

# Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения

Ю.А.Карпов<sup>✉</sup>

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Главной целью лечения хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, и смертности (увеличение продолжительности жизни) при обеспечении хорошего качества жизни. В последнее время появились новые возможности в лечении ИБС: увеличение продолжительности применения двойной антиагрегантной терапии и более интенсивное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности с помощью комбинированной терапии, новые схемы антиангинальной терапии и некоторые другие. Уточнены позиции инвазивного лечения, включая соотношение между эндоваскулярным лечением и коронарным шунтированием. Современная многокомпонентная стратегия ведения больного с хронической ИБС позволяет добиваться не только улучшения качества жизни, но и увеличения продолжительности жизни, в том числе без сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** хроническая ишемическая болезнь сердца, медикаментозное лечение, антиангинальная терапия, инвазивное лечение.

✉ yuri\_karpov@inbox.ru

**Для цитирования:** Карпов Ю.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца: новости лечения. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 38–44.

## Chronic ischemic heart disease: treatment news

Yu. A. Karpov<sup>✉</sup>

Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, 3-ia Cherepkovskaya, d. 15a

The main aim of chronic ischemic heart disease (IHD) treatment is to reduce the risk of complications – especially a myocardial infarction, and mortality (to increase life expectancy) in providing a good quality of life. New treatment options for IHD have been worked out recently: the increase of duration of dual antiplatelet therapy and intensive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels as a part of combined therapy, new schemes of antianginal therapy and some others. The characteristics of invasive treatment, including the correlation between endovascular treatment and coronary artery bypass graft surgery, have been outlined. Modern multi-component strategy using for management of patients with chronic IHD allows us to improve not only the quality of life, but also to increase life expectancy, without cardiovascular complications.

**Key words:** chronic ischemic heart disease, drug therapy, antianginal therapy, invasive treatment.

✉ yuri\_karpov@inbox.ru

**For citation:** Karpov Yu. A. Chronic ischemic heart disease: treatment news. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 38–44.

Около 1/2 всех смертельных исходов в течение года в нашей стране приходится на сердечно-сосудистые заболевания, главным образом ишемическую болезнь сердца (ИБС). В этой связи решение важнейшей социальной задачи – увеличение ожидаемой продолжительности жизни до 75,3 года к 2030 г. – не может быть реализовано без повышения эффективности лечения больных с ИБС. Следует напомнить, что главной целью терапии хронической ИБС является снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и смертности (увеличение продолжительности жизни) при обеспечении хорошего качества жизни (КЖ) [1, 2]. В нашей стране, по последним данным, на амбулаторном наблюдении находятся более 8 млн пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые должны получать современное медикаментозное, а при необходимости, в определенных клинических ситуациях, и инвазивное лечение.

В схему медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению больных со стабильной ИБС включены препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании (табл. 1), которые обязательны для назначения, если нет прямых противопоказаний к их приему, а также многочисленная группа антиангинальных или антиишемических препаратов [1].

Профилактика осложнений ИБС осуществляется с помощью назначения антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК или клопидогрел), статинов (важно достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП), препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы. Имеются доказательства эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла и рамиприла, а при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина. Наиболее выражены протективные эффекты ИАПФ у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), перенесенным ИМ, сахарным диабетом (СД), артериальной гипертонией (АГ), однако и у

больных с ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска. Также в схеме лечения ИБС находились β-адреноблокаторы (β-АБ), которые рекомендовались всем пациентам после перенесенного ИМ.

Какие произошли изменения или появились дополнительные возможности, применение которых в повседневной клинической практике улучшает результаты лечения больных с ИБС?

### Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС

**Антиагрегантная терапия.** У большинства пациентов со стабильной ИБС по-прежнему отдается предпочтение назначению АСК в диапазоне доз от 75 до 150 мг/сут, что связано с благоприятным соотношением пользы и риска, а также низкой стоимостью лечения. Клопидогрел рассматривается как препарат 2-й линии, назначаемый в дозе 75 мг 1 раз в день при непереносимости АСК или в качестве альтернативы АСК у больных с распространенным атеросклеротическим поражением.

Комбинированная или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая АСК и второй антиагрегант (тикагрелор или клопидогрел), является стандартом лечения для больных, переживших острый коронарный синдром – ОКС (в зависимости от стратегии ведения), а также пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам – ЧКВ (АСК с клопидогрелом). Длительность лечения в этих случаях в зависимости от типа имплантируемого стента не превышала 1 года после события. В последнее время активно изучались эффективность и безопасность ДАТ у больных через 1 год и более перенесенного ИМ. После завершения нескольких исследований, особенно исследования PEGASUS-TIMI 54 [3, 4], стало очевидным, что у пациентов после перенесенного ИМ через 1 год можно рассмотреть возможность более длительного назначения ДАТ, особенно в случаях высо-

кого риска ишемических осложнений и низком риске кровотечений, что было отмечено в новых европейских рекомендациях по лечению больных с ИМ без подъема *ST* [5]. Недавно было зарегистрировано новое показание для применения тикагрелора.

Что касается пациентов с хронической ИБС, согласно американским рекомендациям по ведению этих больных [5], ДАТ может быть рассмотрена в тех случаях, когда имеется высокая вероятность развития ишемических осложнений.

**Липидснижающая терапия.** Всем пациентам с доказанной ИБС рекомендовано назначение статинов в дозах, которые позволяют достичь целевого уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л или более 50% от исходного уровня. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг. Вместе с тем недавно в исследовании IMPROVE-IT было показано, что у пациентов с ОКС длительное применение комбинированной терапии симвастатин + эзетимиб, которая больше снижает ХС ЛПНП, чем монотерапия, достоверно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [6]. Это позволяет рекомендовать такую комбинированную терапию у больных с недостаточным снижением ХС ЛПНП на монотерапии статинами.

Недавно зарегистрированный (США и Европейский союз) новый класс липидснижающих препаратов – моноклональные антитела-ингибиторы PCSK9 или пропротеиназовая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9 (ПСКТ9) при подкожном введении 1 раз в 2–4 нед снижают ХС ЛПНП на 40–60%, в том числе на фоне статинов, обладают хорошей переносимостью. Уже сейчас эти препараты (регистрация препаратов алирокумаб и эволокумаб в России планируется в 2016 г.) могут существенно повысить эффективность терапии пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии, а также при непереносимости статинов. В дальнейшем при благоприятном завершении целой серии клинических исследований, в которых изучаются эффективность и безопасность ингибиторов ПСКТ9 при длительном применении, эти препараты могут применяться в лечении пациентов с ИБС вместе со статинами для преодоления «остаточного» риска.

**β-АБ.** Как уже отмечалось, β-АБ рекомендовались всем больным после ИМ без ограничения по длительности применения независимо от наличия стенокардии и других показаний к их применению, так как ранее были получены доказательства улучшения прогноза в этой когорте больных. Однако многие эксперты отмечали, что назначение β-АБ спустя 3 года и более после перенесенного ИМ пациентам без стенокардии и без сердечной недостаточности не имеет доказательств улучшения прогноза. Дело в том, что исследований длительностью более 2–3 лет с целью оценки влияния β-АБ на прогноз после ИМ не было. Недавно в американских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС впервые было отмечено, что если через 3 года после ИМ нет стенокардии, хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ, АГ, то терапию β-АБ можно закончить [5]. Таким образом, указывается на необязательность терапии β-АБ в отсутствие стенокардии и других показаний для назначения препаратов этого класса.

### Антиангинальная (антиишемическая) терапия

Терапия, направленная на устранение ишемических проявлений стенокардии и/или безболевого ишемии миокарда, включает β-АБ, блокаторы кальциевых каналов (БКК), пролонгированные нитраты, ингибитор *if*-каналов клеток синусового узла (ивабрадин), цитопротективные препараты (триметазидин), ингибитор позднего натриевого тока (ранолазин) и активатор калиевых каналов (никорандил). Все эти препараты оказывают анти-

Таблица 1. Медикаментозное лечение хронической ИБС

#### Препараты, улучшающие прогноз заболевания:

- Антитромбоцитарные (АСК, клопидогрел)
- Статины
- Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

#### Препараты, улучшающие симптомы заболевания:

- β-АБ
- АК
- Нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин)
- Ивабрадин
- Никорандил
- Ранолазин
- Триметазидин

ангинальное (антиишемическое) действие, которое было доказано в ходе контролируемых клинических исследований.

**β-АБ.** Для лечения стенокардии β-АБ назначают в минимальной дозе, которую при необходимости постепенно повышают до полного контроля приступов стенокардии или достижения максимальной дозы. Считается, что максимальное снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигаются при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 50–60 уд/мин. При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать максимальные дозы β-АБ из-за нежелательных проявлений целесообразно комбинировать их с антагонистами кальция – АК (дигидропиридиновыми производными длительного действия) или ивабрадином. При возникновении нежелательных явлений может потребоваться уменьшение дозы β-АБ или даже их отмена. В этих случаях следует рассмотреть назначение других ритмурежающих препаратов – верапамила или ивабрадина. Последний в отличие от верапамила может присоединяться к β-АБ для улучшения контроля ЧСС и увеличения антиишемической эффективности. При необходимости можно присоединять к β-АБ никорандил. У больных со стабильной стенокардией в сочетании с СД могут быть использованы ранолазин или триметазидин.

**БКК.** Препараты этой группы применяют для профилактики приступов стенокардии. Ритмурежающие БКК (дилтиазем, верапамил) уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и могут замедлить атриовентрикулярную проводимость. АК также назначают в случаях, когда β-АБ противопоказаны или не переносятся. Эти препараты обладают рядом преимуществ перед другими антиангинальными и антиишемическими средствами и могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями, чем β-АБ. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. Рекомендуется для улучшения контроля стенокардии более широко применять комбинацию дигидропиридиновых АК с β-АБ.

**Нитраты и нитратоподобные средства.** Разнообразие лекарственных форм позволяет использовать нитраты пациентам с разной тяжестью заболевания как для купирования, так и профилактики приступов стенокардии. Нитраты могут использоваться в комбинации с другими антиангинальными препаратами. Ослабление чувствительности к нитратам нередко развивается при длительном использовании препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Для профилактики толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в течение суток; прием нитратов средней продолжительности действия – 2 раза в сутки, пролонгированного действия – 1 раз в сутки; альтернативная терапия молсидомин.

Молсидомин, который близок к нитратам по механизму антиангинального действия, назначают при непереносимости нитратов. Обычно его назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой),

при плохой переносимости (сильная головная боль) нитратов или толерантности к ним.

**Ингибитор синусового узла ивабрадин.** В основе антиангинального действия ивабрадина – селективное снижение ЧСС посредством ингибирования трансмембранного ионного тока  $I_f$  в клетках синусового узла. В отличие от  $\beta$ -АБ ивабрадин снижает только ЧСС, не влияет на сократимость, проводимость и автоматизм миокарда, а также артериальное давление (АД). Препарат рекомендуется для лечения стенокардии у больных с синусовым ритмом с противопоказаниями/непереносимостью к приему  $\beta$ -АБ или вместе с  $\beta$ -АБ при их недостаточном антиангинальном эффекте. Было показано, что присоединение препарата к  $\beta$ -АБ у пациентов с ИБС со сниженной ФВ ЛЖ и ЧСС > 70 уд/мин улучшает прогноз заболевания. Препарат не рекомендуется назначать одновременно с БКК.

**Никорандил.** Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение после- и преднагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [7, 8].

Показано, что однократная доза никорандила (10 или 20 мг), принятая за 2 ч до внутривенного коронарного вмешательства у пациентов с ОКС, снижала частоту случаев повышения уровня тропонина I, а также частоту увеличения тропонина в 3 и 5 раз по сравнению с верхней границей нормы по сравнению с контрольной группой [9]. Доказано также, что никорандил способен уменьшать частоту развития аритмий [10], агрегацию тромбоцитов [11], стабилизировать коронарную бляшку [12], способствовать снижению выраженности совободнорадикального окисления [13], нормализовать функцию эндотелия [14] и симпатическую нервную активность в сердце [15, 16].

Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы. Рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности  $\beta$ -АБ и АК). Препарат может также применяться для купирования приступов стенокардии.

В отношении других антиангинальных препаратов нет данных о влиянии на прогноз у больных со стабильной ИБС. Исключение составил препарат никорандил, который в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina; Великобритания, n=5126, средний период наблюдения 1,6 года) достоверно на 17% уменьшил риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации связи с сердечной болью ( $p=0,014$ ) и на 21% уменьшил риск возникновения ОКС ( $p=0,028$ ) [17]. Причем максимальное снижение абсолютного риска нежелательных событий наблюдалось у пациентов с наибольшим исходным риском [18].

В многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании в параллельных группах JCAD (Japanese Coronary Artery Disease; Япония, n=5116, средний период наблюдения 2,7 года) изучалось влияние никорандила на отдаленные исходы у больных с ИБС. Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была на 35% ниже по сравнению с контрольной группой ( $p=0,0008$ ). Также в группе никорандила отмечалось

достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек: сердечной смерти (-56%), фатального ИМ (-56%), цереброваскулярной и сосудистой смерти (-71%), застойной сердечной недостаточности (-33%), внебольничной остановки кровообращения и дыхания (-64%) [19].

В другом наблюдательном исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study; Япония, n=1846, медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с острым ИМ, перенесшим экстренное ЧКВ, никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск смерти от любых причин на 50,5% ( $p=0,0393$ ) вне зависимости от исхода ЧКВ [20]. Однако никорандил используется в клинической практике только для терапии стенокардии.

Рандомизированные клинические исследования с применением никорандила отечественного производства выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной ИБС по отношению к изосорбида-5-мононитрату: улучшение показателей эректильной функции и увеличение прироста диаметра кавернозных артерий у мужчин, увеличение скорости мозгового кровотока, что особенно важно для пожилых пациентов, имеющих недостаточность мозгового кровообращения [21]. Добавление никорандила к стандартной терапии стабильной стенокардии способствовало достоверному снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ( $p=0,003$ ) и уровня фибриногена ( $p=0,042$ ) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления [22]. Применение никорандила у больных со стабильной стенокардией III функционального класса, осложненной сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ, позволило не только получить более выраженный антиангинальный эффект, но и улучшить систолическую функцию сердца, уменьшить ремоделирование ЛЖ [23].

**Ранолазин** селективно ингибирует поздние натриевые каналы, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием – негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокарда, улучшает перфузию миокарда, снижает потребность миокарда в кислороде, при этом не оказывает влияния на частоту сердечного ритма и АД. Обычно назначается в комбинации с терапией при недостаточной антиангинальной эффективности основных лекарственных средств.

В недавно завершившемся исследовании изучалось влияние ранолазина на течение ИБС у больных после неполной реваскуляризации миокарда с помощью ЧКВ со стентированием [24]. Ранее было показано, что у 80% пациентов после ЧКВ имеется неполная реваскуляризация миокарда, что в последующем связано с более высокой смертностью и повторными госпитализациями с реваскуляризацией. В исследование RIVER-PCI были включены 2619 больных между ноябрем 2011 г. и маем 2013 г. в 245 центрах в Израиле, США, Европе и России, которых рандомизировали для получения ранолазина по 1000 мг 2 раза в сутки (n=1332) или плацебо (n=1297). Трехсосудистое поражение было у 44% больных, у 33% была хроническая полная окклюзия и 14% ранее перенесли операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). У всех была неполная реваскуляризация, которая определялась как наличие одного или более поражений с 50% диаметром стеноза и более в коронарной артерии (КА) 2 мм в диаметре и более.

Средний срок наблюдения составил 643 дня, в течение которых у 26,2% пациентов группы ранолазина и у 28,3% группы плацебо возникли события комбинированной первичной конечной точки (связанная с ишемией миокарда реваскуляризация или госпитализация без реваскуляризации). Различия не имело достоверного значения (отношение рисков 0,95). Вместе с тем исследователи

отметили очень высокую частоту сердечно-сосудистых событий у больных с неполной реваскуляризацией. Почти в 1/2 случаев повторно проведенной реваскуляризации, связанной с развитием ишемии, ЧКВ выполнялось на стенозах, которые ранее остались нелечеными. Не было установлено достоверных различий в частоте развития отдельных событий первичной или вторичных конечных точек: реваскуляризация, связанная с ишемией (15,3% против 15,5% соответственно в группах ранолозина и плацебо); госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации (15,3% против 17,9%); сердечно-сосудистая смерть (1,6% против 1,6%); внезапная сердечная смерть (0,5% против 0,9%) или ИМ (8,4% против 9,0%). В группе ранолозина чаще встречались транзиторные ишемические атаки по сравнению с группой плацебо (1,0% против 0,2%; отношение рисков 4,36;  $p=0,02$ ) и достоверно больше больных закончили исследование преждевременно по всем причинам (40,0% против 35,7%,  $p=0,006$ ); табл. 2.

Одной из возможных причин неудачного завершения проекта исследователи считают отсутствие объективных доказательств возобновления ишемии после ЧКВ как критерия включения в исследование. Таким образом, применение ранолозина у пациентов с хронической ИБС после неполной реваскуляризации не оказывает влияния на прогноз заболевания [24].

После публикации основного результата исследования RIVER-PCI был проведен новый анализ оценки КЖ по опроснику QoL (Quality of Life) [25]. Анализ 2389 участников исследования показал, что хотя в обеих группах было значительное улучшение КЖ по шкале Сизтловского опросника в течение 1 мес и 1 года после индексного ЧКВ, достоверных отличий между группами ранолозина и плацебо выявлено не было. Однако у пациентов с СД и в группе с более тяжелой стенокардией исходно было достоверное улучшение по этому опроснику через 6 мес после вмешательства, которое нивелировалось к 12 мес.

**Триметазидин.** Препарат является антиишемическим метаболическим модулятором, улучшает метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшает гипоксию миокарда, не оказывая влияния на показатели гемодинамики. Может назначаться с любыми другими антиангинальными препаратами. Недавно были внесены ограничения по назначению препарата при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и синдром беспокойных ног). В настоящее время изучается эффективность препарата в снижении риска сердечно-сосудистых событий у более чем 7 тыс. больных после ЧКВ со стентированием в международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (AT-PCI).

### **Особенности медикаментозного лечения вазоспастической стенокардии**

$\beta$ -АБ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных КА не рекомендуются. Наилучшие результаты по профилактике ишемии у больных с вазоспастической стенокардией показывают БКК. Вместе с тем практически нет данных о влиянии такой терапии на прогноз вазоспастической стенокардии. Недавно исследователи из японской Ассоциации коронарного спазма провели многоцентровое исследование [26], в которое были включены 1429 пациентов (средний возраст 66 лет; мужчины/женщины 1090/339) с вазоспастической стенокардией (диагноз выставлялся по решению участвующих врачей). Более 90% больных получали терапию БКК; 695 (49%) принимали разные нитраты, такие как нитроглицерин, изосорбида мононитрат и динитрат (551 пациент) и никорандил (306 больных). Первичной конечной точкой была сумма кардиальных событий (сердечно-сосу-

**Таблица 2. Исследование RIVER-PCI: влияние ранолозина на течение ИБС у пациентов с неполной реваскуляризацией после ЧКВ**

События	Ранолозин (n=1332)	Плацебо (n=1297)	p
Первичная конечная точка*	345 (26,2%)	364 (28,3%)	НД
Реваскуляризация, связанная с ишемией	15,3%	15,5%	НД
Госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации	15,3%	17,9%	НД
ИМ	8,4%	9,0%	НД
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0,5%	0,9%	НД
Транзиторная ишемическая атака	1,0%	0,2%	0,02
Прекратили прием	189 (14%)	137 (11%)	0,04

\*Первичная конечная точка – реваскуляризация, связанная с ишемией + госпитализация, связанная с ишемией без реваскуляризации. Пациентов с ИБС (n=2619), подвергнутых ЧКВ с неполной реваскуляризацией более чем 1 артерии диаметром более 2 мм со стенозом более 50%, разделили на группы ранолозина 1000 мг 2 раза в день и плацебо; НД – недостоверно.

дистая смерть, нефатальный ИМ, госпитализация с нестабильной стенокардией или сердечной недостаточностью, успешная реанимация).

В течение исследования (в среднем 32 мес) события первичной конечной точки были отмечены у 5,9% пациентов. По данным анализа одинаковых подобранных пар, общая частота кардиальных событий была одинаковой у пациентов, получавших и не получавших длительную терапию нитратами (11% против 8% соответственно в течение 5 лет; отношение рисков 1,28; 95% доверительный интервал – ДИ 0,72–2,28). Монотерапия никорандилом ассоциировалась с нейтральным влиянием на прогноз при вазоспастической стенокардии (отношение рисков 0,8; 95% ДИ 0,28–2,27). Однако, по данным многофакторного анализа (модель Соx), одновременное применение разных нитратов вместе с никорандилом, возможно, повышает риск кардиальных событий (отношение рисков 2,14; 95% ДИ 1,02–4,47;  $p=0,044$ ), особенно при одновременном использовании нитроглицерина и никорандила. Был сделан вывод о том, что длительное применение нитратов в комбинации с БКК не улучшало прогноз у пациентов вазоспастической стенокардией [26].

В тех случаях, когда спазм КА имеет место на фоне стенозирующего атеросклероза, можно назначить небольшие дозы  $\beta$ -АБ – в комбинации с дигидропиридиновыми АК. Прогностическое действие АСК, статинов, ИАПФ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных КА не изучено.

### Особенности медикаментозного лечения микрососудистой стенокардии

В настоящее время для терапии этой формы ИБС также рекомендуется назначение статинов и антиагрегантов. Для предупреждения приступов в первую очередь назначаются  $\beta$ -АБ, а при недостаточной эффективности используют АК и нитраты длительного действия. В случаях сохраняющейся стенокардии назначают ИАПФ и никорандил. Ранее были опубликованы клинические наблюдения об эффективности никорандила у больных с этой формой стенокардии.

В закончившемся недавно исследовании RWISE приняли участие 142 пациента (96% женщины; средний возраст 55 лет) с микрососудистой стенокардией [27]. Помимо симптомов, связанных с ишемией миокарда, у всех не было обструктивного поражения КА (стеноз менее 50%) и сниженного коронарного резерва (менее 25) при пробе с ацетилхолином. В этом плацебо-контролируемом исследовании ранолозин не был эффективен в уменьшении количества приступов стенокардии напряжения или улучшения миокардиальной перфузии ( $p=0,81$ ). Однако в группе ранолозина отмечалось снижение симптомов депрессии ( $p=0,009$ ). Таким образом, у больных с микрососудистой стенокардией не было выявлено влияния препарата на резервный индекс миокардиальной перфузии.

### Реваскуляризация миокарда при хронической ИБС

При обсуждении вопроса о реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии (баллонная ангиопластика со стентированием КА или АКШ) учитываются следующие обстоятельства:

1. Эффективность антиангинальной терапии. Если после назначения пациенту в том числе комбинированной терапии в оптимальных дозах у него сохраняются приступы стенокардии с неприемлемой для данного конкретного больного частотой, необходимо рассмотреть вопрос о реваскуляризации.
2. Результаты нагрузочных проб. Результаты любой нагрузочной пробы могут выявить критерии высокого риска осложнений, которые говорят о неблагоприятном отдаленном прогнозе.
3. Риск вмешательства. Во внимание принимают анатомические особенности поражения КА, клинические характеристики больного, операционный опыт данного учреждения. Как правило, от инвазивной процедуры воздерживаются в тех случаях, когда предполагаемый риск смерти во время ее проведения превышает риск смерти конкретного пациента в течение 1 года.
4. Вопрос о проведении инвазивного лечения должен подробно обсуждаться с больным, а решение – приниматься коллегиально с участием лечащего врача, хирурга и инвазивного кардиолога. После успешной инвазивной терапии необходимо продолжить принимать медикаментозные средства.

### Выбор метода реваскуляризации миокарда

Следует напомнить, что ранее проведенные исследования, в частности исследование COURAGE, не установили преимуществ в улучшении отдаленного прогноза при сравнении двух стратегий ведения больных со стабильной ИБС – только оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) или ЧКВ с имплантацией в основном металлических непокрытых стентов + ОМТ [28]. Недавно были опубликованы результаты почти 12-летнего наблюдения за частью пациентов, ранее принимавших участие в исследовании COURAGE [29]. Оказалось, что при более длительных сроках наблюдения число умерших от всех причин в обеих группах статистически не различалось (табл. 3).

Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ЧКВ показано, как правило, только в случае неэффективного антиангинального лечения с целью улучшения КЖ пациентов со стабильной ИБС, так как этот метод инвазивной терапии не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода [1, 2, 30].

Успешное шунтирование КА улучшает не только КЖ, но и в целом ряде клинических ситуаций – прогноз заболевания, снижая риск развития нефатального ИМ и смерти от

**Таблица 3. Исследование COURAGE: влияние ЧКВ на отдаленную выживаемость у пациентов со стабильной ИБС**

Информация по выживаемости оказалась доступной для 1211 пациентов или 53% оригинальной популяции со средним периодом наблюдения 11,9 года. Всего за время наблюдения умер 561 пациент, из которых 180 – в течение первого исследования и 381 – в течение продленного периода наблюдения

	ОМТ + ЧКВ	ОМТ	Отношение рисков
Смертность	284 (25%)	277 (24%)	1,03 (95% ДИ 0,83–1,21; $p=0,76$ )
ХС ЛПНП, мг/дл	104	105	НД
Триглицериды	175	173	НД
АД	135/74	135/74	НД

сердечно-сосудистых осложнений [30]. Это относится к пациентам, у которых имеются стеноз более 50% основного ствола левой КА; стенозирование проксимальных сегментов всех трех основных КА; коронарный атеросклероз иной локализации с вовлечением проксимального отдела передней нисходящей и огибающей артерий; множественные окклюзии КА; диффузные дистальные гемодинамически значимые стенозы КА. Снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 45%) является дополнительным фактором в пользу выбора шунтирования как способа реваскуляризации миокарда.

За последние годы было проведено несколько рандомизированных исследований, в которых сравнивались результаты КШ и ЧКВ у больных с многососудистым поражением КА. В исследованиях SYNTAX, FREEDOM и ARTSII использовались только стенты, покрытые лекарством I поколения. Частота тромбозов стентов была от 5 до 10% в течение 5 лет. Поскольку тромбоз стента сопровождается, как правило, неблагоприятным исходом, это определяло худший прогноз в группе стентированных больных по сравнению с оперированными. При использовании стентов с лекарственным покрытием II поколения частота развития тромбозов стентов и, что важно подчеркнуть, необходимость в повторной реваскуляризации меньше. В недавнем метаанализе, в котором проводилось сравнение стентирования и КШ в лечении пациентов с СД с многососудистым поражением, было показано, что частота повторных реваскуляризаций постоянно снижается при изменении технологии ЧКВ от наибольшей при баллонировании к меньшей при применении стентов с лекарственным покрытием I поколения и минимальной в случае имплантации стентов с лекарственным покрытием II поколения [31]. В настоящее время проводятся два крупных исследования (EXCEL и NOBLE), в которых изучается в современных условиях эффективность лечения больных с незащищенным поражением основного ствола левой КА и сложным поражением КА с низким или промежуточным индексом SYNTAX с использованием новой генерации стентов с лекарственным покрытием против КШ [31]. Первые результаты этих исследований ожидаются в 2016 г.

### Заключение

ИБС относится к часто встречающимся сердечно-сосудистым заболеваниям и является основной причиной сердечно-сосудистой смертности в России. Схема лечения с назначением антиагрегантов, статинов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и антиангинальных препаратов должна применяться у всех больных с диагнозом стабильной ИБС, протекающей с приступами стенокардии.

При возникающих приступах стенокардии несмотря на проводимое лечение и при определенных клинических ситуациях, проводится инвазивное лечение, в выборе которого (стентирование или КШ) принимают участие леча-

щий врач, коронарный хирург и инвазивный кардиолог при учете мнения пациента.

Современная многокомпонентная стратегия ведения больного с хронической ИБС позволяет добиваться не только улучшения КЖ, но и увеличения продолжительности жизни, в том числе без сердечно-сосудистых осложнений.

### Литература/References

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
- Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. М.: Литттерра, 2014; с. 28–36. / *Ratsional'naiia farmakoterapiia serdechno-sosudistykh zabolovaniy*. Pod red. E.I.Chazova, Iu.A.Karpova. M.: Litterra, 2014; с. 28–36. [in Russian]
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl Med* 2015; 372: 1791–800.
- Mauri L, Kereiakes K, Jeh RW et al. The DAPT Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 1016–27.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2014; 130: 1749–67.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 1075–88.
- Meany TB, Richardson P, Camm AJ et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 66–70.
- Yang J, Zhang J, Cui W et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anadolu Kardiyol Derg* 2015; 15 (2): 125–31.
- Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (5): 1035.
- Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2004; 68: 232–56.
- Izumiya Y, Kojima S, Araki S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214 (2): 415–21.
- Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. *Drugs* 2000; 60: 955–74.
- Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46 (1): 63–7.
- Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007; 48 (10): 1676–82.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.

17. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269–75.
18. The IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart* 2004; 90: 1427–30.
19. Horinaka S, Yabe A, Yagi H et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74 (3): 503–9.
20. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59 (1): 14–21.
21. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом по сравнению с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. *Сердце*. 2013; 12, №2 (70): 83–7. / Bulakhova E.Yu., Korennova O.Yu., Kondrasheva M.N. i dr. Klinicheskie preimushchestva terapii nikorandilom po sravneniiu s izosorbid-5-mononitratom u bol'nykh IBS. *Serdts*. 2013; 12, №2 (70): 83–7. [in Russian]
22. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2015 8 (55): 21–5. / Rezvanova Yu.A., Adamchik A.S. Otsenka antiishemicheskoi i kardioprotektivnoi effektivnosti nikorandila u patsientov so stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiya*. 2015 8 (55): 21–5. [in Russian]
23. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2016; 17 (1): 3–9. / Riabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasil'nikova Yu.A. i dr. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa, oslozhennoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu s nizkoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2016; 17 (1): 3–9. [in Russian]
24. Weisz G, Génèreux P, Ifíiguez A et al. for the RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 136–45.
25. Alexander KA, Weisz G, Prather K et al. Effects of Ranolazine on Angina and Quality of Life After Percutaneous Coronary Intervention With Incomplete Revascularization Results From the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation* 2016; 133: 39–47.
26. Takahashi J et al. Prognostic impact of chronic nitrate therapy in patients with vasospastic angina: multicentre registry study of the Japanese coronary spasm association. *Eur Heart J* 2015; 36: 228–37. Doi:10.1093/eurheartj/ehu313.
27. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
28. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK et al. For the COURAGE Trial Investigators. Original Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1937–46.
29. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014. Doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
30. Kiramijyan S, Liu MW. The benefits of drug-eluting stents in the treatment of coronary artery disease. *Res Rep Clin Cardiol* 2016; 7: 9–25.
31. Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes with coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for patients with diabetes mellitus: can newer generation drug-eluting stents bridge the gap? *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7 (4): 518–25.
32. Campos CM, Christiansen EH, Stone GW, Serruys PW. The EXCEL and NOBLE trials: similarities, contrasts and future perspectives for left main revascularisation. *Euro Intervention* 2015; 11 (Suppl. V): V115–V119.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф. ФГБУ РКНПК. E-mail: yuri\_karpov@inbox.ru