

Принципы рациональной медикаментозной терапии пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

По материалам XIX Национального конгресса кардиологов Украины, 26-28 сентября, г. Киев

В 2013 г. были опубликованы европейские и американские рекомендации по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), в 2016 г. утверждены национальные клинические протоколы по лечению стабильной ИБС. За минувшие два года кардинальных изменений в подходах к лечению не появилось, однако были опубликованы результаты последних работ, которые позволяют по-новому взглянуть на привычные для интернистов принципы терапии ИБС.



Эту тему в своем докладе осветил заведующий отделом атеросклероза и ишемической болезни сердца ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Михаил Илларионович Лутай.

— Медикаментозная терапия пациентов со стабильной ИБС направлена на уменьшение симптомов стенокардии и предупреждение кардиоваскулярных событий.

Для уменьшения симптомов стенокардии в качестве препаратов первой линии применяют нитраты короткого действия (нитроглицерин), β -адреноблокаторы (БАБ) или блокаторы кальциевых каналов (БКК), снижающие частоту сердечных сокращений (ЧСС), БКК дигидропиридиновые (при низком значении ЧСС или непереносимости БАБ). У пациентов со стенокардией более 2 ФК рекомендуется применение сочетания БАБ и дигидропиридиновых БКК.

Последняя позиция, несмотря на то что внесена в рекомендации, представляется довольно дискуссионной. Как только диагноз стабильной стенокардии установлен, необходимо сразу обсуждать с пациентом возможность проведения реваскуляризации, особенно в случае стенокардии III-IV ФК. Вопрос в том, стоит ли продолжать подбор антиангинальных препаратов у этих тяжелых пациентов, состояние которых радикально может улучшить лишь аортокоронарное шунтирование или ангиопластика?

Вторая линия антиангинальной терапии включает ивабрадин, нитраты длительного действия, никорандил, ранолазин и триметазидин.

Все пациенты с ИБС обязательно должны получать препараты, предупреждающие сердечно-сосудистые осложнения:

- аспирин (при непереносимости — клопидогрель);
- статины;
- возможно, ингибиторы АПФ или сартаны.

БАБ занимают одно из центральных мест в лечении ИБС, поскольку улучшают выживаемость в этой группе пациентов. У больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе БАБ снижают смертность и риск ИМ на 30% (Yusuf S. et al., 1988). Снижение летальности показано и в исследовании S. Karpouzas-Roubin и соавт. (2015), включившем 3236 пациентов с острым коронарным синдромом и фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$, которые при выписке принимали БАБ, смертность снижалась на 29% ($p=0,025$). По данным Н. Zhang и соавт. (2015), БАБ также имеют положительное влияние на прогноз у лиц, перенесших коронарное шунтирование ($n=5926$). Вместе с тем необходимо помнить о риске возникновения вазоспазма на фоне применения БАБ. Поэтому у пациентов с вазоспастической стенокардией предпочтение отдают использованию БКК.

Триметазидин — одно из немногих доказавших свою эффективность метаболических средств, которое защищает пациентов от поврежденный миокарда во время и после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Так, в метаанализе Н. Zhang и соавт. (2015) было рассмотрено 9 исследований с участием 778 пациентов после ЧКВ. Триметазидин достоверно уменьшал уровень сердечного тропонина I α , количество ишемических изменений сегмента ST, а также улучшал фракцию выброса левого желудочка. Доказана антиангинальная эффективность препарата при монотерапии и в комбинации с препаратами гемодинамического действия.

Ивабрадин достоверно уменьшает симптомы стенокардии, что показано в исследованиях INITIATIVE, ASSOCIATE, SIGNIFY. В испытании BEAUTIFUL (2008) ивабрадин у пациентов со стабильной ИБС и дисфункцией левого желудочка с ЧСС >70 уд./мин снижал риск ИМ. Положительное влияние ивабрадина на снижение риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности показано в исследовании SHIFT

($n=6558$), которое включило пациентов с хронической сердечной недостаточностью, фракцией выброса $\leq 35\%$ и синусовым ритмом с ЧСС >70 уд./мин.

Ранолазин является эффективным антиангинальным препаратом для лечения пациентов со стабильной ИБС, включая случай рефрактерной стенокардии. Ранолазин блокирует поздний ток ионов натрия в клетку, что снижает концентрацию внутриклеточного натрия и кальция. Этот механизм объясняет антиангинальное и антиаритмическое действие молекулы ранолазина. В исследовании MERLIN-TIMI 36 ($n=6560$) назначение ранолазина в сравнении с плацебо пациентам с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST не приводило к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий, однако уменьшало количество эпизодов ишемии, риск возникновения фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий, в том числе жизнеопасных. Эти свойства позволили включить ранолазин в обновленные американские рекомендации по лечению желудочковых аритмий (2017).

Напрашивается логический вывод, что методом повышения эффективности терапии стабильных форм ИБС является применение комбинированного лечения. Вместе с тем, как показывает ряд исследований, комбинация нескольких антиангинальных препаратов незначительно влияет на переносимость физической нагрузки больными. Так, добавление ивабрадина к атенололу, БАБ к БКК или, наоборот, ранолазина к атенололу, амлодипину либо дилтиазему приводило к среднему увеличению продолжительности физической нагрузки на 16,3-23,7 с (Klein W.W. et al., 2002; Chaitman B.R. et al., 2004; Tardif J.C. et al., 2009). Эти данные говорят о том, что комбинированная антиангинальная терапия не может быть альтернативой реваскуляризации у пациентов со стабильными формами ИБС, в том числе с рефрактерной или стенокардией \geq III ФК.

Одно из центральных мест в прогноз-модифицирующей терапии занимает назначение антитромбоцитарных средств (ацетилсалициловая кислота — АСК, клопидогрель) для предупреждения атеротромбоза и кардиоваскулярных катастроф. Вопрос о продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) остается открытым. Согласно результатам исследований, опубликованных в нынешнем году, сокращение приема ДАТТ до 6 мес у пациентов после стентирования повышает риск ИМ. Такие пациенты должны получать ДАТТ не менее 1 года (при отсутствии повышенного риска кровотечений). Эти данные соответствуют результатам исследования OPTIDUAL (2015), которое показало существенное снижение риска смерти, инсульта, ИМ у пациентов после стентирования, принимавших ДАТТ в течение 48 мес. Обнадешивающие результаты получены в исследовании PEGASUS-TIMI 54 (применение тикагрелора в комбинации с аспирином более эффективно по сравнению с группой плацебо) и COMPASS (комбинация АСК + ривароксабан более эффективна, чем только АСК, для вторичной профилактики СС-осложнений, особенно у пациентов с периферическим атеросклерозом). Это направление исследований является весьма перспективным, но результаты пока не нашли отражения в клинических рекомендациях.

Что касается модификации образа жизни, то врачи традиционно рекомендуют пациентам соблюдение диеты с ограничением насыщенных жирных кислот. Однако в 2017 г. в журнале Lancet было опубликовано исследование М. Dehghan и соавт., в котором ученые оспаривают текущие рекомендации по потреблению жиров и углеводов. В эпидемиологическом когортном исследовании приняли участие 135 335 человек из 18 стран мира. Результаты показали, что повышение потребления углеводов было ассоциировано с увеличением количества неблагоприятных исходов, а рост потребления насыщенных жиров не влияло на сердечно-сосудистую смертность. Вероятно, это исследование станет поводом для дальнейшего изучения влияния диеты на сердечно-сосудистый прогноз и пересмотр международных диетических рекомендаций.

Во всяком случае врачу не следует переоценивать возможности влияния диеты на липидный спектр крови. Как показало японское исследование MEGA (2006), в котором пациенты с гиперхолестеринемией соблюдали диету ($n=3966$) или получали правастатин ($n=3866$), диетотерапия не приводила к значимому снижению уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). На фоне диеты удалось добиться снижения ОХС на 2,1%, ХС ЛПНП — на 3,2%, в то время как на фоне применения правастатина снижение ОХС достигало 11,5%, ХС ЛПНП — 18%. Уменьшение количества случаев ИБС регистрировалось только на фоне статинотерапии (снижение на 33%).

Статины достоверно улучшают прогноз пациентов с ИБС и являются основным классом препаратов для вторичной профилактики атеросклеротических осложнений. Для пациентов с атеросклерозом целевой уровень ХС ЛПНП составляет $<1,8$ ммоль/л и/или снижение на $\geq 50\%$ от исходного значения, если целевой уровень не может быть достигнут. В американском руководстве для лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний рекомендована статинотерапия высокой интенсивности (для снижения ХС ЛПНП на $\geq 50\%$). С этой целью показаны только два препарата: аторвастатин в дозе 40-80 мг и розувастатин в дозе 20-40 мг.

При выборе конкретного статина большое значение имеет изученность препарата, а именно: наличие клинических исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность статина. Роксерс® — один из наиболее изученных генерических розувастатинов. Значительный практический интерес представляют результаты международного многоцентрового открытого исследования ROSU-PATH (2014), в котором была изучена эффективность применения двух схем титрования розувастатина. Пациенты были рандомизированы на две группы: группа стандартной схемы титрования предусматривала титрование розувастатина 10-20-40 мг, а группа альтернативной схемы — 15-30-40 мг. Согласно результатам исследования ROSU-PATH, назначение розувастатина по альтернативной схеме привело к более быстрому и эффективному снижению уровня ХС ЛПНП и, соответственно, более эффективному достижению целевых уровней липидов. При анализе эффективности снижения ХС ЛПНП в подгруппах оказалось, что у пациентов, получавших стартовое лечение розувастатином в дозе 15 мг, достижение целевого уровня было значительно выше (81%), чем в подгруппе, получавшей стартовое лечение дозой 10 мг (67%). Поэтому дозировку розувастатина 15 мг можно рассматривать как эффективную и безопасную начальную дозу, обеспечивающую достижение целевого уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов.

Наличие субмаксимальной дозы розувастатина 30 мг открывает новые возможности в лечении пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии статинами, поскольку дает возможность получить выраженное снижение ХС ЛПНП без использования максимальной дозы препарата. Помимо высокой гиполипидемической эффективности препарата Роксерс®, в исследовании ROSU-PATH были продемонстрированы хорошая переносимость и безопасность данного препарата. Частота возникновения побочных явлений, по итогам исследования, составила менее 2%.

Таким образом, общие принципы лечения стабильных форм ИБС остаются прежними. Основу прогноз-модифицирующей терапии составляют немедикаментозные методы, антитромбоцитарные препараты и статины, а также ингибиторы АПФ или сартаны. Тем не менее до сих пор далеко не все пациенты с ИБС получают улучшающее прогноза лечение. Особенно это касается применения статинов. Многие пациенты с ИБС все еще остаются в зоне повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, которых можно было бы избежать, своевременно назначив статины. Также следует помнить о том, что пациенты с ИБС нуждаются в интенсивной статинотерапии. Последние данные исследования EUROASPIRE V показали, что только 20% пациентов с ИБС, получающих гиполипидемическую терапию, достигают целевых уровней ХС ЛПНП. Причины очевидны — назначение статинов в низких дозах без их последующего титрования, плохая приверженность к лечению. Использование более быстрой и эффективной схемы титрования с назначением розувастатина в дозах 15-30-40 мг позволит увеличить эффективность лечения и достижение целевых уровней липидов, а следовательно, эффективнее предупреждать кардиоваскулярные осложнения у пациентов с ИБС.

Подготовила Мария Марчук





Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}



АТОРИС
таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Надійний шлях до мети



Роксера[®]
розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Нестримна Сила



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперглікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобілярні порушення: гепатит, холестаз, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, е-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, шиї, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендоніт. Загальні порушення: нездужання, пірекія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполипропротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполипропротеїну А. Крім впливу на ліпідну плазму аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів НbА1с. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. *Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.*

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.