таким образом, спектр назначаемой антиангинальной терапии достаточно широкий. Несмотря на это, пациенты обращались к врачу с симптомами стенокардии даже на фоне комбинированной терапии несколькими антиангинальными препаратами: у 9 из 10 пациентов отмечено  $\geq 3$  ангинозных приступов в неделю (в 33% случаев частота приступов достигала  $\geq 7$ ).

Полученные нами данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований, которые показали, что далеко не всегда комбинация двух (а то и более) антиангинальных препаратов существенно улучшает эффективность лечения симптомной ИБС. Например, отсутствие достоверного улучшения результатов тестов с физической нагрузкой отмечено не только при применении комбинированной терапии

$\beta$ -адреноблокатором и нитратом длительного действия (НДД), но и при использовании комбинации  $\beta$ -адреноблокатора и БКК. Это было показано, в частности, в международном мультицентровом исследовании TIVET с участием 608 больных со стабильной стенокардией, в ходе которого добавление БКК к  $\beta$ -адреноблокатору не привело к существенному улучшению переносимости физической нагрузки.

В то же время известны исследования, убедительно демонстрирующие способность оригинального триметазидина существенно усиливать эффективность схем комбинированной терапии стабильной стенокардии.

Первые данные о преимуществе комбинированного применения оригинального триметазидина с  $\beta$ -адреноблокатором продемонстрированы в исследовании, проведенном еще в 1997 году. Пациентам со стабильной стенокардией, у которых на фоне приема  $\beta$ -адреноблокатора сохранялись симптомы заболевания, добавляли оригинальный триметазидин или НДД. Через 2 мес лечения у больных, принимавших оригинальный триметазидин, удалось снизить частоту приступов

Продолжение на стр. 16.

Информация предназначена для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для предоставления на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику

# ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг  
Таблетки с модифицированным высвобождением

1 таблетка утром,  
1 таблетка вечером



Защищен от подделок

1. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.

ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR)

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 35 мг триметазидина дигидрохлорида. Фармакотерапевтическая группа: кардиологические средства. Триметазидин. АТС C01 E B15. Показания: взрослым триметазидин показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов первой линии. Противопоказания: повышенная чувствительность к триметазидину или любому компоненту препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Способ применения и дозы: 1 таблетка (35 мг) два раза в сутки во время еды. Препарат принимают перорально утром и вечером. После 3 месяцев лечения необходимо оценить его результаты, в случае отсутствия эффекта триметазидин следует отменить. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. Побочные эффекты: Частое головокружение, головная боль, боль в абдоминальной области, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, сыпь, зуд, крапивница, астения. Редко: паллитация, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия может сопровождаться недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, покраснение лица. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц, неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног») и другие двигательные расстройства, имеющие отношение к вышеупомянутому), которые обычно проходят после прекращения лечения; нарушения сна (бессонница, сонливость), запор, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. Применение при беременности и кормлении грудью: для предотвращения какого-либо риска применения триметазидина в период беременности и кормления грудью не рекомендуется. Особенности применения: препарат не следует применять для купирования приступов стенокардии. Его не следует назначать при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда как первичную терапию на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае возникновения приступа нестабильной стенокардии на фоне текущей терапии необходимо пересмотреть состояние пациента и провести коррекцию лечения (медикаментозную терапию; рассмотреть возможность реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц), которые следует регулярно проверять, особенно у пациентов пожилого возраста. Возможны падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами: зафиксированы случаи головокружения и сонливости, которые могут влиять на способность управлять транспортным средством. Фармакологические свойства: благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри клетки, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натрий-калийного тока при сохранении клеточного гомеостаза. У пациентов с ишемической болезнью сердца триметазидин действует как метаболический агент, сохраняя внутриклеточные уровни высокоэнергетических фосфатов в миокарде. Эффекты достигаются без сопутствующих гемодинамических эффектов. Передозировка: количество данных относительно передозировки триметазидина ограничено. Категория отпуска: по рецепту врача.

Более детальную информацию смотрите в полной инструкции к препарату Предуктал® MR (P/c M3 Украины № UA/3704/02/01 от 28.03.12 с внесенными изменениями. Приказ МЗ № 5 от 04.01.13).



Представительство «Ле Лаборатор Сервье» 01054, Киев, ул. Воровского, 24.  
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40  
Для дополнительной информации посетите сайт  
www.servier.ua

# Изменение представлений об ишемической болезни сердца: долгая дорожка протяженностью в 7 лет

Продолжение. Начало на стр. 14.

стенокардии на 63% ( $p < 0,01$ ), в то время как у пациентов, получавших комбинацию  $\beta$ -адреноблокатора и НДД – только на 31% ( $p < 0,01$ ) (A.P. Michaelides et al., 1997). На основании полученных данных можно сделать вывод, что назначение оригинального триметазида вместе с  $\beta$ -блокатором в 2 раза эффективнее уменьшает стенокардию по сравнению с комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора и НДД, которая часто используется в клинической практике.

Не менее важными и интересными являются данные этого же исследования, которые демонстрируют, что добавление оригинального триметазида к терапии  $\beta$ -адреноблокатором приводит к достоверному увеличению времени до наступления депрессии сегмента ST (на 81 с,  $p < 0,001$ ). В то же время при добавлении НДД этот показатель достоверно не изменился ( $p > 0,05$ ).

Напомним, что результаты проб с физической нагрузкой, которую оценивают по длительности выполнения теста, времени до наступления депрессии сегмента ST или появления боли в сердце служат объективным критерием оценки антиангинальной эффективности терапии стабильной стенокардии.

Эти результаты убедительно демонстрируют возможности существенного повышения эффективности терапии ИБС путем оптимизации энергетических процессов в миокарде при применении оригинального триметазида. Таким образом, терапия с использованием оригинального триметазида MR\* позволяет пациентам с симптомами ИБС улучшить качество жизни.

Эффекты оригинального триметазида MR\* изучены при лечении отдельных категорий пациентов с ИБС. Так, доказана способность этого препарата достоверно уменьшать число и продолжительность эпизодов безболевого ишемии, которая характерна, в том числе для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, зачастую, не имеющих классических приступов стенокардии. При тщательном опросе таких больных проявления ишемии могут выявляться в виде жалоб на ограничение физической активности, слабость и одышку при физической нагрузке. Наличие СД 2 типа значительно увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений и смерти, поэтому такие пациенты требуют повышенного внимания. В исследовании с участием пациентов с ИБС и СД 2 типа с помощью суточного мониторинга ЭКГ оценивали эффективность стандартного лечения с плацебо и терапии с применением триметазида MR на протяжении 6 месяцев лечения. Терапия с оригинальным триметазидом MR\* в этом исследовании уменьшала количество эпизодов безболевого ишемии на 42%, а общую продолжительность ишемии – на 28% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,01$ ) (G. Rosano et al., 2007).

**Важно отметить, что для пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа триметазидин рекомендован в качестве препарата первой линии терапии в рекомендациях ESC 2013 года.**

Все вышеперечисленные преимущества послужили причиной того, что именно Предуктал® MR был выбран для оптимизации антиангинальной терапии у пациентов, которые были включены в клиническую часть исследования КЛАССИКА, дизайн которой был максимально приближен к условиям реальной амбулаторной практики: 1213 пациентов, которые в течение не менее месяца принимали оптимальную медикаментозную терапию: ацетилсалициловую кислоту, статины и  $\beta$ -адреноблокатор (1-я группа,  $n=400$ ) или  $\beta$ -адреноблокатор + НДД (2-я группа,  $n=691$ ) или  $\beta$ -адреноблокатор + БКК (3-я группа,  $n=122$ ) и имели 3 и более эпизодов стенокардии в неделю, были включены в исследование. В ходе первого визита всем пациентам был назначен Предуктал® MR, который они принимали в течение двух месяцев (второй визит). На визитах врачи оценивали клинический статус пациентов, количество приступов стенокардии в неделю и потребление нитратов короткого действия.

Анализ результатов исследования показал, что в среднем количество приступов стенокардии уменьшилось в три раза через два месяца добавления к терапии Предукталом MR. При этом во всех группах больных была продемонстрирована эффективность добавления к стандартной терапии Предуктала MR (рис. 2). Максимальная эффективность наблюдалась у пациентов с  $\geq 7$  приступов стенокардии напряжения в неделю, которые принимали комбинацию  $\beta$ -адреноблокатор + Предуктал® MR.

**Результаты исследования КЛАССИКА позволили сделать вывод, что применение оригинального триметазида MR существенно снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов короткого действия у пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии напряжения на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокатором или их комбинации с НДД или БКК.**

Результаты субанализа исследования КЛАССИКА (2013) показали, что антиангинальный эффект триметазида MR не зависит от пола и возраста пациентов. Для практических врачей крайне важно помнить, что, применяя триметазидин MR в составе комплексной терапии ИБС, можно ожидать не только снижения частоты приступов стенокардии.

Так, в исследовании с участием пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью (СН) добавление триметазида к стандартной терапии ( $\beta$ -адреноблокатор, ингибитор АПФ, диуретик) через 3 мес лечения приводило к увеличению фракции выброса левого желудочка сердца на 27% по сравнению с исходными данными (Y. Gunes et al., 2009).



Влияние терапии с использованием оригинального триметазида на прогноз пациентов с ИБС и СН оценивали в недавно завершеном многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, результаты которого были представлены на последнем конгрессе ESC (Fragasso et al., 2013). В исследование были включены 669 пациентов с ИБС и СН, которые на протяжении 5 лет получали либо стандартную терапию, либо оригинальный триметазидин в дополнение к обычному лечению. Как показали результаты анализа, терапия с включением оригинального триметазида позволила снизить риск кардиоваскулярной смерти на 8% ( $p=0,05$ ) и высоко достоверно снизить риск смерти от всех причин – на 11% ( $p=0,01$ ).

Обсуждая преимущества подхода к лечению ИБС, включающего применение оригинального триметазида MR\*, нельзя не затронуть вопросы безопасности. Безопасности и переносимости триметазида MR уделялось большое внимание в ходе оценки результатов лечения этим препаратом. Сегодня мы располагаем данными метаанализа 60 клинических исследований с участием более 4000 больных ИБС, которые свидетельствуют о том, что наряду с высокой эффективностью оригинальный триметазидин MR\* обладает благоприятным профилем переносимости, который сопоставим с плацебо (N. Danchin et al., 2009).

**На основании приведенных данных можно сделать вывод, что Предуктал® MR благодаря своему механизму действия, направленному на оптимизацию синтеза энергии в миокарде, повышает эффективность любой комбинации антиангинальных препаратов.**

**Назначение Предуктала MR позволяет уменьшить не только болевые проявления ИБС – приступы стенокардии, но и защитить пациента от ишемического повреждения миокарда, которое не сопровождается проявлениями типичной стенокардии.**

**Имеются данные, что оригинальный триметазидин MR\* улучшает сократительную функцию сердца и прогноз у больных ИБС и СН. Таким образом, терапия оригинальным триметазидином MR\* не только помогает устранить симптомы ИБС, но и предоставляет реальный шанс больным ИБС жить дольше.**

Подготовила **Наталья Очеретяная**

\*В Украине оригинальный триметазидин MR зарегистрирован под торговым названием Предуктал® MR.