

Е.В. ФИЛИППОВ, к.м.н., С.С. ЯКУШИН, д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ:

КАК УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТА?

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин смертности во всем мире. Основной вклад в нее вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС). Так, в странах с высоким уровнем дохода от ИБС ежегодно погибает 1,42 млн человек [1], а затраты на лечение этого заболевания только в США составляют 165,4 млн долл. [2]. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении стабильной стенокардии, в частности появились лекарственные препараты, улучшающие прогноз. Это предопределило создание и внедрение в клиническую практику принципов оптимальной медикаментозной терапии. Их соблюдение ведет к снижению смертности пациентов и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, стенокардия, терапия, прогноз

По оценкам Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА), в США 17,6 млн человек страдают ИБС, из них 10,2 млн имеют стабильную стенокардию, а 8,5 млн перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3]. В РФ, по данным ГНИЦ профилактической медицины, около 10 млн трудоспособного населения имеют ИБС и более трети из них — стабильную стенокардию [4]. По данным эпидемиологического исследования МЕРИДИАН-РО, проводившегося на территории Рязанской области в 2011—2012 гг., распространенность ИБС составила 11,6% в городе и 14,9% в сельской местности.

Поскольку стабильная ИБС составляет значительную часть среди всех форм ИБС, улучшение прогноза у этой группы пациентов имеет первостепенное значение для снижения смертности от ССЗ в России.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

На протяжении последнего десятилетия определились группы лекарственных препаратов для применения при стабильной стенокардии. Их можно разделить на улучшающие прогноз и препараты для купирования симптомов стенокардии. Препараты, улучшающие прогноз, должны принимать подавляющее число пациентов. К ним относятся: антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β-блокаторы.

Антиагреганты

Прием аспирина пациентами со стабильной стенокардией позволяет снизить риск неблагоприятных исходов на 25%. Метаанализы продемонстрировали снижение смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) не только у пациентов со стенокардией, но и с перенесенным ОИМ, инсультом, аортокоронарным шунтированием, стентированием и периферическим атеросклерозом [5]. Так, клиническое исследо-

вание (КИ) ISIS-2, которое проводилось на пациентах с подтвержденным ОИМ (17 187 человек), показало снижение ранней сердечно-сосудистой смертности на 11,8% (162,5 мг аспирина против плацебо) [6]. В Шведском исследовании (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), включившем 2 035 пациентов со стабильной стенокардией, добавление 75 мг аспирина к содалолу привело к снижению риска ОИМ и внезапной сердечной смерти (ВСС) на 34%. В ряде КИ было выявлено, что увеличение дозы аспирина (более 75 мг/сут) не приводит к дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но повышает риск желудочно-кишечных кровотечений [7, 8].

АТС-анализ (Antiplatelet Trialists' Collaboration analysis) продемонстрировал, что другие антиагреганты у пациентов со стабильной ИБС, по сравнению с аспирином, не имеют дополнительных преимуществ [5]. Однако исследование CAPRIE, включившее 19 185 пациентов, выявило превосходство клопидогрела в предотвращении нефатального ОИМ (табл. 1) [9]. Фармакоэкономический анализ четырех исследований показал, что возможно его использование вместо аспирина у пациентов с доказанной ИБС [10, 11]. Это позволило поставить клопидогрел в IX рекомендациях по первичной и вторичной профилактике тромбоза Американской коллегии врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки на одну ступень с аспирином при стабильной стенокардии (IA класс) [12].

Комбинация аспирина и клопидогрела незначимо снижала, по сравнению только с аспирином, риск ОИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у пациентов со стабильной ИБС [13]. Однако стратегия двойной антиагрегантной терапии является абсолютно оправданной только при остром коронарном синдроме, эндопротезировании коронарных артерий и т. д. [14].

Согласно российским рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, аспирин следует принимать всем пациентам с ИБС, не имеющих противопоказаний. Рекомендуются низкие дозы — 75—100 мг/сут. Если у пациента имеется к нему резистентность или противопоказания, следует назначать клопидогрел [13].

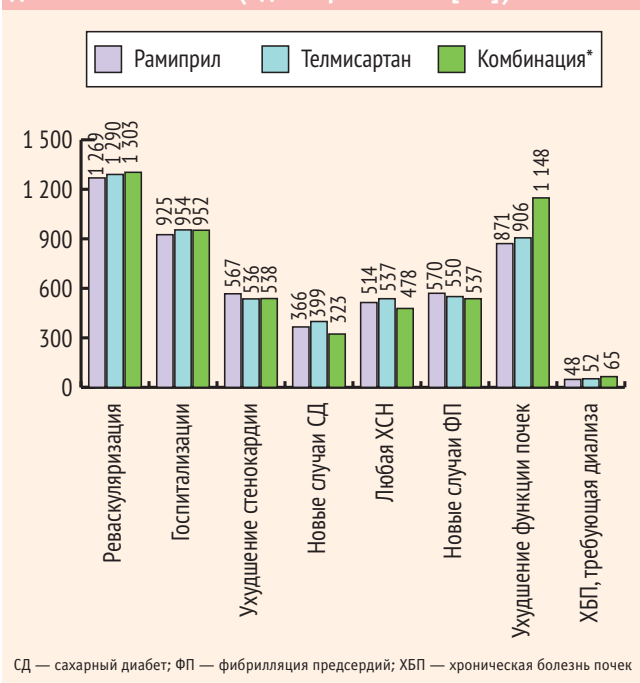
Дипиридамол в профилактике ССО у пациентов со стабильной ИБС не используется. Это связано с его меньшей антиагрегантной активностью (по сравнению с аспирином) и «синдромом обкрадывания» [13]. Тиклопидин также не используется в настоящее время в связи с частым развитием побочных эффектов, таких как тромбоцитопения, нейтропения и тромбоцитопеническая пурпура [12].

Ингибиторы АПФ (ИАПФ)

ИАПФ не купируют симптомы стенокардии и показаны пациентам только с целью снижения риска ССО в будущем [15]. Эта группа препаратов наиболее эффективна у пациентов, перенесших ОИМ, имеющих дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) или высокий риск ишемических событий. Было доказано благоприятное влияние ИАПФ на гипертрофию ЛЖ, васкулярную гипертрофию, прогрессирование атеросклероза, поврежденные бляшки, тромбоз, активность симпатической нервной системы, эндотелиальную функцию и воспаление [16].

Метаанализ шести рандомизированных КИ показал, что при длительном применении ИАПФ риск ССО снижается на 22% [16, 17], при этом наибольшая прогностическая эффективность показана при наличии систолической дисфункции ЛЖ или хронической сердечной недостаточности (ХСН) и при сахарном диабете. Также доказана их польза у пациентов с сахарным диабетом даже в отсутствие дисфункции ЛЖ. Последний метаанализ (2012) 37 КИ с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы показал, что ИАПФ могут также снижать риск смерти от пневмонии (отношение шансов — 0,73; 0,58—0,92; доверительный интервал 95%) [18]. У пациентов со стабильной ИБС из всех ИАПФ, согласно международным и российским рекомендациям, в первую очередь должны использоваться рамиприл (КИ NOPE) и периндоприл (КИ EUROPA) [16, 19]. При этом, если у пациентов со стабильной стенокардией и подтвержденным диагнозом ИБС применение ИАПФ имеет класс рекомендаций 2А, уровень доказательности В, при наличии сопутствующей артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, дисфункции ЛЖ, перенесенного инфаркта миокарда с дисфункцией ЛЖ или сахарного диабета — 1 класс, уровень доказательности А [16, 19].

Рисунок 1. Первичные и вторичные исходы в исследовании ONTARGET (адаптировано из [20])



Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)

Прямых рекомендаций к использованию БРА у пациентов со стабильной стенокардией для улучшения прогноза нет. В КИ ONTARGET, включившем пациентов высокого риска ССО, было показано, что телмисартан эквивалентен рамиприлу (в группе с хорошей переносимостью ИАПФ) по эффективности во вторичной профилактике ССО. Комбинация телмисартана и рамиприла также не давала никаких преимуществ в профилактике ССО (рис. 1) [20, 21].

В европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда БРА показаны всем пациентам, не переносящим ИАПФ (IIA; A) либо не переносящим ИАПФ и имеющих ХСН и/или ОИМ с ФВ менее 40% в анамнезе (I; A) [22]. Согласно российским рекомендациям по лечению пациентов со стабильной стенокардией, БРА могут быть назначены при плохой переносимости ИАПФ. Предпочтение должно отдаваться валсартану и кандесартану [4].

Таблица 1. Сравнительная эффективность аспирина и клопидогрела у пациентов с доказанной ИБС (адаптировано из [12])

Исходы	№ пациентов	НКИ	Период наблюдения, годы	ОР (95% ДИ)	Абсолютный риск	
					Аспирин	Клопидогрел
Общая смертность	19 185	1	1,9	0,98 (0,87—1,10)	120:1 000	НД (изменение от -16 до +12 случаев на 1 000)
Нефатальный ОИМ	19 185	1	1,9	0,85 (0,72—1,00)	80:1 000	Снижение — 12 случаев на 1 000 (от -22 до 0)
Инсульты	19 185	1	1,9	0,94 (0,83—1,06)	110:1 000	НД (изменение от -19 до +7 случаев на 1 000)
Большие кровотечения	19 185	1	1,9	0,88 (0,7—1,12)	40:1 000	НД (изменение от -12 до +5 случаев на 1 000)

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, НД — недостаточно.

Статины

Использование статинов во вторичной профилактике ИБС позволяет снизить риск смерти на 30% (КИ 4S с симвастатином) [23]. Наибольшая польза этих препаратов была получена у пациентов с обструктивной ИБС [24]. Метаанализ четырех крупных КИ показал, что агрессивная терапия статинами эффективнее в предотвращении ОИМ, инсульта или любого другого ССО, чем назначение стандартных доз этих препаратов [16]. Также КИ поддерживают раннее назначение статинов у пациентов, перенесших ОИМ или реваскуляризацию [16, 25]. Метаанализ 26 КИ (170 000 пациентов) со статинами не выявил связи между приемом этих препаратов и развитием злокачественных опухолей, также не было выявлено связи между уровнем снижения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и количеством опухолей [26]. По анализу «стоимость — эффективность» статины занимают одно из первых мест во вторичной профилактике ИБС [27].

Последний метаанализ J. Gutierrez (2012) показал, что статины эффективны во вторичной профилактике ССС и у мужчин, и у женщин, однако риск инсульта и всех случаев смерти у женщин снижается незначимо (табл. 2) [28]. Это могло быть связано с тем, что количество женщин в метаанализе не превышало 20%. Тем не менее все существующие на сегодняшний день рекомендации поддерживают использование статинов у всех пациентов с ИБС независимо от пола.

Таблица 2. Влияние приема статинов на исходы в зависимости от пола (отношение шансов при ДИ 95%) [28]

Исходы	Мужчины	Женщины
Кардиоваскулярные события	0,82 (0,78—0,85)	0,81 (0,74—0,89)
Все случаи смерти	0,79 (0,72—0,87)	0,92 (0,76—1,13)
Инсульт	0,81 (0,72—0,92)	0,92 (0,76—1,10)

Кроме того, после опубликования данных КИ SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) взгляд на применение симвастатина изменился (табл. 3). По результатам этого исследования FDA (Food and Drug Administration) выпустило ограничение по его использованию в дозе, превышающей 40 мг/сут, из-за высокого риска рабдомиолиза и миопатий. В случае если не удастся добиться целевых уровней холестерина на дозе симвастатина 40 мг/сут, рекомендовано перевести пациента на другой препарат (аторвастатин или розувастатин) [29, 30].

Также появились первые данные о том, что длительный прием статинов может увеличивать риск развития новых случаев сахарного диабета и возрастной катаракты, однако на данный момент это является предметом дискуссии и дальнейших исследований [31, 32, 33].

Таким образом, статины необходимо назначать всем пациентам с ИБС независимо от уровня холестерина в крови. Целевым уровнем общего холестерина является 4,0 ммоль/л, ЛПНП — 1,8 ммоль/л (у пациентов высокого риска) [13, 34].

Несмотря на самый высокий класс эффективности и уровень доказательности (I; A) для улучшения прогноза при стабильной стенокардии, частота их приема в реальной клини-

ческой практике ниже, чем при назначении врачами. Так, по данным CDC (Centers for Disease Control and Prevention), только половина мужчин и треть женщин в возрасте 65—74 лет принимали эту группу препаратов при гиперхолестеринемии в течение последних 30 дней [35]. В исследовании J Sheppard, проведенном в Великобритании и включившем 41 250 пациентов, было показано, что у пациентов старше 75 лет частота приема статинов снижается независимо от назначения этих препаратов врачами [36]. Однако следует признать, что в целом за последнее десятилетие распространенность статинов в популяции старше 45 лет возросла более чем в 10 раз (с 2 до 25%) [35].

Бета-блокаторы (ББ)

В ряде КИ и одном метаанализе было показано, что прием ББ в группе пациентов, перенесших ОИМ, приводит к снижению смертности в среднем на 23% [16]. С другой стороны, влияние ББ на конечные точки у пациентов со стабильной стенокардией без предшествующего ОИМ до конца остается невыясненным. Кроме исследования, проведенного T.J. Bunch в 2005 г., других крупных плацебо-контролируемых КИ не проводилось. В нем было продемонстрировано снижение риска смерти у этих пациентов на 24% (отношение шансов 0,66, $p = 0,02$) [37]. Еще в одном наблюдательном исследовании было выявлено, что длительный прием ББ у пациентов без ОИМ может снижать прогрессирование атеросклероза за счет своего благоприятного влияния на стенки артерий [38].

Важным в лечении стабильной стенокардии является достижение адекватной частоты сердечных сокращений (ЧСС) — 55—60 уд/мин. В КИ BEAUTIFUL средняя ЧСС в группе пациентов, получающих ББ, составляла $71,1 \pm 9,6$ уд/мин [39]. При сравнении 2 групп пациентов с ЧСС менее и более 70 уд/мин было выявлено, что риск сердечно-сосудистой смерти был ниже в группе с меньшей ЧСС (отношение шансов 1,34 при $p = 0,0041$). Это свидетельствует о необходимости более тщательно титровать дозы ББ при ИБС и одновременно является показателем их эффективности. Но, как продемонстрировало КИ SHIFT (в которое включались пациенты с ХСН), завершившееся в 2012 г., только 26% пациентов при-

Таблица 3. Дозы симвастатина и риск рабдомиолиза (по данным КИ SEARCH) [29]

Статины	Использование (человеко-лет)	Подтвержденный рабдомиолиз (N)	Инцидентность на 100 000 человеко-лет
Симвастатин < 20 мг/сут	21 832	0	0
Симвастатин 20—39 мг/сут	75 082	4	5,3
Симвастатин 40—79 мг/сут	56 703	8	14,1
Симвастатин 80 и более мг/сут	16 876	1	64,8
Все дозировки	170 605	23	13,5
Другие статины	116 540	6	5,2
Все статины	286 756	29	10,1

нимали ББ в целевой дозе [40]. Перекрестные КИ доказали, что с увеличением дозы растет и эффективность этой группы препаратов, что связано не только с уменьшением ЧСС, но и положительным влиянием на диастолическую и эндотелиальную функцию ЛЖ [16]. Данные регистров показывают, что назначение ББ всем пациентам, перенесшим первый ОИМ, ежегодно позволяет предотвращать 62 000 повторных ОИМ и не менее 72 000 смертей от ИБС в мире [41].

ББ противопоказаны пациентам с бронхиальной астмой, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или выраженной атриовентрикулярной блокадой (2–3-й степени). При наличии таких противопоказаний и при развитии депрессии, эректильной дисфункции и других побочных реакций при приеме ББ следует рассмотреть вопрос о назначении других антиангинальных препаратов, в частности антагонистов кальция. Кроме того, в последнее десятилетие был выявлен полиморфизм генов β_2 -адренорецепторов (ADRB1 и ADRB2), который может привести к снижению эффективности и непереносимости ББ [42].

Согласно европейским и российским рекомендациям ББ показаны всем пациентам со стабильной стенокардией и перенесенным ОИМ или ХСН (I; A) [4, 43].

Антагонисты кальция (АК)

Положительное влияние АК на ишемию и симптомы стенокардии позволяет рекомендовать их пациентам со стабильной стенокардией как антиангинальные препараты. В крупных КИ они не продемонстрировали значимого влияния на смертность и/или развитие ОИМ. Тем не менее несколько препаратов этой группы доказали свое профилактическое действие у определенных категорий пациентов [44]. Так, дилтиазем снижал риск развития повторного ОИМ и тяжелой стенокардии после перенесенного не-Q-ОИМ, а верапамил снижал частоту ОИМ при назначении вместе с трандолаприлом у больных с артериальной гипертензией и ИБС. КИ ACTION показало, что нифедипин пролонгированного действия тоже снижал риск ССО у пациентов с АГ и ИБС [4, 44].

Выбор АК зависит от частоты сердечных сокращений пациента. Например, при синдроме слабости синусового узла, выраженных нарушениях атриовентрикулярного проведения, брадикардии рекомендуются амлодипин или нифедипин пролонгированного действия, при тахикардии — верапамил или дилтиазем. Также АК могут быть назначены пациентам со стенокардией Принцметала и микроваскулярной стенокардией (с «чистыми» коронарными артериями), поскольку ББ могут ухудшить симптомы заболевания [4].

Согласно российским и британским рекомендациям по лечению стабильной стенокардии все АК назначаются в виде препаратов пролонгированного действия. Короткодействующий нифедипин при данной патологии не показан, т. к. может спровоцировать развитие ишемии и даже острого коронарного синдрома [4, 45].

Нитраты

С момента своего открытия в 1867 г. нитраты остаются одним из самых эффективных антиангинальных средств. По

своей эффективности они не уступают ББ и АК. Их способность купирования и профилактики ангинозных приступов реализуется через вазодилатацию эпикардиальных коронарных артерий. При добавлении нитратов к ББ и АК их эффект усиливается [44].

В настоящее время нитраты делятся на препараты короткого, умеренно пролонгированного и пролонгированного действия. Пациентам с 1-м функциональным классом (ФК) стенокардии назначаются препараты короткого действия только для купирования ангинозных приступов, при 2-м ФК — короткого и, если необходимо, умеренного пролонгированного действия. 3-й и 4-й ФК стенокардии требует назначения пролонгированных нитратов для обеспечения круглосуточного антиангинального эффекта, т. к. возможно развитие ангинозных болей в ночное время.

При длительном приеме нитратов к ним может развиваться толерантность. Эффективным методом борьбы с ней является перерыв в приеме препарата. Точный временной интервал неизвестен, однако в большинстве случаев для перерыва достаточно 12 часов (для изосорбида-5-мононитрата) [4, 16].

Ивабрадин

Ивабрадин является селективным и специфическим ингибитором I_f -каналов. Он уменьшает ЧСС, влияя на спонтанную активность пейсмекерных клеток в синусовом узле.

Учитывая важность снижения ЧСС до целевого уровня и не всегда адекватное использование ББ, добавление к этой группе препаратов ивабрадина позволяет добиться желаемого результата. Так, КИ BEAUTIFUL продемонстрировало, что при назначении ивабрадина к стандартной терапии у пациентов с ИБС, сниженной функцией ЛЖ и ЧСС в покое более 70 уд/мин риск ОИМ и реваскуляризации снижается на 36 и 30% соответственно [4]. При этом риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с ОИМ или ХСН, не изменялся [39].

В настоящее время ивабрадин рекомендован пациентам со стабильной стенокардией при непереносимости или невозможности принимать ББ, а также при недостаточном контроле ЧСС в комбинации с ББ [4, 45].

Никорандил

Молекула никорандила содержит нитратную группу и остаток амида никотиновой кислоты. Последний, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы, вызывает артериальную дилатацию, что совместно с действием нитрогруппы на венозные сосуды сбалансированно уменьшает пред- и постнагрузку, приводя к увеличению коронарного кровотока, снижению ишемии миокарда, и воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования (кардиопротективное действие) (Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc. Drugs and Therapy 1990; 4: 1075–88 // Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Amer. J. Cardiology 1989; 63: 66–70). По антиангинальной эффективности он сравним с нитратами, ББ и АК [46]. В КИ IONA, включившем 5 126 пациентов со стабильной стенокардией, добавление никорандила к оптимальной медикаментоз-

ной терапии приводило к достоверному снижению риска достижения первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ОИМ, незапланированная госпитализация по поводу ангинозных болей) на 17% ($p = 0,014$) (The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75). Исследование IONA на сегодняшний день является единственным, в котором удалось доказать, что антиангинальный препарат способен положительно повлиять на течение ИБС (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Национальные рекомендации ВНОК. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Прил. 5: 26).

■ Согласно последним британским рекомендациям по стабильной стенокардии (2011), оптимальная медикаментозная терапия — это комбинированная терапия, включающая один или два антиангинальных препарата плюс препараты для вторичной профилактики ССЗ.

Согласно британским рекомендациям по стабильной стенокардии никорандил может назначаться как в монотерапии (при непереносимости ББ и АК), так и в комбинации с вышеуказанными препаратами при недостаточном контроле ангинозных болей [45].

Никорандил включен в первые российские «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике»: класс рекомендаций I, уровень доказательств В (Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10(6); Прил. 2: 57).

Триметазидин MB

Триметазидин MB является антиангинальным препаратом метаболического действия (влияет на метаболизм жирных кислот). Завершившиеся КИ показали, что при его регулярном приеме через 1–3 месяца продолжительность физической нагрузки увеличивается на 19%, время до достижения депрессии сегмента ST — на 18%. Антиангинальный эффект триметазидина MB статистически достоверно превосходил эффект плацебо [49, 50].

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с нагрузкой, триметазидин MB улучшает функцию ЛЖ по сравнению с эффектом плацебо. Так, в исследовании TRIMPOL-II [51] его добавление к терапии длительно действующими нитратами приводило к статистически достоверному увеличению фракции выброса ЛЖ с 49,2 до 59,9% ($p = 0,05$). Присоединение триметазидина MB к нитратам, АК или ББ при их неэффективности приводило к снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина [52, 53, 54, 55].

Таким образом, согласно российским рекомендациям триметазидин MB может быть назначен пациентам со стабильной стенокардией на любом этапе терапии для усиления антиангинальной эффективности ББ, АК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [4].

■ ДРУГИЕ АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ранолазин

Ранолазин был одобрен FDA как антиангинальный препарат в 2006 г. Он обладает метаболическим действием, влияя на метаболизм жирных кислот и глюкозы, а также ингибирует натриевые каналы и повышает концентрацию АТФ в кардиомиоцитах.

Клиническая эффективность ранолазина у пациентов со стабильной ИБС была доказана в целом ряде исследований [56]. При назначении в виде монотерапии он улучшал переносимость физической нагрузки и увеличивал время до появления депрессии сегмента ST на тредмиле. При его добавлении к ББ или АК у пациентов снижалась потребность в нитроглицерине и частота ангинозных приступов. В КИ MERLIN-TIMI 36 было продемонстрировано потенциальное антиаритмическое и гипогликемическое действие препарата [57, 58].

Согласно британским рекомендациям по стабильной стенокардии 2011 г. (NHS) ранолазин может быть назначен при непереносимости ББ и АК, а также добавлен к этим препаратам при недостаточном контроле симптомов [45].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)

ПНЖК входят в состав оливкового масла и средиземноморской диеты. При их регулярном употреблении (более 2 г/сут) уровень триглицеридов снижается в среднем на 30% [16]. Японское КИ JELIS, включившее 18 645 пациентов с гиперхолестеринемией, продемонстрировало снижение риска ССС на 19% ($p = 0,048$) [59].

У пациентов, перенесших ИМ, присоединение к стандартной терапии ПНЖК в дозе 1 г/сут значительно улучшало прогноз и снижало риск БСС на 45% (GLSSI-Prevenzione Investigators, 1999) [4]. Однако КИ OMEGA (Alpha Omega Trial Group), проведенное на такой же группе пациентов, не выявило значимых различий между различными комбинациями ПНЖК и плацебо [60].

Учитывая данные КИ, в настоящее время, согласно различным рекомендациям, ПНЖК рекомендованы для лечения гипертриглицеридемии как в комбинации со статинами (IIA; B), так и в виде монотерапии (IIA; C) [61]; после миокардиальной реваскуляризации — в комбинации с фибратами при непереносимости статинов (IIA; B) [22]. Также ПНЖК могут быть назначены пациентам с перенесенным ОИМ и/или ХСН (IIb; B) для улучшения прогноза и качества жизни [4, 61].

Антиоксиданты

Окисление липидов играет важную роль в патогенезе атеросклероза. Употребление продуктов, богатых антиоксидантами и флавоноидами, снижает риски ССО у пациентов с ИБС.

Но такого же эффекта при использовании биологически активных добавок (БАД) достичь не удалось. Так БАД, содержащие витамины С, Е, В₆, В₁₂, β-каротин и фолиевую кислоту, не снижали риск ССО. Это стало основанием для того, чтобы не рекомендовать антиоксиданты в виде БАД для рутинного использования в клинической практике [61, 62]. В настоящее время КИ по исследованию их эффективности продолжаются [63].

Новые препараты для лечения стабильной стенокардии

В настоящее время исследуются целый ряд препаратов, способных улучшать клиническое состояние пациента при ИБС. Так, продолжаются испытания ингибитора Rho-киназы фазудила, который, влияя на гладкомышечные клетки сосудов, приводит к их вазодилатации. В КИ, включившем 84 пациента со стабильной стенокардией, фазудил значительно увеличивал время до возникновения ишемии при физической нагрузке [64]. Еще один препарат — пергексиллин (perhexiline), как показали КИ, уменьшал частоту приступов стенокардии, ингибируя метаболизм жирных кислот [65].

Комбинированная терапия стабильной стенокардии (понятие об ОМТ)

Как правило, для лечения пациентов со стабильной стенокардией используется одновременно несколько групп препаратов. Это связано не столько с неэффективностью лекарственных средств, сколько с тем, что они способны улучшать прогноз. В последние годы благодаря КИ были выявлены группы препаратов, которые снижают смертность и риск ССО у пациентов. Это привело к тому, что в клиническую практику был введен термин оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ИБС. Согласно последним британским рекомендациям по стабильной стенокардии (2011), ОМТ — это комбинированная терапия, включающая один или два антиангинальных препарата плюс препараты для вторичной профилактики ССЗ [45]. ОМТ должны принимать не только все пациенты со стабильной стенокардией, но и перенесшие реваскуляризацию миокарда. Только тогда может быть достигнута ее максимальная клиническая эффективность.

Кроме того, в лечении пациента со стабильной стенокардией важно не только, какие он препараты получает, но и их дозы. В случае недостижения целевой дозы препарата врач не вправе рассчитывать на тот эффект, который был достигнут в КИ. Так, например, метаанализ CP Cannon и соавт., проведенный в 2006 г., показал, что высокие дозы статинов снижают риск смерти и ОИМ на 16%, в то время как их низкие дозы такого эффекта не имели [66].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Рефрактерная стенокардия представляет собой состояние с частыми эпизодами ангинозных болей, существенно ограничивающих повседневную деятельность пациента (обычно 3–4-й ФК), устойчивое к оптимальной медикаментозной

терапии, при котором невозможно или затруднено проведение реваскуляризации миокарда [67].

Среди всех методов лечения данной патологии наиболее доказанную эффективность имеют: стимуляция спинного мозга, наружная контрпульсация, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация (ТМЛР), ангиогенная терапия и трансплантация сердца.

Механизмы действия стимуляции спинного мозга у пациентов с рефрактерной стенокардией до конца не ясны. В небольших КИ по изучению эффективности этого метода было продемонстрировано снижение частоты и тяжести стенокардии до 80% [68]. Еще в одном КИ уменьшение симптоматики и качества жизни пациентов при использовании стимуляции спинного мозга было сравнимо с АКШ [69].

Наружная контрпульсация также доказала свою эффективность в КИ. При ее использовании в течение 7 недель у пациентов увеличивалась переносимость нагрузки, время до появления депрессии сегмента ST на тредмиле, снижалась потребность в нитроглицерине и улучшалось качество жизни [70, 71].

Еще одним методом, позволяющим уменьшить количество ангинозных приступов и улучшить качество жизни, является ТМЛР. Считается, что ее эффекты связаны с неоангиогенезом и влиянием на симпатическую иннервацию сердца. Два КИ не доказали ее эффективность у пациентов с рефрактерной стенокардией, поэтому в настоящее время обсуждается вопрос о том, может ли ТМЛР быть самостоятельным методом лечения [72].

Когда все методы терапии исчерпаны, возможно применение ангиогенной терапии. Три КИ доказали ее эффективность при рефрактерной стенокардии [73]. Так, интрамиокардиальное введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора или предшественников стволовых клеток пациентам значительно уменьшало количество эпизодов ишемии, что было доказано с помощью позитронно-эмиссионной томографии [74, 75].

В случае неэффективности всех методов лечения и наличия выраженной ХСН со сниженной ФВ возможно направление пациента на трансплантацию сердца [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении стабильной стенокардии, в частности появились лекарственные препараты, улучшающие прогноз. Это предопределило создание и внедрение в клиническую практику принципов оптимальной медикаментозной терапии. Их соблюдение ведет к снижению смертности пациентов и улучшению у них качества жизни. Применение ОМТ при стабильной стенокардии в полной мере относится и к пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование).



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.