

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е. Соляник, кандидат медицинских наук,
Б. Гельцер, член-корреспондент РАМН, профессор,
Е. Елисеева, Е. Якухная, Е. Шувалова, Ю. Кузнецова
ВГМУ, Дальневосточный медицинский центр ФМБА России,
Владивосток
E-mail: yes.vlad@yandex.ru

Изучены особенности течения стабильной стенокардии (СС) в региональной популяции больных. Выявлены недостатки в диагностике: редко используются дополнительные методы верификации поражения коронарных артерий, функциональные пробы и эхокардиографическое исследование. У больных отмечена высокая частота факторов риска, ассоциированных клинических состояний, сопутствующей дисфункции миокарда. Обнаружены существенные различия между реальной практикой терапии СС и существующими стандартами: недостаточно используются антиангинальные средства с дополнительными преимуществами, в частности миокардиальный цитопротектор триметазидин.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, диагностика, антиангинальная терапия.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует в структуре инвалидизации и смертности социально значимой категории населения и широко распространена во всем мире, особенно в промышленно развитых странах [1]. К 2030 г. прогнозируется стабильный рост частоты фатальных событий, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно в раннем возрасте (до 70 лет). По данным Европейского общества кардиологов, практически у половины больных дебютным проявлением ИБС является стабильная стенокардия (СС); в дальнейшем ее частота снижается, но все же остается высокой. Смертность у больных СС составляет 3–4% в год и еще у 2–3% развивается нефатальный инфаркт миокарда [2]. В других исследованиях показатели смертности от СС варьируют от 1,8 до 3,6% [3]. Даже среди пациентов со СС, получающих современную терапию с целью вторичной профилактики заболевания, частота неблагоприятных сердечных событий остается достаточно высокой.

Первым эпидемиологическим описанием популяции больных СС стали результаты проведенного в 2001 г. международного исследования АТР Survey (Angina Treatment Parent). В российском сегменте этого исследования изучены течение СС, факторы риска (ФР) и особенности терапии у 1653 больных [4, 5]. Именно тогда стало понятно, что

популяция больных СС весьма разнородна. Отмечены значительные различия в течении СС, структуре ФР, тяжести заболевания и организации лечебных мероприятий у пациентов, проживающих в России, и больных других европейских стран. Причина различий главным образом – в существенной разнице организационно-методических подходов к регистрации, наблюдению и лечению больных, что обусловлено различиями систем здравоохранения. Результаты завершившегося в 2010 г. исследования ПЕРСПЕКТИВА выявили существенное снижение тяжести течения СС, вызванное в том числе улучшением качества антиангинальной терапии и вторичной профилактики [6]. Однако сохраняется разрыв между рекомендациями по диагностике и лечению СС и реальной практикой. Представления о тактике лечебно-профилактических мероприятий, в том числе с учетом регионального компонента, могут внести определенный вклад в стандартизацию методических подходов, в формирование новых стандартов разного уровня и формулярных списков лекарственных средств (ЛС), применяющихся для лечения и вторичной профилактики СС. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей течения, диагностики, лечения и профилактики СС в разных регионах для получения более полной информации о популяционной разнородности, что позволит максимально оптимизировать лечебно-диагностические и профилактические мероприятия.

Исследование региональной популяции проводили на базе лечебных учреждений стационарного и амбулаторного типа. На каждого пациента с верифицированным диагнозом СС заполняли унифицированную регистрационную форму, содержащую параметры, по которым в дальнейшем предполагалось оценивать клиническую характеристику и антиангинальную терапию. На 36,2% пациентов карты были заполнены во время их пребывания в стационаре, на 63,8% – на амбулаторном приеме. Всего заполнено 1789 регистрационных карт, в статистическую обработку вошло 1345. Диагноз СС в подавляющем большинстве случаев (95,1%) был поставлен на основании наличия типичного болевого синдрома разной степени выраженности. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica for Windows и Statistica v.6. с использованием методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, 95% доверительного интервала (ДИ) и т. д.)

Средний возраст исследуемой когорты – 65,6±3,5 года, минимальный – 47 лет, максимальный – 82 года. Среди больных несколько преобладали мужчины (57,2%). Изучена частота использования инструментальных методов для дополнительной диагностики степени тяжести СС в стационаре и на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. Признаки безболевого ишемии на ЭКГ или в результате суточного мониторинга сердечного ритма дополнительно были выявлены у 37,9% включенных в исследование пациентов. ЭКГ проводили в 100% случаев. Что касается других методов, то частота их использования была существенно ниже и различалась в зависимости от типа лечебно-профилактического учреждения – рис. 1. В стационаре тест с физической нагрузкой (тредмилл-тест) проводили практически в 4 раза чаще, мониторинг сердечного ритма (СР) – почти у половины больных, ЭхоКГ – у 42,1%. На этапе амбулаторно-поликлинической помощи ЭхоКГ применена у 56,7% пациентов, а проба с физической нагрузкой и мони-

торинг СР – у 11,6 и 34,6% соответственно. Известны данные исследования АЛЬТЕРНАТИВА [7], в котором проба с физической нагрузкой выполнена у большего числа больных (58%). Верификация стенозирующего поражения коронарных артерий при коронарной ангиографии проведена всего у 1,6% включенных в исследование пациентов; это обследование выполняли в стационаре в 1,01% случаев, в поликлинике его использовали у 0,59% больных, в исследовании АЛЬТЕРНАТИВА – у 14% пациентов.

Отягощенную наследственность по коронарной патологии регистрировали у 47,8% респондентов. Следует отметить, что в исследовании ПЕРСПЕКТИВА этот показатель был несколько выше (55,4%), а по результатам АТР Survey, Российский сегмент, практически таким же – 48,03%.

Фактически не оценивали стенозирующее атеросклеротическое поражение артерий другой локализации, инструментальные методы его диагностики назначали в 1,2% наблюдений и только в случаях активных жалоб, указывающих на системные проявления атеросклероза. Степень тяжести заболевания определяли в основном по числу приступов стенокардии в неделю (рис. 2). У большинства обследованных регистрировали более 4 приступов в неделю, около 1/5 обследованных имели 1–3 приступа, менее 1% не отмечали приступов стенокардии вообще. Среднее число приступов стенокардии в неделю составило $9,2 \pm 0,9$ (95% ДИ – 6,7–10,1). Боли при нагрузке имелись у 87,7% больных, в покое – у 14,5%. Число приступов стенокардии и обстоятельства их возникновения обуславливают тяжесть заболевания (функциональный класс – ФК). В нашем исследовании у большинства больных (707–52,1%)

отмечен III ФК СС; следующим по распространенности был II ФК – у 27,2% больных; лиц с I и IV ФК было 2,1 и 1,5% соответственно.

Сублингвальный прием нитроглицерина (НГ) прямо зависел от ФК СС (рис. 3). Больные с I ФК СС принимали в среднем $3 \pm 0,1$ таблетки в неделю (95% ДИ – 2,8–3,1), больным со II ФК требовалось $8,2 \pm 0,6$ таблетки (95% ДИ – 7,9–8,4) или применялись аэрозольные формы изосорбида динитрата. У пациентов с III и IV ФК СС прием разных форм органических нитратов (ОН) для купирования ангинозных приступов был значительно большим – $14,1 \pm 0,4$ (95% ДИ – 13,9–14,3) и $19,09 \pm 0,5$ (95% ДИ – 18,8–19,2) соответственно. При сравнении с данными крупных исследований, в которых изучали этот показатель, в нашем случае выявлено более значительное употребление НГ для купирования приступов СС. В частности, <5 приемов НГ в нашем исследовании использовали 89,7% пациентов против 51,4% в ПЕРСПЕКТИВЕ. В среднем число сублингвальных приемов НГ составило $9,2 \pm 0,8$ (95% ДИ – 8,8–9,4), что существенно больше, чем в других исследованиях.

Практически у 80% респондентов отмечены клинические признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) разной степени выраженности. Так, у 570 (42,4%) обследованных установлен II ФК ХСН, у 504 (37,5%) – III ФК ХСН. Клинические признаки, соответствующие IV ФК ХСН, отмечены только у 14 (1,009%) человек. Не имели клинических признаков ХСН 21,05% респондентов, но с учетом длительности заболевания, данных физикального обследования и результатов применения инструментальных методов были выявлены признаки бессимптомной дисфункции

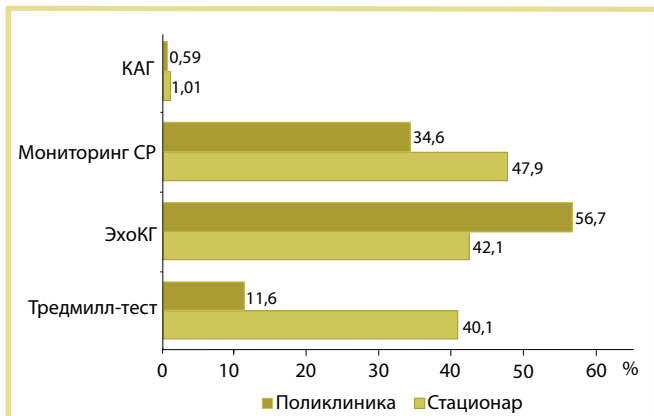


Рис. 1. Частота использования дополнительных методов диагностики СС

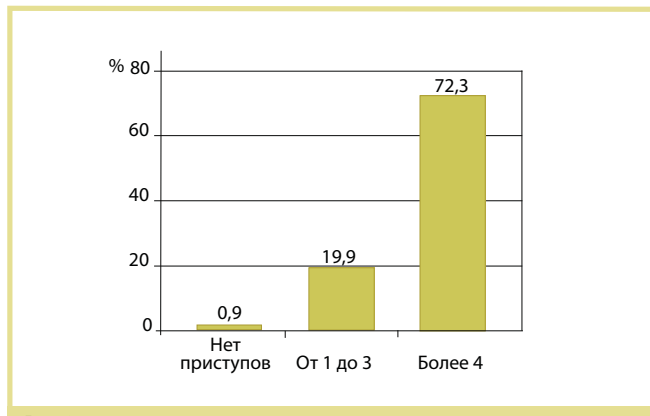


Рис. 2. Распределение пациентов по числу приступов стенокардии в неделю

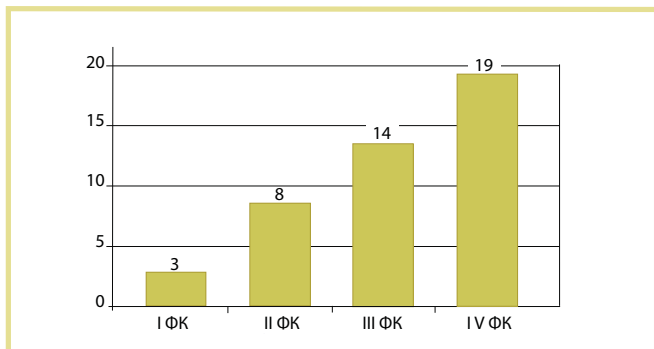


Рис. 3. Число сублингвальных приемов НГ в неделю в зависимости от ФК СС

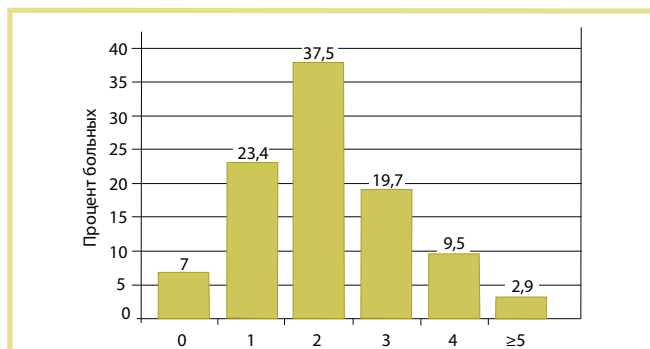


Рис. 4. Число антиангинальных препаратов, принимаемых пациентами со СС

миокарда, что позволило диагностировать I ФК ХСН у этой группы пациентов. Таким образом, ХСН установлена у всех больных, включенных в исследование.

При анализе ФР, доказанно влияющих на течение и прогноз у больных ИБС, и в частности СС, обнаружено, что наибольшее распространение имели курение, увеличение массы тела, нарушения липидного обмена. Курящие составили 18,01%, среднее количество выкуриваемых сигарет – $21,1 \pm 2,3$; этот показатель несколько выше, чем в исследовании ПЕРСПЕКТИВА ($17,24 \pm 0,63$ сигареты в день). Стаж курения у всех был достаточно длительным – от 17 до 43 лет. Избыточная масса тела зарегистрирована у 78,8%, индекс массы тела составил $27,1 \pm 0,9$ кг/м² (95% ДИ – 26,2–28,1). Исследование липидного спектра в полном объеме проведено у 461 (34,3%) пациента. Уровень общего холестерина составил $5,97 \pm 1,6$ ммоль/л (95% ДИ – 5,4–6,3), триглицеридов – $2,01 \pm 0,73$ ммоль/л (95% ДИ – 1,74–2,33). Среди нарушений липидного спектра преобладало снижение уровня липопротеидов высокой плотности – $0,9 \pm 0,3$ ммоль/л (95% ДИ – 0,79–1,2). По сравнению с результатами АТР Survey, Российский сегмент, и ПЕРСПЕКТИВА, где этот показатель составил 1,23±0,04 и 1,28±0,03 ммоль/л соответственно, наши данные были существенно ниже. Такой дисбаланс липидного спектра на сегодняшний день считается наиболее неблагоприятным в прогностическом плане. Сочетание ИБС и артериальной гипертензии в нашем исследовании зарегистрировано у 906 (67,4%) пациентов. Средние уровни систолического АД (САД) – $154,3 \pm 4,6$ мм рт. ст. (95% ДИ – 147,7–168,9), диастолического АД (ДАД) – $98,4 \pm 1,6$ мм рт. ст. (95% ДИ – 91,9–100,3). В других исследованиях отмечены более низкие значения. Так, в АТР Survey, Российский сегмент: САД – $145 \pm 0,5$ мм рт. ст.; ДАД – $88 \pm 0,4$ мм рт. ст., в ПЕРСПЕКТИВЕ: САД – 146 ± 1 мм рт. ст.; ДАД – $88 \pm 0,7$ мм рт. ст. Диагноз сахарного диабета поставлен 14,9% больных. Во время исследования у 392 пациентов (59,8% от всех работающих) имелись сведения о временной нетрудоспособности. Среднее число дней временной нетрудоспособности составило $49,5 \pm 3,5$ (95% ДИ – 46,1–53,8), что несколько ниже, чем в уже проведенных ранее исследованиях ($52,7$ дня при 95% ДИ – 49,0–56,4 в исследовании АЛЬТЕРНАТИВА).

В нашем исследовании установлено также, что в большинстве случаев используется комбинированная антиангинальная терапия (рис. 4). Получали 2 и более антиангинальных препарата (в среднем – $2,31 \pm 0,07$) 69,6% пациентов, монотерапию – около 1/4. Чаще всего в этом случае применяли ОН (33,1%), далее следуют β-адреноблокаторы (28,4%) и антагонисты кальция (15,4%). Антиангинальный препарат метаболического действия триметазидин использовали в 7,5% случаев. Данный факт свидетельствует о недостаточной информированности врачей о возможностях этого препарата и показаниях к его применению, приведенных в программах антиангинальной терапии и определенных в клинических исследованиях [8–10].

В 7,3% случаев использовали препараты, не являющиеся ЛС и не рекомендованные для медикаментозной коррекции при СС. В 37,5% случаев назначали 2 антиангинальных препарата; 3 и 4 ЛС антиишемического действия получали 19,7 и 9,5% больных соответственно.

Обращает на себя внимание то, что 2,9% пациентов применяли 5 и более антиангинальных препаратов, что свидетельствует о нерациональном выборе комбина-

ПЕРВЫЙ 3-КАТ ИНГИБИТОР ПРЕДУКТАЛ МВ

Триметазидин 35 мг
с модифицированным высвобождением

2 ТАБЛЕТКИ
В ДЕНЬ



УНИКАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

Постоянная антиангинальная
эффективность в течение 24 часов^{1,2}

Лучшая защита миокарда от ишемии
в ранние утренние часы^{1,2}

Удобная дозировка:
одна таблетка два раза в день³

Отличная переносимость, даже
у пациентов группы высокого риска

Рекомендован международными
и российскими экспертами^{4,5}

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, с модифицированным высвобождением, содержит активного вещества: триметазида дигидрохлорида 35 мг.
Показания: длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии.
Фармакологическое действие: Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования 3 кетоглицероил КоА тилазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ, поддерживает энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии. Таким образом, триметазидин обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов Na⁺-K⁺ и поддерживает трансмембранный ионный гомеостаз. В контролируемых исследованиях показано, что у больных стенокардией триметазидин статистически достоверно уменьшает частоту приступов стенокардии, увеличивает время до начала ишемии и ответ на физическую нагрузку, приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией. **Предосторожности:** из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени. **Побочные эффекты:** редко наблюдаются слабые желудочно-кишечные расстройства. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату. **Беременность:** исследования на животных не показали тератогенного воздействия. Тем не менее, ввиду отсутствия данных клинических исследований и в целях безопасности, следует избегать приема во время беременности. **Грудное вскармливание:** ввиду отсутствия данных не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения. **Форма выпуска:** В упаковке 60 таблеток Предуكتала МВ 35 мг.

1. Sellier P et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2001. 15 (suppl): 81. 2. P. Genissel et al. Eur J Drug Metab & Pharmacokinetics 2004, Vol. 29, No 1: 61-68. 3. J. Barre et al. Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 159-164. 4. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehf002. 5. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 7(6), 2008

Регистрационный номер П Н 013215/01 от 09.12.05

Адрес: Москва, 115054,
Павелецкая пл., д. 2, строение 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01.



Реклама

ции ЛС. Отметим, что предпосылкой к назначению 3 или 4 антиангинальных препаратов также служил нерациональный выбор терапии. В частности, наиболее часто использовали сочетание 2 или более препаратов однонаправленного гемодинамического действия, что признано неэффективным для купирования ангинозных приступов при СС. В подавляющем большинстве случаев (87,6%) для 2-компонентной терапии использовали комбинацию ОН с другими антиангинальными ЛС, преимущественно с β-адреноблокаторами и антагонистами кальция: 59,6 и 29,4% случаев соответственно. Комбинация ОН с препаратами, в большинстве своем не являющимися ЛС, встречалась значительно чаще – в 9,7% случаев, чем сочетание ОН и антиангинального препарата метаболического действия триметазидина (3,5% случаев). Совершенно очевидно, что такой подход к терапии СС в случае назначения 2 препаратов будет сопровождаться низкой эффективностью и демонстрирует низкое качество лечения.

Сочетание ОН с другими антиангинальными ЛС преобладало и в структуре 3-компонентной терапии и встречалось в 67,9% случаев. Отметим, что назначение 3 препаратов в абсолютном большинстве случаев было необоснованным; так, вместе назначали 3 ЛС гемодинамического действия в 17,9% наблюдений, а сочетание признанных антиангинальных препаратов с другими, не рекомендованными для лечения СС средствами встречалось в 19,2% наблюдений.

В последнем случае такую терапию с большой долей допущения можно считать 3-компонентной, поскольку 3-й назначаемый препарат практически всегда был представлен биологически активными добавками. Значительно чаще, чем при назначении 2 ЛС, для усиления эффекта в 3-компонентной терапии использовали возможность миокардиальной цитопroteкции. Так, в 29,1% случаев при сочетании ОН с β-адреноблокаторами и в 21,7% случаев при использовании ОН совместно с антагонистами кальция в качестве 3-го средства назначали антиангинальный препарат метаболического действия Предуктал МВ.

Успех лечения и улучшение прогноза жизни больных СС полностью зависят от активного внедрения в клиническую практику наиболее эффективных методов профилактики и интенсификации терапии. Изучать медикаментозную коррекцию ангинозной составляющей СС очень важно, так как эти данные отражают качество терапии основного симптома заболевания и позволяют косвенно судить об общей тенденции «реальной» клинической практики в лечении ИБС. При этом актуальность популяционного изучения клинико-демографических характеристик СС обусловлена необходимостью выявления пациентов, представляющих группу наибольшего риска в плане неадекватного наблюдения и нерациональной фармакотерапии. В проведенном исследовании установлена низкая приверженность назначению ЛС, обладающих дополнительными фармакологическими преимуществами, в частности Предуктала МВ, чье доказанное антиангинальное действие усиливается мощным миокардиальным цитопroteктивным эффектом и способствует улучшению прогноза у больных СС [11]. Наряду с этим отмечена консервативная склонность к назначению антиангинальных препаратов, признанных нецелесообразными в долгосрочной коррекции симптомов СС, и необоснованное назначение средств, не являющихся лекарствами. Возможно, требуется изме-

нить стиль публикуемых стандартов терапии СС, указав в них не только рекомендованные медикаментозные вмешательства, но и недопустимые для применения группы ЛС.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2005; 1: 4–9.
2. Гостева Е.В. Фармакотерапия стабильной стенокардии в амбулаторной практике // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2008; 3: 56–59.
3. Boden W., O, rourke R., Teo K. et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N. Engl. Med. – 2007; 356: 1503–1516.
4. Eastaugh J., Calvert M., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients // Family Practice. – 2005; 22: 43–50.
5. Оганов Р., Лепехин В., Фитилев С. и др. Диагностика, вторичная профилактика и терапия стабильной стенокардии по данным исследования ATP // Кардиоваск. терапия и проф. – 2006; 5: 50–54.
6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I) // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2010; 9: 47–56.
7. Карпов Ю.А., Деев А.Д. (от имени участников исследования). Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости корасана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа // Кардиология. – 2008; 5: 30–35.
8. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и др. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы // Кардиология. – 2008; 12: 1–4.
9. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Кудряков О.Н. и др. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА // Кардиология. – 2010; 4: 45–49.
10. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В. и др. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β-адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006; 4: 57–64.
11. Iyengar S., Rosano G. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO) // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2009; 9 (5): 293–297.

THE SPECIFIC FEATURES OF THE COURSE, DIAGNOSIS, AND ANTIANGINAL THERAPY OF STABLE ANGINA: REGIONAL STUDY RESULTS

E. Solyanik, Candidate of Medical Sciences; Professor **B. Geltser**,

Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences;

E. Eliseeva, E. Yakukhnaya, E. Shuvalova, Yu. Kuznetsova

Vladivostok State Medical Academy, Far Eastern Medical Center, Federal

Biomedical Agency of Russia, Vladivostok

The specific features of the course of stable angina (SA) were studied in a regional patient population. Drawbacks were found in its diagnosis: rare use is made of additional methods for verification of coronary artery lesions, functional tests, and echocardiographic examination. The patients were ascertained to have a high frequency of risk factors, associated clinical conditions, and concomitant myocardial infarction. There were great differences between the real practice of SA therapy and the existing standards: antianginal agents with additional benefits, the myocardial cytoprotector trimetazidine in particular, are used insufficiently.

Key words: stable angina, diagnosis, antianginal therapy.