

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ – ВАЖНЕЙШАЯ ЗАДАЧА

Н. Мазур, доктор медицинских наук, профессор
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования, Москва
E-mail: mazur@land.ru

Обоснована необходимость оптимизации медикаментозного лечения больных стабильной стенокардией, так как в большинстве случаев медикаментозное лечение не обеспечивает целевого уровня контроля факторов риска плохого прогноза жизни больных и в определенной степени является причиной сохранения показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на уровне, который является одним из самых высоких в мире.

Ключевые слова: кардиология, стабильная стенокардия, статины, дезагреганты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ивабрадин, нитраты, никорандил, ранолозин, триметазидин, мельдоний.

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики России [1], в нашей стране показатель смертности на 1000 населения в год – один из самых высоких в мире и сопоставим с таковым в странах Африки, в частности в Руанде и Камеруне. Самой частой причиной смерти в России по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания, при этом в 1/3 случаев смерть, по данным Минздрава России, наступает по «неуточненным причинам». По сведениям Росстата за 2015 г. и январь–июнь 2016 г., показатели рождаемости, смертности и миграции практически повторяют прошлогодние, которые, в свою очередь, слабо изменяются уже 4 года подряд. В ежегодном докладе ВОЗ (2015) сообщалось, что продолжительность жизни мужчин в России меньше, чем в странах Европы и Средней Азии: российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, лидирует хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности стенокардия. Поэтому оптимальное лечение больных этой группы, обеспечивающее снижение летальности, – актуальная задача нашего здравоохранения.

До настоящего времени выбор терапии производился в соответствии с результатами исследований, которые считались выполненными с соблюдением требований доказательной медицины. Но в 2016 г. опубликовано сообщение о создании с целью независимого контроля качества проведенных исследований и полученных в них результатов Академического консорциума, членами которого являются известные в Европе и США кардиологи. Необходимость создания консорциума продиктована наличием проблем с результатами исследований. Предложено с помощью независимой международной группы экспертов проводить в течение 2 лет повторный

анализ представленных данных. Сегодня медицина должна перейти от доказательной к точной медицине, что позволит защитить больных от бесполезной и, возможно, опасной для жизни терапии [2].

Для снижения смертности населения страны важно, кроме организации профилактических мероприятий, обеспечить оптимальное лечение заболевших. Результаты исследований, ранее проведенных сотрудниками кафедры кардиологии РМАНПО, показали, что лечение, например, больных стенокардией нельзя считать оптимальным [3]. Обследование этих больных до включения в исследование выявило, что на фоне терапии статинами уровень в крови общего холестерина в среднем составлял 5,1 ммоль/л, а липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 3,4 ммоль/л. Недостаточно также контролировалась β-адреноблокаторами частота сердечных сокращений (ЧСС). Медиана ЧСС исходно при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ составляла 72 в минуту, а после индивидуального подбора дозы β-адреноблокаторов под нашим наблюдением снизилась до 65 в минуту (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 спустя 3 года, полученные данные показали, что лечение таких больных оставалось неоптимальным [4]. Выявлен неадекватный контроль прогностически значимых факторов риска плохого исхода. Кроме того, широко использовались препараты, влияние которых на снижение общей летальности (наиболее значимая конечная точка) не доказано. Снижение содержания в крови ЛПНП до целевого уровня выявлено только у 5% обследованных, а избыточная масса тела (>25 кг/м²) – у 74%. Кроме того, несмотря на то, что 86% включенных в исследование принимали β-адреноблокаторы, у них сохранялись приступы стенокардии II или III функционального класса, а ЧСС, по данным суточного мониторинга ЭКГ, составляла в среднем 70 в минуту.

Неадекватно подбирались дозы необходимых препаратов; широко использовались лекарства, влияние которых на выживаемость не доказано. По данным Агентства RMBC (2005), среди препаратов, выдаваемых больным по льготному списку, триметазидин (предуктал) по затратам занимал 1-е место, мельдоний (милдронат) – 32-е, а симвастатин (вазилеп, симвакард) – соответственно лишь 53-е и 172-е. Проведенный в тот же период опрос кардиологов из многих стран Западной Европы (EuroHeartSurvey) показал, что <1% врачей рекомендовали прием «метаболических препаратов» [5].

В связи с тем, что у абсолютного большинства больных стенокардией ее возникновение обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных артерий, для торможения его прогрессирования и снижения риска развития атеротромбоза в настоящее время, кроме немедикаментозных мер, рекомендуется терапия статинами и дезагрегантами (уровень доказательности – А).

В руководстве, принятом в США (2013), выделены 3 группы статинов в зависимости от эффективности (с указанием доз) [6]. К 1-й группе отнесены препараты, обеспечивающие высокоинтенсивную терапию: а) аторвастатин в суточной дозе 40 мг (в редких случаях может применяться доза 80 мг, что связано с повышенным риском 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 на >50% от исходно-

го уровня. Во 2-ю группу вошли препараты с умеренным эффектом (снижение уровня ЛПНП на 30–50%) – аторвастатин в дозах 10 и 20 мг/сут, розувастатин – 5 и 10 мг/сут, симвастатин – 20 и 40 мг/сут, правастатин – 40 и 80 мг/сут, питавастатин – 2–4 мг/сут; 3-ю группу составили препараты низкоинтенсивной терапии (снижение содержания ЛПНП – <30%): симвастатин – 10 мг/сут, правастатин – 10 и 20 мг/сут, ловастатин – 20 мг/сут, флувастатин – 20 и 40 мг/сут, питавастатин – 1 мг/сут. Польза от высокоинтенсивной терапии у больных ИБС является строго доказанной. Умеренно интенсивная терапия показана больным с плохой переносимостью высокоинтенсивной терапии. Терапию 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, отложение кальция на стенках коронарных артерий).

При лечении больных с иными заболеваниями важно учитывать взаимодействие препаратов, которые назначают другие специалисты. Из группы статинов только розувастатин не метаболизируется с участием ферментов семейства цитохрома P450.

Полученные в 2 наших исследованиях данные свидетельствуют о том, что реально большинство больных получают низкоинтенсивную терапию статинами. Поэтому в целом она не может обеспечить снижения летальности и в большинстве случаев с медицинской точки зрения является бесполезной.

При выборе терапии следует учитывать метаболизм назначаемых препаратов, их взаимодействие с другими лекарствами, которые пациент принимает для лечения коморбидных состояний. В метаболизме статинов активное участие принимают изоферменты цитохрома P450, только розувастатин не подвергается метаболизму с их участием. Многие кардиологические препараты, а также некоторые антибиотики, психотропные средства и препараты других классов подвергаются метаболизму именно с участием этих изоферментов, что влияет на концентрацию препаратов и увеличивает риск побочных действий, в том числе и жизнеопасных.

У больных хронической формой ИБС, включая больных стабильной стенокардией, эффективны дезагреганты (уровень доказательности – А); при длительном лечении они достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти. Из имеющихся сегодня препаратов этой группы Европейским обществом кардиологов (ЕОК) [7] рекомендованы при стенокардии ацетилсалициловая кислота (АСК) или клопидогрел. Польза новых препаратов (тикагрелол, прасугрел) доказана только у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых выполнено экстренное чрескожное вмешательство с имплантацией стента в коронарные артерии. В единственном исследовании, проведенном у больных через 1–3 года после ИМ, не получено убедительных доказательств преимущества тикагрелола перед клопидогрелом (общая смертность одинакова на фоне терапии обоими препаратами) [8]. Снижение частоты кардиоваскулярных событий в этом исследовании сочеталось с увеличением летальности от других причин. Очевидно, что без определения дополнительных показаний и противопоказаний применение тикагрелола у больных хронической ИБС не оправдано. Применение прасугрела у больных стенокардией не изучалось, но в исследованиях у больных,

перенесших ОКС, препарат достоверно на 32% увеличивал риск больших кровотечений по сравнению с таковым в группе больных, длительно получавших клопидогрел [9]; риск кардиоваскулярных осложнений при этом снижался лишь на 19%. По-видимому, использование прасугрела у больных стабильной ИБС также не улучшит прогноз их жизни в сравнении с таковым на фоне клопидогрела.

Данных о сравнительной оценке АСК и клопидогрела очень мало. В 1-м исследовании при внедрении клопидогрела в широкую практику установлено, что у больных, получавших клопидогрел, было достоверно меньше случаев ишемического инсульта, ИМ или смерти от болезней сердечно-сосудистой системы ($p=0,04$). Кроме того, наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших госпитализации больных [10]. Клинические наблюдения в дальнейшем показали, что на фоне терапии клопидогрелом возникает меньше желудочно-кишечных побочных действий. В недавно опубликованном большом исследовании (3862 больных после ишемического инсульта) сравнивались отдаленные результаты терапии АСК и клопидогрелом [11]. Терапия клопидогрелом ассоциировалась с более низким риском развития крупных кардиоваскулярных событий ($p<0,001$), 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 пациентов, получавших клопидогрел, более чем в 2 раза чаще достигался целевой уровень снижения агрегации тромбоцитов (остаточная реактивность – <46%). С этим, вероятно, связано различие в эффективности длительной терапии АСК или клопидогрелом [12].

К препаратам, положительно влияющим на прогноз жизни больных с документированной ИБС (больные, перенесшие ИМ и в большинстве случаев имеющие болевую или безболевую форму ишемии миокарда), относятся также блокаторы β -адренорецепторов. Метаанализ исследований, опубликованных 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]. Из препаратов этой группы предпочтительны наиболее изученные кардиоселективные препараты длительного действия (метопролол, бисопролол, атенолол), которые вызывают и наименьшее число побочных реакций. Неселективный β -адреноблокатор вазодилатирующего действия карведилол оказывает достоверно меньшее пульсурежающее действие и меньше снижает летальность больных с кардиоваскулярной патологией [14]. Небиволол также оказывает вазодилатирующее действие; доказательства его положительного влияния на выживаемость больных при длительной терапии вообще отсутствуют [15]. Число умерших больных, получавших этот препарат или плацебо, достоверно не различалось (соответственно 15,8 и 18,1%; $p=0,2$).

Выбор индивидуальной дозы β -адреноблокатора осуществляется под контролем ЧСС, уровня АД и переносимости дозы. Целевой уровень ЧСС – около 60 в минуту [16], но в случае недостаточного контроля приступов стенокардии напряжения ЧСС может быть снижена до 50 в минуту при условии ее хорошей переносимости.

У больных с противопоказаниями для назначения β -адреноблокатора или при появлении выраженных побочных действий альтернативу β -адреноблокаторам для контроля стенокардии составляют пульсурежающие ан-

тагонисты Ca^{++} (верапамил, дилтиазем) пролонгированного действия. Кроме того, у больных с вазоспастической стенокардией они являются препаратами 1-го ряда, так как β -адреноблокаторы у таких больных ухудшают течение стенокардии.

У больных, перенесших ИМ, изучалось также применение антагонистов кальциевых каналов, но таких исследований значительно меньше. Это обусловлено тем, что к этому времени уже были получены данные о пользе терапии β -адреноблокаторами, а также тем, что стала активно изучаться эффективность чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях.

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях DAVID-1 и DAVID-2 получены данные о положительном влиянии терапии верапамилом в сравнении с плацебо на прогноз жизни у больных ИБС, не имевших систолической формы сердечной недостаточности [17]. Верапамил в дозе 120 мг 3 раза в день (при появлении побочных действий дозу уменьшали) назначали спустя 7–15 дней после начала заболевания у 1775 больных. Наблюдение продолжалось в среднем 16 мес. У больных без сердечной недостаточности отмечено достоверное снижение смертности на 22% ($p=0,02$), инфаркта — на 27% и других больших сосудистых осложнений — на 24% ($p=0,01$). У больных с сердечной недостаточностью при сравнении с группой больных, получавших плацебо, различий в этих показателях не установлено.

В двойном слепом исследовании [18] у 809 больных со стабильной стенокардией сравнивали терапию верапамилом СР 240 мг 2 раза в сутки и метопрололом СР 200 мг 1 раз в сутки. При появлении побочных действий дозу препаратов снижали в 2 раза. Спустя 6 лет от начала терапии показатели летальности оказались низкими, а их различия — незначительными (соответственно 5,4 и 6,2%; $p>0,05$). Эти результаты сопоставимы с полученными в дальнейших исследованиях на оптимальной медикаментозной терапии.

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

В исследовании ACTION [20] оценивали эффект у больных стенокардией ($n=3825$) нифедипина GITS (кишечно-растворимая форма длительного действия) в дозе 30–60 мг в день и плацебо ($n=3840$). Отдаленные результаты показали, что общая смертность в этих группах достоверно не различалась, частота возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) была одинаковой: 558 против 562 случаев. На фоне терапии нифедипином отмечены лишь более низкие показатели систолического и диастолического АД (соответственно на 6 и 3 мм рт. ст.). Поэтому антагонисты кальция дигидропиридиновой группы сегодня используются только в комбинации с β -адреноблокаторами в случае их недостаточной эффективности при лечении больных стенокардией, особенно если она сочетается с артериальной гипертонией.

В лечении больных вазоспастической стенокардией антагонисты кальция являются препаратами 1-го ряда. β -Адреноблокаторы могут ухудшить проявления вазоспазма.

У больных с недостаточным антиангинальным эффектом β -адренорецепторов как пульс-урежающие антагонисты кальция в качестве дополнительной терапии в руководстве ЕОК рекомендуются препараты из группы нитратов короткого и длительного действия, а также активатор калиевых каналов никорандил (Кординик).

Нитраты, являясь донорами NO, и никорандил — активатор АТФ-зависимых калиевых каналов — оказывают вазодилатирующее, антиишемическое действие. Никорандил, активируя калиевые каналы в митохондриях, оказывает также кардиопротективное действие, с которым, вероятно, и связано его положительное влияние на выживаемость больных, что отличает его от нитратов.

Из группы доноров NO широкое применение получили 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 нитроглицерина — в пределах 15–30 мин, а изосорбида динитрата (таблетки, спрей) — 1–2 ч [21].

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

При приеме доноров NO у значительного числа больных формируется толерантность к ним, и их эффективность резко снижается. Для предупреждения этого явления рекомендуется однократный их прием утром при дневных приступах, а у больных со стенокардией во время сна — перед сном. В дневное время при редких приступах целесообразно пользоваться лекарственной формой короткого действия. На сегодня доказана также польза от терапии никорандилом. Никорандил, начиная с 1999 г., широко используется в странах Европы. В 2009 г. никорандил зарегистрирован в России и производится под названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

Эффективность терапии никорандилом у больных хронической ИБС доказана в нескольких исследованиях, в частности в выполненном в Японии исследовании JCAD [22]. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование были включены данные из карт 13 812 больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, стенокардией, перенесших ИМ, а также с острым ИМ — ОИМ (21,4% всех пациентов). Больных наблюдали в среднем 2,7 года. Терапия никорандилом по сравнению с контролем высокодостоверно ($p=0,0008$) снизила частоту достижения основной конечной точки (общая летальность и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). В другом исследовании — OACIS (Япония, $n=1846$, медиана периода наблюдения — 709 дней) у пациентов с ОИМ, перенесших экстренное ЧКВ, никорандил, назначенный

перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ($p=0,0393$) вне зависимости от результата ЧКВ [23]. Эти данные подтвердили результаты проведенного ранее исследования IONA [24]. В это проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование были включены 5126 больных стабильной стенокардией, из которых большинство (66%) перенесли ИМ. Никорандил назначали дополнительно к стандартной терапии. В результате в сравнении с контрольной группой снизилась частота возникновения коронарных событий (смерть от ИБС, ИМ, внезапная смерть и госпитализация в связи с болью в груди) на 17% ($p=0,014$), а риск развития ОКС – на 21% ($p=0,028$).

В отличие от нитратов данный препарат не вызывает развития толерантности; его влияние на сердечно-сосудистую систему проявляется контролем ишемии миокарда, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением пред- и постнагрузки на левый желудочек, улучшением эндотелиальной функции [25, 26]. Никорандил снижает частоту развития аритмий [27], уменьшает тромбообразование вследствие снижения агрегации тромбоцитов и благодаря влиянию на систему фибринолиза [28] стабилизирует коронарную бляшку [29], способствует уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [30] и нормализует симпатическую нервную активность сердца [31, 32]. В рекомендуемых дозах он не влияет на АД, 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); уровень доказательности – Па [7]). В руководстве ЕОК никорандил рекомендуется также для лечения больных с микрососудистой стенокардией.

В лечении больных стабильной стенокардией рекомендуется также использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), особенно после ИМ (уровень доказательности – А–В). В длительных исследованиях у больных после 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, для эналаприла – 5–10 мг 2 раза, для лизиноприла – 30–35 мг 1 раз, для рамиприла – 5 мг 2 раза, для трандолаприла 4 мг 1 раз, для зофеноприла – 30 мг 2 раза. Наиболее значимое снижение летальности отмечено у больных с сердечной недостаточностью (СН), увеличенным конечным диастолическим объемом, фракцией выброса <45%, артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД). В опубликованных в 2016 г. данных, полученных в течение 3 лет наблюдения 45 697 больных, перенесших ИМ и получавших ИАПФ/антагонист рецепторов ангиотензина II, продемонстрировано достоверное снижение летальности (17,4 против 25,4%) в сравнении с таковой у не получавших такой терапии. Выживаемость на фоне терапии была выше независимо от функционального состояния почек, в том числе и у получающих лечение гемодиализом. Риск повторного ИМ также был меньше [33].

Больные с хроническими формами заболеваний ($n=9541$), обусловленных атеросклерозом артерий и проявлявшихся стенокардией, ИМ, перенесшие ЧКВ, аортокоронарное шунтирование (АКШ), а также пациенты с поражением мозговых артерий и артерий нижних конечностей, с СД и другими факторами риска, были включены в рандо-

мированное двойное слепое исследование HOPE [34]. В среднем наблюдение продолжалось 4,5 года. Терапия рамиприлом (10 мг/сут) достоверно снизила общую летальность (10,4 против 12,2% соответственно на фоне рамиприла и плацебо; $p<0,005$), включая летальность от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития ИМ и инсульта нефатального течения ($p<0,001$). В исследовании EUROPA оценили у 12 118 больных хронической ИБС эффект периндоприла в дозе 8 мг [35]. Спустя в среднем 5 лет были зарегистрированы следующие результаты: общая летальность в группе терапии препаратом или плацебо не различалась, а кардиоваскулярная летальность составила соответственно 3,5 и 4,1% ($p=0,1$). Но даже в подгруппе больных СД не отмечено положительного влияния на первичную конечную точку (соответственно 12,6 против 15,5%; $p=0,13$). Частота развития инсульта в группе лечения и контроля практически была одинаковой (соответственно 1,6 против 1,7%). При этом в группе лечения периндоприлом АД снизилось на 5 и 2 мм рт. ст. (соответственно систолическое и диастолическое АД), т.е. гипотензивный эффект периндоприла в дозе 8 мг крайне невелик. Поэтому Федеральное агентство по контролю за медикаментами и продуктами питания (FDA, США) рекомендовало дозу периндоприла титровать до эффективной. Максимальная доза, разрешенная в США, – 16 мг. Сравнивая этот результат с положительными результатами исследования HOPE, можно предположить, что отсутствие влияния периндоприла на наиболее важную конечную точку – общую летальность – связано с недостаточной его дозой. Относительное уменьшение частоты достижения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, остановка сердца) сопровождалось увеличением летальности от других причин. Поэтому нельзя констатировать пользу от терапии этим ИАПФ в указанной дозе.

К широко используемым в нашей стране препаратам, положительное влияние которых на отдаленные исходы у больных стенокардией не доказано, относится, в частности, ивабрадин. В 1-м длительном сравнительном исследовании у 889 больных стенокардией [36] оценивалась эффективность терапии ателололом (50 мг 1 раз в день) в сочетании с плацебо (контрольная группа) и ателололом в сочетании с ивабрадином в дозе 5,0–7,5 мг 2 раза в день (основная группа). В результате терапии в течение 4 мес в основной группе по сравнению с контрольной время выполнения нагрузки увеличилось на 16,6 с (24,3 против 7,7 с).

Во 2-м большом исследовании SIGNIFY, в которое включили 19 102 больных ИБС с ЧСС \geq 70 в минуту, назначали 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 \geq II функционального класса ($n=12 045$) отмечено достоверное ($p<0,02$) увеличение риска ИМ, кардиоваскулярной летальности. Кроме того, увеличилась частота развития брадикардии, фибрилляции предсердий, удлинился интервал QT. Был сделан вывод: полученные данные показывают, что терапия ивабрадином не может быть полезна больным со стабильной формой ИБС [37]. Кроме того, по результатам метаанализа данных рандомизированных исследований ($n=40 437$), у больных, принимавших ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий был выше на 24%, чем на фоне приема плацебо [38].

Другим препаратом, который очень широко используется в нашей стране для лечения больных ИБС, является триметазидин, изучавшийся во множестве исследований, вклю-

чавших в себя небольшое число больных. Исследований, целью которых было бы доказательство его положительно-го влияния на отдаленные исходы у больных стенокардией, пока не проводилось. Одним из первых исследований триметазидина было исследование TRIMPOL; в нем было показано, что этот препарат увеличивает в сравнении с плацебо время выполнения пробы с нагрузкой на 20,1 с [39]. Только в одно европейское многоцентровое исследование (двойное слепое рандомизированное) были включены 19 275 больных ОИМ. Оценивали эффективность в сравнении с плацебо внутривенного введения 40 мг триметазидина, а затем – его инфузии по 60 мг в течение 2 дней [40]. В группе больных, лечившихся с помощью тромболитиков, отмечена тенденция к увеличению летальности на фоне терапии триметазидином. У больных этой группы достоверно чаще возникали приступы желудочковой тахикардии. К сожалению, до настоящего времени не изучено, к чему приводит длительная терапия триметазидином больных стенокардией в случае развития у них ИМ и, в частности, проявляется ли у них указанный проаритмический эффект.

В 2011 г. Французское регуляторное медицинское агентство инициировало пересмотр профиля безопасности триметазидина [41]. В ходе пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о развитии на фоне приема триметазидина синдрома Паркинсона (совокупность симптомов, включающих тремор, мышечную ригидность, поструральную 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). Указанные нарушения носили обратимый характер и исчезали после прекращения применения триметазидина, что окончательно подтверждает наличие их связи с его приемом. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям.

Недавно в нашей стране начали использовать в дозе 500–1000 мг 2 раза в день ранолозин, который тормозит транспорт натрия через ионные каналы и накопление внутри клеток кальция, что приводит к появлению ишемии, дисфункции миокарда и развитию его электрической нестабильности. Препарат разрешен в США для лечения больных стенокардией в сочетании с гипотонией или брадикардией. Ранолозин удлиняет интервал QT. Его антиишемическое действие слабовыраженное. В исследовании CARISA [42] 823 больных стенокардией получали стандартную терапию в сочетании с ранолозином или плацебо; отмечено увеличение продолжительности выполнения 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 ранолозином на прогноз жизни изучалось только в 1 исследовании – MERLIN-TIMI – у 3162 больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST [43]. В течение длительного времени, кроме стандартной терапии, больные получали ранолозин или плацебо. Частота случаев кардиоваскулярной смерти, ИМ или рецидива тяжелой ишемии миокарда в обеих группах была одинаковой, т.е. ранолозин не влиял на выживаемость больных и даже на риск рецидива ишемии миокарда.

Результаты изучения мелндония представлены в обзоре [44]. В исследование была включена малочисленная группа больных стабильной стенокардией. Определено, что мелндоний в дозе 1000 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 35,18±53,29 с. Имеется указание на прове-

дение многоцентрового исследования, но опубликованных данных не представлено. До настоящего времени, несмотря на многолетнюю историю применения мелндония у больных с разнообразной патологией, нет данных о его влиянии на выживаемость.

В заключение следует констатировать, что применение у больных стенокардией препаратов, которые не оказывают влияния на прогноз жизни и нередко вызывают серьезные побочные эффекты, не может считаться оптимальной терапией не только с медицинской точки зрения, но и с фармакоэкономической. Поэтому уместно вспомнить слова немецкого философа Е. Lambert: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить».

Литература

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.
4. Карлова Н.А., Золозова Е.А., Пшеницин А.И. и др. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата биспролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией // *Кардиология.* – 2015; 1: 23–8.
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 V. 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 Y., Saver J. 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.
13. Everly M., Heaton P., Cluxton R. Beta-Blocker Underuse in Secondary Prevention of Myocardial Infarction // *Ann. Pharmacother.* – 2003; 38: 286–93.
14. Le S. 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 M., Shibata M., Coats A. et al. 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; 121–42.*
17. Hansen J. 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. J. Med.* – 1988; 319 (7): 385–92.

20. Poole-Wilson P., Lubsen J., Kirwan B. et al. 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; 109–37.
22. Хоринака Ш. Влияние никорандила на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с коронарной болезнью сердца // *Рос. кардиол. журн.* – 2011; 2 (88): 82–90.
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 S., Klone R. Noevidence 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 D., Purcell H., Fox K. 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 G., Goa K. 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 J., Szummer K. et al. 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 D. A review of Perindopril in the reduction of cardiovascular events // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2006; 2 (2): 117–24.
36. Tardif J., 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 P. et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2014; 371 (12): 1091–9.
38. Tanboga İ., 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/412151/2012EMA/H/A-31/130521 June 2012.
42. Chaitman B., Pepine C., Parker J. et al. 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 L. Metabolic efficiency with ranolazine for ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study // *Expert 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.

OPTIMAL DRUG TREATMENT PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

Professor **N. Mazur, MD**

Russian Medical Academy of continuous professional Education, Moscow

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 pharmacoeconomic validity of such drugs remains to be demonstrated.

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