

# Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия

**М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко**

*Лутай Михаил Илларионович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, Киев*

*Лысенко Анна Федоровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, Киев*

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — заболевание, вызванное атеросклерозом коронарных артерий — остается главной причиной смертности в развитых странах мира. Стенокардия является одной из наиболее распространенных форм ИБС и ее наиболее частым (до 46% случаев) первым проявлением. В Украине стенокардия диагностирована у >3,0 млн человек, примерно половина из них — лица трудоспособного возраста (Коваленко В.М., Корнацкий В.М. (ред.), 2008). Современные принципы лечения стабильной стенокардии преследуют две основные цели. Первая (ее считают приоритетной) предполагает улучшение прогноза заболевания, предупреждение развития инфаркта миокарда (ИМ) и увеличение продолжительности жизни пациента. Вторая касается повышения качества жизни пациентов за счет снижения частоты и интенсивности приступов стенокардии.

## Модификация образа жизни

Модификация образа жизни, включая отказ от курения, соблюдение диеты, регулярные физические нагрузки, нормализацию массы тела, оказывает положительное влияние на течение заболевания и его прогноз.

### Отказ от курения

Курение является важным фактором риска развития ИБС и еще более двух десятков различных заболеваний. Следует отметить, что безопасных способов употребления табака не существует, включая сигареты, сигары, курительные трубки, нюхательный табак. Бесспорный вред здоровью наносит пассивное курение.

Среди курящих мужчин стенокардия возникает в 2 раза чаще. Курение повышает риск коронарной смерти, особенно в молодом возрасте. Считается, что большинство (примерно 80–90%) всех летальных исходов ИБС у мужчин в возрасте до 45 лет связаны с курением. В Украине курение является опосредованной причиной каждого 5-го случая смерти лиц старше 35 лет (Кваша О.О. та співавт., 2010). Женщины еще более чувствительны к этому

фактору риска. Частота сердечно-сосудистых осложнений у курящих женщин возрастает до 6 раз. Применение у них таблетированных форм контрацептивов усиливает отрицательное влияние курения.

Вместе с тем, курение — потенциально обратимый фактор риска; его прекращение снижает риск развития первого ИМ на около 65%, повторного — на 30%. Недавно в ряде стран были приняты законы, запрещающие курение в общественных местах. В течение относительно короткого времени это вызвало существенное уменьшение количества острых ИМ. Например, в 4 регионах Италии всего за 12 мес этот показатель снизился на 23% (оценка случайных эффектов — 0,77 (95% доверительный интервал — 0,74–0,82) (Lightwood J.M., Giantz S.A., 2009).

### Соблюдение диеты

Диета — важная составляющая терапии больных со стенокардией. Результаты первого в этой области клинического исследования показали, что модификация образа жизни и соблюдение вегетарианской диеты с низким содержанием жиров способствуют достоверному улучшению ангиографических показателей у пациентов с ИБС, независимо от приема лекарственных средств. Период наблюдения был достаточно продолжительным — 4 года (Ornish D. et al., 1990).

Известны данные об улучшении эндотелиальной функции (по результатам проб с эндотелийзависимой вазодилатацией) и существенном снижении биохимических маркеров сердечно-сосудистого риска, включая уровень С-реактивного протеина и интерлейкина-6, которые наблюдали в более короткие сроки (12 нед) под влиянием аналогичной вегетарианской диеты. Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от характера питания отмечено в крупных эпидемиологических и популяционных исследованиях (Califf R.M. et al., 1995; van Dam R.M. et al., 2008).

Рациональной при ИБС считается средиземноморская диета, которая характеризуется использованием достаточного количества свежих овощей и фруктов (не менее 5 штук в сутки), бобовых,

цельнозерновых продуктов и морской рыбы жирных сортов наряду с ограничением животных (насыщенных) жиров. Рекомендованная доля жиров в суточном рационе не должна превышать 35%, в том числе насыщенных — 7%; употребление с пищей холестерина — до 300 мг/сут (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011).

Из всех факторов питания насыщенные жиры в наибольшей степени способствуют повышению уровня холестерина в крови, поэтому их рекомендовано заменять моно- и полиненасыщенными растительными жирами, обладающими антиатерогенными свойствами. Мононенасыщенная олеиновая кислота содержится преимущественно в оливковом масле. Считается, что она способствует снижению уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также уменьшает окисление липопротеиновых частиц низкой плотности и, соответственно, их захват макрофагами. Помимо моно- и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), растительные масла (преимущественно соевое, рапсовое, экстракты хвойных) содержат стеролы и станола, специфические растительные липиды, способные снижать уровень холестерина за счет конкурентного ингибирования его абсорбции в тонком кишечнике. В небольших количествах фитостеролы и фитостанола находятся в орехах, многих фруктах, овощах, бобовых, пшенице и кукурузе. Их регулярное употребление способствует снижению концентрации холестерина ЛПНП на 10–15%. Рекомендуемое суточное количество составляет не менее 3 г.

Продукты растительного происхождения содержат пищевые волокна — неперевариваемые в кишечнике сложные углеводы. Пищевым волокнам приписывают способность связывать и выводить из организма холестерин. Кроме того, они поддерживают нормальную моторику желудочно-кишечного тракта. Высоким содержанием пищевых волокон отличаются грубозернистые сорта хлеба и круп, овсяные и ячменные отруби, свежие фрукты (например яблоки и апельсины), овощи и сушеные бобы.

Помимо вкусовой привлекательности, средиземноморская диета является единственной, для которой доказано благоприятное влияние на риск развития ИБС и общий прогноз — данные Лионского исследования (de Lorgeril M. et al., 1999). Использование средиземноморской диеты уже в течение первых 2 лет сопровождалось уменьшением случаев коронарной смерти и нефатального ИМ на 73%, а общей смертности — на 70%. Полученный положительный эффект сохранялся до 4 лет. По результатам положительного голосования 166 делегатов из развитых стран средиземноморская диета была признана ЮНЕСКО частью культурного мирового наследия.

Учеными Кембриджского университета проведен метаанализ с использованием материалов 7 исследований (около 114 тыс. участников), который показал, что употребление шоколада снижало риск любого сердечно-сосудистого заболевания на 37%, инсульта — на 29%. В проанализированных исследованиях не было возможности стандартизировать количественные и качественные характеристики употребления шоколада, поэтому учитывали применение его различных видов (темного, молочного, белого) в любых продуктах (напитки, плитки и т.д.). Полученный профилактический эффект был связан с «высоким уровнем употребления шоколада», что означает его использование, по крайней мере, не реже 1 раза в неделю.

Остается нерешенным вопрос о возможном потенциально более выраженном воздействии шоколада, если готовить его специально как профилактическое средство, без лишнего сахара, жиров и бесполезных для здоровья химических добавок. Механизм кардиопротекторного действия продукта также нуждается в дополнительном изучении. Не исключено, что он связан с наличием в какаообах полифенолов, способных регулировать функции эндотелия и тромбоцитов, артериальное давление (АД), углеводный и липидный обмен. Вместе с тем, авторы метаанализа призывают к разумной умеренности при употреблении шоколада, учитывая его высокую энергетическую ценность (500 ккал/100 г), а также немалую долю сахара и жира во многих коммерческих изделиях, содержащих шоколад (Buitrago-Lopez A. et al., 2011).

Морская рыба — обязательный компонент антиатерогенной диеты. Считается, что  $\omega$ -3-ПНЖК, содержащиеся в рыбьем жире, снижают уровень триглицеридов в крови и оказывают регулирующее воздействие на систему свертывания крови. Эффекты  $\omega$ -3-ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний описывали и активно изучали в течение последних ~60 лет. Н.М. Sinclair (1953) описал низкую распространенность ИБС среди гренландских эскимосов, у которых в рационе преобладали мясо китов, толеней и рыба. Анализ 25 исследований обнаружил обратную зависимость риска развития коронарных событий от уровня ПНЖК (Harris W.S. et al., 2007).

В достаточно крупных исследованиях DART и GISSI-Prevenzione наблюдали по-

ложительное воздействие препаратов ПНЖК, применявшихся в дополнение к базовой терапии, на прогностические показатели пациентов с ИБС после перенесенного ИМ (Burr M.L. et al., 1989; Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico, 1999). В исследовании DART (n=2033) общая смертность (преимущественно кардиальная) в течение 2 лет снизилась на 29%. В исследовании GISSI-Prevenzione (n=11 324) снижение общей смертности в течение ~4 лет составило 21%, внезапной коронарной — 45%.

В японском исследовании JELIS также участвовали больные после ИМ (n=14 981). После 5-летнего применения ПНЖК у них отмечено снижение суммарного показателя основных коронарных событий на 15% (Yokoyama M. et al., 2007).

Однако известны испытания, в которых положительный эффект ПНЖК отсутствовал. Например, в работе M.L. Burr и соавторов (2003) у больных со стенокардией, норвежском исследовании D.W. Nilsen и соавторов (2001), а также в одном из последних крупных исследований ALPHA OMEGA с участием 4833 пациентов после ИМ (Senges S., OMEGA Study Group, 2009).

Учитывая противоречивые результаты, полученные в клинических исследованиях, а также возможности современной фармакотерапии, Европейской кардиологической обществу (European Society of Cardiology — ESC) не рекомендует дополнительное назначение препаратов ПНЖК пациентам с ИБС, в том числе перенесшим ИМ. Рекомендательные документы США более лояльны — они не исключают применение фармакологических препаратов ПНЖК (1 г/сут), но также отдают предпочтение употреблению морской рыбы жирных сортов. Возможными показаниями для назначения препаратов ПНЖК остаются гипертриглицеридемия (необходимы более высокие дозы — 2–4 г/сут) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Последнее показание требует дополнительного подтверждения.

Рациональное питание предполагает умеренное употребление поваренной соли (до 5 г/сут). В приготовлении пищи предпочтительно использование свежих или свежемороженых несоленых продуктов. Приобретая готовые блюда и полуфабрикаты, следует учитывать возможное содержание в них избыточных количеств соли, сахара, трансжиров. Употребление алкоголя целесообразно ограничить до <10–20 г/сут для женщин и <20–30 г/сут — для мужчин. Пациентам с гипертриглицеридемией необходимо более жестко ограничивать количество употребляемого алкоголя, а также продуктов и напитков, содержащих сахар.

#### Контроль массы тела

Контроль массы тела — одна из основных проблем современного общества. Уменьшение избыточной массы тела и регулярные умеренные физические упражнения служат эффективными мерами по предупреждению метаболических нарушений, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа.

Важной характеристикой диеты, необходимой для уменьшения массы тела, является ее калорийность. Это подтверждается данными клинических исследований. Например, в специально спланированной работе F.M. Sacks и соавторы (2009) сравнивали 4 варианта диет в зависимости от калорийности, содержания жиров и белков, которые применяли у 811 участников с исходно избыточной массой тела. Первичную конечную точку определяли как динамику массы тела после 2-летнего наблюдения. В среднем потеря массы тела составила 4 кг. Клинически значимое уменьшение массы тела было связано не с типом употребляемых продуктов (макронутриентов), а со снижением калорийности диеты, что и стало главным выводом исследования.

#### Физическая активность

Физическая активность оказывает положительное влияние на общее состояние пациентов с ИБС, способствует повышению толерантности к физической нагрузке, нормализации массы тела. Регулярные физические упражнения, соответствующие индивидуальным возможностям, показаны всем пациентам с ИБС. Больные, перенесшие большие кардиоваскулярные события (включая коронарную реваскуляризацию), не являются исключением. Так, по данным метаанализа результатов 22 исследований регулярные физические тренировки умеренной интенсивности у больных, перенесших ИМ, привели к снижению общей смертности на 23% и внезапной смерти — на 37% (Rosendorff C. (Ed.), 2005). Физическая нагрузка оказывает положительный эффект во всех возрастных группах. Регулярные физические тренировки у лиц пожилого возраста (3 раза в неделю по 20 мин) сопровождались снижением частоты возникновения ИБС и общей смертности на 30% (Gotto A.M., 2001). Интенсивность физической нагрузки должна соответствовать индивидуальным возможностям пациента, не превышая 60–75% максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), определяемой по формуле:

$$220 - \text{возраст пациента (лет)}$$

Для получения оптимальных результатов тренировки желательно проводить ежедневно в течение не менее 30 мин.

#### Сопутствующие заболевания

Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) и СД 2-го типа существенно ухудшают прогноз ИБС, поэтому требуют особо жесткой коррекции. Целевое АД для таких пациентов: систолическое — 130–140 мм рт. ст., диастолическое — не ниже 70 мм рт. ст. Рекомендованный уровень гликозилированного гемоглобина — <7%.

#### Фармакотерапия при стабильной стенокардии

Основные принципы фармакотерапии стабильной стенокардии сохраняются без существенных изменений в течение уже длительного времени. Всем пациентам с установленным диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний рекомендова-

ны лекарственных средства четырех групп с доказанным благоприятным влиянием на прогноз заболевания. К ним относят статины, антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота), блокаторы β-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Существуют доказательства позитивного влияния на прогноз больных со стенокардией блокатора I<sub>1</sub>-каналов ивабрадина. Поскольку главной причиной сердечно-сосудистых осложнений и смерти при ИБС является атеротромбоз, то основные терапевтические вмешательства должны быть направлены на предупреждение дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. Первая задача в настоящее время решается применением статинов, вторая — антитромботических средств.

### Гиполипидемическая терапия

В соответствии с современными представлениями, наличие у пациента подтвержденной ИБС (то есть гемодинамически значимого >50–75% атеросклеротического поражения коронарных артерий) переводит его в категорию «очень высокого риска» развития сердечно-сосудистых осложнений и требует назначения липидкорректирующих медикаментов. Препаратами выбора для пациентов с ИБС остаются статины. Многочисленные исследования и длительный опыт их клинического применения сыграли важную роль в формировании современных принципов гиполипидемической терапии. Основным контролируемым показателем липидного обмена и основной целью гиполипидемической терапии является уровень холестерина ЛПНП. Это связано с тем, что он тесно коррелирует с величиной кардиоваскулярного риска, а его снижение в процессе лечения сопровождается достоверным улучшением прогноза. В настоящее время в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению дислипидемии целевым значением холестерина ЛПНП принято считать <1,8 ммоль/л (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011). Выбор именно такого количественного показателя обусловлен результатами клинических исследований, в которых его достижение ассоциировалось с максимальным снижением риска кардиоваскулярных осложнений.

«Агрессивная» гиполипидемическая терапия с использованием мощных современных препаратов-статинов (аторвастатин, розувастатин) в максимальных дозах и значительным снижением холестерина ЛПНП сопровождалась частичным регрессом атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах (Nissen S.E. et al., 2004; 2006; Nicholls S.J. et al., 2011).

Из новых лекарственных средств — ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы представляет интерес питавастатин (терапевтические дозы — 1, 2, 4 мг/сут). Его важной характеристикой является максимальное среди препаратов этого фармакологиче-

ского класса влияние на показатель холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Низкий показатель холестерина ЛПВП — значимый независимый предиктор риска развития ИБС и ее осложнений, а его повышение на каждый 1 мг/дл (0,03 ммоль/л) потенциально снижает этот риск на 2–3% (Gotto A.M., 2001).

Целевые значения холестерина ЛПВП на сегодняшний день не определены. Рекомендованные показатели для мужчин составляют >1,0 ммоль/л, для женщин — >1,2 ммоль/л. Повышение показателя холестерина ЛПВП остается сложной задачей. Физическая активность, низкие дозы алкоголя, диетический режим, нормализация массы тела оказывают благоприятное, хотя и не очень выраженное, воздействие на показатель холестерина ЛПВП. Из существующих липидкорректирующих средств наибольший эффект в отношении ЛПВП отмечен для препаратов никотиновой кислоты (никотинамид). Статины и фибраты примерно в одинаковой степени и очень ограничено влияют на этот показатель, повышая его в среднем от 6% (аторвастатин) до 14% (розувастатин). Возможно, ситуация изменится с появлением в широкой клинической практике питавастатина. В соответствии с полученными данными он способен повышать холестерин ЛПВП на 10–25%, особенно у пациентов с низким его исходным уровнем (<40 мг/дл). Препарат проходит процедуру регистрации в Министерстве здравоохранения Украины.

Механизм действия статинов связан с обратной блокадой фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который обеспечивает внутриклеточный синтез холестерина (Gotto A.M. et al., 2003). Основным местом действия статинов является печень. Замедление синтеза и, соответственно, снижение внутриклеточных запасов холестерина стимулирует функцию клеточных рецепторов и увеличивает захват холестерина ЛПНП, тем самым снижая его концентрацию в плазме крови. При этом клетка в итоге не страдает от недостатка холестерина. С другой стороны, концентрация частиц холестерина ЛПНП в плазме крови имеет значение для их нормального метаболизма и взаимодействия с клеточным рецепторным аппаратом, что показано в классических работах M.S. Brown и J.L. Goldstein (Hülsman W.C., 1986). Рекомендованный уровень холестерина ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) приближается к значениям, оптимальным для функционирования соответствующих рецепторов.

В новых Европейских рекомендациях предусмотрена возможность использования общего холестерина как целевого показателя для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательности IIA), однако его информативность ниже, чем холестерина ЛПНП (уровень доказательности IA) (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011).

В Украине целевыми уровнями названных показателей рекомендовано считать:

- холестерин ЛПНП <1,8 ммоль/л;
- общий холестерин <4,0 ммоль/л.

Если достижение целевых показателей по объективным причинам невозможно, рекомендовано снижение холестерина ЛПНП и общего холестерина не менее чем на 50% от исходного уровня. Такие ситуации возникают при выраженной гиперхолестеринемии, когда уровень общего холестерина превышает 8–10 ммоль/л.

Для большинства пациентов с ИБС монотерапии статинами вполне достаточно для достижения целевых показателей холестерина. При этом необходимо помнить, что применение стартовой дозы любого статина снижает уровень холестерина ЛПНП примерно на 30–35% (Gotto A.M., 2003). Последующее повышение дозы препарата в 2 раза приводит к дополнительному снижению контролируемых показателей лишь на 6% (правило шестерки). Поэтому, зная исходный уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, можно прогнозировать вероятное достижение целевых уровней холестерина у конкретного больного.

В случаях, когда монотерапия не обеспечивает целевого уровня холестерина, целесообразно комбинированное применение гиполипидемических средств. Эффективной и безопасной считается комбинация статинов с эзетимибом, препаратом, селективно блокирующим всасывание холестерина в тонком кишечнике. В результате абсорбция холестерина снижается на >50%, при этом его печеночный синтез и метаболизм не изменяются. Монотерапия эзетимибом (стандартная доза — 10 мг/сут) приводит к незначительному снижению общего холестерина и холестерина ЛПНП — на 12 и 18% соответственно (Gotto A.M., 2001). Комбинация статинов и эзетимиба в клинических исследованиях не имела достоверных преимуществ перед статинами по влиянию на частоту развития основных сердечно-сосудистых осложнений. Однако сочетанное применение препаратов хорошо переносится и позволяет дополнительно снизить уровень холестерина на 10–20%.

В случае непереносимости статинов рекомендовано назначение других гиполипидемических средств. Однако в Украине не зарегистрированы ни секвестранты желчных кислот, ни препараты никотиновой кислоты. Поэтому возможный выбор для таких пациентов ограничивается фармакологическим классом дериватов фибровой кислоты.

### Антитромботические средства

Назначение антитромботических средств предупреждает развитие тромботических осложнений. При лечении пациентов со стабильной стенокардией в настоящее время применяют два препарата. Основным из них остается ацетилсалициловая кислота в дозе 75–150 мг/сут. Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты позволяет примерно на ½ снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у пациентов, перенесших ИМ.

При невозможности ее применения по каким-либо причинам в качестве альтернативы возможно использование клопидогреля как средства с доказанной эффектив-

ностью и безопасностью. По данным исследования CAPRIE (единственного исследования клопидогреля у больных со стабильной ИБС), препарат в дозе 75 мг/сут был несколько эффективнее ацетилсалициловой кислоты (325 мг/сут) ( $p=0,043$ ) (Harker L.A. et al., 1999). Следует отметить, что участниками CAPRIE были пациенты ( $n=19\ 185$ ) очень высокого риска, после перенесенного ИМ, инсульта или с сопутствующим атеросклерозом периферических артерий. Однако при сравнении результатов лечения в 3 указанных группах преимущества клопидогреля выявлены только у пациентов с заболеванием периферических артерий. Желудочно-кишечные кровотечения также несколько реже возникали на фоне приема клопидогреля (1,99% против 2,66%), хотя следует учитывать, что применяемая в исследовании доза ацетилсалициловой кислоты была существенно выше рекомендуемой.

Комбинированная антитромботическая терапия при стабильной стенокардии не показана. Исключение составляют больные после коронарного стентирования, когда клопидогрель назначается сочетанно с ацетилсалициловой кислотой в течение определенного периода (в соответствии с последними Европейскими рекомендациями — до 12 мес после установки стента) (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation et al., 2011).

### Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов

Назначение блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов больным, перенесшим ИМ, снижает риск кардиальной смерти и повторного ИМ на 30%. Причем для показателя смертности имеет значение длительность терапии. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов значительно улучшают прогноз пациентов в случае сопутствующей ИБС хронической сердечной недостаточности (ХСН). Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов являются единственной группой лекарственных средств для медикаментозной профилактики внезапной смерти у пациентов, перенесших острый ИМ (Frishman W.H., 1996; Freemantle N. et al., 1999). Метаанализ данных плацебо-контролируемых клинических исследований S. Yusuf (1988) показал достоверное снижение летальности при длительном применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов, ранее перенесших острый ИМ, — в среднем на 22%, частоты повторного ИМ — на 27%, частоты внезапной смерти, особенно в ранние утренние часы — в среднем на 30%. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов снижали риск внезапной смерти у больных с ХСН и дисфункцией левого желудочка в среднем на >40%.

Преимущества имеют селективные блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (метопролол, бисопролол, бетаксолол), доказавшие свою эффективность и безопасность. Так, в исследовании TIBBS у больных со стабильной стенокардией бисопролол оказывал не только антиангинальный эффект, но и более выраженное по сравнению с препаратом сравнения (нифедипин) положительное влияние на прогноз. Показатель включал случаи кардиальной смерти,

ИМ и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. Несмотря на то что период наблюдения был достаточно коротким (1 год), различия указанных показателей в группах бисопролола и нифедипина были достоверными ( $p=0,033$ ).

При наличии ХСН у больных с хроническими формами ИБС препаратом выбора является карведилол, неселективный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов, обладающий вазодилатирующими и антиоксидантными свойствами.

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов значительно улучшают качество жизни пациентов с ИБС, уменьшая количество и интенсивность приступов стенокардии, повышая толерантность к физическим нагрузкам. Их антиангинальный эффект связан со снижением потребности миокарда в кислороде. Препараты действуют как минимум на три основных детерминанты, определяющие эту потребность, снижая сократимость миокарда, системное АД и ЧСС (последнюю считают одной из важнейших). Замедление ЧСС обуславливает удлинение диастолы, а вместе с этим — периода перфузии миокарда, что имеет особое значение в условиях ишемии. Полагают, что ЧСС оказывает влияние на развитие атеросклероза. Ускорение ЧСС, вероятно, повышает скорость прогрессирования атеросклеротического процесса и риск острых коронарных событий в связи с механическим повреждением атеросклеротической бляшки. Контроль ЧСС является одним из важнейших условий успешной антиангинальной терапии и напрямую связан с долгосрочным прогнозом пациентов с ИБС. Реакция ЧСС определяет выбор эффективной дозы блокатора  $\beta$ -адренорецепторов у больного со стенокардией. Доза считается оптимальной при замедлении пульса в состоянии покоя до 55–60 уд./мин. Следует отметить, что такие параметры ЧСС применимы для пациентов с ИБС без дисфункции левого желудочка.

### Ивабрадин — ингибитор $I_1$ -каналов синусового узла

В клинической практике контроль ЧСС на уровне рекомендованных показателей остается недостаточным. Например, по данным украинских исследований REALTY (2006) и PULSAR (2009), в амбулаторной практике блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов назначали большинству пациентов со стабильной стенокардией (84 и  $\approx 70\%$  соответственно), но лишь у 5–6,5% достигали целевых значений ЧСС  $\leq 60$  уд./мин. Основные причины таких результатов — побочные реакции при применении блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов или опасение их спровоцировать, назначение препаратов в недостаточных дозах.

В масштабном международном исследовании BEAUTIFUL блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов получали около 90% участников, но целевые значения ЧСС были достигнуты только у половины из них (Fox K. et al., 2009). Основная причина — плохая переносимость лечения (развитие артериальной гипотензии, слабости). В таких случаях оказалось целесообразным

применение блокатора  $I_1$ -каналов синусового узла ивабрадина в дополнение к терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. По результатам исследований ASSOCIATE и BEAUTIFUL комбинация блокатора  $\beta$ -адренорецепторов и ивабрадина способствовала повышению антиангинальной эффективности терапии, улучшению контроля ЧСС и характеризовалась хорошей переносимостью без существенного увеличения количества побочных реакций. Основной гемодинамический эффект ивабрадина состоит в снижении ЧСС за счет блокады  $I_1$ -каналов синусового узла и уменьшения его пейсмекерной активности. Препарат не оказывает воздействия на тонус сосудов, АД и сократимость миокарда. Исследования последних лет — BEAUTIFUL и SHIFT — продемонстрировали благоприятное влияние ивабрадина на прогноз пациентов с ИБС (Fox K. et al., 2009; Swedberg K. et al., 2010).

В первом из них участвовали пациенты с ИБС и дисфункцией левого желудочка, у части которых сохранялись приступы стенокардии, несмотря на проводимое лечение. Присоединение к терапии у таких больных ивабрадина сопровождалось улучшением клинических показателей, снижением риска развития ИМ на 42% ( $p=0,021$ ) и первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН)) — на 24% ( $p=0,05$ ). Наиболее значимое влияние на показатель риска ИМ ивабрадин оказывал у пациентов с более высокой исходной ЧСС (70 уд./мин). У таких больных удалось достичь снижения частоты госпитализаций по поводу ИМ по сравнению с плацебо на 73% ( $p=0,021$ ). По данным исследования SHIFT, положительное влияние ивабрадина на прогноз наблюдалось у больных с СН (фракция выброса <35%), у 70% которых была ИБС. Назначение ивабрадина пациентам с ЧСС >70 уд./мин в дополнение к стандартной терапии сопровождалось достоверным снижением частоты госпитализаций и риска смерти от СН, улучшением показателей качества жизни, регрессом ремоделирования левого желудочка (уменьшением конечно-систолического объема, конечно-диастолического объема, увеличением фракции выброса) (Swedberg K. et al., 2010).

### ИАПФ

Назначение ИАПФ необходимо больным со стенокардией в сочетании с АГ, СН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или СД 2-го типа. У пациентов с ИБС без дополнительных показаний применение ИАПФ оправдано в случаях, когда ожидаемая от лечения польза превосходит связанные с ним потенциальный риск развития побочных реакций и финансовые затраты. Препаратами выбора у больных со стабильной стенокардией являются рамиприл (10 мг/сут) и периндоприл (10 мг/сут). Оба лекарственных средства, по результатам крупных клинических исследований HOPE (рамиприл) и EUROPA (периндоприл), предупреждали развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС (Yusuf S. et al., 2000; Fox K.M.; European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable

**Рисунок**

<p><b>Аспирин</b></p> <p>↓ СС риска на 30–34% 75–150 мг/сут либс Клопидогрел</p>	<p><b>Статины</b></p> <p>↓ СС риска на 30% титрование доз до целевого уровня холестерина ЛПНП &lt;1,8 ммоль/л</p>
<p><b>Ингибитор АПФ</b></p> <p>↓ СС риска на 20–26% рамиприл 10 мг/сут, периндоприл 10 мг/сут</p> <p><b>Все ИАПФ (лизиноприл, эналаприл) при сопутствующих АГ, СД, СН</b></p>	<p><b>Блокаторы β-адренорецепторов</b></p> <p>↓ СС риска на 24–30% титрование доз до целевого уровня ЧСС 55–60 уд./мин в покое При СН – титрование с минимальных доз</p> <p><b>и ивабрадин при наличии дисфункции левого желудочка</b></p>

Препараты, улучшающие прогноз у больных Атеросклерозом и Ишемической Болезнью Сердца — мнемоническая схема (А и ИБС): А — аспирин, и — ивабрадин, И — ингибитор АПФ, Б — блокатор β-адренорецепторов, С — статины

coronary Artery disease Investigators, 2003). В исследованиях наблюдалось достоверное снижение риска комбинированных первичных точек на 22 и 20% соответственно.

На рисунке представлены основные лекарственные препараты, оказывающие благоприятное влияние на прогноз пациентов со стабильной ИБС.

Для достижения максимального антиангинального эффекта нередко применяют комбинации различных антиангинальных препаратов — блокаторы β-адренорецепторов, антагонисты кальция и органические нитраты. Метаболические средства (триметазидин) могут быть использованы как дополнение или альтернатива при условии противопоказаний или непереносимости традиционных антиангинальных препаратов.

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается полностью устранить стенокардию или снизить ее функциональный класс до I при сохранении хорошего качества жизни. При решении вопроса о хирургических методах лечения пациентов со стабильной стенокардией необходимо учитывать симптомы заболевания, толерантность к физической нагрузке, анатомию поражения коронарного русла, стабильность течения заболевания, возможность использования оптимальной медикаментозной терапии. Для улучшения прогноза реваскуляризация миокарда показана пациентам с поражением ствола и проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии >50% (уровень доказательности IA). Для всех остальных вариантов поражения коронарного русла уровни доказательности ниже. Обоснованное улучшение прогноза также ожидается при наличии любого гемодинамически значимого стеноза (>50%) коронарных артерий и сохраняющихся приступах стенокардии или ее эквивалентах, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда (стентирование) у большинства пациентов со стабильной стенокардией может рассматриваться как метод улучшения качества жизни.

**Список использованной литературы**

Кваша О.О., Горбась І.М., Смирнова І.П. (2010) Рекомендації з профілактики і лікування тютюнопаління. Здоров'я України, 2(231): 34–36.

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2008) Хвороби системи кровообігу: динаміка та

аналіз (аналітично-статистичний посібник). ЛІНО, Київ, 112 с.

Buitrago-Lopez A., Sanderson J., Johnson L. et al. (2011) Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 343: 4488.

Burr M.L., Ashfield-Watt P.A., Dunstan F.D. et al. (2003) Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57(2): 193–200.

Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. et al. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*, 2(8666): 757–761.

Califf R.M., Lincoff A.M., Tchong J.E., Topol E.J. (1995) An overview of the results of the EPIC trial. *Eur. Heart J.*, 16 (Suppl. I): 43–49.

de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L. (1999) Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99(6): 779–785.

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z., Catapano A.L. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 32(14): 1769–1818.

Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.; BEAUTIFUL Investigators (2009) Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur. Heart J.*, 30(19): 2337–2345.

Fox K.M.; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 362(9386): 782–788.

Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. (1999) beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 318(7200): 1730–1737.

Frishman W.H. (1996) Postinfarction survival: role of β-adrenergic blockade. In: V. Fuster, R. Ross, E.J. Topol (Eds.) *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Lippincott Raven, Philadelphia, p. 1205–1214.

Gotto A.M. (2001) Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders. *Int. Lipid Information Bureau*, New York, 236 p.

Gotto A.M., Amarenco P., Assman G. et al. (2003) The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. *International Lipid Information Bureau*, New York, pp. 1–242.

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (1999) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Gruppo Italiano per lo*

Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 354(9177): 447–455.

Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. (1999) Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.*, 21(4): 325–335.

Harris W.S., Poston W.C., Haddock C.K. (2007) Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. *Atherosclerosis*, 193(1): 1–10.

Hülsman W.C. (1986) The Nobel Prize for Medicine 1985: studies by M.S. Brown and J.L. Goldstein on (the lack of) control of cholesterol metabolism. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 130(5): 195–197.

Lightwood J.M., Glantz S.A. (2009) Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*, 120(14): 1373–1379.

Nicholls S.J., Borgman M., Nissen S.E. et al. (2011) Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr. Med. Res. Opin.*, 27(6): 1119–1129.

Nilsen D.W., Albrektssen G., Landmark K. et al. (2001) Effects of a high-dose concentrate of n-3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum triacylglycerol and HDL cholesterol. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74(1): 50–56.

Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 295(13): 1556–1565.

Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al.; REVERSAL Investigators (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 291(9): 1071–1080.

Ornish D., Brown S.E., Scherwitz L.W. et al. (1990) Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*, 336(8708): 129–133.

Rosendorff C. (Ed.) (2005) *Essential Cardiology: Principles and Practice*. Humana Press, Totawa, 865 p.

Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al. (2009) Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N. Engl. J. Med.*, 360(9): 859–873.

Sinclair H.M. (1953) The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc. Nutr. Soc.*, 12: 69–82.

Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al.; SHIFT Investigators (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 376(9744): 875–885.

van Dam R.M., Li T., Spiegelman D. et al. (2008) Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ*, 337: 1440.

Senges S., OMEGA Study Group (2009) Randomized trial of omega-3 fatty acids on top of modern therapy after acute myocardial infarction: the OMEGA trial. Oral presentation at: Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology. March, Orlando, FL.

Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al.; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators (2007) Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369(9567): 1090–1098.

Yusuf S. (1988) The use of beta-adrenergic blocking agents, i.v. nitrates and calcium channel blocking agents following acute myocardial infarction. *Chest*, 93(1 Suppl.): 25–28.

Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 342(3): 145–153.

# Тестовые вопросы

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

**1. Какие группы лекарственных средств рекомендованы всем пациентам с установленным диагнозом ИБС (при отсутствии противопоказаний):**

- статины
- антитромботические препараты
- блокаторы рецепторов ангиотензина II
- недигидропиридиновые антагонисты кальция
- блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов
- ИАПФ

**2. Основные терапевтические вмешательства при ИБС должны быть направлены на:**

- улучшение прогноза
- предотвращение сердечно-сосудистых осложнений
- улучшение качества жизни

**3. Целевой уровень холестерина ЛПНП для пациента с ИБС:**

- <4,0 ммоль/л
- <3,5 ммоль/л
- <1,8 ммоль/л
- >4,0 ммоль/л

**4. Основным контролируемым показателем липидного обмена и основной целью гиполипидемической терапии принято считать уровень:**

- общего холестерина
- холестерина ЛПНП
- холестерина ЛПВП
- триглицеридов

**5. Отметьте гиполипидемические**

**препараты, для которых показана возможность частичного регресса атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах:**

- аторвастатин
- гемфиброзил
- эзетимиб

**6. Механизм действия статинов связан с:**

- обратимой блокадой фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который обеспечивает внутриклеточный синтез холестерина
- необратимой блокадой фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который обеспечивает внутриклеточный синтез холестерина

**7. Рекомендован ли клопидогрель в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте?**

- рекомендован в дозе 75 мг/сут
- не рекомендован

**8. В какой группе больных стабильной стенокардией выявлено наиболее выраженное преимущество клопидогреля перед ацетилсалициловой кислотой, по результатам исследования CAPRIE?**

- у больных с сопутствующим периферическим атеросклерозом
- у всех больных стабильной стенокардией
- у больных стабильной стенокардией, перенесших инсульт

**9. Целевые уровни АД для пациента с ИБС с сопутствующей гипертонической болезнью:**

- систолическое АД > 160 мм рт. ст.
- систолическое АД 130–139 мм рт. ст.
- систолическое АД < 120 мм рт. ст.

- диастолическое АД 70–85 мм рт. ст.

**10. Основные детерминанты, определяющие потребность миокарда в кислороде:**

- сократимость миокарда
- уровень системного АД
- ЧСС

**11. К селективным блокаторам  $\beta$ -адренорецепторов относятся:**

- бисопролол
- карведилол
- пропранолол

**12. Антиангинальный эффект блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов связан со:**

- снижением центрального АД
- способностью ингибировать ренин
- снижением потребности миокарда в кислороде

**13. Доза блокатора  $\beta$ -адренорецепторов считается оптимальной при замедлении пульса в состоянии покоя до:**

- 45–50 уд./мин
- 55–60 уд./мин
- 65–70 уд./мин

**14. Отметьте блокатор  $\beta$ -адренорецепторов, доказавший свою терапевтическую эффективность и влияние на прогноз у пациентов с ИБС и больных с СН:**

- атенолол
- бетаксолол
- бисопролол
- метопролол

Для получения сертификата ответьте на тестовые вопросы в режиме on-line на сайте журнала [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua) или

отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 01001, Киев-1, а/я «В»-82 с пометкой «Дистанционное обучение on-line»

**Контактные данные:**

ФИО \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_

квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_