

Современная противоишемическая терапия у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца: цели и средства

☞ С.Р. Гиляревский^{1, 2}, М.В. Голшмид², Н.Г. Бенделиани³,
И.М. Кузьмина⁴, И.Г. Андреева⁵

¹ Отдел организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” МЗ РФ, Москва

² Кафедра клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала Терапевтического факультета ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ, Москва

³ Научно-консультативное отделение Института коронарной и сосудистой хирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева” МЗ РФ, Москва

⁴ Отделение неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ “Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского” Департамента здравоохранения города Москвы

⁵ Кафедра педагогики и психологии Факультета педагогики и психологии НОУ ВО “Московский социально-педагогический институт”

В статье рассматриваются современные подходы к тактике лечения пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемией миокарда. В частности, приводятся данные, которые стали основанием для изменения начальной тактики лечения пациентов с хроническим течением ИБС. Обсуждается увеличение роли оптимальной противоишемической терапии в таких условиях. Рассматривается новая концепция подбора противоишемической терапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов с хроническим течением ИБС. Приводятся данные об эффективности применения триметазидина, а также о его безопасности, которая недавно была подтверждена в крупном рандомизированном исследовании.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, противоишемическая терапия, триметазидин.

Изменение начальной тактики лечения при хроническом течении ишемической болезни сердца

В последние годы тактика лечения пациентов с хроническим течением **ишемической болезни сердца** (ИБС) (или хроническим коронарным синдромом) несколько

изменилась. Если раньше к числу основных факторов, влияющих на выбор начальной инвазивной или консервативной тактики наряду с тяжестью клинических проявлений, относилась выраженность ишемии миокарда по данным нагрузочных проб, то теперь выбор тактики определяется в первую очередь наличием гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии.

Контактная информация: Гиляревский Сергей Руджерович, sgilarevsky@rambler.ru

Такие изменения тактики лечения прежде всего обусловлены результатами исследования ISCHEMIA [1]. Ключевыми критериями исключения из исследования ISCHEMIA были следующие: 50% стеноза ствола левой коронарной артерии (по данным компьютерной томографической ангиографии), фракция выброса левого желудочка менее 35%, неприемлемая тяжесть стенокардии на момент включения (соответствующая III–IV функциональному классу по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям). То есть в исследование не включали пациентов, у которых начальная инвазивная тактика имеет преимущества. Результаты исследования ISCHEMIA свидетельствовали о том, что у пациентов со стабильным течением ИБС и умеренно выраженной или тяжелой ишемией миокарда по данным неинвазивных нагрузочных тестов начальная инвазивная тактика лечения по сравнению с начальной консервативной тактикой не приводила к снижению риска развития тяжелых осложнений **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**. Кроме того, не было отмечено положительного влияния начальной инвазивной тактики на общую смертность, смертность от осложнений ССЗ или частоту развития инфаркта миокарда. Ранняя инвазивная тактика сопровождалась отрицательным влиянием на клинические исходы (увеличение риска развития инфаркта миокарда, связанного с вмешательством) в первые 6 мес после рандомизации и положительным влиянием на такие исходы в течение 4 лет наблюдения (снижение риска развития спонтанного инфаркта миокарда).

Таким образом, консервативная тактика стала приемлемой начальной тактикой у широкого круга пациентов с ишемией миокарда, стенокардией II функционального класса при отсутствии гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии, что означает повышение роли противоишемической терапии в лечении пациентов с хроническим течением ИБС.

Оптимальная противоишемическая терапия

В соответствии с современными рекомендациями, у пациентов с хроническим течением ИБС должна применяться оптимальная лекарственная терапия. Такое лечение включает как средства, которые могут улучшать прогноз и влиять на течение заболевания (в первую очередь гиполипидемические средства и антиагреганты), так и антиишемические средства, которые позволяют устранить или существенно уменьшить выраженность ишемии миокарда и стенокардии. Под оптимальной тактикой противоишемической терапии следует понимать такую индивидуально подобранную терапию, которая у конкретного пациента позволяет достичь указанных целей.

Деление противоишемических средств на препараты первого ряда (традиционно к ним относят β -блокаторы и антагонисты кальция) и препараты второго ряда (триметазидин, ранолазин, никорандил и длительнодействующие нитраты) представляется весьма условным, так как ни для препаратов “первого ряда”, ни для препаратов “второго ряда” до настоящего времени не получено данных о влиянии на прогноз пациентов с хроническим течением ИБС. В частности, авторы рекомендаций упоминают результаты метаанализа, которые свидетельствуют об эффективности сочетанного применения β -блокаторов или антагонистов кальция с препаратами второго ряда (длительнодействующие нитраты, триметазидин, ранолазин и, в меньшей степени, ивабрадин) в отношении влияния на выраженность клинических проявлений ИБС [2].

В то же время представляется важной изученность препарата в крупных **рандомизированных клинических исследованиях (РКИ)** независимо от того, подтвердилась основная гипотеза исследования или нет. Учитывая это, необходимо рассмотреть имеющиеся доказательства эффективности такого давно и широко применяемого при лечении пациентов с хроническим течением

ем ИБС противоишемического препарата, как триметазидин.

Роль триметазида как противоишемического препарата

Триметазидин является одним из многих противоишемических препаратов, которые не влияют на гемодинамику. Во многих клинических ситуациях это может быть важно. Современные данные о роли β -блокаторов у пациентов, не имеющих сниженной фракции выброса левого желудочка, свидетельствуют о том, что их применение в качестве антигипертензивного средства в виде монотерапии или использование β -блокатора III поколения с вазодилатирующими свойствами (т.е. карведилола и небиволола) сопровождается статистически значимо более высоким риском развития инсульта по сравнению с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (**отношение рисков (ОР)** 1,29; 95% **доверительный интервал (ДИ)** 1,17–2,20) и тиазидных диуретиков (ОР 1,56; 95% ДИ 1,03–1,72) [3]. По результатам анализа данных международного регистра REACH (21 860 участников), при хроническом течении ИБС применение β -блокаторов не сопровождалось снижением риска развития осложнений ССЗ [4]. Более того, в крупном наблюдательном исследовании, включавшем пациентов со стабильным течением заболевания после перенесенного инфаркта миокарда при условии применения оптимальной лекарственной терапии, были получены данные, что длительное применение β -блокаторов не сопровождалось изменением риска развития осложнений ССЗ в отдаленные сроки наблюдения, в период между 3 мес и 3 годами после госпитализации по поводу инфаркта миокарда [5].

Существует гипотеза об определенном ограничении возможности влиять на клинические проявления за счет снижения **частоты сердечных сокращений (ЧСС)**. Так, в исследовании SIGNIFY у пациентов со стенокардией более выраженное

снижение ЧСС за счет приема комбинации β -блокатора и ивабрадина сочеталось со статистически значимым увеличением риска развития неблагоприятных клинических исходов [6]. Кроме того, применение такой терапии, направленной на дополнительное снижение ЧСС, в целом приводило к увеличению риска развития фибрилляции предсердий [6]. Результаты метаанализа подтвердили указанные эффекты ивабрадина [7].

Еще одно ограничение применения противоишемических препаратов, относящихся к средствам первого ряда, состоит в неблагоприятных эффектах чрезмерного снижения **артериального давления (АД)**, в первую очередь диастолического. Опубликован анализ данных пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития осложнений ССЗ, которые были включены в группы интенсивного или стандартного режима антигипертензивной терапии с достижением уровня систолического АД менее 130 мм рт. ст. Было выявлено, что снижение диастолического АД до уровня менее 60 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска развития осложнений ССЗ у пациентов с высоким риском [8]. В связи с этим группа экспертов предложила новый подход к выбору алгоритма оптимальной противоишемической терапии: с учетом индивидуальных характеристик пациента, а не с формальным разделением противоишемических препаратов на препараты первого и второго ряда.

“Бриллиантовый подход” к выбору противоишемической терапии при стабильном течении ИБС

Проанализировав имеющиеся доказательные данные, группа экспертов предложила существенно более свободный алгоритм выбора препаратов для лечения больного при стабильном течении ИБС [9, 10]. “Бриллиантовый подход” к выбору терапии состоит в тактике выбора определенных противоишемических препаратов с учетом индивидуальных характеристик

больного. По мнению авторов, использование “бриллиантового подхода” более приемлемо по сравнению с современными клиническими рекомендациями при выборе врачами оптимального индивидуального режима противоишемической терапии, как в виде монотерапии, так и в виде сочетанного применения таких средств. В соответствии с “бриллиантовым подходом” к выбору терапии, использование определенных препаратов зависит от патофизиологических звеньев развития ИБС у конкретного больного, а также от наличия у него сопутствующих заболеваний. Учитывая изложенное, роль триметазида в терапии пациентов с хроническим течением ИБС становится более актуальной.

Доказательства эффективности применения триметазида в терапии пациентов со стабильной стенокардией

Триметазидин (1-(2,3,4-триметоксибензил)-пиперазина дигидрохлорид в отличие от большинства стандартных противоишемических препаратов, которые за счет влияния на гемодинамику позволяют восстановить баланс между доставкой кислорода к миокарду и его потребностью, улучшает переносимость ишемии миокардом за счет подавления метаболизма жирных кислот, что сопровождается стимуляцией метаболизма глюкозы [11–13].

Среди РКИ по изучению эффективности применения триметазида при стабильном течении ИБС следует выделить TRIMPOL II [14]. Цель исследования состояла в оценке эффективности и переносимости триметазида в сравнении с плацебо, препараты применяли в сочетании с β -блокатором метопрололом. Это было многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с продолжительностью наблюдения 12 нед, в которое вошло 426 больных со стабильной стенокардией напряжения и подтвержденным диагнозом ИБС. Пациенты были распределены в группы приема триметазида

по 20 мг 3 раза в сутки ($n = 179$) или плацебо ($n = 168$), которые применялись в сочетании с метопрололом по 50 мг 2 раза в сутки. Нагрузочная проба выполнялась до начала приема исследуемых препаратов, а затем через 4 и 12 мес терапии. Через 12 нед в группе триметазида по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм ниже изоэлектрической линии, общего объема выполненной работы, времени до развития стенокардии и максимального снижения сегмента ST, а также уменьшение среднего числа приступов стенокардии за 1 нед и среднего количества применяемого нитроглицерина и снижение интенсивности боли в грудной клетке при приступе стенокардии. При этом не отмечено признаков развития толерантности к триметазидину. Переносимость триметазида была хорошей. Таким образом, сочетанное применение метопролола и триметазида по сравнению с изолированным приемом метопролола приводило к статистически значимому улучшению результатов нагрузочной пробы и уменьшению клинических проявлений стенокардии. Следует также отметить, что прием триметазида не способствовал изменениям гемодинамических показателей [14].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании TACT оценивали эффективность применения триметазида в сочетании со стандартными противоишемическими препаратами (β -блокаторы и нитраты) при стабильной стенокардии, устойчивой к лечению [15]. В исследование было включено 177 больных со стабильной стенокардией, у которых применение стандартных противоишемических препаратов было недостаточно эффективным. Больных распределили в группы приема триметазида по 20 мг 3 раза в сутки ($n = 90$) или плацебо ($n = 87$). Продолжительность наблюдения достигала 12 нед. Эффективность применения триметазида оце-

нивали по следующим показателям: продолжительность переносимости нагрузки; время до снижения сегмента ST ниже изоэлектрической линии на 1 мм; продолжительность переносимости нагрузки до развития приступа стенокардии; среднее число приступов стенокардии; количество применяемых короткодействующих нитратов и достигнутое в ходе нагрузки двойное произведение. До начала исследования длительнодействующие нитраты и β -блокаторы в виде монотерапии принимали 52 и 48% больных соответственно. Через 12 нед в группе триметазида отмечалось статистически значимо более выраженное увеличение продолжительности переносимости нагрузки в сравнении с группой плацебо: с $417,7 \pm 14,2$ до $506,8 \pm 17,7$ с и с $435,3 \pm 14,8$ до $458,9 \pm 16,2$ с соответственно ($p < 0,05$). Время переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм в группе триметазида увеличилось с $389,0 \pm 15,3$ до $479,6 \pm 18,6$ с, а в группе плацебо – с $411,8 \pm 15,2$ до $428,5 \pm 17,3$ с ($p < 0,05$). Время до развития стенокардии в группе триметазида увеличилось с $417,0 \pm 16,9$ до $517,3 \pm 21,0$ с, а в группе плацебо – с $415,1 \pm 16,5$ до $436,4 \pm 18,5$ с ($p < 0,05$). Среднее число приступов стенокардии в 1 нед при приеме триметазида уменьшилось с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$, а в группе плацебо – с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). Среднее количество применяемых короткодействующих нитратов за 1 нед в группе триметазида уменьшилось с $5,2 \pm 0,9$ до $2,8 \pm 0,8$ таблетки, а в группе плацебо – с $5,5 \pm 0,8$ до $4,1 \pm 0,9$ таблетки ($p < 0,05$). Таким образом, добавление триметазида в сравнении с плацебо к терапии β -блокаторами или длительнодействующими нитратами приводило к улучшению переносимости физических нагрузок и уменьшению симптомов стенокардии.

Дополнительно для анализа были отобраны 23 РКИ, которые включали 1378 пациентов со стабильным течением ИБС. Прием триметазида в сравнении с плацебо приводил к статистически значимому

уменьшению числа приступов стенокардии в 1 нед (в среднем на 1,44 приступа; 95% ДИ 0,79–2,10; $p < 0,0001$), количества таблеток нитроглицерина, принимаемых в течение 1 нед (на 0,73 таблетки; 95% ДИ 1,47–2,20; $p < 0,0001$), и к увеличению периода переносимости физической нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм (на 0,32 с; 95% ДИ 0,15–0,48; $p = 0,0002$). При анализе частоты развития побочных эффектов, которые отмечались в 5 РКИ (448 больных), было установлено, что прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов в группах триметазида и группах других противоишемических средств прекратили 2 и 12 больных соответственно. Снижение риска развития побочных эффектов при использовании триметазида в сравнении с другими препаратами достигало 79% (отношение шансов 0,23; 95% ДИ 0,08–0,69; $p = 0,008$). Полученные в метаанализе данные позволили его авторам сделать вывод об эффективности применения триметазида в сравнении с плацебо у пациентов со стабильной стенокардией как при изолированном приеме, так и при сочетании со стандартными противоишемическими средствами, а также о том, что применение триметазида по сравнению с другими антиишемическими средствами снижает вероятность прекращения приема препарата из-за побочных эффектов.

Получены данные об эффективности применения триметазида у пациентов с микрососудистой стенокардией [16]. В открытом РКИ, включавшем 60 пациентов с микрососудистой стенокардией, прием триметазида не только приводил к более выраженному уменьшению симптомов стенокардии в сравнении со стандартной терапией, включавшей β -блокаторы и антагонисты кальция, но и обуславливал улучшение перфузии миокарда и функции эндотелия, вероятно, за счет снижения концентрации эндотелина-1 в крови и уменьшения выраженности свободнорадикального окисления [17]. К очевидным преимуществам триметазида следует от-

нести отсутствие лекарственных взаимодействий, что важно в условиях полифармакотерапии у большинства больных ИБС. Следует отметить, что триметазидин не рекомендуют назначать лишь пациентам с паркинсонизмом или тяжелой почечной недостаточностью.

Обсуждая доказательную информацию о применении триметазида, нельзя не упомянуть результаты крупного РКИ АТРСИ, в котором оценивали возможные преимущества и безопасность применения триметазида в дополнение к стандартной лекарственной терапии у пациентов, которым недавно было выполнено эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях [18]. Гипотеза исследования была недостаточно проработанной, так как оценить эффективность применения противоишемического препарата после недавно выполненной реваскуляризации довольно трудно. Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием триметазида по 35 мг 2 раза в сутки в течение нескольких лет у пациентов, которые применяли оптимальную лекарственную терапию после выполнения успешного стентирования, не влиял на частоту развития рецидива стенокардии или неблагоприятных клинических исходов. Однако не менее важными для клинической практики следует считать результаты исследования, свидетельствующие об отсутствии связи между длительным приемом триметазида в исследуемой популяции пациентов и статистически значимым увеличением частоты развития нежелательных явлений, которые оценивали как показатели безопасности. Это подтверждает обоснованность применения триметазида при лечении широкого круга пациентов со стенокардией и стабильным течением ИБС.

Клиническая эффективность воспроизведенного препарата триметазида Депренорма

Для использования дженериков в клинической практике не требуется подтвержде-

ния их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Тем не менее выполнение исследований по сравнительной оценке оригинальных препаратов и их воспроизведенных аналогов представляется достаточно обоснованным шагом. Представляют интерес результаты выполненного в России многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН [19]. Цель исследования состояла в сравнении эффективности и безопасности лекарственной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов или дженериков, у больных с хроническим течением ИБС. В качестве оригинальных использовали такие препараты, как Аспирин Кардио (Bayer), Арифон ретард (Servier/Сердикс ООО), Ренитек (Merck Sharp & Dohme B.V.), Липримар (Pfizer), Конкор (Merck KGaA), Предуктал МВ (Servier), Плавикс (Sanofi Winthrop Industrie), Норваск (Pfizer). В качестве воспроизведенных аналогов препаратов использовали соответствующие препараты компании ЗАО “Канонфарма продакшн”: КардиАСК, Индапамид ретард, Эналаприл, Аторвастатин, Арител, Депренорм МВ, Клопидогрел, Амлодипин.

В исследовании оценивали частоту достижения целевого уровня АД, ЧСС, концентрации холестерина, липопротеидов низкой плотности, изменение частоты развития приступов стенокардии, а также потребности в использовании короткодействующих нитратов и функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по сердечно-сосудистым заболеваниям. Полученные результаты указывали на отсутствие статистически значимых различий между эффективностью оригинальных препаратов и воспроизведенных препаратов компании ЗАО “Канонфарма продакшн”. Это было первое исследование, выполненное в Российской Федерации, по сравнительной оценке комплексного фармакологического вмешательства, которое основывалось на применении либо оригинальных препа-

ратов, либо соответствующих дженериков для лечения больных со стабильным течением ИБС. Следует также отметить, что использование новой формы Депренорм ОД за счет приема 1 раз в день позволяет сократить число принимаемых таблеток и, соответственно, может способствовать повышению приверженности терапии.

Заключение

Изменение начальной тактики лечения пациентов с ишемией миокарда и стабильным течением ИБС будет определять необходимость применения оптимальной противоишемической терапии у широкого круга пациентов. Учитывая сходную эффективность антиишемических препаратов и отсутствие данных о влиянии на выживаемость вмешательств, влияющих на ишемию миокарда у большинства пациентов со стабильным течением ИБС, не представляется обоснованным выделять противоишемические препараты первого или второго ряда, а также противопоставлять инвазивную и консервативную тактику лечения ИБС. При стабильном течении

ИБС нередко имеются несколько сопутствующих заболеваний, а причина стенокардии может быть обусловлена разными патофизиологическими звеньями. Кроме того, некоторые препараты, в частности триметазидин, имеют дополнительные свойства, которые могут быть полезны при наличии определенных сопутствующих заболеваний или при определенных механизмах хронической стабильной стенокардии, а также предоставлять дополнительные преимущества, обусловленные отсутствием лекарственных взаимодействий. В таких случаях “бриллиантовый подход” к выбору терапии становится наиболее приемлемым подходом к обеспечению оптимальной противоишемической терапии. Наличие эффективных воспроизведенных препаратов триметазида, в частности препарата Депренорм, расширяет возможности применения оптимальной противоишемической терапии в клинической практике.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Current Anti-ischemic Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Objectives and Means

S.R. Gilyarevsky, M.V. Holshmid, N.G. Bendeliani, I.M. Kuzmina, and I.G. Andreeva

This paper contains current approaches in treatment strategy in patients with stable coronary artery disease and myocardial ischemia. In particular, we provide data that served as a basis for changing the initial algorithm of treating patients with chronic ischemic heart disease. We discuss the increasing role of optimal anti-ischemic therapy in such disorders. We provide a new concept of individual anti-ischemic therapy that takes into account individual characteristics of patients with chronic ischemic heart disease. We also present data on the clinical effectiveness of trimetazidine, as well as its safety, which was recently confirmed in a large randomized trial.

Key words: ischemic heart disease, anti-ischemic therapy, trimetazidine.