

# Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность

Профессор Н.А. Мазур

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

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 с доказанным положительным влиянием на выживаемость больных очень часто рекомендуются препараты, не имеющие таких доказательств. Большинство из них составляют группу так называемых метаболических препаратов. Их широкое назначение больным с разнообразными формами патологии, помимо сердечно-сосудистых заболеваний, стало своеобразной модой в медицине нашей страны, несмотря на отсутствие фармакоэкономического обоснования их пользы.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, статины, дезагреганты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ивабрадин, нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин, мельдоний.

**Для цитирования:** Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных стенокардией и ее влияние на смертность // РМЖ. 2017. № 14. С. 1067–1072.

## ABSTRACT

Optimal drug treatment of patients with angina pectoris and its impact on mortality control

Mazur N.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

This article substantiates the need to optimize the drug treatment of patients with stable angina. The quality of therapy in this group of patients does not correspond to modern capabilities. In most cases, the applied drug therapy does not allow to control the existing risk factors of inappropriate prognosis of patients' life. To some extent, the inadequate treatment of angina pectoris generally contributes to maintaining a high mortality rate due to cardiac diseases in Russian Federation that is one of the highest in the world. Prescription of drugs with a proven positive effect is often based on non-optimal schemes. In addition to this, the drugs that do not have such effect are very often recommended. Most of them are the so-called metabolic drugs. Their wide appointment to patients with various forms of pathology, not only with cardiovascular diseases, has become a kind of fashion in the medicine of our country, despite the lack of a pharmacoeconomic basis for their benefits.

**Key words:** stable angina, statins, antiagregates,  $\beta$ -blockers, calcium channel antagonists, ivabradine, nitrates, nicorandil, trimetazidine, ranolazine, melatonin.

**For citation:** Mazur N.A. Optimal drug treatment of patients with angina pectoris and its impact on mortality control // RMJ. 2017. № 14. P. 1067–1072.

Данные Федеральной службы государственной статистики РФ [1] свидетельствуют о том, что в нашей стране показатель смертности (на 1000 жителей в год) является одним из самых высоких в мире и сопоставим с таковым в странах Африки, в частности в Руанде и Камеруне. Самой частой причиной смерти, согласно статистике, в нашей стране по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания, и при этом треть случаев смерти, по данным Минздрава, происходят 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, мало меняются 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. Поэтому длительное лечение этой группы больных, обеспечивающее снижение летальности, является актуальной задачей для нашего здравоохранения.

До настоящего времени выбор терапии осуществлялся на основании результатов, полученных в исследованиях, которые, как считалось, были выполнены в соответствии с требованиями доказательной медицины. Но в 2016 г. было опубликовано сообщение о создании Академического консорциума, членами которого стали известные в Европе и США кардиологи, с целью независимого контроля качества проведенных исследований и полученных в них результатов. Необходимость создания данного консорциума продиктована выявленными проблемами, связанными с представлением всех данных из проведенных исследований, отклонениями в опубликованных результатах и отборе данных, а также представлением множества исходно не

запланированных вторичных анализов, – все это увеличивает риск скрытых ложных результатов. Поэтому предложено с помощью независимой международной группы экспертов осуществление в течение двух лет повторного анализа представленных результатов исследований. Сегодня медицина должна из эры доказательной вступить в эру точной, что позволит защитить больных от бесполезной и, возможно, опасной для жизни терапии [2].

### Лечение

Для уменьшения смертности в стране, кроме организации профилактических мероприятий среди населения, важной задачей является также обеспечение оптимального лечения заболевших. Результаты исследований, ранее проведенных сотрудниками кафедры кардиологии, показали, что лечение, например, больных стенокардией не является оптимальным [3]. Обследование этих больных до включения в исследования 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 (ЧСС) на терапии бета-адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ). Медиана данных, характеризующих ЧСС на исходно зарегистрированных с помощью суточного ЭКГ-мониторирования по Холтеру, составила 72 в минуту, а после индивидуального подбора дозы под нашим наблюдением уменьшилась до 65 в минуту ( $p < 0,05$ ), что сочеталось с уменьшением величины суммарного индекса ишемической нагрузки с 2,9 до 0,4 мВ  $\times$  мин спустя 3 мес. от начала наблюдения. В другом исследовании, выполненном спустя 3 года, полученные результаты показали, что лечение таких больных оставалось не на оптимальном уровне [4]. Кроме неадекватного контроля прогностически значимых факторов риска плохого исхода широко использовались препараты, 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/м<sup>2</sup>) – у 74%. Кроме того, несмотря на то, что 86% включенных в исследование пациентов принимали  $\beta$ -АБ, у них сохранялись приступы стенокардии II или III функционального класса, а ЧСС, по данным суточного мониторинга ЭКГ, составила в среднем 70 в минуту.

Кроме неоптимального использования препаратов с доказанным положительным влиянием на выживаемость больных очень часто рекомендуются препараты, не имеющие таких доказательств. В предыдущие годы, по данным Агентства РМВС, 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 (Вазилип, Симвакард) – лишь 53-е 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 «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 для снижения риска развития атеротромбоза в настоящее время, кроме немедикаментозных мероприятий, рекомендуется проведение терапии с помощью статина 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]. **К первой группе** отнесены препараты высокоинтенсивного действия: а) аторвастатин в суточной дозе 40 мг (в редких случаях может применяться 80 мг, что связано с повышенным риском развития побочных действий, в частности миопатии); б) розувастатин в дозе 20–40 мг/сут. Такая терапия у многих больных приводит к снижению содержания ЛПНП более чем на 50% от исходного уровня. **Ко второй группе** относятся препараты с умеренно интенсивным эффектом (снижение содержания ЛПНП на 30–50%): аторвастатин в дозе 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. **Третья группа** включает препараты низкоинтенсивного действия (снижение содержания ЛПНП менее чем на 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 высокоинтенсивных препаратов. 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 даже может оказать отрицательное влияние, например, на отложение кальция в стенке коронарных артерий.

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

При выборе терапии следует учитывать возможность взаимодействия с другими препаратами, включая их метаболизм, которые используются при лечении больного, имеющего не только сердечно-сосудистую патологию, но и коморбидные состояния. 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 т. ч. жизнеопасных.

**Дезагреганты** у больных хронической формой ИБС, включая больных стенокардией стабильного течения, также имеют доказательства пользы (уровень А), т. к. при длительном лечении достоверно снижают риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Из имеющихся сегодня препаратов этой группы Европейским обществом кардиологов [7] рекомендовано для лечения больных стенокардией использовать ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрел. Новые препараты – тикагрелор, прасугрел – получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых было выполнено экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента. В единственном исследовании у больных после перенесенного спустя

1–3 года ИМ не было получено убедительных доказательств преимущества тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, т. к. общая смертность была одинакова при терапии этими препаратами [8]. Снижение кардиоваскулярных событий сочеталось с увеличением летальности от других причин. Очевидно, что без определения дополнительных показаний и противопоказаний его применение у больных хронической ИБС неоправданно. Прасугрел у больных 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, что и его применение у больных 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 болезни сосудистой системы ( $p=0,04$ ). Кроме того, наблюдалось меньше кровотечений, потребовавших госпитализации больных [10]. Клинические наблюдения в дальнейшем подтвердили, что при 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 кардиоваскулярных 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 и 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 форму ишемии миокарда), относятся также  **$\beta$ -АБ**. 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** (метопрололу сукцинату, бисопрололу, атенололу), которые также вызывают наименьшее количество побочных реакций. **Неселективный  $\beta$ -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 не имеет вовсе доказательств положительного влияния на выживаемость больных при длительной терапии [15]. Количество умер-

ших, получавших препарат или плацебо, достоверно не отличалось (15,8% vs 18,1% соответственно,  $p=0,2$ ).

Выбор индивидуальной дозы  $\beta$ -АБ осуществляется с помощью контроля ЧСС, уровня артериального давления (АД) и ее переносимости. Целевой уровень ЧСС составляет около 60 в минуту [16]. Но при недостаточном контроле приступов стенокардии напряжения ЧСС может быть снижена до 50 в минуту при условии хорошей переносимости больным.

У больных с противопоказаниями к  $\beta$ -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 первого выбора, т. к.  $\beta$ -АБ у таких больных ухудшают течение стенокардии. Подобно  $\beta$ -АБ, действие антагонистов кальциевых каналов было также изучено у больных, перенесших ИМ, но в значительно меньшем количестве исследований. Это обусловлено тем, что к этому времени уже были получены данные о пользе  $\beta$ -АБ, и в это же время стали активно изучать пользу ЧКВ.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях DAVID-1 и DAVID-2 получены положительные результаты терапии верапамилем относительно прогноза жизни у больных ИБС, не имевших систолической формы сердечной недостаточности (СН) [17]. Верапамил в дозе 120 мг 3 р./сут (при появлении побочных действий доза уменьшалась) был назначен спустя 7–15 дней после перенесенного ИМ у 1775 больных. Наблюдение продолжалось в среднем 16 мес. У больных без СН отмечено достоверное снижение смертности на 22% ( $p=0,02$ ), реинфаркта на 27% и других больших сосудистых осложнений на 24% ( $p=0,01$ ). При сравнении результатов в группе верапамила и группе плацебо у больных с СН различий в этих показателях не установлено.

Только в одном исследовании у 809 больных со стабильной формой стенокардии двойным слепым методом сравнили действие верапамила СР 240 мг 2 р./сут и метопролола СР 200 мг 1 р./сут [18]. При появлении побочных действий доза препаратов уменьшалась в 2 раза. Спустя 6 лет от начала терапии показатели летальности оказались низкими, различия в эффективности обоих препаратов оказались недостоверными (5,4% vs 6,2%,  $p>0,05$ ). Эти результаты сопоставимы с теми, которые были получены в дальнейших исследованиях оптимальной медикаментозной терапии.

Эффект дилтиазема изучен на группе больных, перенесших ИМ, которым препарат назначался спустя 3–15 дней после начала заболевания в дозе 60 мг 2 или 4 р./сут, и сравнивался с эффектом плацебо [19]. Наблюдение в течение 12–52 мес. показало, что у больных с ИМ без зубца Q на терапии дилтиаземом отмечено снижение частоты повторного ИМ и внезапной смерти по сравнению с эффектом плацебо на 33% ( $p=0,05$ ). Но у больных с признаками застоя крови в легких отмечено достоверное увеличение летальности.

В исследовании ACTION [20] оценена польза терапии больных стенокардией нифедипином GITS (кишечно-растворимая форма длительного действия) в дозе 30–60 мг/сут (3825 больных) в сравнении с группой плацебо (3840 больных). Отдаленные результаты показали, что общая смертность в этих группах достоверно не от-

личалась, частота возникновения комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) была одинаковой (558 vs 562 случая). На терапии нифедипином отмечены лишь более низкие показатели систолического и диастолического АД (на 6/3 мм Hg соответственно). Поэтому дигидропиридиновая группа антагонистов кальция сегодня используется только в комбинации с  $\beta$ -АБ в случае их недостаточной эффективности при лечении больных стенокардией, и особенно в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

У больных с вазоспастической стенокардией антагонисты кальция являются препаратами первого выбора,  $\beta$ -АБ могут ухудшить проявления вазоспазма.

У больных с недостаточным антиангинальным эффектом от терапии  $\beta$ -АБ, пульсурежающим антагонистом кальция в качестве дополнительной терапии руководство Европейского общества кардиологов рекомендует препараты группы **нитратов короткого и длительного действия**, а также **активатор калиевых каналов** – никорандил (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА», Россия).

Нитраты, являясь донором оксида азота (NO), и никорандил – активатор АТФ-зависимых 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 получили нитроглицерин короткого действия (таблетки, спрей) и изосорбид динитрат короткого и длительного действия (таблетки, спрей). Препараты короткого действия применяются для купирования приступов стенокардии и для увеличения толерантности к физическим нагрузкам непосредственно перед физическим стрессом. Продолжительность терапевтического действия у нитроглицерина – в пределах 15–30 мин, а у изосорбида динитрата – 1–2 ч [21].

Индивидуальные эффективные дозы при рассасывании для нитроглицерина составляют 0,25–1,0 мг, для изосорбида динитрата в виде таблетки – 2,5–10 мг, а в виде спрея – 1,25–3,75 мг. Для 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 одинаковой дозе всем больным. Доза моонитрата в обычной лекарственной форме – 20 мг, а в форме пролонгированного 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 эффективность препаратов резко снижается. Во избежание этого рекомендуется однократный их прием утром при приступах стенокардии в дневное время, и перед сном при приступах во время сна. В дневное время при редких приступах целесообразно пользоваться лекарственной формой короткого действия. На сегодня доказана польза терапии никорандилом вместо нитратов. Никорандил начиная с 1999 г. широко используется в странах Европы. В 2009 г. он зарегистрирован в РФ и производится под названием Кординик®.

Доказательства пользы терапии никорандилом получены в нескольких исследованиях, и в частности у больных хронической ИБС (JCAD) в исследовании, выполненном в Японии [22]. В многоцентровое проспективное наблюдательное исследование были отобраны данные наблюдений из карт 13 812 больных с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий, стенокардией, перенесших ИМ, а также с острым ИМ (21,4% от общего числа). Больные на терапии наблюдались в среднем 2,7 года. Терапия никорандилом по сравнению с контролем высокодостоверно ( $p=0,0008$ ) 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 острым ИМ, перенесшим 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 было включено 5126 больных стабильной стенокардией, из которых большинство перенесли ИМ (66%). Никорандил назначался дополнительно к стандартной терапии. В результате сравнения с контрольной группой в группе исследования наблюдалось 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 никорандил не вызывает толерантности, и фармакотерапевтическое действие препарата на сердечно-сосудистую систему остается постоянным, включая контроль ишемии миокарда и повышение физической выносливости, 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 выраженности свободнорадикального окисления [30] и нормализовать симпатическую нервную активность в сердце [31, 32]. В рекомендуемых дозах он не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда, на липидный обмен и метаболизм глюкозы и применяется как для купирования (20 мг под язык), так и для профилактики (10–20 мг 2–3 р./сут) приступов стенокардии (класс доказательств IIa [7]). Руководство Европейского общества кардиологов рекомендует никорандил также для лечения больных микрососудистой стенокардией.

Для лечения больных стабильной стенокардией, кроме того, рекомендуется использовать **ингибиторы АПФ (иАПФ)**, особенно после перенесенного ИМ (уровень доказательности А–В). В длительных исследованиях больных после перенесенного ИМ были изучены не все иАПФ, а только каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл, трандолаприл и зофеноприл. Терапию начинали с малых доз и при хорошей переносимости постепенно 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. Наи-



Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство

более значимое снижение летальности отмечено у больных с СН, увеличенным конечным диастолическим объемом, фракцией выброса <45%, АГ и сахарным диабетом (СД). 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, показано достоверное снижение летальности (17,4% vs 25,4% соответственно) по сравнению с группой, не получавшей такой терапии. Выживаемость на данной терапии была выше независимо 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, аорто-коронарным шунтированием, поражением мозговых и артерий нижних конечностей, а также имевших СД и другие факторы риска, были включены в рандомизированное двойное слепое исследование NOPE [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, у 12 218 больных хронической ИБС оценили влияние периндоприла в дозе 8 мг/сут [35]. Спустя в среднем 5 лет были зарегистрированы следующие результаты: показатели общей летальности при терапии препаратом и терапии плацебо не отличались, а кардиоваскулярная летальность составила 3,5% vs 4,1% соответственно,  $p = 0,1$ . Но даже в подгруппе больных СД 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 АД снизилось на 5/2 мм Hg (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 (FDA, США) рекомендовало дозу периндоприла титровать до эффективной. Максимальная доза, разрешенная в США, составляет 16 мг. Сравнивая с положительными результатами, полученными в исследовании NOPE, 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 препаратам, не имеющим доказательств положительного влияния на отдаленные исходы у больных стенокардией, относится, в частности, ивабрадин. В первом длительном сравнительном исследовании у 889 больных стенокардией [36] оценили пользу от терапии ателололом 50 мг 1 р./сут в сочетании с плацебо (контрольная группа) и ателололом в сочетании с ивабрадином в дозе 5–7,5 мг 2 р./сут (основная группа). В результате терапии в течение 4-х месяцев в основной группе по сравнению с контрольной отмечено увеличение продолжительности выполнения нагрузки на 16,6 с (24,3 с vs 7,7 с).



Европейский  
стандарт  
здоровья

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)

Пик-Фарма  
[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)

**Никорандил включен в рекомендации:**

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

Во втором большом исследовании, SIGNIFY, включавшем 19 102 больных ИБС с ЧСС >70 в минуту, ивабрадин назначался в дозе 5–10 мг 2 р./сут 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 терапия ивабрадином не может быть полезной у больных со стабильной ИБС [37]. Кроме того, метаанализ результатов рандомизированных исследований (всего 40 437 больных) подтвердил, что у больных, принимавших ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий был выше на 24%, чем у принимавших плацебо [38].

Вторым препаратом, который очень широко используется в нашей стране для лечения больных ИБС, является **триметазидин**, изучавшийся во множестве исследований, включавших небольшое количество больных. Исследования его влияния на отдаленные исходы у больных стенокардией не проводились. Одним из первых было исследование TRIMPOL, в котором показано, что данный препарат при сравнении с плацебо увеличивает время выполнения пробы с нагрузкой на 20,1 с [39]. Только в одном европейском многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании участвовали 19 275 больных с острым ИМ. В сравнении с плацебо была оценена эффективность внутривенного введения триметазидина 40 мг, а затем инфузии по 60 мг в течение 2 дней [40]. В группе больных, лечившихся с помощью тромболитиков, отмечена тенденция к увеличению летальности в группе принимавших триметазидин. В этой группе больных достоверно чаще возникали приступы желудочковой тахикардии. К сожалению, до настоящего времени не изучено влияние триметазидина на стенокардию в случае развития у больных ИМ, в частности, не исследован вопрос, проявляется ли у них данный проаритмический эффект.

В 2011 г. Французское регуляторное медицинское агентство инициировало пересмотр профиля безопасности триметазидина [41]. В ходе пострегистрационного мониторинга получены сообщения о развитии 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) на фоне приема триметазидина. Данные нарушения носили обратимый характер и исчезали после прекращения приема препарата, что окончательно подтверждает их связь с триметазидином. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям.

С недавнего времени в нашей стране начали использовать **ранолазин** в дозе 500–1000 мг 2 р./сут, 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 стенокардией в сочетании с гипотонией или брадикардией. Ранолозин удлиняет интервал QT. Его антиишемическое действие выражено весьма слабо. В исследовании CARISA [42] у 823 больных стенокардией

стандартная терапия, включавшая ранолазин или плацебо, сочеталась с увеличением продолжительности выполненной нагрузки в первой группе на 115 с, во второй – на 91 с, т. е. абсолютный прирост составил лишь 24 с. Влияние терапии ранолазином на прогноз жизни 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. препарат не оказал никакого влияния на выживаемость больных и даже на риск рецидива ишемии миокарда.

Результаты изучения **мельдония** представлены в обзоре М.Е. Стаценко и С. В. Туркина [44]. В малочисленной группе больных стабильной стенокардией было определено, что препарат в дозе 1000 мг/сут повышает толерантность к физической нагрузке на 35,18+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 стенокардией лекарственных средств, которые не оказывают влияния на прогноз жизни, но вызывают серьезные побочные эффекты, не может считаться оптимальной терапией ни с медицинской точки зрения, ни с точки зрения фармакоэкономической обоснованности. Решая вопрос о выборе терапии, очень важно помнить высказывание немецкого философа Е. Lambert: «Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить».

*Статья впервые опубликована в Consilium Medicum. 2017. Т. 19. №1. С. 30–35.*

### Литература

- Интернет-ресурс: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography> [Internet-resurs: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstatmain/rosstat/ru/statistics/population/demography> (in Russian)].
- 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. Vol. 375. P. 407–409.
- 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. С. 15–19 [Sajutina E.V., Chigineva V.V., Zolozova E.A. i dr. Kontrol' ishemii miokarda u bol'nyh stenokardiej naprjazhenija s mnogososudistym ateroskleroticheskim porazheniem // Kardiologija. 2012. №8. S. 15–19 (in Russian)].
- 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. С. 23–28 [Karlova N.A., Zolozova E.A., Pshenicin A.I. i dr. Ocenka terapevтической jeffektivnosti i bezopasnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika biprola u bol'nyh stabil'noj stenokardiej // Kardiologija. 2015. №1. S. 23–28 (in Russian)].
- Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study // Eur. Heart. J. 2005. Vol. 26. P. 1011–1022.
- ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013.
- ESC guidelines stable coronary artery disease // Eur Heart J. 2013. Vol. 34(38). P. 2927–2928.
- PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction // N Engl J Med. 2015. Vol. 372. P. 1791–1800.
- Serebruany V.L. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition // Thromb Haemost. 2010. Vol. 103(2). P. 259–261.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996. Vol. 348(9038). P. 1329–1339.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>