

# Современные подходы к симптоматической терапии хронической ишемической болезни сердца

*М.Г. Глезер, Ю.А. Карпов, Н.Б. Перепеч, А.С. Галявич  
от имени участников совета экспертов  
“Хронические коронарные синдромы 2019”*

Стабильная стенокардия (СС) – наиболее распространенное клиническое проявление ишемической болезни сердца (ИБС). По данным регистра CLARIFY, в Российской Федерации среди больных хронической ИБС доля пациентов с СС в 4 раза больше, чем в других странах [1]. Устранение симптомов и улучшение прогноза рассматриваются как равнозначные цели лечения больных хронической ИБС. Ишемия миокарда является результатом сложного многофакторного патофизиологического процесса, в котором наряду с фиксированной обструкцией магистральных коронарных артерий значимую роль играют повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), воспаление, тромбоз и спазм коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция, морфофункциональные расстройства микрососудистого русла и пр. В связи с этим в лечении хронической ИБС используют и методы механической реваскуляризации миокарда, и фармакотерапевтические методы. Хирургические методы лечения больных хронической ИБС рекомендуются в случаях, когда применение комбинации антиангинальных препаратов с различными механизмами действия не обеспечивает достижения желаемого качества жизни пациента [2]. Поскольку СС связана не только со стенозом эпикардиальных артерий, коронарное шунтирование и чрескожные коронарные вмешательства не всегда позволяют устранить ишемию миокарда. Следует также отметить, что даже полная реваскуляризация миокарда не исключает необходи-

мости применения антиангинальных препаратов в послеоперационном периоде.

В соответствии с недавно представленными рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов, лекарственные средства для купирования и предотвращения стенокардии разделяют на препараты первой линии ( $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и нитраты короткого действия) и второй линии (ивабрадин, никорандил, ранолазин, пролонгированные нитраты и триметазидин). Согласно пошаговому подходу к выбору терапии хронической ИБС, антиангинальные препараты второй линии рекомендуется назначать пациентам с противопоказаниями к применению или непереносимостью препаратов первой линии, а также больным, у которых их применение не позволяет устранить стенокардию или добиться ее ослабления до I функционального класса (ФК) (рис. 1) [3].

Вместе с тем в многочисленных исследованиях было отмечено, что некоторые антиангинальные препараты второй линии обеспечивают такое же снижение частоты приступов стенокардии и улучшение показателей пробы с физической нагрузкой (ПФН), как и препараты первой линии – БАБ и БКК, при одинаковой или даже меньшей частоте нежелательных явлений. Результаты этих исследований и повседневная клиническая практика свидетельствуют о том, что для достижения лучшего результата в лечении больных хронической ИБС антиангинальные препараты второй линии целесообразно применять не только в случаях непереносимости и недостаточной эффективности препаратов первой линии, но и в сочетании с ними и на более ранних этапах подбора оптимальной схемы лекарственной терапии [4].

В 2017 г., выступая на одном из симпозиумов конгресса Европейского общества кардиологов, R. Ferrari, экс-президент Европейского общества кардиологов, отметил, что при выборе эффективной симптоматической фармакотерапии хронической ИБС помимо ЧСС и артериального давления (АД) врач должен учитывать целый ряд других индивидуальных особенностей пациента: характер сопутст-

Рабочая группа: Аникин Г.С., Анцыгина Л.Н., Аронов Д.М., Асташкин Е.И., Боева О.И., Бубнова М.Г., Бухонкина Ю.М., Гиляревский С.Р., Глейкина Е.В., Грачев В.Г., Гричук Е.А., Жусупова Г.К., Иванова О.А., Кашталап В.В., Комиссаренко И.А., Космачева Е.Д., Кучмин А.Н., Латынцева Л.Д., Лизак В.Э., Машина Т.В., Минакова Н.Э., Миролубова О.А., Мовчан Е.В., Мусихина Н.А., Ойоткинова О.Ш., Отрохова Е.В., Прибылова Н.Н., Родионова Лар.Вл., Родионова Люд.Вас., Родионова О.Н., Романов Я.В., Рябихин Е.А., Садовой В.И., Семенкин А.А., Смирнова Е.А., Соболева Г.Н., Соловьева Е.В., Сусликов А.В., Тазина С.Я., Тимофеева И.В., Тундыбаева М.К., Хадзегова А.Б., Чернова А.А., Чернявская Т.К., Чесникова А.И., Чугунова И.В., Шмелева Е.А.

	Стандартная терапия	Высокая ЧСС (>80 в 1 мин)	Низкая ЧСС (<50 в 1 мин)	Дисфункция ЛЖ или СН	Низкое АД
ШАГ 1	БАБ или БКК	БАБ или не-ДГП-БКК	ДГП-БКК	БАБ	БАБ в низкой дозе или не-ДГП-БКК в низкой дозе
ШАГ 2	БАБ + ДГП-АК	БАБ + БКК	НДД	Добавить НДД или ивабрадин	Добавить <b>триметазидин</b> , или ивабрадин, или ранолозин
ШАГ 3	Добавить <b>триметазидин</b> , или никорандил, или ранолозин	Добавить ивабрадин	ДГП-БКК + НДД	Добавить <b>триметазидин</b> , никорандил или ранолозин	Комбинация 2 препаратов второй линии
ШАГ 4			Добавить <b>триметазидин</b> , никорандил или ранолозин		

**Рис. 1.** Пошаговый подход к выбору терапии хронической ИБС [3]. АД – артериальное давление, АК – антагонист кальция, ДГП – дигидропиридиновый, ЛЖ – левый желудочек, НДД – нитрат длительного действия, СН – сердечная недостаточность.

вующих заболеваний, наличие нарушений ритма и проводимости, выраженность дисфункции левого желудочка, наиболее вероятный механизм развития коронарной недостаточности. И именно этими факторами, а не классом рекомендаций и уровнем доказательности эффекта того или иного препарата определяется выбор фармакотерапии для конкретного пациента. В связи с этим разделение антиангинальных лекарственных средств на препараты первой, второй и третьей линий не имеет существенного значения для практики. Позднее, систематизировав клинический опыт, R. Ferrari et al. предложили “бриллиантовый” подход к персонализации симптоматической терапии СС [5]. Название концепции выбора фармакотерапии обусловлено тем, что в графическом отображении она напоминает ограненный алмаз (рис. 2). Возможные варианты клинического и патофизиологического фенотипов больных хронической ИБС представлены в виде двух правильных семиугольников. Определив принадлежность пациента к тому или иному фенотипическому варианту, можно выбрать один или несколько антиангинальных препаратов, обладающих наибольшей эффективностью и безопасностью для данного больного. Выделены 4 категории лекарственных средств:

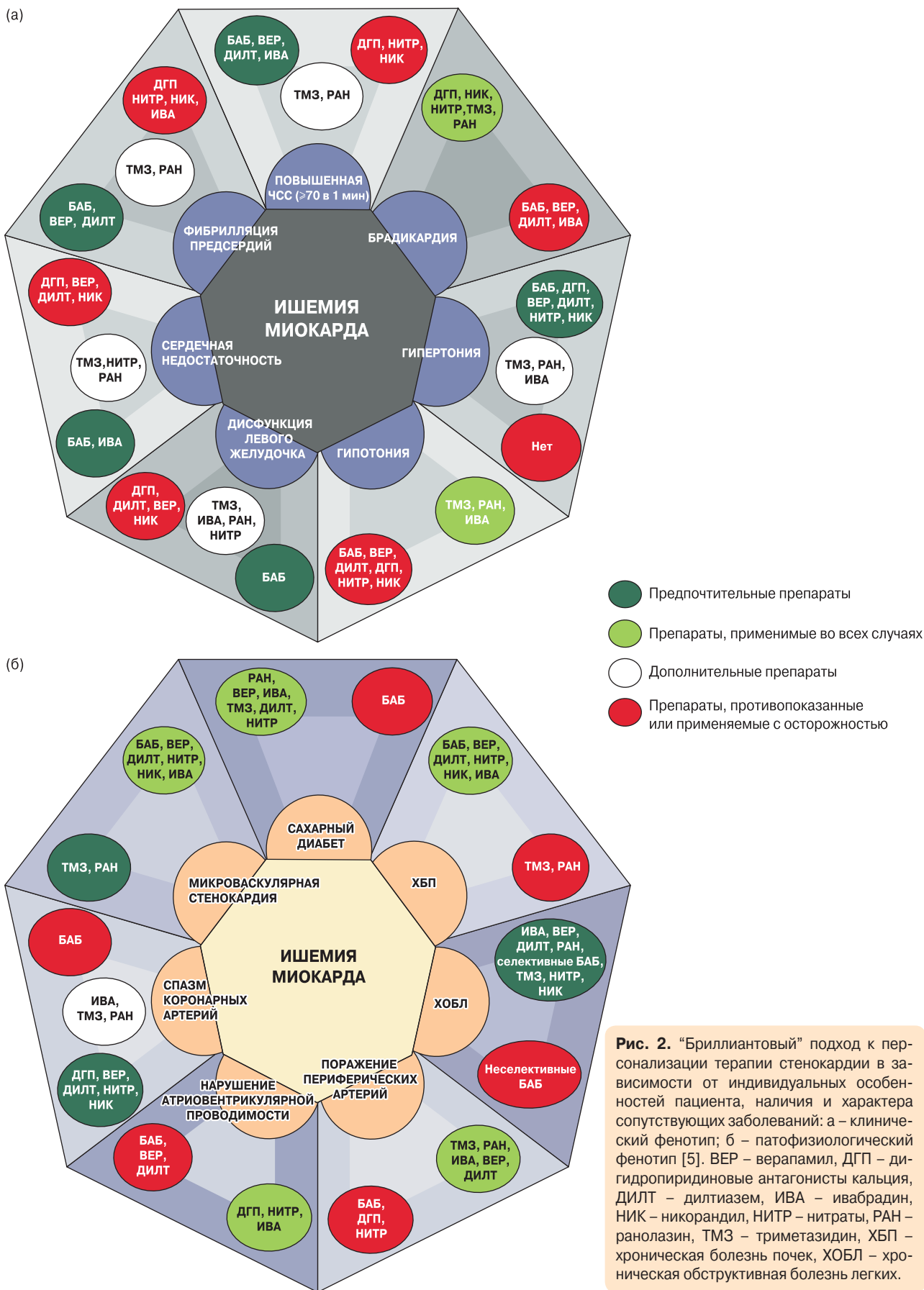
- 1) предпочтительные;
- 2) применимые во всех случаях;
- 3) дополнительные;
- 4) противопоказанные или применяемые с осторожностью.

Определение категории антиангинального препарата базируется на его механизме действия, клинических эффектах и результатах оценки влияния на качество жизни и прогноз больных хронической ИБС, полученных в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Для эффективного контроля симптомов хронической ИБС нередко приходится применять 2 антиангинальных

препарата и более. Эти комбинации, равно как и отдельные лекарственные средства, следует подбирать в зависимости от клинического и патофизиологического фенотипов пациента, а также с учетом механизмов действия препаратов – для усиления прямого антиишемического эффекта и уменьшения вероятности развития нежелательных последствий фармакотерапии. По аналогии с антигипертензивными лекарственными средствами R. Ferrari et al. предложили графическое изображение рациональных, возможных, нереконструируемых комбинаций антиангинальных препаратов и комбинаций препаратов со сходными механизмами действия (рис. 3) [5]. Из представленных на схеме сочетаний предпочтительными являются комбинации сосудорасширяющих и пульсурежающих антиангинальных препаратов: нитратов, никорандила и дигидропиридиновых антагонистов кальция с БАБ и/или ивабрадином. Комбинации препаратов, обладающих близкими механизмами антиангинального эффекта (нитратов и никорандила с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, триметазида с ранолозином), рассматриваются как нецелесообразные. Комбинации пульсурежающих препаратов (верапамила и дилтиазема с БАБ и ивабрадином) не рекомендуются. Вместе с тем комбинация БАБ с ивабрадином рассматривается как возможная. К числу возможных отнесены также комбинации препаратов всех классов с триметазидином и ранолозином, дилтиазема и верапамила с дигидропиридиновыми БКК, нитратами и никорандилом.

В рамках этих новых концепций требуется объективная переоценка клинической ценности лекарственных средств с доказанной эффективностью, которые могут использоваться у большинства категорий пациентов и в комбинации с большинством антиангинальных препаратов. Одним из таких препаратов является ингибитор окисления свободных жирных кислот триметазидин.



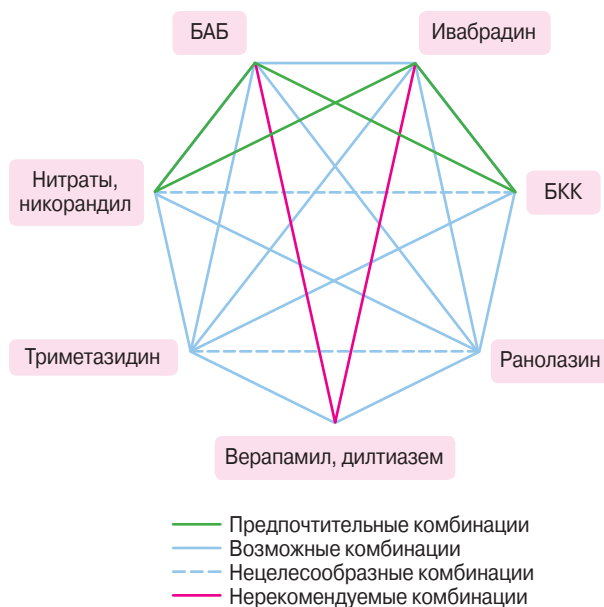
**Рис. 2.** “Бриллиантовый” подход к персонализации терапии стенокардии в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, наличия и характера сопутствующих заболеваний: а – клинический фенотип; б – патофизиологический фенотип [5]. ВЕР – верапамил, ДГП – дигидропиридиновые антагонисты кальция, ДИЛТ – дилтиазем, ИВА – ивабрадин, НИК – никорандил, НИТР – нитраты, РАН – ранолазин, ТМЗ – триметазидин, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Триметазидин – препарат для лечения больных хронической ИБС, не влияющий на гемодинамику. В отличие от всех антиангинальных препаратов гемодинамического действия триметазидин улучшает метаболическую эффективность ишемизированных кардиомиоцитов, не повышая потребности миокарда в кислороде [6].

Одновременное назначение препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза ишемии, обеспечивает более надежный контроль СС и более выраженное улучшение качества жизни, чем назначение только препаратов гемодинамического ряда. В связи с тем, что в основе ишемического каскада лежат нарушения метаболизма кардиомиоцита (вне зависимости от этиологии стенокардии), для успешного лечения пациентов с хронической ИБС необходимо не только обеспечить соответствие поступления кислорода к миокарду энергетическим потребностям сердечной мышцы, но и воздействовать непосредственно на метаболизм кардиомиоцитов в условиях ишемии. Комплексное воздействие нивелирует как причины ишемии миокарда (недостаточное поступление кислорода), так и последствия ишемии, приводящие к усилению симптоматики (внутриклеточный ацидоз, нарушение метаболизма субстратов с формированием внутриклеточного энергодефицита, апоптоз и некроз кардиомиоцитов). Применение триметазида в комбинации с антиангинальными препаратами, оказывающими влияние на гемодинамические параметры, отчетливо повышает антиангинальную и антиишемическую эффективность терапии. Наиболее выраженное антиангинальное действие триметазида отмечено в комбинации с БАБ, что проявляется в увеличении сроков до развития ишемических изменений на электрокардиограмме в условиях ПФН, уменьшении их выраженности, а также в снижении частоты приступов стенокардии на 40–70% независимо от ЧСС и АД [2].

В нескольких клинических исследованиях, входивших в программу разработки триметазида, было подтверждено, что по силе своего антиангинального действия триметазидин не уступает другим антиангинальным препаратам, в том числе БАБ и антагонистам кальция. В частности, в одном из первых сравнительных исследований, проведенном в 1997 г., было доказано превосходство комбинации БАБ и триметазида над комбинацией БАБ и пролонгированного нитрата. В этом двойном слепом контролируемом исследовании, включавшем 53 пациентов с СС, триметазидин сравнивали с изосорбидом динитратом, причем оба препарата назначали в комбинации с пропранололом. Продолжительность ПФН и сроки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм увеличились в группе триметазида, но не в группе изосорбид динитрата [7].

В проведенном в 2003 г. метаанализе было подтверждено, что триметазидин в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии достоверно уменьшает число приступов стенокардии и улучшает показатели ПФН – сро-



**Рис. 3.** Возможные комбинации разных классов антиангинальных препаратов [5].

ки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и общую работу на пике нагрузки [8]. В том же году было проведено многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в которое вошло 223 пациента с СС. В исследовании были включены пациенты с СС II–III ФК, у которых, несмотря на проводимую терапию БАБ (атенолол 50 мг/сут), сохранялись положительные результаты ПФН и отмечалось более 3 приступов стенокардии в неделю. В этом исследовании изучали эффективность триметазида в комбинации с атенололом. Применение комбинации триметазида с атенололом в дозе 50 мг/сут способствовало увеличению сроков до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и до развития стенокардии, а также увеличению общей продолжительности ПФН достоверно более значимо, чем применение атенолола в комбинации с плацебо. В исследовании были продемонстрированы антиангинальные и антиишемические выгоды триметазида, в том числе на минимуме (плато) его концентрации в крови, в сочетании с превосходными характеристиками безопасности [9].

В 2005 г. в нескольких РКИ была подтверждена эффективность триметазида у пациентов с СС. В одно из этих РКИ входило 166 пациентов с резистентностью к нитратам или БАБ. Триметазидин в комбинации с другими антиангинальными препаратами по сравнению с добавлением к ним плацебо способствовал достоверному увеличению сроков до возникновения симптомов стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм при проведении ПФН. Эти результаты были получены при отсутствии изменений двойного произведения (ЧСС и АД), что еще раз подтверждает целесообразность применения триметазида в комбинации с антиангинальными препаратами, воздей-

ствующими на гемодинамику [10]. В другом исследовании, включавшем 279 пациентов, изучали эффективность триметазидина медленного высвобождения (МВ) в дозе 35 мг 2 раза в сутки по сравнению с триметазидином в форме со стандартным высвобождением в дозе 20 мг 3 раза в сутки в условиях первичного звена здравоохранения. Триметазидин МВ оказался эффективнее триметазидина со стандартным высвобождением, что выражалось в уменьшении количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина за 1 нед [11].

В 2011 г. был проведен метаанализ, в котором сравнивали эффективность триметазидина и других антиангинальных препаратов, не влияющих на ЧСС. Метаанализ включал данные 19028 пациентов с СС, по его результатам было подтверждено, что триметазидин по эффективности сопоставим с другими антиангинальными препаратами, не снижающими ЧСС [12].

Таким образом, имеется достаточный объем данных, свидетельствующих о том, что у пациентов с хронической ИБС триметазидин не уступает другим классам препаратов с разными механизмами антиангинального действия в увеличении переносимости физической нагрузки, уменьшении числа приступов стенокардии и сокращении потребности в нитратах короткого действия [13].

В действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению хронической ИБС триметазидин официально классифицируется как препарат для устранения симптомов у пациентов с СС, и этой рекомендации присвоен класс IIA [4].

Антиангинальную терапию следует назначать уже на начальном этапе и проводить ее на протяжении всей жизни больного. С учетом такой долгосрочной перспективы важными критериями при выборе антиангинальных препаратов становятся переносимость лечения, отсутствие значимых побочных эффектов, влияние на показатели гемодинамики. Значимость этих критериев возрастает у пациентов с сопутствующей патологией – сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости сердца, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких и др. [14, 15].

Триметазидин, метаболический модулятор, эффективен независимо от механизма, вызвавшего ишемию миокарда. Препарат хорошо переносится и не влияет на ЧСС, АД, атриовентрикулярную проводимость, сократимость миокарда, тонус сосудов и сократимость бронхов. Эти уникальные свойства делают триметазидин привлекательным вариантом при выборе лечения для пациентов с СС, включая лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями [13].

Таким образом, эксперты сформулировали следующие положения, которые необходимо принимать во внимание при выборе антиишемической терапии для пациентов с хронической ИБС.

- Ишемия миокарда имеет многофакторную природу, и для ее устранения необходимы различные патогенетические подходы – как устранение дисбаланса поступления и расхода кислорода, так и коррекция внутриклеточных метаболических нарушений.
- Предложенный в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 г. пошаговый подход должен быть адаптирован для каждого пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Предлагаемые европейскими экспертами варианты фармакотерапии не следует рассматривать как строгую рекомендацию.
- Практикующий врач может воспользоваться ранее предложенным “бриллиантовым” подходом к выбору антиангинальных препаратов для конкретного больного, поскольку такой методологический подход не противоречит действующим рекомендациям, является клинически обоснованным и легко воспроизводимым.
- У пациентов с СС необходимо рассмотреть комбинированное применение антиангинальных препаратов с разными механизмами действия для контроля симптомов уже на 1-м шаге терапии.
- Антиангинальную терапию следует начинать сразу после постановки диагноза хронической ИБС и проводить ее на протяжении всей жизни пациента, обеспечивая контроль эффективности лечения с применением инструментов самоконтроля и (при необходимости) методов функциональной диагностики.
- Необходимо максимальное вовлечение пациента в процесс лечения – использование инструментов самоконтроля (дневники, мобильные приложения) и привлечение к участию в образовательных программах для пациентов.
- Триметазидин (Предуктал ОД 80, Сервье) по эффективности не уступает основным классам препаратов, рекомендуемых для лечения больных хронической ИБС, предотвращает негативные последствия ишемии миокарда независимо от механизма ее развития и может применяться в различных клинических ситуациях в комбинации с большинством других антиангинальных препаратов.

### Список литературы

1. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, Kalra PR, Parma Z, Shalnova S, Tardif JC, Tendera M, Zamorano JL, Vidal-Petiot E, Steg PG; CLARIFY investigators. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European Heart Journal* 2019;00:1-10.
2. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардального цитопротектора триметазидина (предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце* 2015;14(4):256-60.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary

- syndromes. *European Heart Journal* 2019 Aug 31. pii: ehz425. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Cardiology* 2014 Dec;177(3):780-5.
  5. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nature Reviews. Cardiology* 2018 Feb;15(2):120-32.
  6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Предуктал ОД 80. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=02fb7ab9-d803-4d7f-ac09-e295ada162f8&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=02fb7ab9-d803-4d7f-ac09-e295ada162f8&t=) Ссылка активна на 12.12.2019.
  7. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, Athanasiades D, Toutouzias P. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. *Clinical Drug Investigation* 1997 Jan;13(1):8-14.
  8. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Disease* 2003 Apr;14(2):171-9.
  9. Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2003;3(5):361-9.
  10. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumianteva EG, Fitileva TB. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *American Journal of Therapeutics* 2005 Jan-Feb;12(1):35-42.
  11. Gupta R, Sawhney JP, Narain VS. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2005;5(5):325-9.
  12. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011;120:59-72.
  13. Marzilli M, Vinereanu D, Lopaschuk G, Chen Y, Dalal JJ, Danchin N, Etriby E, Ferrari R, Gowdak LH, Lopatin Y, Milicic D, Parkhomenko A, Pinto F, Ponikowski P, Seferovic P, Rosano GMC. Trimetazidine in cardiovascular medicine. *International Journal of Cardiology* 2019 Oct;293:39-44.
  14. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches; ISCHEMIA trial primary results. Presented Hochman JS at the American Heart Association (AHA) annual scientific sessions; Philadelphia, PA; 2019 Nov 16.
  15. Перепеч Н.Б. Симптоматическая фармакотерапия стабильной ишемической болезни сердца: принципы точной настройки. *Consilium Medicum* 2018;20(12):8-14. ●