

# Лечение стенокардии

Роберто Феррари,<sup>1,2\*</sup> С. Ченси,<sup>2</sup> А. Скверни<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университетский кардиологический центр Феррары, Университет Феррары, Италия (Via Aldo Moro 8, 44124 Cona (FE), Italy);

<sup>2</sup> Больница Марии Сесилии, Компания GVM Care & Research, Италия (Via Corriera, 1 - 48033 Cotignola (RA), Italy)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности в промышленно развитых странах, а в последнее время она стала играть важную роль и в развивающихся странах. Всё это так, несмотря на то, что за период с 2005 по 2015 год стандартизированный по возрасту уровень смертности от ИБС составил 12,8%.<sup>1</sup> Половину вклада в снижение смертности внесли профилактические программы и борьба с факторами риска при помощи эффективных лекарств, таких как аспирин, гиполипидемические средства и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), тогда как вторую половину внесли подходы с проведением реваскуляризации миокарда путем тромболитика и/или первичной ангиопластики. В целом ИБС является результатом атеросклероза, прогрессирующего поражения коронарных артерий с образованием бляшек, препятствующих кровотоку. Воспаление сосудистой стенки может привести к нарушению целостности эндотелия, покрывающего такие бляшки, и, как следствие, вызвать последующий тромбоз.<sup>2</sup> Оба класса гиполипидемических препаратов (статины и ингибиторы АПФ) помимо снижения высоких уровней холестерина и артериального давления (АД) – основных факторов риска развития ИБС – поддерживают непрерывность эндотелия путем уменьшения его апоптоза и улучшения регенерации, благодаря чему данные препараты замедляют прогрессирование коронарного атеросклероза и предотвращают разрыв бляшек. Такой фармакологический эффект часто называют «плейотропным» (множественным) действием.<sup>3,4</sup>

Нельзя сказать, что мы добились такого же успеха в устранении симптоматических проявлений стабильной ИБС (т.е. стенокардии), как и в лечении ИБС в острой фазе. Тем не менее стратегии по улучшению лечения хронической стабильной стенокардии остаются приоритетными, учитывая, что хроническая стенокардия является одной из наиболее важных

причин заболеваемости во всем мире, отрицательно влияет на функциональные способности и качество жизни, а лекарства для лечения стенокардии в настоящее время назначаются чаще всего.<sup>5</sup>

В современных клинических руководствах рекомендуется антиангинальную терапию использовать прежде, чем рассматривать проведение реваскуляризации миокарда. Причин тому несколько. В рандомизированных исследованиях было показано, что инвазивная стратегия реваскуляризации миокарда после исключения пациентов, у которых имелось значимое поражение коронарной артерии (стеноз >50% ствола левой коронарной артерии или проксимальное трехсосудистое поражение), не лучше, чем медикаментозная терапия.<sup>6</sup> Обязательное внедрение в практику исследования фракционного резерва кровотока перед решением вопроса о проведении ангиопластики значительно снизило частоту показаний для плановой реваскуляризации. Наконец, в ряде исследований было показано, что рецидив стенокардии после ангиопластики не является редкостью и наблюдается у 20-30% пациентов в первый год после вмешательства, а через 5 лет после ангиопластики стенокардия имеется почти у половины пациентов.<sup>6</sup> Это объясняет, почему обычной практикой после инвазивного вмешательства является продолжение симптоматической фармакологической терапии, несмотря на подтверждение успешной реперфузии.

Фармакологическая терапия стенокардии преследует две основные цели: во-первых, это устранение приступов боли в грудной клетке и улучшение качества жизни и, во-вторых, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, частота которых не снижается после реперфузии. К сожалению, эти две цели не могут быть достигнуты с помощью одного и того же класса лекарств, так как фармакотерапия для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений не устраняет симптомы и, наоборот, симптоматическая терапия стенокардии не улучшает прогноз.<sup>7</sup>

В настоящее время рекомендуемые для фармакотерапии при стенокардии средства разделяют на препараты первой линии (бета-адреноблока-

\* Ответственный автор: Тел: +39 0532 239882, эл. почта: fri@unife.it

Публикуется по поручению Европейского общества кардиологов (ESC, European Society of Cardiology). © Автор(ы), 2019.

торы, антагонисты кальция и нитраты короткого действия) и второй линии (продолжительные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин и триметазидин). Препараты первой линии были идентифицированы почти 50 лет назад, первый эффективный препарат для купирования стенокардии – амилнитрит был описан в 1867 году, первый доступный бета-адреноблокатор был внедрен в клиническую практику в 1964 году, а первый антагонист кальция стал доступен в 1975 году.<sup>7</sup> Из этого следует, что указанные препараты были рекомендованы и применялись на практике (причем не только для лечения стенокардии) в течение достаточно долгого времени, что породило в медицинском сообществе твердое убеждение в их эффективности. Хотя справедливости ради нужно отметить, что они были одобрены много лет назад в соответствии с критериями, которые в настоящее время недостаточны, и что в (некоторых) рандомизированных исследованиях эффективности антиангинальной терапии методология была в лучшем случае довольно незрелой (оценка потребления нитроглицерина или продолжительности физической нагрузки).

Группа препаратов второй линии сформировалась позднее и включает модуляторы метаболизма миокарда (триметазидин), активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов (никорандил), ингибиторы  $I_f$ -каналов (ивабрадин) и ингибиторы позднего тока ионов натрия в клетки миокарда (ранолазин). Их разработка стала следствием более глубокого понимания патофизиологии стенокардии. Тот факт, что все эти препараты доказали свою способность уменьшать стенокардию и улучшать все параметры нагрузочной пробы, что признается Европейским и Американским агентствами по лекарственным препаратам, благодаря воздействию на другие механизмы, позволяет предположить, что патофизиология стенокардии может отличаться у разных пациентов.

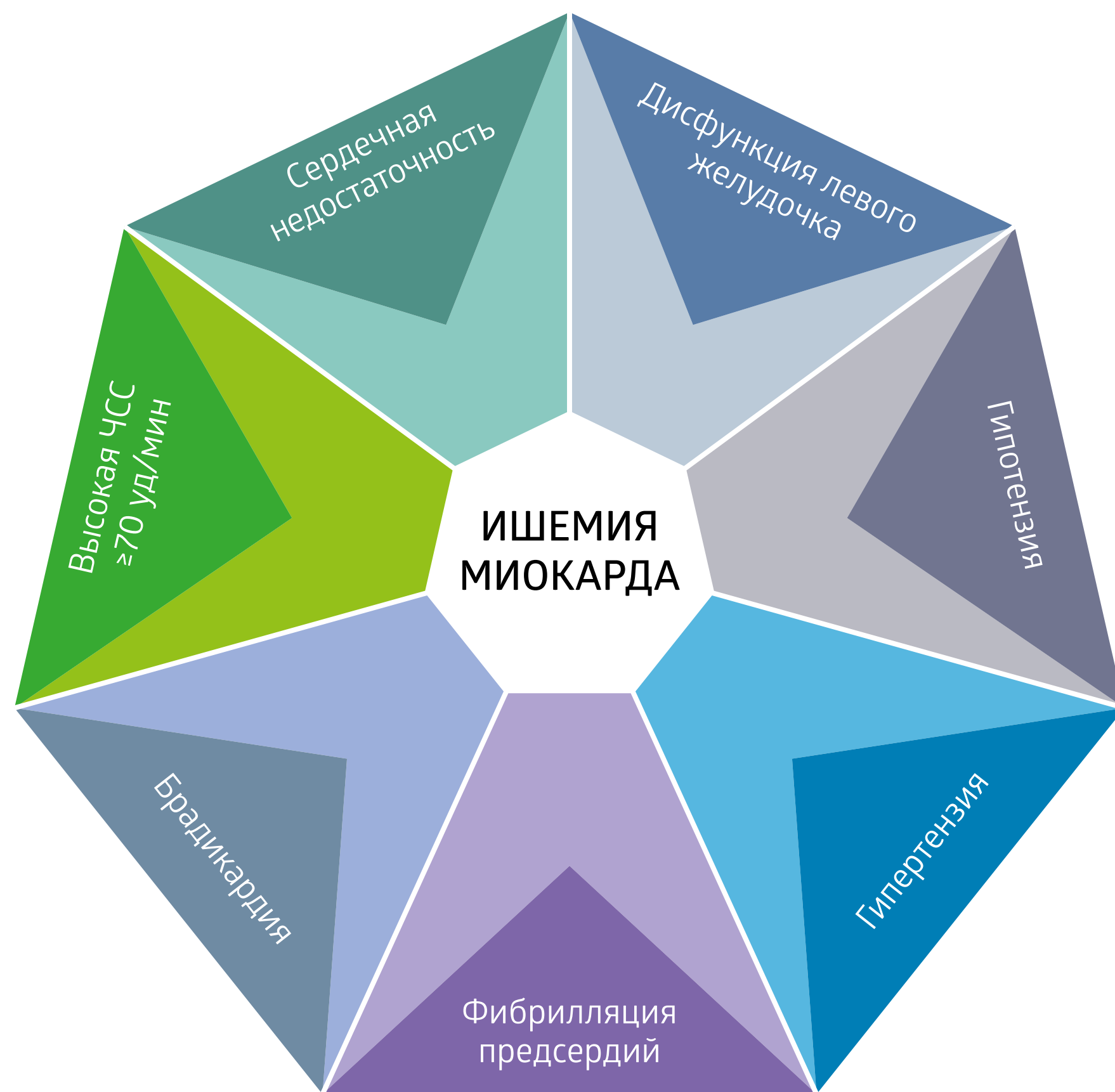
Разные нарушения физиологии могут спровоцировать развитие ишемии миокарда и, как следствие, появление ее симптома – хронической стенокардии. Ишемия, в свою очередь, возникает, когда миоциты не получают достаточно кислорода для окислительных процессов в митохондриях из-за дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.<sup>8</sup> Наиболее важными факторами, вносящими вклад в повышение потребности миокарда в кислороде, являются частота сердечных сокращений, артериальное давление (или постнагрузка), напряжение стенки, гипертрофия и сократимость миокарда.<sup>9</sup> Основными факторами, определяющими доставку кислорода к миокарду, являются коронарный кровоток (который, в свою очередь, зависит от градиента давления вдоль коронарного русла и целостности коронарных артерий), а также кислородпереносная способность крови и уровень гемоглобина. В норме повышение потребности миокарда в кислороде сопровождается увеличением коронарного кро-

вотока вследствие дилатации коронарных артерий, чего не наблюдается у пациентов с атеросклеротическим поражением эпикардальных коронарных артерий.

Представление о том, что хроническая стабильная стенокардия является результатом эпикардального стеноза, было общепринятым на протяжении многих лет и послужило обоснованием для внедрения, по крайней мере, методов механической реперфузии. Однако недавно эта концепция была подвергнута сомнению, поскольку стало очевидным, что ишемия миокарда и стенокардия могут возникать при отсутствии обструктивных поражений эпикардальных артерий. В большинстве таких случаев стенокардия является следствием коронарной микрососудистой дисфункции – состояния, также известного как «сердечный синдром Х». Другое обстоятельство, при котором коронарные артерии могут выглядеть нормальными при коронарной ангиографии, связано с так называемой вазоспастической стенокардией. Отсюда следует, что симптоматическая терапия стенокардии должна подбираться в зависимости от основной причины симптома.

Различные классы лекарств работают по-разному. Например, бета-адреноблокаторы эффективно уменьшают ЧСС и АД и, соответственно, потребность миокарда в кислороде, но в то же время они могут повышать коронарное сосудистое сопротивление в результате увеличения стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов, приводя тем самым к возникновению спазма эпикардальной коронарной артерии и последующей дисфункции на уровне микроциркуляции. Кроме того, при выборе предпочтительных антиангинальных препаратов следует учитывать распространенные сопутствующие заболевания у пациентов со стенокардией, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, дисфункция автономной нервной системы и так далее. Соответственно, более новые антиангинальные лекарственные средства, которые считаются препаратами второй линии, характеризуются целым рядом отличающихся механизмов действия, которые могут быть особенно полезными в зависимости от патофизиологии и сопутствующих заболеваний у пациентов. Кроме того, что касается обоснования применения таких препаратов, для них накоплена более солидная доказательная база в клинических исследованиях с применением современных и адекватных технологий в отличие от той базы, которая доступна для традиционных препаратов первой линии.

В результате сама идея и предположение о том, что несколько классов препаратов первой линии являются полезными для всех пациентов и превосходят другие препараты, недавно была подвергнута сомнению.<sup>7-10</sup> Для этого был проведен систематический обзор, охватывающий 50 лет лече-



**Рисунок 1.** Гибкость «бриллиантового» подхода в зависимости от патофизиологии стенокардии

ния стенокардии. Он показал на основании несколько тревожащих малочисленных данных, что ни один антиангинальный препарат не лучше другого, а имеет место эквивалентность между бета-адреноблокаторами (атенолол), антагонистами кальция (амлодипин, нифедипин) и ингибиторами  $I_f$ -каналов (ивабрадин).<sup>11</sup> Таким образом, выводы в руководствах делаются не на основании этого небольшого объема данных, а исходя из традиций и клинических верований.<sup>12</sup>

Несколько лет назад мы вместе с несколькими коллегами, имеющими опыт в лечении хронической стенокардии и интерес к ее изучению, достигли консенсуса и предложили более персонализированный подход к лечению пациентов, при котором учитываются имеющиеся у них сопутствующие заболевания и основные механизмы развития стенокардии. Мы назвали его «бриллиантовым» подходом (diamond approach).<sup>10</sup> Мы считаем, что такой подход поможет клиницистам сделать наилучший возможный терапевтический выбор независимо от того, относится лекарство к группе препаратов первой или второй линии. С этой целью мы предлагаем описания несколько простых и репрезентативных клинических случаев из повседневной практики, каждый из которых относится к определенному пато-



**Рисунок 2.** Гибкость «бриллиантового» подхода в зависимости от сопутствующих заболеваний у пациента

физиологическому состоянию или сопутствующей патологии, учитываемым в рамках «бриллиантового» подхода. Эти случаи являются примерами процесса принятия решений, основанного прежде всего на учете этиологии (основной причины) ишемии и стенокардии, а также сопутствующих заболеваний и лечения (что касается возможных лекарственных взаимодействий и побочных эффектов). Мы искренне верим, что именно это и является сутью так называемого пациентоориентированного или «бриллиантового» подхода (рис. 1 и 2).

### Финансирование

Авторы не получали никакой финансовой поддержки в виде гонорара от компании Сервье при подготовке данной статьи.

**Конфликт интересов:** Р. Феррари заявил о получении гонораров от компании Сервье за консультационные услуги в составе руководящих комитетов, а также персональные вознаграждения. Кроме того, он получал персональные вознаграждения от компаний Boehringer-Ingelheim, Novartis, Merck Serono, Bayer и Cipla. К. Ченси и А. Сквери заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1459-1544.
- Ferrari R, Balla C, Malagù M, Guardigli G, Morciano G, Bertini M, Biscaglia S, Campo G. Reperfusion damage—a story of success, failure, and hope. Circ J. 2017;81:131-141.
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, Kluft C, Blann A, Cokkinos D, Ferrari R; PERTINENT Investigators and the Statistical Committee. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of substudy of the EUROPA study: PERTINENT. Cardiovasc Res. 2007;73:237-246.
- Ferrari R, Ceconi C. PERTINENT: authors' retrospective. Cardiovasc Res. 2012;96:204-207.
- Ferrari R. Revising common beliefs in the management of stable CAD. Nat Rev Cardiol. 2013;10:65-66.
- Ferrari R, Ford I, Fox K, Marzilli M, Tendera M, Widimsky P, Challeton JP, Danchin N. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of Trimetazidine in Patients with angina pectoris having been treated by percutaneous Coronary Intervention (ATPCI study): rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J. 2019;210:98-107.
- Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of angina: where are we? Cardiology. 2018; 140:52-67.
- Ferrari R, Nesta F, Boraso A. Increased heart rate is detrimental: the myocardial metabolic theory. Eur Heart J Suppl. 1999;1:24-28.
- Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J. The "diamond" approach for a personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 2018;15:120-132.
- Ferrari R, ed. Clinical cases in stable angina—time for a patient tailored approach. Eur Heart J Suppl. 2019;21 :C1-C44.
- Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon J, Fox K. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. Eur Heart J. 2019;40:190-194.
- Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis A, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL, Pinto F, Balla C, Ferrari R. Anti-anginal drugs: systematic review and clinical implications. Int J Cardiol. 2019;283:55-63.

### Краткая инструкция по применению препарата ПРЕДУКТАЛ® ОД

СОСТАВ\*. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ\*. **Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии.** СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ\*. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ\*. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. Беременность и период грудного вскармливания. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ\*. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ\*. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ\*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ\*. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ\*. *Часто*: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астения. *Редко*: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. *Неуточненной частоты*: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пустулез, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ПЕРЕДОЗИРОВКА\*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА\*. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА\*. Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*\*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.*