

Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность

Н.А.Мазур✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
✉mazur@land.ru

В данном клиническом семинаре (лекции) обоснована необходимость оптимизации медикаментозного лечения больных со стабильной стенокардией. Качество терапии этой группы больных не соответствует современным возможностям. В большинстве случаев проводимое медикаментозное лечение не обеспечивает достижения целевого уровня контроля имеющихся факторов риска плохого прогноза жизни больных. В определенной степени неоптимальное лечение в целом способствует сохранению показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на уровне, который является одним из самых высоких в мире. Кроме неоптимального использования препаратов, имеющих доказательства положительного влияния на выживаемость больных, очень часто рекомендуются вещества, которые не получили таких доказательств. Большинство из них составляют группу так называемых метаболических препаратов. Их широкое назначение больным с разнообразными формами патологии, не только с сердечно-сосудистыми заболеваниями, стало своеобразной модой в медицине нашей страны, несмотря на отсутствие фармакоэкономического обоснования их пользы.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, статины, дезагреганты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ивабрадин, нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин, мeldonий.

Для цитирования: Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 30–35.

Review

Optimal drug therapy for patients with stenocardia and its impact on mortality

Н.А.Мазур✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1
✉mazur@land.ru

Abstract

In this clinical seminar (lecture) we argue the urgency to optimize the drug therapy in patients with stable angina pectoris. Today the quality of their treatment remains lower than it could be. In majority of cases the applied drug therapy does not allow to control the risk factors of inappropriate prognosis. Inadequate treatment of angina pectoris contributes to very high mortality rate due to cardiac diseases in Russian Federation. Prescription of drugs with proven positive effect is often based on non-optimal schemes. Moreover, there is a wide-spread tendency to prescribe metabolic drugs to patients with cardiovascular pathology and other diseases notwithstanding the fact that the pharmaco-economic validity of such drugs remains to be demonstrated.

Key words: angina pectoris, statins, antiagregates, β-blockers, calcium channel blockers, ivabradine, nitrates, nicorandil, trimetazidine, ranolazine, meldonium.

For citation: Mazur N.A. Optimal drug therapy for patients with stenocardia and its impact on mortality. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 30–35.

Данные Федеральной службы государственной статистики [1] свидетельствуют о том, что в нашей стране показатель смертности (на 1 тыс. жителей в год) является одним из самых высоких в мире и сопоставим со странами Африки, в частности с Руандой и Камеруном. Самой частой причиной смерти, согласно статистике, в нашей стране по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания, и при этом 1/3 случаев смерти, по данным Минздрава России, происходит по «неуточненным причинам». По данным Росстата за 2015 г. и за январь – июнь 2016 г., абсолютные результаты рождаемости, смертности и миграции практически повторяют прошлогодние, которые, в свою очередь, слабо изменяются уже 4 года подряд. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила в ежегодном докладе, что продолжительность жизни мужчин в России самая короткая среди населения Европы и Средней Азии: российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности стенокардия, является наиболее распространенной формой. Поэтому длительное лечение этой группы больных, которое обеспечивает снижение летальности среди них, является актуальной задачей для нашего здравоохранения.

До настоящего времени выбор терапии производился на основании результатов, полученных в исследованиях, которые считались выполненными в соответствии с требованиями доказательной медицины. Но в 2016 г. было опубликовано сообщение о создании Академического консорциума, членами которого являются известные в Европе и США кардиологи, с целью независимого контроля качества проведенных исследований и полученных в них результатов. Необходимость создания данного консорциума продиктована тем, что были установлены наличие проблем в предоставлении всех данных из проведенных исследований, отклонения в опубликованных результатах и в отборе данных, а также в предоставлении множества исходно незапланированных вторичных анализов, что увеличивает риск обнаружения ложных результатов. Поэтому предложено с помощью независимой международной группы экспертов осуществить в течение 2 лет повторный анализ представленных результатов исследований. Сегодня медицина должна перейти от эры «доказательной» в эру «точной медицины», что позволит защитить больных от бесполезной и, возможно, опасной для жизни терапии [2].

Для уменьшения смертности в стране важной задачей является, кроме организации профилактических мероприятий среди населения, также обеспечение оптималь-

ного лечения заболевших. Результаты исследований, ранее проведенных сотрудниками кафедры кардиологии, показали, что лечение, например, больных со стенокардией не является оптимальным [3]. Обследование этих больных до включения под наблюдение выявило, что на терапии статинами уровень содержания в крови общего холестерина в среднем составил 5,1 ммоль/л, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 3,4 ммоль/л. Недостаточно также контролировалась частота сердечного ритма (частота сердечных сокращений – ЧСС) на терапии β-адреноблокаторами (β-АБ). Медиана данных, характеризующих ЧСС на исходно зарегистрированных с помощью суточного холтер-мониторирования электрокардиограммах (ЭКГ), составила 72 уд. в 1 мин, а после индивидуального подбора их дозы под нашим наблюдением уменьшилась до 65 уд. в 1 мин ($p < 0,05$), что сочеталось с уменьшением величины суммарного индекса ишемической нагрузки (мВ×мин) с 2,9 до 0,4 спустя 3 мес от начала наблюдения. В другом исследовании, выполненном через 3 года, полученные результаты показали, что лечение таких больных оставалось на неоптимальном уровне [4]. Кроме неадекватного контроля прогностически значимых факторов риска плохого исхода широко использовались вещества, не имеющие доказательств положительного влияния на показатель общей летальности (наиболее значимой конечной точки). В частности, снижение содержания в крови ЛПНП до целевого уровня выявлено только у 5% обследованных, а избыточная масса тела (более 25 кг/м²) – у 74%. Кроме того, несмотря на то, что 86% включенных в исследование принимали β-АБ, у них сохранялись приступы стенокардии II или III функционального класса, а частота сердечного ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ составила в среднем 70 уд. в 1 мин.

Кроме неадекватного подбора дозы необходимых препаратов широко используются вещества, не получившие доказательств влияния на выживаемость. В предыдущие годы, по данным агентства RMBC за 2005 г. среди препаратов, выдаваемых больным по льготному списку, триметазидин (Предуктал) по затратам занимал 1-е место, мельдоний (Милдронат) – 32-е место, а симвастатин (Вазилеп, Симвакард) – лишь 53 и 172-е соответственно. В те же годы проведенный опрос кардиологов из многих стран Западной Европы (Euro Heart Survey) показал, что менее 1% врачей рекомендовали прием так называемых метаболических препаратов [5].

В связи с тем, что у абсолютного большинства больных со стенокардией ее возникновение обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных артерий, для торможения его прогрессирования и снижения риска развития атеротромбоза в настоящее время кроме немедикаментозных мероприятий **рекомендуется проведение терапии с помощью статины и дезагреганта** (доказательства класса А).

В руководстве, принятом в США в 2013 г., имеющиеся сегодня **статины** и их дозы в зависимости от их эффективности разделены на 3 группы [6]. **В 1-ю группу** отнесены препараты, обеспечивающие оказание высокоинтенсивной терапии: а) аторвастатин в суточной дозе 40 мг (в редких случаях может применяться 80 мг, что связано с наличием повышенного риска развития побочных действий, в частности миопатии); б) розувастатин в дозе 20–40 мг в день. Такая терапия у многих больных приводит к снижению содержания ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня. **Ко 2-й группе** с умеренно интенсивным эффектом (снижение ЛПНП на 30–50%) относятся аторвастатин в дозе 10 и 20 мг, розувастатин 5 и 10 мг, симвастатин 20 и 40 мг, правастатин 40 и 80 мг, питавастатин 2–4 мг/сут. **Третья группа** (низкоинтенсивная терапия – снижение содержания ЛПНП менее 30%) включает симвастатин 10 мг, правастатин 10 и 20 мг, ловастатин 20 мг, флувастатин 20 и 40 мг, питавастатин 1 мг/сут.

Польза от высокоинтенсивной терапии у больных с ИБС является строго доказанной. Умеренно интенсивная терапия показана больным с плохой переносимостью высокоинтенсивной терапии. Терапию у лиц старше 75 лет начинают с умеренно интенсивной и при ее хорошей переносимости и недостаточном снижении ЛПНП переходят на высокоинтенсивную терапию. Низкоинтенсивная терапия не влияет на прогноз жизни и может даже оказать отрицательное влияние, например, на отложение кальция в стенке коронарных артерий.

При лечении больных с другими заболеваниями важно учитывать взаимодействие препаратов, которые назначаются другими специалистами. Из группы статинов только розувастатин не метаболизируется с участием ферментов из класса цитохрома P450.

Полученные в двух наших исследованиях данные свидетельствуют, что в практическом здравоохранении у большинства больных осуществляемую терапию статинами и их дозами следует относить в группу малоинтенсивной терапии. Поэтому в целом она не может обеспечить снижения летальности и в большинстве случаев с медицинской точки зрения является бесполезной.

При выборе терапии для больного следует учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами, включая их метаболизм, которые используются при лечении не только сердечно-сосудистой патологии, но и в связи с лечением коморбидных состояний. В метаболизме статинов активное участие принимают изоферменты цитохрома P450, и только розувастатин не подвергается метаболизму с участием этой системы. Следует учитывать, что многие кардиологические препараты, а также некоторые антибиотики, психотропные и другие классы лекарственных средств подвергаются метаболизму именно с участием этих изоферментов, что влияет на концентрацию препаратов и увеличивает риск побочных действий, в том числе и жизнеопасных.

Дезагреганты у больных с хронической формой ИБС, включая больных со стенокардией стабильного течения, также имеют доказательства пользы (уровень А), так как при длительном лечении достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти. Из имеющихся сегодня препаратов этой группы Европейским обществом кардиологов [7] рекомендовано для лечения больных со стенокардией использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел. Новые препараты – тикагрелор, прасутрел – получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых было выполнено экстренное чрескожное вмешательство с имплантацией стента в коронарные артерии. В единственном исследовании у больных после перенесенного спустя 1–3 года ИМ не было получено убедительных доказательств преимущества тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, так как общая смертность была одинакова на терапии этими препаратами [8]. Снижение кардиоваскулярных событий сочеталось с увеличением летальности от других причин. Очевидно, что без определения дополнительных показаний и противопоказаний его применение сегодня у больных с хронической ИБС не оправдано. Прасутрел у больных со стенокардией не изучался, но в проведенных исследованиях у больных, перенесших ОКС, препарат достоверно на 32% увеличивал риск больших кровотечений при сравнении с группой больных, получавших длительно клопидогрел [9], хотя при этом лишь на 19% снизился риск кардиоваскулярных осложнений. И поэтому, вероятно, и его применение у больных со стабильной формой ИБС также не улучшит прогноз их жизни в сравнении с клопидогрелом.

Данных по сравнительной оценке АСК и клопидогрела очень мало. В первом исследовании при внедрении в широкую практику клопидогрела было установлено, что в

группе больных, получавших клопидогрел, было достоверно меньше случаев ишемического инсульта, ИМ или смерти от болезней сосудистой системы ($p=0,04$). Кроме того, наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших госпитализации больных [10]. Клинические наблюдения в дальнейшем подтвердили, что на терапии клопидогрелом возникает меньше желудочно-кишечных побочных действий. В недавно опубликованном большом исследовании (3862 больных после перенесенного ишемического инсульта) сравнили отдаленные результаты терапии АСК и клопидогрелом [11]. Терапия клопидогрелом ассоциировалась с более низким риском развития больших кардио-васкулярных заболеваний ($p<0,001$), включая рецидивы инсульта ($p<0,001$).

Сравнение в нашем исследовании дезагрегационной активности этих препаратов с помощью метода световой агрегометрии у одних и тех же больных (метод «кроссовер») показало, что у получавших клопидогрел более чем в 2 раза чаще был достигнут целевой уровень снижения агрегации тромбоцитов (остаточная реактивность менее 46%). С этим, вероятно, и связано различие в эффективности длительной терапии АСК или клопидогрелом [12].

К препаратам, оказывающим положительное влияние на прогноз жизни у больных с документированной ИБС (больные, перенесшие ИМ и в большинстве имеющие болевую или безболевую формы ишемии миокарда), относятся также блокаторы **β -адренорецепторов**. Метаанализ данных, полученных в исследованиях, которые были опубликованы с января 1966 г. по октябрь 2002 г., продемонстрировал, что такая терапия обеспечивает снижение летальности на 19–48% и частоты повторного ИМ – на 28% [13]. При выборе препарата из этой группы предпочтение должно быть отдано наиболее изученным кардиоселективным препаратам длительного действия (метопролола сукцинату, бисопрололу, атенололу), которые также вызывают наименьшее количество побочных реакций. Неселективный β -АБ с вазодилатирующим действием карведилол оказывает достоверно меньшее пульсурежающее действие и в меньшей степени влияет на летальность больных с кардиоваскулярной патологией [14]. Небиволол также обладает вазодилатирующим действием и вообще не имеет доказательств при длительной терапии положительного влияния на выживаемость больных [15]. Число умерших, получавших препарат или плацебо, достоверно не отличалось (15,8% vs 18,1% соответственно, $p=0,2$).

Выбор индивидуальной дозы β -АБ осуществляется с помощью ее переносимости, контроля ЧСС и уровня артериального давления. Целевой уровень урежения частоты ритма составляет около 60 уд. в 1 мин [16]. Но при недостаточном контроле приступов стенокардии напряжения частота ритма может быть снижена до 50 уд. в 1 мин при условии ее хорошей переносимости.

У больных, имеющих противопоказания для назначения β -АБ, или при появлении выраженных побочных действий альтернативным выбором для контроля стенокардии становятся **пульсурежающие антагонисты Ca^{++}** (верапамил, дилтиазем) с пролонгированным действием. Кроме того, у больных с вазоспастической стенокардией они являются препаратами 1-го выбора, так как β -АБ у таких больных ухудшают течение стенокардии. Подобно β -АБ антагонисты кальциевых каналов были также изучены у больных, перенесших ИМ, но в значительно меньшем количестве исследований. Это было обусловлено тем, что к этому времени уже были получены данные о пользе терапии β -АБ, а также тем, что в это время стали активно изучать пользу от чрескожных вмешательств в коронарных артериях.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях DAVID-1, DAVID-2 при сравнении с плацебо были получены результаты положительного влияния тера-

пии верапамилом на прогноз жизни у больных с ИБС, не имевших систолической формы сердечной недостаточности [17]. Верапамил в дозе 120 мг 3 раза в день (при появлении побочных действий доза уменьшалась) был назначен в сроки спустя 7–15 дней у 1775 больных. Наблюдение продолжалось в среднем 16 мес. У больных без сердечной недостаточности отмечено достоверное снижение смертности на 22% ($p=0,02$), реинфаркта – 27% и других больших сосудистых осложнений – 24% ($p=0,01$). У больных с сердечной недостаточностью при сравнении с группой больных, получавших плацебо, различий в этих показателях не было установлено.

Только в одном исследовании у 809 больных со стабильной формой стенокардии в условиях двойного слепого метода сравнили влияние терапии верапамилом СР 240 мг 2 раза в сутки и метопрололом СР 200 мг 1 раз в сутки [18]. При появлении побочных действий доза препаратов уменьшалась в 2 раза. Спустя 6 лет от начала терапии показатели летальности оказались низкими и различия в их эффективности оказались недостоверными (5,4% vs 6,2%, $p>0,05$). Эти результаты сопоставимы с теми, которые были получены в дальнейших исследованиях на оптимальной медикаментозной терапии.

Дилтиазем был также изучен у больных, перенесших ИМ, назначался спустя 3–15 дней после начала заболевания в дозе 60 мг 2 или 4 раза в сутки в сравнении с плацебо [19]. Наблюдение в течение 12–52 мес показало, что у больных ИМ без зубца Q на терапии дилтиаземом отмечено снижение частоты повторного ИМ и внезапной смерти при сравнении с плацебо на 33% ($p=0,05$). Но у больных с признаками застоя крови в легких отмечено достоверное увеличение летальности.

В исследовании ACTION [20] была оценена польза терапии больных со стенокардией с помощью нифедипина GITS (кишечнорастворимая форма длительного действия) в дозе 30–60 мг в день (3825 больных) в сравнении с плацебо (3840 больных). Отдаленные результаты показали, что общая смертность в этих группах достоверно не отличалась, частота возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) была одинаковой (558 случаев vs 562 случая). Только на терапии нифедипином отмечены более низкие показатели систолического и диастолического артериального давления (на 6 и 3 мм рт. ст. соответственно). Поэтому дигидропиридиновая группа антагонистов кальция сегодня используется только в комбинации с β -АБ в случае их недостаточной эффективности при лечении больных со стенокардией и особенно – в сочетании с артериальной гипертонией.

У больных с вазоспастической стенокардией антагонисты кальция являются препаратами 1-го выбора для их лечения. β -АБ могут ухудшить проявления вазоспазма.

У больных с недостаточным антиангинальным эффектом от терапии β -АБ, пульсурежающим антагонистом кальция в качестве дополнительной терапии в руководстве Европейского общества кардиологов рекомендуются **препараты из группы нитратов короткого и длительного действия**, а также **активатор калиевых каналов никорандил** (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Нитраты, являясь донором оксида азота (NO-группы), и никорандил – активатор аденозинтрифосфатзависимых калиевых каналов, оказывают вазодилатирующее, антиишемическое действие. Никорандил, активируя калиевые каналы в митохондриях, обладает также кардиопротекторным действием, с которым, вероятно, и связано его положительное влияние на выживаемость больных, что отличает его от нитратов.

Из группы доноров NO широкое применение получил и нитроглицерин короткого действия (таблетки, спрей) и изосорбид динитрат короткого и длительного действия (таблетки, спрей). Препараты короткого действия применяются для

купирования приступов стенокардии и увеличения толерантности к физическим нагрузкам непосредственно перед физическим стрессом. Продолжительность терапевтического действия у нитроглицерина в пределах 15–30 мин, а у изосорбида динитрата (таблетки, спрей) – 1–2 ч [21].

Индивидуально эффективные дозы при рассасывании во рту для нитроглицерина составляют от 0,25 до 1,0 мг, изосорбида динитрата в виде таблеток – 2,5–10 мг, а в виде спрея – 1,25–3,75 мг. После приема внутрь с целью предупреждения приступов доза изосорбида динитрата короткого действия составляет 10–40 мг, а длительного действия – 40–120 мг, что обусловлено неодинаковой биодоступностью у разных больных. Метаболит изосорбида динитрата – моонитрат характеризуется 100% биодоступностью, и поэтому его назначают в одной дозе у всех больных. Доза моонитрата в обычной лекарственной форме составляет 20 мг, а в форме продленного действия – 50 мг. При приеме препарата натошак действие проявляется спустя 30–60 мин и продолжается 8–14 ч.

При приеме доноров NO у большого числа больных формируется толерантность, и их эффективность резко снижается. Для ее предупреждения рекомендуется однократный их прием утром при приступах в течение дневного времени, а у больных со стенокардией во время сна – перед сном. В дневное время при редких приступах целесообразно пользоваться лекарственной формой короткого действия. Вместо нитратов сегодня доказано наличие пользы от терапии никорандилом. Никорандил, начиная с 1999 г., широко используется в странах Европы. В 2009 г. никорандил зарегистрирован в РФ и производится под названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

Доказательства пользы от терапии никорандилом получены в нескольких исследованиях, в частности, в выполненном в Японии [22] у больных с хронической ИБС (ICAD). В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование были выбраны данные наблюдения из карт 13 812 больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, стенокардией, перенесших ИМ, а также с острым ИМ – ОИМ (21,4% от общего числа). Больные на терапии наблюдались в среднем 2,7 года. Терапия больных никорандилом по сравнению с контролем достоверно ($p=0,0008$) уменьшила частоту возникновения основной конечной точки (общая летальность и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). В другом исследовании OACIS (Япония, $n=1846$, медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с ОИМ, перенесшим экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,0393$) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [23]. Эти данные подтвердили результаты ранее выполненного исследования IONA [24]. В это проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 5126 больных со стабильной стенокардией, из которых большинство перенесли ИМ (66%). Никорандил назначался дополнительно к стандартной терапии. В результате произошло при сравнении с контрольной группой уменьшение частоты возникновения коронарных событий (внезапная смерть, смерть от ИБС, ИМ и госпитализация в связи с болью в груди) на 17% ($p=0,014$), риск развития ОКС был меньше на 21% ($p=0,028$).

В отличие от нитратов, данный препарат не вызывает развития толерантности к его влиянию на сердечно-сосудистую систему, включая контроль ишемии миокарда и повышение толерантности к физической нагрузке, снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек, улучшение эндотелиальной функции [25, 26]. Никорандил способен снижать частоту развития аритмий [27], уменьшать тромбообразование за счет снижения агрегации тромбоцитов и влияния на систему фибринолиза [28], стабилизировать

коронарную бляшку [29], способствовать уменьшению выработанности свободнорадикального окисления [30] и нормализовать симпатическую нервную активность в сердце [31, 32]. В рекомендуемых дозах он не влияет на артериальное давление, ЧСС, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы и применяется как для купирования (20 мг под язык), так и для профилактики приступов стенокардии (10–20 мг 2–3 раза в сутки); класс доказательств IIa [7]. В руководстве Европейского общества кардиологов никорандил также рекомендуется для лечения больных с микрососудистой стенокардией.

Для лечения больных со стабильной стенокардией рекомендуется также использовать **ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)**, особенно после перенесенного ИМ (уровень A/B). В длительных исследованиях после перенесенного ИМ были изучены не все ИАПФ, а только каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, трандолаприл и зофеноприл. Терапию начинали с малых доз и постепенно при хорошей переносимости повышали до целевой. Целевые суточные дозы составили для каптоприла 25–50 мг 3 раза, эналаприла – 5–10 мг 2 раза, лизиноприла – 30–35 мг 1 раз, рамиприла – 5 мг 2 раза, трандолаприла – 4 мг 1 раз, зофеноприла – 30 мг 2 раза. Наиболее значимое снижение летальности отмечено у больных с сердечной недостаточностью, увеличенным конечно-диастолическим объемом, фракцией выброса менее 45%, артериальной гипертонией и сахарным диабетом. В опубликованных в 2016 г. данных, полученных в течение 3 лет наблюдения за 45 697 больными, перенесшими ИМ и получавшими ИАПФ/антагонист рецепторов ангиотензина II, продемонстрировано достоверное снижение летальности (17,4% vs 25,4%, соответственно) по сравнению с теми, кто не получал такой терапии. Выживаемость на тера-

пии была выше вне зависимости от функционального состояния почек, включая находящихся на гемодиализе. Риск повторного ИМ также был меньше [33].

Больные с хроническими формами заболеваний (9541 человек), обусловленных атеросклерозом артерий и проявлявшихся стенокардией, перенесенным ИМ, ЧКВ, аортокоронарным шунтированием, поражением мозговых артерий и артерий нижних конечностей, а также имевшие сахарный диабет и другие факторы риска, были включены в рандомизированное двойное слепое исследование HOPE [34]. В среднем наблюдение продолжалось 4,5 года. Терапия рамиприлом 10 мг/сут достоверно снизила общую летальность (10,4% vs 12,2% соответственно на рамиприле и плацебо; $p < 0,005$), включая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития ИМ, инсульта нефатального течения ($p < 0,001$). Во втором исследовании EUROPA оценили у 12 218 больных с хронической ИБС влияние периндоприла в дозе 8 мг [35]. Спустя в среднем 5 лет были зарегистрированы следующие результаты: общая летальность в группе терапии препаратом или плацебо не отличалась, а кардиоваскулярная летальность составила 3,5% vs 4,1% ($p = 0,1$). Но даже в подгруппе больных сахарным диабетом не отмечено положительного влияния на первичную конечную точку (12,6% vs 15,5%; $p = 0,13$). Частота развития инсульта в группе лечения и контроля практически была одинаковой (1,6% vs 1,7%). При этом в группе лечения периндоприлом артериальное давление снизилось на 5/2 мм рт. ст. (систолическое и диастолическое соответственно), т.е. гипотензивный эффект периндоприла в дозе 8 мг крайне невелик. Поэтому Федеральное агентство по контролю за медикаментами и продуктами питания США (FDA) рекомендовало дозу периндоприла титровать до эффективной. Максимальная доза, разрешенная в США, составляет 16 мг. Сравнивая с положительными результатами, полученными в исследовании HOPE, можно предполагать, что отсутствие влияния периндоприла на наиболее важную конечную точку – общую летальность – связано с недостаточной его дозой. Относительное уменьшение комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, остановка сердца) сопровождалось увеличением летальности от других причин. Поэтому неоправданно считать, что имеется польза от терапии этим ИАПФ в указанной дозе.

К широко используемым в нашей стране веществам, не имеющим доказательств положительного влияния на отдаленные исходы у больных со стенокардией, относится, в частности, **ивабрадин**. В первом длительном сравнительном исследовании у 889 больных со стенокардией [36] оценили пользу от терапии атенололом 50 мг 1 раз в день в сочетании с плацебо (контрольная группа) и атенололом в сочетании с ивабрадином в дозе 5–7,5 мг 2 раза в день (основная группа). В результате терапии в течение 4 мес в основной группе по сравнению с контрольной отмечено увеличение продолжительности времени выполнения нагрузки на 16,6 с (24,3 с vs 7,7 с).

Во втором большом исследовании SIGNIFY, включавшем 19 102 больных с ИБС и ЧСС > 70 уд. в 1 мин, назначался ивабрадин в дозе 5–10 мг 2 раза в день или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Наблюдение продолжалось в среднем 2,3 года. В группе больных со стенокардией II функционального класса и выше (12 045 человек) отмечено достоверное ($p < 0,02$) увеличение риска ИМ, кардиоваскулярной летальности. Кроме того, увеличилась частота возникновения брадикардии, фибрилляции предсердий и удлинился интервал QT. В итоге был сделан вывод, что результаты, полученные в исследовании SIGNIFY, указывают, что терапия ивабрадином не может быть полезной у больных со стабильной формой ИБС [37]. Кроме того, результаты метаанализа данных из рандомизированных исследований (всего 40 437 больных) подтвердили, что у

больных, принимавших ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий был выше на 24%, чем на плацебо [38].

Вторым препаратом, который очень широко используется в нашей стране для лечения больных с ИБС, является **триметазидин**, который изучался во множестве исследований, включавших небольшое число больных. Исследования, в которых было бы доказано положительное влияние на отдаленные исходы у больных со стенокардией, почему-то никто не проводил. Одним из первых было исследование TRIMPOL, в котором было показано, что данное вещество при сравнении с плацебо увеличивает время выполнения пробы с нагрузкой на 20,1 с [39]. Только в одно европейское многоцентровое исследование (двойное слепое рандомизированное) были включены 19 275 больных с ОИМ. В сравнении с плацебо была оценена эффективность внутривенного введения 40 мг, а затем инфузии триметазида по 60 мг в течение 2 дней [40]. В группе больных, лечившихся с помощью тромболитиков, была отмечена тенденция к увеличению летальности на терапии триметазидином. В этой группе больных достоверно чаще возникали приступы желудочковой тахикардии. К сожалению, до настоящего времени не изучено, к чему приводит длительная терапия триметазидином у больных со стенокардией в случае развития у них ИМ, в частности, проявляется ли у них данный проаритмический эффект.

В 2011 г. Французское регуляторное медицинское агентство инициировало пересмотр профиля безопасности триметазида [41]. В ходе пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о развитии синдрома Паркинсона (совокупность симптомов, включающих тремор, мышечную ригидность, постуральную неустойчивость, синдром беспокойных ног и другие двигательные нарушения у больных, не имевших болезни Паркинсона в анамнезе), а также других выраженных побочных действий (звон в ушах, нарушения зрения) на фоне приема триметазида. Данные нарушения носили обратимый характер и исчезали после прекращения применения триметазида, что окончательно подтверждает наличие их связи с принимавшимся больными веществом. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям.

Недавно в нашей стране начали использовать **ранолазин** в дозе 500–1000 мг 2 раза в день, который тормозит транспорт натрия через ионные каналы и накопление внутри клеток кальция, что приводит к появлению ишемии и дисфункции миокарда и развитию его электрической нестабильности. Препарат разрешен в США для лечения больных со стенокардией в сочетании с гипотонией или брадикардией. Ранолазин удлиняет интервал QT. Его антиишемическое действие весьма слабовыраженное. В исследовании CARISA [42] стандартная терапия 823 больных со стенокардией в сочетании с ранолазином или плацебо сочеталась с увеличением продолжительности выполненной нагрузки в 1-й группе на 115 с, а во 2-й – на 91 с, т.е. абсолютный прирост составил лишь 24 с. Влияние терапии ранолазином на прогноз жизни было изучено только в одном исследовании MERLIN-TIMI у 3162 больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST [43]. В течение длительного времени кроме стандартной терапии больные получали ранолазин или плацебо. Частота случаев кардиоваскулярной смерти, ИМ или рецидива тяжелой ишемии миокарда в обеих группах была одинаковой, т.е. вещество не оказало никакого влияния на выживаемость больных и даже на риск рецидива ишемии миокарда.

Результаты изучения **мельдония** представлены в обзоре [44]. В малочисленной группе больных со стабильной стенокардией было определено, что вещество в дозе 1000 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на $35,18 \pm 53,29$ с. Имеется указание о проведении многоцентрового исследования, но опубликованных

данных не представлено. До настоящего времени, несмотря на многолетнюю историю использования мельдония у больных с разнообразной патологией, нет данных о его влиянии на выживаемость.

В заключение следует констатировать, что применение у больных со стенокардией веществ, которые не оказывают влияния на прогноз жизни, нередко вызывающих серьезные побочные эффекты, не может считаться оптимальной терапией с точки зрения не только медицины, но и фармакоэкономической обоснованности. Поэтому очень важно помнить высказывание немецкого философа Е.Ламберт: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить».

Литература/References

1. <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography>
2. The Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies – Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials – A Proposal. *N Engl J Med* 2016; 375: 407–9.
3. Саютина Е.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Контроль ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения с многососудистым атеросклеротическим поражением. *Кардиология*. 2012; 8: 15–9. / Sautina E.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. i dr. Kontrol' ishemii miokarda u bol'nykh stenokardiei napriazheniia s mnogososudistym ateroskleroticheskim porazheniem. *Kardiologiya*. 2012; 8: 15–9. [in Russian]
4. Карлова Н.А., Золозова Е.А., Пшеницин А.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2015; 1: 23–8. / Karlova N.A., Zolozova E.A., Pshenitsin A.I. i dr. Otsenka terapevicheskoi effektivnosti i bezopasnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika biprola u bol'nykh stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiya*. 2015; 1: 23–8. [in Russian]
5. Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
6. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013.
7. ESC guidelines stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2927–8.
8. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
9. Serebruany VL. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost* 2010; 103 (2): 259–61.
10. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
11. Lee M, Wu YL, Saver JL et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes. A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4 (12): e006672.
12. Мазур Н.А. Антиагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца: нерешенные проблемы. *Кардиология*. 2016; 1: 66–70. / Mazur N.A. Antiagregantnaia terapiia u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: nereshennye problemy. *Kardiologiya*. 2016; 1: 66–70. [in Russian]
13. Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-Blocker Underuse in Secondary Prevention of Myocardial Infarction. *Ann Pharmacother* 2003; 38: 286–93.
14. Le SJ. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8 (5): 871–9.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26 (3): 215–25.
16. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1985; с. 121–42. / Mazur N.A. Vnezapnaia smert' bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. M.: Meditsina, 1985; s. 121–42. [in Russian]
17. Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). *Drugs* 1991; 42 (Suppl. 2): 43–53.
18. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17 (1): 76–81.
19. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl Med* 1988; 319 (7): 385–92.
20. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA et al; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9437): 849–57.
21. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2015; с. 109–37. / Mazur N.A. Prakticheskaia kardiologiya. M.: Medpraktika-M, 2015; s. 109–37. [in Russian]
22. Хоринака Ш. Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 82–90. / Khorinaka Sh. Vliianie nikorandila na chastotu serdечно-sosudistykh sobytii u patsientov s koronarnoi bolezni'u serdtsa. *Ros. kardiol. zhurn.* 2011; 2 (88): 82–90. [in Russian]
23. 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.
24. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart* 2004; 90 (12): 1427–30.
25. Stoschitzky K, Rezkalla SH, Klone RA. No evidence of nitrate tolerance with Nicorandil. *Eur Heart J* 2012; 32 (Abstract Supplement): 470.
26. 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.
27. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM on behalf of the CESAR 2 investigation. Cardioprotection by opening of the KATP channel in unstable angina. *Eur Heart J* 1999; 20: 51–7.
28. Eguchi Y, Takahari Y, Higashijima N et al. Nicorandil Attenuates FeCl₃-Induced Thrombus Formation Through the Inhibition of Reactive Oxygen Species Production. *Circ J* 2009; 73 (3): 554–61.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Evans M, Carrero JJ, Szummer K, Akerblom A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Myocardial Infarction Patients With Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1687–97.
34. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000; 1 (1): 18–20.
35. Campbell DJ. A review of Perindopril in the reduction of cardiovascular events. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 117–24.
36. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
37. Fox K, Ford I, Steg PG et al; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1091–9.
38. Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E et al. The Risk of Atrial Fibrillation With Ivabradine Treatment: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of More Than 40 000 Patients. *Clin Cardiol* 2016; 39 (10): 615–20.
39. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand*. *Eur Heart J* 2001; 2 (24): 2267–74.
40. The EMIP-FR Group. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial European Myocardial Infarction Project – Free Radicals. *Eur Heart J* 2000; 21 (18): 1537–46.
41. www.EMA/412151/2012/EMA/H/A-31/130521. 2012
42. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al; Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA). Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (3): 309–16.
43. Melloni C, Newby LK. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (1): 9–16.
44. Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием у больных ишемической болезнью сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*. 2012; 7: 96–103. / Statsenko M.E., Turkina S.V. Metabolicheskaiia kardioproteksiia mel'doniem u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: itogi i perspektivy. *Lechashchii vrach*. 2012; 7: 96–103. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мазур Николай Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mazur@land.ru