

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА:

КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ?

Рациональное сочетание медикаментозного и инвазивного ведения больного стабильной ИБС позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни. Новые технологии могут значительно улучшить результаты лечения этих пациентов только при условии соблюдения предписанных врачом схем. Между тем приверженность сердечно-сосудистой терапии низкая, а задача ее повышения, в частности регулярное применение антиагрегантных препаратов и статинов, весьма актуальна. Одним из эффективных методов улучшения приверженности является назначение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стабильная ИБС, медикаментозное лечение, инвазивное лечение, приверженность терапии.

KARPOV Yu.A., National medical research center of cardiology, Ministry of health of Russia
CORONARY HEART DISEASE: HOW TO IMPROVE THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT?

A rational combination of drug and invasive management of a patient with stable coronary artery disease can significantly reduce the risk of cardiovascular complications and improve the quality of life. New technologies can significantly improve the results of treatment of these patients only if the prescribed regimens are followed. Meanwhile, adherence to cardiovascular therapy is low, and the task of its increase, in particular the regular use of antiplatelet drugs and statins, is very relevant. One of the effective methods of improving adherence is the appointment of fixed combinations of drugs.

Keywords: stable coronary artery disease, drug treatment, invasive treatment, adherence to therapy.

Ишемиическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание, в основе которого чаще всего лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий различной степени выраженности, от которого в нашей стране умирает практически 1 из 4 человек ежегодно, а количество находящихся под амбулаторным наблюдением пациентов с этим диагнозом превышает 8 млн, с тенденцией к непрерывному росту [1]. Повышение эффективности лечения этого очень распространенного заболевания позволит значительно увеличить продолжительность предстоящей жизни в нашей стране.

Базовое лечение пациентов со стабильной ИБС включает назначение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота или клопидогрел), статинов с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а при их непереносимости – блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) [1, 2]. Наиболее выражены протективные эффекты блокады РАС у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), однако и у больных ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска. До последнего времени также рекомендовались бета-блокаторы (ББ) всем пациентам после перенесенного ИМ.

Недавно появились новые данные, которые будут во многом определять стратегию ведения пациентов со стабильной ИБС на ближайшую перспективу, некоторые из них уже были включены в Российские рекомендации по лечению стабильной ИБС [1]. К ним относятся результаты исследований новых препаратов липидснижающего дей-

ствия с более интенсивным контролем ХС ЛПНП, первого рандомизированного исследования по оценке эффективности инвазивного лечения пациентов со стабильной стенокардией; по изучению возможностей и безопасности комбинированной терапии антиагрегантом и антикоагулянтом или двойной антиагрегантной терапии при стабильной ИБС, а также по перспективам применения фиксированных комбинаций препаратов, например АСК и статинов.

НОВАЯ ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИИ ПРИ ИБС

Контроль липидных показателей является одним из основополагающих принципов лечения ИБС [1, 2]. Всем больным с верифицированным диагнозом ИБС рекомендовано назначение статинов в дозах, которые позволяют достичь целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 1,8 ммоль/л или на > 50% от исходного уровня [3]. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 40–80 мг или розувастатин 20–40 мг [3, 4]. Вместе с тем в исследовании IMPROVE-IT было показано, что у больных острым коронарным синдромом (ОКС) длительное применение комбинированной терапии «симвастатин + эзетимиб (препарат, блокирующий всасывание холестерина в кишечнике)», которая больше снижает ХС ЛПНП, чем монотерапия, достоверно улучшает сердечно-сосудистый прогноз [5]. Это позволяет рекомендовать такую комбинированную терапию у пациентов с недостаточным снижением ХС ЛПНП на монотерапии статинами.

Недавно зарегистрированный новый класс липидснижающих препаратов – моноклональные антитела ингибитора PCSK9 или пропротеиновой конвертазы субтилизин-кксинового типа 9 (ПСКТ9) – при подкожном введении

1 раз в 2–4 недели снижает ХС ЛПНП на 40–60%, в том числе на фоне статинов, с хорошей переносимостью [6]. Эти препараты могут существенно повысить эффективность лечения пациентов с семейной формой гиперхолестеринемии, а также при непереносимости статинов. Как показали результаты завершившихся недавно крупных рандомизированных клинических исследований FOURIER [7] и ODYSSEY outcomes [8], препараты эволокумаб и алирокумаб обладают способностью при длительном применении снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечно-сосудистую смертность. Потенциальными кандидатами для лечения этим классом препаратов считается довольно широкий круг лиц с высоким уровнем ХС ЛПНП, за исключением пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, для которой характерен истинный дефицит клеточных рецепторов ЛНП. Эти препараты в случае более интенсивного контроля ХС ЛПНП могут оказаться эффективными в лечении больных ИБС вместе со статинами для преодоления «остаточного» риска.

Надежным индикатором эффективности лечения гиперхолестеринемии является достижение и поддержание целевого уровня ХС ЛПНП, который определяется степенью сердечно-сосудистого риска. Как было отмечено, в рекомендациях EAS/ESC по лечению дислипидемий предлагается у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, в том числе у пациентов с ИБС, поддерживать уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л; при высоком и умеренном сердечно-сосудистом риске < 2,5 ммоль/л и < 3,0 ммоль/л соответственно [3]. В новых Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [4] с учетом данных недавно завершившегося клинического исследования FOURIER [7] для пациентов с очень высоким риском, включая пациентов с ИБС, рекомендуется еще более низкий целевой уровень ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л (табл.).

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И СТАТИНА – УЛУЧШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

В рекомендациях указывается, несмотря на большое количество доказательств эффективности статинов в первичной и вторичной профилактике, что приверженность остается постоянным барьером с показателями < 50% в ряде исследований [3]. Особенно снижается приверженность при длительности лечения. Установлено, что несоблюдение режима лечения увеличивает расходы на здравоохранение, заболеваемость, частоту повторных госпитализаций и смертность. В одном из наших исследований было показано, что приверженность терапии статинами в течение первого года наблюдения после ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией статистически достоверно связана с меньшим количеством сердечно-сосудистых событий и со статистически значимо меньшим количеством фатальных исходов при продолжении приема через 5 лет после вмешательства [9]. Включенные в проспективное исследование пациенты со стабильной стенокардией, которые подвергаются инвазивному лече-

нию, в должной мере не следуют рекомендациям по приему гиполипидемической терапии.

Низкая приверженность лечению не ограничивается только статинами, но типична и для всех препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, как показано в систематических обзорах и метаанализах [10]. Причины отсутствия приверженности являются комплексными и включают заблуждения о переносимости как со стороны пациентов, так и профессионалов. Меры по улучшению приверженности были рассмотрены в обзоре Cochrane-2010 [11], который рассматривал вмешательства с целью улучшения приверженности ко всем формам гиполипидемической терапии, в том числе напоминания, упрощение схем лечения и предоставление информации и образования. При обсуждении с пациентом предлагаемой терапии следует акцентировать их внимание на необходимости регулярного приема назначенной терапии, включая статины, контроля дозировки препаратов и уровня ХС ЛПНП, в том числе для определения приверженности терапии, не реже 1 раза в год [9]. Один из эффективных методов повышения приверженности терапии – это упрощение схемы приема препаратов с уменьшением их количества. В соответствии с рекомендациями антиагреганты и статины должны принимать все больные ИБС, кроме лиц с противопоказаниями или плохой переносимостью, поэтому недавно была создана фиксированная комбинация (ФК) двух препаратов, которые широко используются в практике, – АСК и розувастатина (Розулип АСА).

Следует напомнить, что ранее клиническая эффективность АСК в отношении снижения риска развития ИМ, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с различными формами ИБС была подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и последующих метаанализов [12]. Однако совсем недавно исследование данных крупного шведского регистра, в котором были проанализированы 601 527 больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах с 2005 по 2009 г., показало, что при отмене препарата значительно возрастает сердечно-сосудистый риск [13]. Средняя медиана длительности приема препарата в дозе 75–160 мг составила 3,0 года, средняя приверженность к лечению во время тера-

Таблица. Российские рекомендации: более низкий целевой уровень ХС ЛПНП у пациентов очень высокого риска

Рекомендуемые целевые уровни ХС ЛПНП в зависимости от категории риска	Класс	Уровень
У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л	I	B
У пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 2,5–5,0 ммоль/л	I	B
У пациентов умеренного и низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП < 3,0 ммоль/л	Ila	C

Доступно по ссылке <http://noatero.ru/ru/diagnostika-i-korrekcija-naruseniy-lipidnogo-obmena-s-celyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza> (Дата доступа 02.08.2017).

пии АСК составила более 80%. У пациентов, прекративших лечение АСК, на 37% увеличивался сердечно-сосудистый риск (95% ДИ 1,34–1,41), или возникало одно сердечно-сосудистое событие за 1 год у 76 пациентов, отменивших терапию, что эквивалентно 13,5 событиям на 1 000 пациенто-лет [13]. У пациентов старше 70 лет и с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями риск развития сердечно-сосудистого события из-за прекращения приема препарата оказался значительно выше. Среди них прекращение приема препарата было связано с ростом на 46% риска сердечно-сосудистых событий, что соответствует абсолютному увеличению риска 28,0 на 1000 человеко-лет (или дополнительное сердечно-сосудистое событие в год на 1 для каждых 36 пациентов, которые прекратили прием АСК). Таким образом, в условиях реальной клинической практики сегодня показано, что прекращение приема АСК ассоциируется со значительным увеличением риска сердечно-сосудистых событий. Обязательное назначение АСК (I класс) при отсутствии противопоказаний показано пациентам с острыми и хроническими ИБС, а также с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения периферических артерий и после ишемических церебральных катастроф [1, 2, 14, 15].

Вторым препаратом в этой комбинации является розувастатин, один из наиболее эффективных препаратов группы статинов [16]. Это полностью синтетический селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы IV поколения, с самой высокой липидснижающей эффективностью, которая подтверждена в ходе целого ряда исследований, в том числе сравнительных, с другими представителями класса статинов. Особенно важно то, что розувастатин в низких дозах (10–20 мг/сут) превосходит по эффективности статины предшествующих поколений, используемые в средних и даже высоких дозах [3]. Отсутствие различий между розувастатином и плацебо по частоте нежелательных эффектов было установлено во всех плацебо-контролируемых исследованиях крупномасштабной программы изучения препарата, что является еще одним доводом в пользу широкого применения розувастатина.

Были зарегистрированы следующие показания для назначения этого комбинированного препарата: 1) вторичная профилактика ИМ и инсульта у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 2) профилактика тромбозомболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa)

или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; 3) для применения у пациентов, которые ранее получали АСК и розувастатин в таких же дозах.

Препарат выпускается в трех дозовых режимах: в виде капсул с модифицированным высвобождением с кишечнорастворимой таблеткой, покрытой оболочкой, содержащей всегда 100 мг АСК с разными дозами розувастатина – 5, 10, 20 мг. Следует отметить, что препарат не предназначен для начального курса терапии, назначается после того, как дозировки отдельных компонентов (АСК, розувастатин), входящих в состав препарата, были тщательно подобраны индивидуально. После подбора дозировок каждого из двух отдельных компонентов отдельных препаратов АСК и розувастатина, входящих в состав комбинированного препарата, переходят на лечение комбинированным препаратом в соответствующей подобранной дозировке. Рекомендуемая доза – 1 капсула в сутки, которую следует применять каждый день в одно и то же вечернее время. При необходимости в процессе лечения доза препарата может корректироваться, учитывая изменения концентрации липидов. После 4 недель терапии и/или при повышении дозы суммарно получаемого розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена.

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ (ДАТ)

Комбинированная или двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая аспирин и второй антиагрегант с другим механизмом действия (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), является стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) как с инвазивной стратегией ведения (ЧКВ или аортокоронарное шунтирование), так и только медикаментозной [14, 17]. При только медикаментозном лечении ОКС могут быть назначены дополнительно к АСК клопидогрел или тикагрелор, а при инвазивном – еще и прасугрел. Длительность ДАТ у пациентов с низким риском кровотечений составляет 12 месяцев после острого события (класс 1), а при их высоком риске может быть сокращена до 6 месяцев (класс II A).

В последнее время активно изучалась эффективность и безопасность ДАТ у пациентов через 12 месяцев и более после перенесенного ОКС. После завершения нескольких исследований, особенно исследования PEGASUS-TIMI 54 [18], а также метаанализа этих данных [18, 19] стало очевидным, что у пациентов после перенесенного ИМ через 12 месяцев можно рассмотреть возможность более длительного применения ДАТ в случаях высокого риска ишемических осложнений и низкого риска кровотечений, что было отмечено в новых европейских рекомендациях по лечению больных с ИМ без подъема ST и европейских рекомендациях по ДАТ [14, 17]. В этих случаях речь идет о рекомендациях класса II B. Для правильной оценки клинической ситуации и более длительного применения ДАТ используются

специальные шкалы DAPT и PRECISE-DAPT (рис. 1), детально описанные в европейских рекомендациях по ДАТ [17].

При проведении плановых ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией рекомендуется ДАТ в составе АСК 75–100 мг и клопидогрела 75 мг (рис. 2). Длительность лечения в этих случаях независимо от типа имплантируемого стента (кроме биорассорвляемых сосудистых стентов) должна быть не менее 6 месяцев после вмешательства (класс I A); а далее ДАТ может быть продолжена до 12 месяцев с классом II Б (рис. 3) [17]. Целесообразность более длительного применения ДАТ в этой клинической ситуации остается под вопросом. Что касается больных с хронической ИБС, которым не проводилось инвазивное лечение, согласно американским рекомендациям по ведению этих больных, ДАТ может быть рассмотрена в тех случаях, когда имеется высокая вероятность развития ишемических осложнений [20]. В европейских рекомендациях по ДАТ отмечается, что для назначения ДАТ у пациентов со стабильной ИБС нет показаний, кроме ситуаций, когда имеются сопутствующие или предшествующие показания для их применения [17]. Эта же позиция распространяется и на пациентов со стабильной ИБС, у которых проводилось шунтирование коронарных артерий [17].

КОМБИНАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТА И НОВОГО ОРАЛЬНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИБС

Недавно были представлены и опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования COMPASS по оценке эффективности и безопасности нового орального антикоагулянта ривароксабана в разных дозах (5,0 мг 2 раза в день; 2,5 мг 2 раза в день) в сочетании с АСК 100 мг или монотерапии АСК 100 мг для профилактики ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС и/или атеросклеротическим поражением периферических артерий [21]. Больные с фибрилляцией предсердий, которым требовалась антикоагулянтная терапия, исключались из участия в данном исследовании. Было включено 27 395 пациентов (средний возраст 68,2 года), среди которых стабильное течение ИБС было в 90,6% случаев, а атеросклеротическое поражение периферических артерий – в 27,3%. Пациенты были рандомизированы в три группы лечения: средняя длительность исследования составила 23 месяца (максимальная длительность – 47 месяцев). Исследование было прекращено досрочно, приблизительно за 1 год до запланированного срока, в связи с выявлением значимого различия по частоте событий первичной конечной точки эффективности в пользу комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день с АСК.

События первичной конечной точки эффективности, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда, имели место у 379 пациентов (4,1%), распределенных в группу ривароксабана в комбинации с АСК, у 448 пациентов (4,9%), распределенных в группу монотерапии ривароксабаном, и у 496 пациентов (5,4%), распределенных в группу монотерапии АСК. При сравнении ривароксабана (по 2,5 мг 2 р/сут) в комбинации с АСК

Рисунок 1. Компоненты шкалы DAPT

Шкала DAPT	
Шкала определения длительности двойной антиагрегантной терапии (ДАТ)	
Возраст ≥ 75 лет	-2
Возраст от 65 до 75 лет	-1
Возраст < 65 лет	0
Курение сигарет	+1
Сахарный диабет	+1
ИМ при поступлении	+1
ИМ и/или ЧКВ в анамнезе	+1
Паклитаксел-высвобождающий стент	+1
Наличие стентов диаметром < 3 мм	+1
ХСН или ФВЛЖ < 30%	+2
ЧКВ венозного шунта	+2
Сумма баллов:	
Сумма баллов ≥ 2 → продлить ДАТ более 12 месяцев	
Сумма баллов < 2 → стандартная ДАТ 12 месяцев	



График шкалы DAPT с рисками кровотечения и ишемии. Шкала имеет значения от -2 до 9. Риски кровотечения (красная зона) увеличиваются при отрицательных баллах (-2, -1, 0). Риски ишемии (зеленая зона) увеличиваются при положительных баллах (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).



и монотерапии АСК отношение рисков (ОР) первичной конечной точки составило 0,76 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,66–0,86; $p < 0,001$). При сравнении монотерапии ривароксабаном (по 5 мг 2 раза в сутки) и монотерапии АСК ОР составило 0,90 (95% ДИ: 0,79–1,03; $p = 0,12$).

Большие кровотечения отмечались чаще у пациентов в группе антикоагулянта в комбинации с антиагрегантом по сравнению с группой монотерапии АСК (у 288 пациентов (3,1%) и у 170 пациентов (1,9%) соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ: 1,40–2,05; $P < 0,001$). Разница по большим кровотечениям была в основном обусловлена кровоизлияниями с локализацией в желудочно-кишечном тракте, в то время как между группами не наблюдалось значимых различий по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или симптомных кровотечений в критические органы.

Таким образом, комбинированная терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК 100 мг 1 р/сут может быть рассмотрена с целью повышения эффективности для всех пациентов со стабильной ИБС, особенно с подтвержденным мультифокальным атеросклеротическим поражением; с симптомным поражением периферических артерий, включая стеноз сонных артерий; с другими повышающими риск сердечно-сосудистых событий факторами.

ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

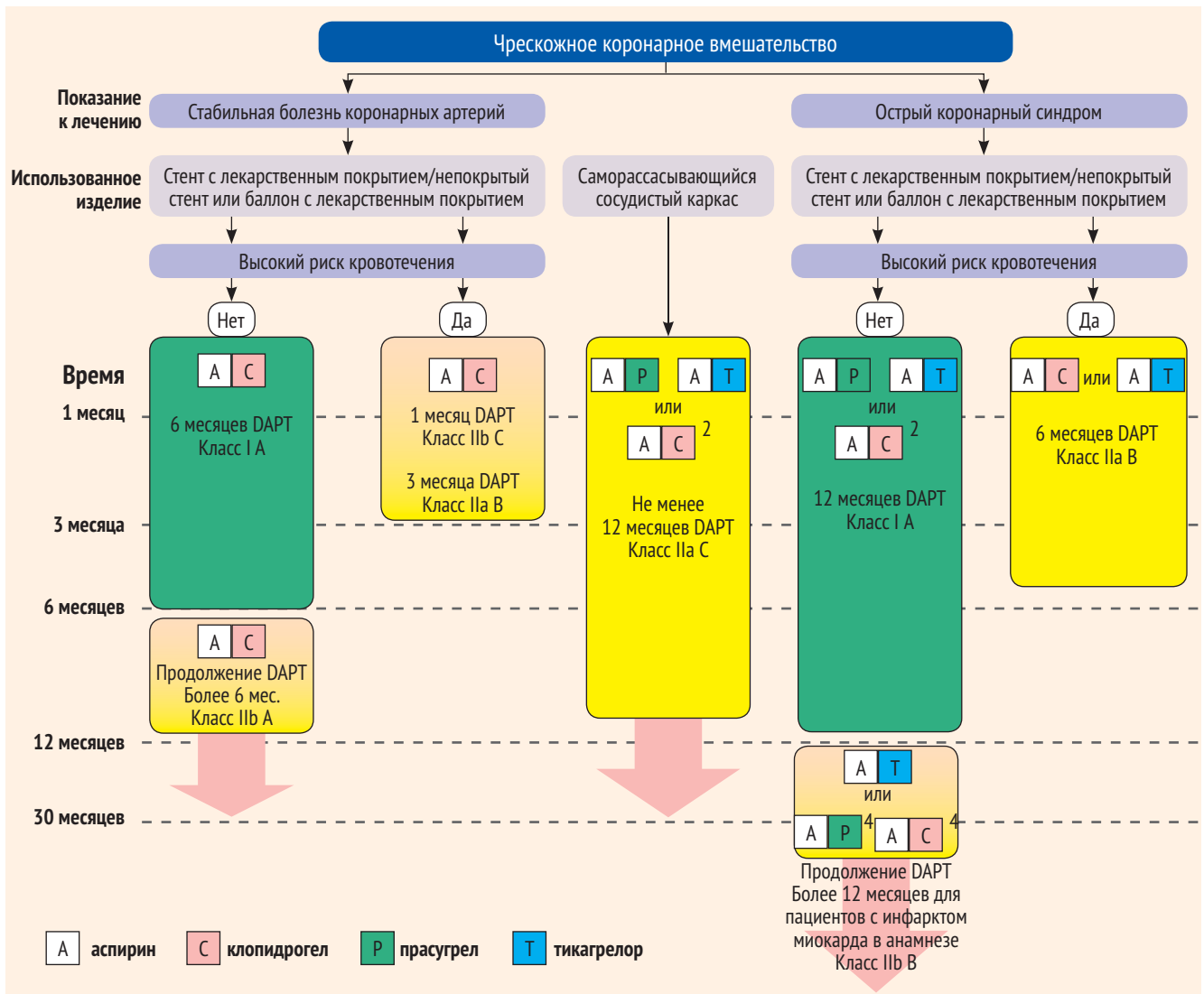
При обсуждении вопроса о реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии следует учитывать: эффективность антиангинальной терапии; результаты нагрузочных проб для определения отдаленного прогноза; риск вмешательства. Вопрос о проведении инвазивного лечения должен подробно обсуждаться с больным, а решение приниматься коллегиально с участием лечащего врача, хирурга и инвазивного кардиолога [1, 2, 20].

Ранее проведенные исследования, в частности исследование COURAGE, не выявили преимуществ в улучшении отдаленного прогноза при сравнении двух стратегий ведения больных стабильной ИБС – только оптимальная медикаментозная терапия или ЧКВ с имплантацией в основном металлических непокрытых стентов плюс оптимальная медикаментозная терапия [22]. При более длительном (почти 12 лет) наблюдении за частью пациентов этого исследова-

ния оказалось, что при таком сроке число умерших от всех причин в обеих группах статистически не различалось [23]. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что ЧКВ показано, как правило, только в случае неэффективного антиангинального лечения с целью улучшения качества жизни пациентов со стабильной ИБС, так как этот метод инвазивного лечения не оказывает влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода [24].

Следует отметить, что во всех ранее упоминавшихся исследованиях по изучению влияния ЧКВ на прогноз, независимо от последующего течения заболевания, локализации стенозов, степени поражения коронарного русла, ЧКВ имело преимущество перед ОМТ в отношении устранения синдрома стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке в сравнении с собственно ОМТ. Эффективность ЧКВ и ОМТ в лечении стенокардии в этих клинических исследованиях оценивалась по-разному: по изменению ФК стенокардии, суммарного балла по опросникам качества жизни, количеству приступов стенокардии

Рисунок 3. Алгоритм двухкомпонентной антиагрегантной терапии (DAPT) у пациентов, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство



в неделю, динамике общей продолжительности нагрузочного теста (мин, с), а также достигнутой мощности нагрузки, максимально достигнутой ЧСС. Однако все ранее проведенные исследования по оценке эффективности ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС были открытыми. Исследование ORBITA, опубликованное недавно, – первое исследование по изучению влияния ЧКВ в сравнении с плацебо в плане влияния на толерантность к физической нагрузке и клиническую симптоматику у пациентов со стабильной стенокардией в условиях рандомизации с применением слепого плацебо-контролируемого метода [25]. Исследование проходило в 5 исследовательских центрах Великобритании с включением пациентов только с однососудистыми стенозами ($\geq 70\%$). После включения пациенты проходили курс медикаментозной оптимизации в течение 6 недель. Затем пациенты проходили прерандомизационное обследование с проведением тестов с физической нагрузкой, включая стресс-эхокардиографию с добутаминовой нагрузкой, и заполнением опросников по клинической симптоматике и самочувствию. Включенных рандомизировали в соотношении 1:1 в группу с ЧКВ или плацебо (имитация ЧКВ) с применением автоматизированной онлайн-системы рандомизации. Все пациенты получали антиангинальную терапию, не менее 2 препаратов на одного больного, наряду с другой рекомендованной терапией. После 6-недельного последующего наблюдения в рамках заключительной оценки повторно проводили обследования, аналогичные обследованиям до рандомизации. Первичной конечной точкой было различие со стороны увеличения продолжительности физической нагрузки в разных группах.

Из включенных 230 пациентов с симптомами ишемии миокарда после фазы медикаментозной оптимизации было рандомизировано 200 пациентов, из них 105 пациентов включено в группу с ЧКВ, 95 пациентов – в группу плацебо. Группы оказались сопоставимы по всем показателям, средняя площадь стеноза была 84%, фракционный резерв кровотока – 0,69 и мгновенный показатель свободной волны – 0,76. Между группами не наблюдалось значимых различий в частоте достижения первичной конечной точки в виде увеличения продолжительности физической нагрузки (ЧКВ минус плацебо 16,6 с, 95 % ДИ от -8,9 до 42,0, $p = 0,200$). Не было выявлено достоверных различий между другими показателями нагрузочного тестирования и качества жизни (переносимость нагрузок, количество приступов стенокардии и др.). Таким образом, впервые в рамках рандомизированного исследования было показано, что ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией и тяжелым коронарным стенозом по сравнению с медикаментозным лечением ЧКВ не приводило к увеличению продолжительности физической нагрузки на величину, превышающую действие процедуры плацебо.

После публикации результатов первого рандомизированного контролируемого исследования по оценке эффективности ЧКВ со стентированием у пациентов со стабильной стенокардией с однососудистым поражением вновь обсуждается место инвазивного вмешательства в лечении этой категории пациентов [26]. Это представляется чрезвычайно важным с точки зрения полного пони-

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА




Розулип®
АСА
 ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Курс на долгую жизнь

Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле¹

Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта¹



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА
 Регистрационное удостоверение ЛП-004546. Торговое название препарата: Розулип® АСА. Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота+розувастатин. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство) **Показания к применению:** Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип Iа) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIв), семейная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предположительность к развитию миопатических осложнений; одновременный прием циклоsporина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохраненной репродуктивной функцией. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. *Нарушения со стороны нервной системы:* Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. *Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желудочно-кишечных путей:* Часто: тошнота, боли в животе, запор. *Нарушения со стороны эндокринной системы:* Часто: сахарный диабет 2-го типа. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* Часто: миалгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомотивной реакцией. **Код АТХ:** С10ВХ05. **Срок годности:** 3 года.
Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

Организация, принимающая претензии потребителей:
 ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
 Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31.
 E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ



мания процесса перехода от медикаментозного к инвазивному лечению стабильной стенокардии: когда и каким пациентам необходимо, а в каких случаях мы не получим никакого результата, в том числе в плане антиангинального (антиишемического) лечения.

Исследования, посвященные проблеме целесообразности и эффективности ЧКВ при стабильной ИБС, продолжают. В настоящее время идет исследование ISCHEMIA (включено более 5000 пациентов со стабильной ИБС, планируемый срок наблюдения составляет 3,5 года). Возможно, его результаты позволят по-новому оценить показания к проведению ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение прогноза и качества жизни остается основной задачей при ведении пациентов со стабильной ИБС.

Реализация этих задач возможна только при условии комплексного подхода к лечению этих пациентов, рационального сочетания медикаментозного и инвазивного методов с учетом постоянно появляющихся новых технологий. Вместе с тем медикаментозная терапия является основой ведения ИБС, приверженность которой остается низкой. Контроль приверженности терапии и ее повышение должны всегда находиться в зоне внимания лечащего врача. Наряду с другими инструментами повышения приверженности терапии, следует более широко использовать возможности фиксированных комбинаций АСК и статинов, например «АСК + розувастатин», что упрощает схему лечения и может значительно повысить ее эффективность.



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2016. [www.cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.](http://www.cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend/) / Clinical guidelines. Stable coronary heart disease. 2016. [www.cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.](http://www.cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend/)
2. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949–3003.
3. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999–3058.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (VI пересмотр). М., 2017. / Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations (VI revision). М., 2017.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387–2397.
6. Mombelli G, Castelnuovo S, Pavanello C. Potential of PCSK9 as a new target for the management of LDL cholesterol. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2015, 6: 73–86.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 787–788.
8. Steg PG, et al. Odyssey outcomes study: main results. ACC, 67th annual scientific session. Orlando, March 10, 2018.
9. Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2018, 5: 5–10. / Tomilova, D. I., Karpov Y. A., V. V. Lopukhova Long-term commitment of statin therapy after elective coronary stenting in stable angina. *Cardiology*, 2018, 5: 5–10.
10. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012, 125: 882–887.
11. Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 3: CD004371.
12. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849–60.
13. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*, 2017, 136: 1183–1192.
14. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018, 39: 119–77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393V.
15. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018, 39: 763–821.
16. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*, 2012, 6: 17–33.
17. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017 doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1791–1800.
19. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 2012, 126: e354–e471.
20. Udelell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, Montalescot G, Sabatine MS, Braunwald E, Bhatt DL. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016, 37: 390–399.
21. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1319–1330.
22. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503–16.
23. Sedlis SP, M.D., Hartigan PM, Teo KK, et al for the COURAGE Trial Investigators. Original effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1937–1946.
24. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 2015, 115: 1194–1199.
25. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017 Nov 1. pii: S0140-6736(17)32714-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
26. Карпов Ю.А., Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В. Чрескоронарное коронарное вмешательство: какие вопросы решаем? *Российский кардиологический журнал*, 2018, 3(155): 7–10. / Karpov Yu. a., Kozlovskaya I. L., O. S. Bulkin, V. V. Lopukhova Percutaneous coronary intervention: what are the issues? *Russian cardiology journal*, 2018, 3(155): 7–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Карпов Юрий Александрович – д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, г. Москва