

Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты?

Д.М. Аронов, В.П. Лупанов*

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии; *Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия

COURAGE study results: disappointing or encouraging?

D.M. Aronov, V.P. Lupanov*

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies;; *A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

На основании исследования COURAGE рассматривается современная тактика ведения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или агрессивное медикаментозное лечение. Высоко оценивается роль медикаментозной вторичной профилактики в соответствии с современными рекомендациями. Особое внимание уделено ведущей роли гиполипидемической терапии больных ИБС с применением статина и ингибитора всасывания холестерина эзетимиба. Отсутствовало достоверное различие по частоте осложнений между группой ЧКВ (n=1149) и группой оптимальной медикаментозной терапии (n=1138). Кумулятивная частота первичных событий за 4,6 лет составила 19,0% в группе ЧКВ и 18,5% в медикаментозной группе (p=0,62). Таким образом ЧКВ как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не уменьшает риск смерти, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистых событий, если дополняет медикаментозную терапию.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лечение, чрескожные интервенционные вмешательства, статины, эзетимиб.

Based on COURAGE study results (Clinical Outcomes Utilizing Percutaneous Coronary Revascularization and Aggressive Guideline-Driven Drug Evaluation), modern tactics for management of patients with coronary heart disease (CHD) and stable angina are discussed (percutaneous coronary intervention, PCI, or aggressive drug therapy with statins, aspirin, ACE inhibitors etc.). The role of secondary drug prevention, according to modern guidelines, is highly appraised. The emphasis is put on the leading role of lipid-lowering therapy with statins and ezetimibe. No significant difference was observed for complication rates in PCI group (n=1149) and optimal drug therapy (n=1138). Cumulative incidence of primary events during 4,6 years of follow-up was 19,0% and 18,5% in PCI and drug therapy groups, respectively (p=0,62). Therefore, in patients with stable CHD, PCI as a first-line strategy does not reduce the risk of death, myocardial infarction, or cardiovascular events, if combined with drug treatment.

Key words: Coronary heart disease, treatment, percutaneous intervention, statins, ezetimibe.

Введение

На протяжении последних 30 лет чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) все чаще используется как начальная стратегия лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), хотя современные руководства рекомендуют начинать лечение с коррекции факторов риска (ФР) и интенсивной медикаментозной терапии [1,2].

Известно, что ЧКВ снижает смертность и частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) при остром коронарном синдроме (ОКС) [3], но у больных стабильной стенокардией (СС) столь очевидной пользы не наблюдалось [4-8], хотя отмечено уменьшение частоты приступов стенокардии и кратковременное увеличение толерантности к физической нагрузке (ТФН) [9,10]. Однако рестеноз стента ограничивает эффективность вмешательств на коронарных арте-

Таблица 1

Основные клинические и ангиографические характеристики больных ИБС в исследовании COURAGE

Характеристики	Группа ЧКВ (n=1149)	Группа медика- ментозной терапии (n=1138)	p
ВОЗРАСТ, лет (M±SD)	61,5±10,1	61,8±9,7	0,54
ПОЛ			0,95
Мужчины, n (%)	979 (85)	968 (85)	
Женщины, n (%)	169 (15)	169 (15)	
СТЕНОКАРДИЯ, ФК, n (%)			0,24
0	135 (12)	148 (13)	
I	340 (30)	341 (30)	
II	409 (39)	425 (37)	
III	261 (23)	221 (19)	
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СТЕНОКАРДИИ, мес.			0,53
Средняя	5	5	
Интерквартильное распределение	1-15	1-15	
ЧАСТОТА ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ (напряжения или покоя), в неделю			0,83
Средняя	3	3	
Интерквартильное Распределение	1-6	1-6	
АНАМНЕЗ, n (%)			
СД	367 (32)	399 (35)	0,12
АГ	757 (66)	764 (67)	0,53
Застойная сердечная недостаточность	57 (5)	51 (4)	0,59
Цереброваскулярные заболевания	100 (9)	102 (9)	0,83
Предшествующий ИМ	437 (38)	439 (39)	0,80
Предшествующая операция ЧКВ	174 (15)	185 (16)	0,49
Предшествующая операция АКШ	124 (11)	124 (11)	0,94
НАГРУЗОЧНЫЕ ТЕСТЫ			
Всего больных, n (%)	972 (85)	977 (86)	0,84
Тредмил тест, n (%)	555 (57)	553 (57)	
Продолжительность тредмил теста, мин	7,0±2,7	6,9±2,3	0,43
Фармакологические тесты, n (%)	417 (43)	424 (43)	
Эхокардиография, n (%)	63 (6)	54 (6)	
Радионуклидная сцинтиграфия миокарда, n (%) после тредмил теста или фармакологической пробы	685 (70)	708 (72)	0,59
Одиночный преходящий дефект перфузии, n (%)	154 (22)	161(23)	0,09
Множественные преходящие дефекты перфузии (n, %)	444 (65)	483 (68)	0,09
КАГ			
Число пораженных сосудов, n (%)			0,72
1	361 (31)	343 (30)	
2	446 (39)	439 (39)	
3	341 (30)	355 (31)	
Поражение коронарных шунтов (у больных с предварительным АКШ)	77 (62)	85 (69)	0,36
Поражение проксимального отдела ЛПНА, n (%)	360 (31)	417 (37)	0,01
Фракция выброса, %	60,8±11,2	60,9±10,3	0,86

риях (КА) у больных стабильной коронарной болезнью сердца (КБС); реваскуляризацию целевого сосуда вынуждены проводить у 5-25% больных.

В России по данным исследований АТР-Survey (Angina Treatment Pattern) и более позднего VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), частота проведения коронарной ангиопластики со стентированием, а также операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ) не превышает 1-3% от количества нуждающихся. В странах Европы и Северной Америки данный показатель достигает 30-40% [11,12].

Недавно были опубликованы результаты исследования под акронимом COURAGE (Clinic Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), что в развернутом переводе означает: оптимальная медикаментозная терапия в сочетании с ЧКВ или без него у больных стабильной ИБС.

Результаты этого исследования медицинской общественностью воспринимаются с определенным ажиотажем, поскольку от них может зависеть тактика применения ЧКВ при ИБС со СС.

Таблица 2

Динамика основных ФР и характер медикаментозного лечения
в двух группах больных ИБС на 1, 3 и 5 годах наблюдения

Показатели	Группа ЧКВ (n=1 149)				Группа медикаментозного лечения (n=1 138)			
	При включении	1 год	3 года	5 лет	При включении	1 год	3 года	5 лет
Число больных, n	1148	1031	820	423	1137	1010	824	406
АД, мм рт.ст. (M±SD)								
САД	131±0,77	126±0,64	125±0,68	124±0,81	130±0,66	124±0,73	123±0,78	122±0,92
ДАД	74±0,33	72±0,35	70±0,52	70±0,81	74±0,33	70±0,43	70±0,52	70±0,65
ХС, мг/дл								
ОХС	172±1,37	156±1,17	148±1,13	143±1,74	177±1,41	150±1,10	145± 1,30	140±1,64
ХС ЛВП	39±0,39	42±0,39	43±0,47	41±0,67	39±0,37	41±0,42	42±0,49	41±0,75
ХС ЛНВ	100±1,17	84±0,97	76±0,85	71±1,33	107±1,22	81±0,86	74±0,92	77±1,21
ТГ, мг/дл	143±2,96	129±2,74	124±2,79	123±4,13	149±3,03	133±2,90	126±2,84	131±4,70
ИМТ, кг/м ²	28,7±0,18	28,5±0,19	29,0±0,21	29,09±0,3	28,9±0,17	29,0±0,19	29,3±0,21	29,5±0,31
Курение, n (%)	260 (23)	206 (20)	156 (19)	74 (17)	259 (23)	206 (20)	160 (19)	80 (20)
Число больных без стенокардии, n (%) #	135 (12)	680 (66)	602 (72)	316 (74)	148 (13)	595 (58)	558 (67)	296 (72)
Медикаментозное лечение								
Число больных, n	1147	1044	837	428	1138	1026	838	417
ИАПФ, n (%)	669 (58)	668(64)	536(64)	284 (66)	680(60)	633(62)	522(62)	280(62)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, n (%)	48 (4)	93 (9)	104 (12)	49 (11)	54 (5)	99 (10)	108 (13)	67 (16)
Статины, n (%)	992 (86)	972 (93)	780 (93)	398 (93)	1014 (89)	972 (95)	769 (92)	386 (93)
Другие антилипидные, n (%)	89 (8)	236 (23)	324 (39)	211 (49)	94 (8)	251 (25)	321 (38)	224 (54)
Аспирин, n (%)	1097 (96)	995 (95)	792 (95)	408 (95)	1077 (95)	977 (95)	796 (95)	391 (94)
β-АБ, n (%)	975 (85)	887 (85)	705 (84)	363 (85)	1008 (89)	916 (89)	724 (86)	357 (86)
АК, n (%) *	459 (40)	415 (40)	360 (43)	180 (42)	488 (43)	501 (49)	418 (50)	217 (52)
Нитраты, n (%) +	714 (62)	553 (53)	396 (47)	173 (40)	825 (72)	690 (67)	511 (61)	237 (57)

Примечание: # – различия между группами достоверны на 1 и 3 годах, но недостоверны при включении и на 5-лет наблюдения; * – различия между двумя группами достоверны на 1, 3 и 5 лет наблюдения; + – различия между группой ЧКВ и медикаментозной терапии достоверны во всех временных точках (p<0,001).

Исследование COURAGE

Исследование было выполнено с целью выяснения вопроса: снижается ли риск смерти и нефатального ИМ у больных СС при использовании ЧКВ в сочетании с оптимальной консервативной терапией в сравнении с одним только интенсивным консервативным лечением? [13-15].

В связи с широким резонансом, вызванным публикацией этой работы, полезно несколько подробнее остановиться на материалах, методах, и, особенно, на результатах исследования.

Исследование выполнялось в 50 клинических центрах США и Канады в период с июня 1999г по январь 2004г. В него были включены 2287 больных: средний возраст – 62±5 года, 24% больных были в возрасте ≥ 70 лет; 15% женщин; с объективными признаками ишемии миокарда и ангиографически подтвержденной КБС. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: I группа (n=1149) – ЧКВ с имплантацией стентов в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией; II группа (n=1138) – только медикаментозного лечения.

В таблице 1 представлены анамнестические, демографические, клинические, ангиографичес-

кие данные и сопутствующие заболевания в двух группах больных ИБС.

По основным клиническим параметрам: среднему возрасту, ИМ в анамнезе, ФР, продолжительности и частоте приступов стенокардии, функциональному классу (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, а также по результатам сцинтиграфии миокарда и коронароангиографии (КАГ) группы были сопоставимы. В исследование COURAGE были включены больные ИБС с длительным анамнезом заболевания, наличием частых приступов стенокардии, с тяжелым многососудистым поражением коронарных артерий (КА) и с высоким риском кардиальных осложнений. У 62% и 69% больных, в прошлом перенесших АКШ, были выявлены поражения в коронарных шунтах.

Больных наблюдали в среднем в течение 5 лет. Динамика основных ФР и характер медикаментозного лечения в двух группах больных на 1, 3 и 5 годах наблюдения отражены в таблице 2.

Обращаем особое внимание практических врачей на наиболее важные характеристики больных, зависящие от их приверженности лечению и правильности назначений врача.

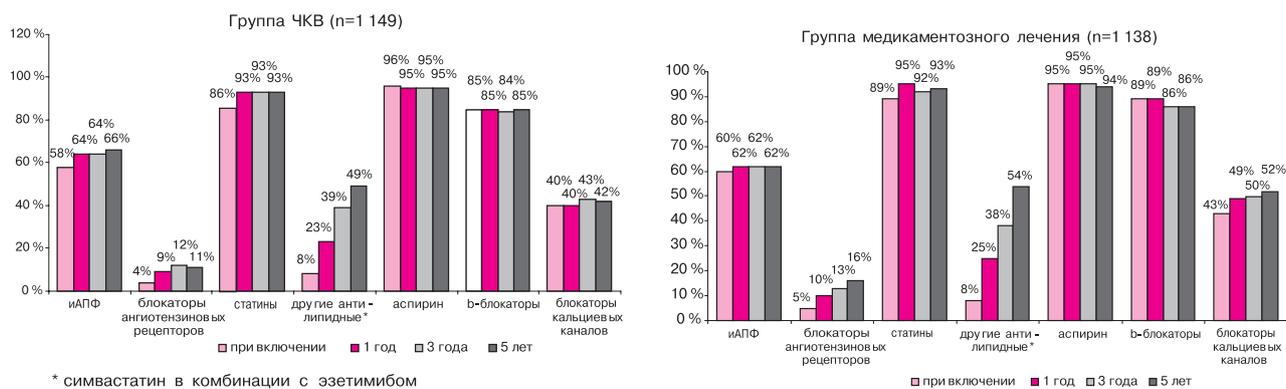


Рис. 1 Динамика охвата лечением больных обеих групп в процессе 5-летнего наблюдения.

67% больных в основной и 66% контрольной группах страдали артериальной гипертензией (АГ). К моменту включения больных в исследование систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) у них уже было на целевом уровне. Это говорит о высоком качестве контроля за АД.

В исходном состоянии у больных обеих групп уровни общего холестерина (ОХС) были ниже целевого уровня, так же как и уровни триглицеридов (ТГ). Содержание ХС липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности (ЛНП и ЛВП) было очень близким к рекомендуемому. Это свидетельствует о том, что практические врачи действовали в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Кардиологов и добивались у больных нужного результата, хотя резервы для еще большего снижения липидов имелись и были реализованы в ходе наблюдения в соответствии с протоколом исследования.

У 70% больных концентрация ХС ЛНП поддерживалась на уровне < 85 мг/дл ($< 2,20$ ммоль/л). Медиана ХС ЛНП составила $71 \pm 1,3$ мг/дл ($1,84 \pm 0,03$ ммоль/л). 65% и 94% больных имели САД < 130 мм рт.ст. и ДАД < 85 мм рт.ст. 45% больных сахарным диабетом (СД) имели гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) не выше 7,0%. Иначе говоря, уровни HbA_{1c} и показатели АД были оптимальными. Значительная часть больных соблюдала рекомендации по здоровому образу жизни: по диете – 77%, физической активности (ФА) – 36-42%, число курящих сократилось с 23% до 17-20%. Индекс массы тела (ИМТ) существенно не изменился, оставаясь в среднем на уровне 29 кг/м².

Особое значение имела гиполипидемическая терапия. Содержание основных липидов крови при включении в исследование были следующими: средний уровень ХС равен в среднем 174 мг/дл, ЛПН – 101 мг/дл и ТГ – 146 мг/дл.

У больных, леченных методом ЧКВ, всегда выполнялась полная реваскуляризация по клиническим и ангиографическим показаниям. Процедура ЧКВ считалась успешной, если по данным

КАГ отмечался нормальный коронарный кровоток и остаточный стеноз был $< 50\%$ после баллонной дилатации и $< 20\%$ после имплантации стента.

Первичным критерием оценки эффективности лечения (первичной конечной точкой наблюдения) являлись все случаи смерти от любой причины или острого нефатального ИМ (до первого события) за период наблюдения в среднем в течение 5 лет (таблица 3).

Как видно из рисунка 1, медикаментозная терапия в обеих сравниваемых группах была одинаковой как при включении в исследование, так и на протяжении всего периода наблюдения. Обращает на себя внимание постепенное увеличение доли больных, получавших «другие Гиполипидемические средства»: с 8% в исходном состоянии до 46% к последнему году наблюдения (группа ЧКВ) и с 8% до 54% (группа «Оптимальная медикаментозная терапия»).

На протяжении всех лет наблюдения 95% обеих групп больных получали статины и аспирин, более 80% больных получали бета-блокаторы, более 60% больных получали ингибиторы АПФ. В обеих группах больных длительное лечение действительно было оптимальным.

Результаты

В группе ЧКВ стентирование одной КА выполнено у 59% больных, многососудистое стентирование – у 41% больных. В результате имплантации стента сужение КА уменьшилось в среднем с $82 \pm 12\%$ до $19 \pm 8\%$. ЧКВ расценено как успешное в 93% случаев по данным КАГ и в 89% по клиническим показателям.

Отдаленные исходы

За время наблюдения в группе ЧКВ отмечено 211 первичных событий, а в группе консервативного лечения 202. Кумулятивная частота первичных критериев оценки эффективности лечения (первичных конечных точек) составляла в группе ЧКВ 19,0%, а в группе консервативной терапии 18,5% – относительный риск (ОР) 1,05; 95% дове-

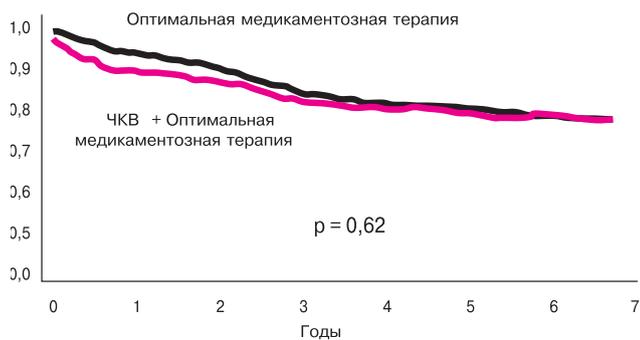


Рис. 2 А Выживаемость (без смертельных исходов от любой причины и ИМ).

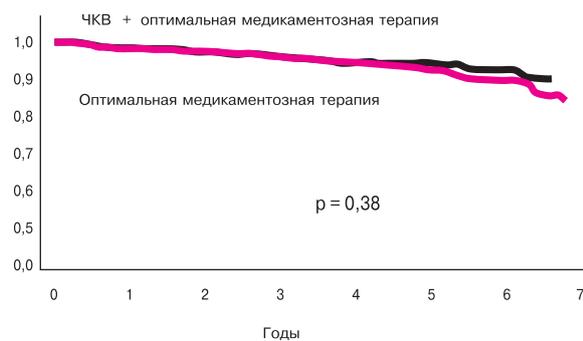


Рис. 2 Б Выживаемость без госпитализации при ОКС.

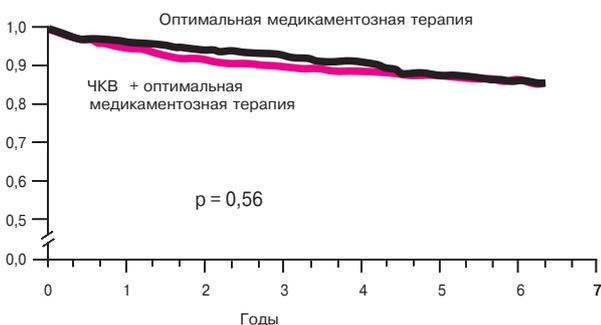


Рис. 2 В Выживаемость без ИМ.

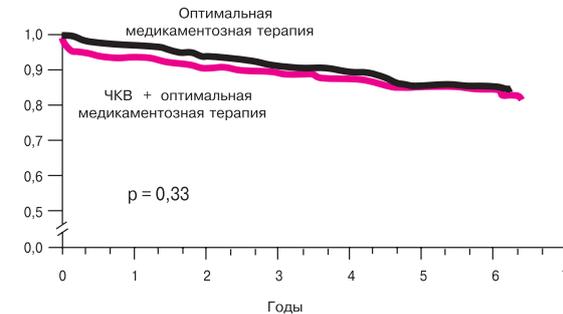


Рис. 2 Г Выживаемость общая.

рительный интервал (ДИ) 0,87-1,27 ($p=0,62$), т. е. результаты оказались одинаковыми.

Не отмечено существенного различия между группами больных по суммарному показателю выживаемости (без смертельных исходов от любой причины и ИМ) – 20,0% vs 19,5% соответственно; ОР 1,05; 95% ДИ 0,87-1,27 ($p=0,62$) (рисунок 2 А); выживаемость без госпитализаций при ОКС – 12,4% vs 11,8%; ОР 1,07; 95% ДИ 0,84-1,37 ($p=0,56$) (рисунок 2 Б); выживаемость без ИМ – 13,2% vs 12,3%; ОР 1,13; 95% ДИ 0,89-1,43 ($p=0,33$) (рисунок 2 В); выживаемость общая – 7,6% vs 8,3%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,65-1,16 ($p=0,38$) (рисунок 2 Г).

Частота дополнительных процедур реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ составила 21,1% и 32% – в группе медикаментозного лечения – ОР 0,60; 95% ДИ 0,51-0,71 ($p<0,001$). К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% из группы медикаментозной терапии ($p=0,35$). Различия в исходах и течении болезни между двумя группами отсутствовали.

Этот факт может иметь далеко идущие последствия и послужить стимулом к пересмотру некоторых установок в отношении лечения больных ИБС.

Обсуждение

Сравнение отдаленных последствий ЧКВ и медикаментозного лечения проводилось и в прошлом.

Выбору адекватного метода лечения (реваскуляризация или медикаментозная терапия) у больных ИБС был посвящен ряд предшествующих исследований.

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) сравнивали медикаментозную терапию и реваскуляризацию миокарда путем ЧКВ или АКШ у больных с подтвержденным диагнозом КБС и бессимптомной ишемией миокарда, диагностированной с помощью стресс-тестов или амбулаторного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ). В этом исследовании рандомизировали 558 пациентов с минимальными симпто-

Таблица 3

Первичные и вторичные конечные точки наблюдения в двух группах больных в исследовании COURAGE

Прогноз (первичные конечные точки)	Число событий за 4,6 года, n (%)		ОР, 95% ДИ	p
	Группа ЧКВ	Группа медикаментозной терапии		
Смерть и нефатальный ИМ	211 (19,0)	202 (18,5)	1,05 (0,87 ÷ 1,27)	0,62
Смерть	68	74		
Перипроцедуральный ИМ	35	9		
Спонтанный ИМ	108	119		
Смерть, ИМ и инсульт	222 (20,0)	213 (19,5)	1,05(0,87 ÷ 1,27)	0,62
Госпитализация в связи с ОКС	135 (12,4)	125 (11,8)	1,07(0,84 ÷ 1,37)	0,56

мами, у которых имелись признаки ишемии миокарда при пробе с физической нагрузкой (ФН), и выполнение ЧКВ или АКШ было возможно. По сравнению с больными, получавшими только фармакотерапию, в основной группе реваскуляризация миокарда была более эффективной только у больных высокого риска (признаки ишемии миокарда при пробе с ФН, выраженный венечный атеросклероз на КАГ) [16].

В швейцарском исследовании **TIME** (Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease) рандомизировали пожилых больных (средний возраст 80 лет) тяжелой стенокардией, которым проводили инвазивное лечение или продолжали фармакотерапию. Среди больных, рандомизированных в первую группу, у 52% было выполнено ЧКВ, а у 21% – АКШ. Инвазивное лечение сопровождалось более выраженным симптоматическим эффектом через 6 мес., однако разница не сохранялась через 1 год, возможно потому, что у 48% больных контрольной группы также была выполнена операция АКШ. Частота смерти и ИМ достоверно не отличалась между двумя группами [17].

В исследовании **MASS** (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) рандомизировали больных СС и изолированным поражением левой передней нисходящей КА (ЛПНА). Им проводили консервативное лечение, ЧКВ на КА (включая стентирование) или АКШ. Комбинированная конечная точка включала в себя сердечную смерть, ИМ или рефрактерную стенокардию, требующую повторной реваскуляризации. В течение 3 лет частота перечисленных осложнений составила 24% у больных, перенесших ЧКВ, 17% – у пациентов, получавших медикаментозную терапию и 3% – у больных, которым было выполнено АКШ. Выживаемость достоверно не отличалась между тремя группами. Частота смерти или ИМ составила 2%, 1,4% и 1% в трех группах соответственно [18].

В исследовании **RITA-2** (The second Randomized Intervention Treatment of Angina) были рандомизированы 1018 больных СС (у 62% отмечалось поражение нескольких сосудов, у 34% – стеноз проксимального сегмента ЛПНА), которым проводили ЧКВ или медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составила в среднем 2,7 года. Если фармакотерапия оказывалась недостаточно эффективной, то больным разрешали выполнить реваскуляризацию миокарда. Исследование показало, что ЧКВ более эффективно контролируют симптомы и улучшают ТФН, чем медикаментозное лечение, однако сопровождаются более высокой частотой развития комбинированной конечной точки, включающей в себя смерть и ИМ [19].

По данным 5-летнего проспективного наблюдения, проведенного в РКНПК МЗ РФ у 202 больных ИБС, мужчин, средний возраст 53 ± 7 лет, со стенозирующим коронарным атеросклерозом 1–3 КА и сохранной функцией левого желудочка (ЛЖ) оценивалось клиническое течение, прогноз, эффективность медикаментозного и немедикаментозного лечения (ЧКВ или АКШ). Установлено, что за 5-летний период наблюдения число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин (19,4%, 13,7% и 9,8 % соответственно) и частота развития нефатального ИМ (23,1%, 19,6% и 13,7% соответственно) в группе медикаментозного лечения достоверно не отличалось от показателей в группах транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики и коронарного шунтирования. Однако частота первичной реваскуляризации за 5 лет наблюдения в группе медикаментозного лечения (38%) и повторной реваскуляризации в группе ЧКВ (52,9%) была достоверно выше, чем в группе коронарного шунтирования (11,8%) [20].

В исследовании **AVERT** (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators) был рандомизирован 341 больной стабильной КБС, с нормальной функцией ЛЖ и стенокардией I-II ФК. Им выполняли ЧКВ или лечили аторвастатином в дозе 80 мг/сут. Через 18 мес. частота ишемических осложнений у больных, получавших фармакотерапию и перенесших дилатацию КА, составила 13% и 21% соответственно ($p=0,048$). Из приведенного обзора видно, что результаты медикаментозного и хирургического лечения больных не совсем однозначны. Вмешательства на коронарных сосудах оказывали более выраженный антиангинальный эффект, но влияние на конечные точки было таким же, как в группе медикаментозной терапии [5].

При ЧКВ следует учитывать, что оно не исключает атеросклероз и, соответственно, не отменяет необходимости в активной профилактике его прогрессирования. Даже после успешно проведенной реваскуляризации миокарда продолжается прогрессирование атеросклероза как в нативных сосудах, так и в венозных и артериальных шунтах, что может ухудшить течение заболевания и привести к осложнениям.

Обязательная комплексная медикаментозная вторичная профилактика у больных ИБС

Современная медикаментозная терапия ИБС и атеросклероза, несомненно, более эффективна, чем терапия последних десятилетий прошлого века. Она позволяет активно влиять на течение атеротромбоза – основной причины смертности больных ИБС.

В этом плане наиболее эффективны статины и антиагрегационные средства (в основном аспирин, даже в Западных странах). Статины улучшают нарушенную функцию эндотелия артерий,

уменьшают склонность к вазоспазму, подавляют асептическое воспаление атеромы и прилегающей к ней интимы, предотвращают разрыв покрышки атеромы. Они положительно влияют на ряд показателей, определяющих склонность к тромбообразованию, действуя синергично или аддитивно с аспирином [21].

Статины эффективны как при первичной профилактике у людей с ФР, так и при вторичной профилактике, т. е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

В таблице 4 представлены результаты анализа эффективности одно-, двух-, трех- и четырехкомпонентной вторичной профилактики на примере популяции из базы данных Соединенного Королевства, включающей 7,5 млн. больных с диагнозом ИБС [22]. Используются результаты проспективного контроля в течение не менее 8 лет, начиная с 1996г. Чтобы иметь возможность сравнить сопоставимые когорты погибших от ИБС и больных, продолжающих жить, были составлены группы одинаковых по клиническим характеристикам пациентов. Это позволило выделить группу из 2266 погибших больных и 9064 больных, подобранных по принципу случай (смерть) – контроль (больные, продолжающие жить). Эти две группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, наличию ФР, приему антагонистов кальция (АК), конкретному времени наблюдения.

В таблице 4 представлены упрощенные сведения о снижении риска общей смертности (т. е. от всех причин) у больных обеих групп в зависимости от применения четырех основных средств, применяемых для вторичной профилактики ИБС.

Наиболее эффективными при монотерапии оказались статины (снижение риска смерти на 47%) и аспирин (-41%). Наиболее эффективными при назначении двух препаратов оказались пары: аспирин + β-адреноблокатор (β-АБ) (-62%) и статин + аспирин (-61%).

При комбинировании трех препаратов наибольший эффект наблюдался при сочетании: статин+аспирин + β-АБ (снижение риска смерти на 83%); статин+ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)+аспирин (-71%).

Наименее удачные комбинации препаратов: статин + ИАПФ, статин+ИАПФ+β-АБ (-33%).

Сочетание четырех препаратов несколько уступает (-75%) сочетанию статин + аспирин + β-АБ.

Активное снижение уровня ХС ЛНП – основа эффективной профилактики ИБС

Протокол исследования COURAGE был составлен так, что очень большое значение придавалось снижению уровня атерогенных липидов. В

Таблица 4

Снижение риска общей смертности под влиянием различных лекарственных средств и их комбинаций, признанных положительно влияющими на прогноз больных ИБС [21]

Лекарства	Риск общей смертности, %	p
Монотерапия:		
Статин	-47%	
ИАПФ	-20%	
АСК	-41%	
β-АБ	-19%	нд
2 препарата:		
статин +АСК	-61%	
статин + ИАПФ	-31%	нд
статин + β-АБ	-54%	
ИАПФ + АСК	-46%	
ИАПФ + β-АБ	-36%	
АСК+β-АБ	-62%	
3 препарата		
статин + ИАПФ +АСК	-71%	
статин + ИАПФ +β-АБ	-33%	нд
статин +АСК +β-АБ	-83%	
ИАПФ+АСК+β-АБ	-66%	
Все 4 препарата	-75%	

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; все значения снижения риска смертности достоверны за исключением обозначенных «нд» – недостоверно.

ходе исследования число больных, получавших статины, достигало в обеих группах 93%.

И, тем не менее, в данном исследовании значительное число больных, которым врачи по собственному пониманию ситуации считали необходимым добавлять к статину «другие» гиполипидемические средства, возросло с 8% и 8% в исходном состоянии больных до 49% (группа ЧКВ) и до 54% (медикаментозная группа). Это свидетельствует о стремлении лечащих врачей соответствовать высоким требованиям современной медицины. Следует добавить, что все пациенты получали интенсивную гиполипидемическую терапию симвастином (40 мг/сут.), а другим дополнительным гиполипидемическим средством являлся ингибитор всасывания ХС эзетимиб.

Таким образом, больные получали лечение направленное на ингибирование всасывания и эндогенного синтеза ХС. Этот подход (воздействие на два источника ХС – синтез и абсорбцию) в настоящее время признан наиболее отвечающим целям вторичной профилактики коронарного атеросклероза. Комбинацию симвастина с эзетимибом назначали с целью снижения ЛНП до 60-85 мг/дл (1,55-2,20 ммоль/л). По достижении целевого уровня ХС ЛНП пытались увеличить уровень ЛВП – 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) и снизить ТГ < 150 мг/дл (< 1,69 ммоль/л) с помощью пролонгированного ниасина или в сочетании с фибратами.

Липидные показатели до и после лечения [28]

Параметры	До лечения	Через 1 год после	p
ОХС, мг/дл (ммоль/л)	196 (5,07)	160 (4,15)	<0,05
ХС ЛНП, мг/дл (ммоль/л)	113 (2,92)	89 (2,3)	<0,05
ХС ЛВП, мг/дл (ммоль/л)	55 (1,42)	59 (1,53)	<0,05
ТГ, мг/дл (ммоль/л)	109 (1,23)	80 (0,9)	<0,05
ОХС/ЛВП	3,6	2,8	<0,05
Апо В, мг/дл	90	77	<0,05

Эзетимиб (Эзетрол®, Мерк Шарп и Доум и Шеринг-Плау) был разработан относительно недавно. Он ингибирует абсорбцию пищевого и билиарного ХС через ворсинчатый эпителий тонкого кишечника. Эзетимиб – селективный ингибитор всасывания ХС в тонком кишечнике, не влияющий на абсорбцию жирорастворимых витаминов, ТГ и желчных кислот. При использовании эзетимиба в качестве монотерапии уровень ХС ЛПН в плазме снижается не более чем на 10–18%. Однако при комбинации эзетимиба со статинами гиполипидемический эффект существенно возрастает. Результаты клинических исследований показали, что комбинированная терапия аторвастатином в дозе 10 мг/сут. и эзетимибом в дозе 10 мг/сут. снижает уровень ХС в значительно большей степени, чем терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сут. – -53% vs -45% (p<0,01) [23]. Сочетание эзетимиба (10 мг/сут.) со статинами, подавляющими синтез ХС в печени, может улучшить результаты лечения за счет взаимодополняющего действия двух препаратов, направленного на ингибирование двух источников ХС.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании 1229 больных СД с гиперхолестеринемией (ГХС) продемонстрировано, что назначение эзетимиба (10 мг/сут.) в комбинации с симвастатином (10 мг/сут.) оказало лучшее влияние на липидный профиль и уровень С-реактивного белка, чем монотерапия аторвастатином (40 мг/сут.) [24].

Недавно появился фиксированный комбинированный препарат, в состав которого входят 10 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба – Инеджи (Inegy). Эта лекарственная форма зарегистрирована в России. Полагают, что его применение повысит эффективность и безопасность лечения дислипидемии (ДЛП) в клинической практике. Таким образом, концепция двойного ингибирования ХС и использование препарата эзетимиб становится популярной среди врачей многих стран [25–27] и в т.ч. среди врачей такого крупного и важного исследования как COURAGE.

В рандомизированном исследовании EXPLORER (Examination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) с участием 469 больных ИБС добавление эзетимиба 10 мг/сут. к высокоэффективному статину розувастатину (в

максимальной дозе 40 мг/сут.) через 6 недель значительно увеличивало процент достижения не только всемирно признанного целевого уровня ХС ЛПН (< 100 мг/дл) с 79% до 94% (p<0,001), но и достижения его желаемого уровня (70 мг/дл) с 35% до 79,6% (p<0,001), столь необходимого для лечения больных с очень высоким риском развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [22].

Что касается важности интенсивной гиполипидемической терапии, есть еще один пример агрессивного (активного) лечения гиперлипидемии (ГЛП) у лиц с ФР. Речь идет о 209 лицах без ИБС, но с различными ФР: ГЛП – у 98%, АГ – у 68%, метаболическим синдромом – у 49%, утолщением стенки сонных артерий (интима+медиа) (ТИМ) > 1,2 мм – у 74%. Для лечения ГЛП использовали: статины – у 89%, никотиновую кислоту медленно-высвобождения – у 65,4%, фибраты – у 27%, эзетимиб – у 14%, комбинированную терапию – у 76% людей [28].

Такая мощная, многокомпонентная, гиполипидемическая терапия, в т.ч. с применением эзетимиба у здоровых людей с ФР в условиях российской врачебной практики просто невысказима. Липидные показатели у обследованных людей с точки зрения большинства врачей в стране могли бы считаться «практически нормальными» (таблица 5), и вряд ли бы кто из них отважился на гиполипидемическую терапию, может быть кроме формальной рекомендации: «Соблюдайте диету»... Фактически в соответствии с последними рекомендациями ЕОК для здоровых лиц с ФР эти показатели укладываются в рамки целевых уровней липидов.

Тем не менее, этим людям была проведена длительная, активная, гиполипидемическая терапия. Все липидные показатели за это время достоверно и значительно улучшились, включая коэффициент атерогенности и концентрацию аполипотеина В (Апо В).

Упорство врачей и хорошая приверженность лечению со стороны больных привели к прекрасному клиническому результату: средняя ТИМ сонных артерий уменьшилась с 0,771±0,48 до 0,736±0,11 мм (p<0,001), сумма бляшек (plaque burden) снизилась с 4,2±3,8 до 3,7±3,4 мм (p<0,001); совсем, как если бы больным провели

баллонирование или стентирование сонной артерии.

Оценивая результаты исследования COURAGE, приходим к психологически неблагоприятному выводу – ЧКВ, выполненное в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, по сравнению с медикаментозной терапией не уменьшает риска смерти, ИМ или других сердечно-сосудистых осложнений.

Действительно ли обескураживают эти результаты? На первый взгляд – «да». Высокотехнологичный метод лечения определенной части больных (стабильная ИБС) не произвел эффекта, или более того – оказался излишним на фоне оптимальной терапии. Но при более пристальном внимании к результатам исследования можно быть удовлетворенными. В конце концов, путем выполнения продолжительного и весьма напряженного исследования установлено, что ЧКВ (баллонирование, стентирование КА) просто оказывается лишним, если проводить настоящую ме-

дикаментозную терапию, соответствующую международным рекомендациям. Если оставить в стороне психологический момент, почему бы не поздравить так любимую врачами медикаментозную терапию? Но лишь высокого уровня!

Этот результат особенно важен для России. Хорошо известно, хирургические, в т.ч. инвазивные методы лечения больных, требуют огромных затрат, технического оснащения и наличия высококлассных специалистов. Грамотно проводя медикаментозную терапию и, в первую очередь, энергичное гиполипидемическое вмешательство с помощью статинов и ингибиторов всасывания ХС можно избежать указанных вмешательств у больных хронической ИБС с СС.

Это освободит врачебные силы и экономические средства для более полного удовлетворения потребности в инвазивных вмешательствах у тех, кто, безусловно, в них нуждается, т. е. у больных с острыми коронарными состояниями и тех, кому медикаментозная терапия не в состоянии помочь.

Литература

1. Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
2. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
3. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-17.
4. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) compared to medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double vessel compared to single vessel coronary artery disease in randomized VA cooperative study. *JACC* 1997; 29: 1505-11.
5. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 346: 70-6.
6. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
7. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. for the Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *JACC* 2003; 42: 1161-70.
8. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
9. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P, et al. A comparison of angioplasty with medical therapy in treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
10. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one -year results. *JACC* 2004; 43: 1743-51.
11. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15.
12. Беленков Ю.Н. Лечение ишемической болезни сердца, старые традиции и новые тенденции. *Тер архив* 2005; 9: 5-8.
13. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J* 2006; 151: 1173-9.
14. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. The Evolving Pattern of Symptomatic Coronary Artery Disease in the United States and Canada: Baseline Characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial. *Am J Cardiol* 2007; 99: 208-12.
15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15): 1503-16.
16. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95: 2037-43.
17. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
18. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SS, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *JACC* 1995; 26: 1600-5.
19. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-9.
20. Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н. и др. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2006; 6: 4-9.
21. Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России. *Лечащий врач* 2007; 3: 22-6.

22. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99(5): 673-80.
23. Hippisly-Cox J, Coupland C. Effect of combined of drugs on all cause mortality: nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330: 1059-63.
24. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, et al. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(12): 1579-88.
25. Сусеков Ф.В. Двойное ингибирование холестерина: новые перспективы в лечении больных атеросклерозом. *Атмосфера* 2006; 1: 24-7.
26. Hildemann SK, Barho C, Karmann B, et al. Dual cholesterol inhibition with ezetimibe/simvastatin in pre-treated hypercholesterolaemic patients with coronary heart disease or diabetes mellitus: prospective observational cohort studies in clinic practice. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 713-9.
27. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 673-80.
28. Bale BF, Doneen AL. Aggressive risk factor modification in patients with subclinical atherosclerosis reduces plaque burden and regress carotid artery wall thickness. *Atherosclerosis* 2006; 7(Suppl): 161 abstract Tu-W20:5.

Поступила 12/09-2007