

УДК 616.12-009.72/.322-002-085

СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ПОДБОРА АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ**¹Жангелова Ш.Б., ¹Альмухамбетова Р.К., ¹Рустамова Ф.Е., ¹Жангелова М.Б.,
²Каражанова Н.Б., ²Сергеева Е.В., ²Туякбаева А.Г., ²Ералиева Д.Е., ²Калыков А.Б.**¹*Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы;*²*Городской кардиологический центр, Алматы, e-mail: Zhangelova.s@kaznmu.kz*

Следование алгоритму назначения антиангинальной терапии, когда к препаратам первого ряда (бета-адреноблокаторам или блокаторам медленных кальциевых каналов), обладающих гемодинамическими свойствами добавляют препарат второго ряда – с цитопротективным действием (триметазидин) – способствует достижению хорошего синергетического антиангинального эффекта, который превосходит эффекты комбинации антиангинальных препаратов с только гемодинамическими свойствами. Предложенный алгоритм лечения стенокардии у больных позволяет реализовать возможности защиты от ишемии триметазидином в составе комбинированной антиангинальной терапии с препаратами гемодинамического ряда, так как в этой ситуации обеспечивается воздействие на все патогенетические звенья формирования ишемии в миокарде и достигается лучший контроль ишемии. Выбор зависит от клинической ситуации (наличие артериальной гипертензии, инфаркта миокарда в анамнезе, наличие хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка ишемической этиологии, аритмии, бронхиальной астмы) и переносимости терапии.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, антиангинальная терапия, триметазидин**MODERN ALGORITHM OF ANTI-ANGINAL THERAPY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA****¹Zhangelova Sh.B., ¹Almuhambetova R.K., ¹Rustamova F.E., ¹Zhangelova M.B.,
²Karazhanova N.B., ²Sergeeva E.V., ²Tuyakbaeva A.G., ²Eralieva D.E., ²Kalykov A.B.,**¹*Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty;*²*City Cardiology Center, Almaty, e-mail: Zhangelova.s@kaznmu.kz*

Following the algorithm for prescribing antianginal therapy, when a second-line preparation with cytoprotective action (trimetazidine) is added to first-line drugs (beta-blockers or slow calcium channel blockers) with hemodynamic properties, it contributes to the achievement of a good synergistic antianginal effect that exceeds the effects of a combination of antianginal drugs with only hemodynamic properties. The proposed algorithm for the treatment of angina pectoris in patients makes it possible to realize the possibilities of protection against ischemia with trimetazidine in the combined antianginal therapy with hemodynamic drugs, since in this situation all pathogenetic links are formed to form ischemia in the myocardium and better control of ischemia is achieved. The choice depends on the clinical situation (the presence of arterial hypertension, myocardial infarction in history, the presence of chronic heart failure with a reduced fraction of the left ventricular ejection of ischemic etiology, arrhythmia, bronchial asthma) and the tolerability of therapy.

Keywords: stable angina, antianginal therapy, trimetazidine

К настоящему времени накоплено достаточно много данных которые позволяют предположить о том, что не только воздействие на состояние атеросклеротической бляшки с помощью антиагрегантов, статинов и ингибиторов АПФ приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением ИБС, но влияние на ишемию миокарда также может стать эффективным подходом к снижению риска развития неблагоприятных исходов.

Выполнение реваскуляризации миокарда не становится автоматически гарантией полного устранения стенокардии, возобновление стенокардии после первоначально успешной реваскуляризации миокарда отмечается не так редко, что может увеличивать смертность и частоту развития ослож-

нений у таких больных. Соответственно, роль противоишемической терапии в лечении больных ИБС как с помощью стандартных, так и дополнительных средств, в том числе и так называемых метаболических препаратов, может иметь большее значение для улучшения прогноза больных ИБС, чем считалось раньше.

Стенокардия является клиническим проявлением атеросклероза коронарных артерий (КА) и обусловлена преходящей ишемией миокарда, в основе которой лежат как гемодинамические механизмы формирования ишемии, так и дефицит образования АТФ в условиях ишемии в кардиомиоцитах. Традиционно сложилось мнение у врачей общей практики, что комбинированная терапия антиангинальными

препаратами первого ряда гемодинамическими препаратами: бета-блокаторами, антагонистами кальция и второго ряда – пролонгированными нитратами способствует устранению ишемии. В 2013 году в рекомендациях Европейского общества кардиологов к антиангинальным препаратам второго ряда также отнесены ранаказин, триметазидин, ивабрадин. Данные рандомизированных исследований показали, что наиболее эффективной комбинацией является комбинация бета-адреноблокатора и триметазидина, которая в 4 раза уменьшает количество приступов стенокардии в неделю, тогда как комбинациях блокаторов медленных кальциевых каналов с триметазидином, или нитратов и триметазидина снижают частоту приступов стенокардии только в 3 раза. Тогда как комбинация всех антиангинальных препаратов первого ряда и нитратов не приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии [1–3].

По результатам исследований BEAUTIFUL и ASSOCIATE, в ходе которых была продемонстрирована эффективность и безопасность сочетанного применения β-адреноблокатора и ивабрадина, в ноябре 2009 года было официально зарегистрировано новое показание для назначения ивабрадина. Препарат рекомендуется для лечения стенокардии не только при наличии противопоказаний или непереносимости β-адреноблокатора, но и вместе с β-адреноблокатором при недостаточной их эффективности. Новое показание в значительной степени увеличивает число пациентов, у которых с помощью добавления к терапии ивабрадина можно существенно повысить эффективность медикаментозного лечения.

Поэтому на первом этапе лечения пациента со стенокардией достичь целевой ЧСС – бета-блокаторами и недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем). На втором этапе добавить антиишемический препарат – триметазидин, или ранаказин, или никорандил, или ивабрадин.

Целью нашего исследования явилось изучение антиишемической эффективности и безопасности триметазидина в комбинированной антиангинальной терапии у больных ИБС.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением и лечением находились 46 больных ишемической болезнью сердца, из них 17 женщин и 29 мужчин, поступивших в экстренном порядке с болевым синдромом в Городской

кардиологический центр, в возрасте от 47 до 73 лет (средний возраст – $62,5 \pm 1,4$), которые получали помимо стандартной терапии, включавшей статины, дезагреганты, бета-адреноблокаторы и короткодействующие нитраты, предуктал MR по 0,35 мг 2 раза в сутки. Контрольной группой были 40 больных ишемической болезнью сердца, получавших только стандартную терапию.

Оценку клинической эффективности определяли по изменению количества ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине за неделю, при проведении суточного мониторингирования ЭКГ учитывали количество эпизодов ишемии (болевых и безболевых), выраженности депрессии ST, суммарной депрессии ST, тест с шестиминутной ходьбой и продолжительность переносимости нагрузки до развития приступа стенокардии. Критериями исключения из исследования была терминальная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, болезнь Паркинсона, наличие экстрапирамидных симптомов.

Результаты исследования и их обсуждение

Триметазидин (предуктал MR) – форма с модифицированным высвобождением действующего вещества, биодоступность которой позволяет сохранять высокую минимальную концентрацию препарата в крови и ее менее выраженные колебания при использовании 2 раза в сутки, что позволяет повысить степень соблюдения режима предписанной терапии. Терапевтический уровень препарата в крови поддерживается в течение более длительного периода времени (11 часов), чем при использовании препарата с обычным высвобождением (4 часов).

Триметазидин (Предуктал MR) – препарат, обладающий антиишемическими свойствами за счет влияния на метаболизм миокарда и вследствие этого уменьшающий частоту болевых приступов. Он обладает достаточно серьезной доказательной базой и, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013), отнесен в группу антиангинальных препаратов второго ряда, но при противопоказаниях к препаратам первого ряда, становится препаратом первого ряда. Применение триметазидина в отличие от большинства стандартных противоишемических препаратов, которые позволяют восстановить баланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой за счет влияния на гемодинамику, улучшает

переносимость ишемии миокарда за счет другого механизма – подавления метаболизма жирных кислот и стимуляции метаболизма глюкозы, он также подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшая реологические свойства крови. Триметазидин ингибирует движение нейтрофилов к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоцитов, предупреждая образование чрезмерного количества радикалов кислорода, способных увеличивать зону поражения за счет индукции апоптоза и/или некроза кардиомиоцитов.

Как и любой медицинский препарат, покрытые пленочной оболочкой таблетки ПРЕДУКТАЛ MR с модифицированным высвобождением могут вызвать побочные эффекты: наиболее распространенными являются незначительные расстройства со стороны пищеварительной системы, такие как боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота и рвота. Чаще встречаются: астения, сыпь, зуд, крапивница, головокружение и головная боль. Реже: сосудистые нарушения, такие как ортостатическая гипотензия и прилив крови. Были отмечены очень редкие случаи экстрапирамидальных симптомов (дрожание, ригидность, акинезия, нестабильность), особенно у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Эти симптомы исчезают после отмены препарата.

Все наши больные поступали с жалобами на боли в области сердца, за грудиной. На ЭКГ у всех больных были признаки ишемии, рубцовые изменения были выявлены у 34 больных, чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование в анамнезе были обнаружены у 22 (47,8%), признаки хронической сердечной недостаточности – у 39 (II ст. – 26; III ст. – 13) в основной группе; в контрольной группе – перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе у 32, чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование – у 17 (42,5%), хроническая сердечная недостаточность – у 25: II степени – 16, III степени. – 9.

В процессе курсовой терапии триметазидином (12 недель) достоверно снизились число приступов стенокардии ($2,4 \pm 0,6$ против исходного $6,7 \pm 0,5$; $P < 0,05$) и потребность в нитроглицерине в неделю ($2,6 \pm 0,8$ при исходном $7,2 \pm 0,9$; $P < 0,05$). В контрольной группе среднее число приступов стенокардии также снизилось (до $4,4 \pm 0,5$ против исходного $6,5 \pm 0,6$); потребность в нитроглицерине уменьшилась (до $5,1 \pm 0,7$ против исходного $7,2 \pm 0,6$), но разница

была незначительна ($P > 0,05$). В связи с тем, что стенокардия напряжения может быть спровоцирована физической нагрузкой – мы оценивали время до возникновения болевого приступа или ишемических изменений на ЭКГ при физической нагрузке. В группе с триметазидином отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности переносимости нагрузки: $495,5 \pm 21,3$ сек. при исходном $604,5 \pm 24,3$; тогда как в контрольной группе разница была незначительна: $568,5 \pm 22,4$ сек. против исходного $599,2 \pm 27,6$. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Оценивали также толерантность к физической нагрузке: она повысилась в обеих группах, но в группе, получающей триметазидин, это увеличение было на 42% больше. Случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений в нашем исследовании не было.

Общеизвестно, что неправильное применение нитратов пролонгированного действия приводит к развитию толерантности и снижению их эффективности, в связи с чем рекомендуется прерывистый (8-12 час.) прием. Такой проблемы не существует у предуктала MR, даже при длительном применении (8-24 мес.) не развивается толерантность к препарату, более того, его эффективность нарастает по мере продолжения лечения. Препарат выводится преимущественно с мочой. Не требуется снижение дозы у больных пожилого возраста или при наличии почечной недостаточности. Противопоказаний к применению препарата, кроме беременности, кормления грудью и аллергических реакций нет. Учитывая отсутствие сообщений о неблагоприятном взаимодействии с другими лекарственными средствами, его можно применять у больных, которые уже получают различные препараты для лечения ССЗ, включая стандартные противоишемические средства [4–6].

Таким образом, предложенный алгоритм лечения стенокардии у больных позволяет реализовать возможности защиты от ишемии триметазидином в составе комбинированной антиангинальной терапии с препаратами гемодинамического ряда, так как в этой ситуации обеспечивается воздействие на все патогенетические звенья формирования ишемии в миокарде и достигается лучший контроль ишемии. Выбор зависит от клинической ситуации (АГ, ИМ в анамнезе, наличие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, аритмий, бронхиальной астмы) и переносимости терапии при хорошем профиле безопасности.

Список литературы

1. Клинический протокол «Стабильная стенокардия напряжения», утвержденный Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» ноября 2015 года, Протокол № 18 // Интернет-ресурсы. <https://diseases.medelement.com/disease/view/MTQxNjk%253D/fDF8Mnw%253D> – С. 29.
2. Жангелова Ш.Б., Альмухамбетова Р.К., Зиманова Г.С. Результаты исследования «компас» в республике Казахстан // Международный профессиональный журнал «Медицина». – 2012. – № 8/122. – С. 18-23.
3. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // Российские клинические рекомендации. – М., 2014. – 98 с.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 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. – P. 2949–3003.
5. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: prehospital and in-hospital management. Eur Heart J, 1996; 17, P. 43-63.
6. Ryan T.O., Anderson J.L., Antman E.M. et al ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). JACC 1996, 28, P. 1328-1428.