



УДК 615.035, 615.036

DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120

## СПОРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

И.В. САМОРОДСКАЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия

### Резюме

В статье представлен обзор 13 рекомендаций профессиональных сообществ (Россия, США, Канада, Великобритания, страны Евросоюза) за период 2012-2016 гг., в которых представлена тактика ведения пациентов с хроническими формами ИБС и вторичной профилактики. Рассмотрены следующие препараты/методы лечения: 1) фитостеролы, растительные вязкие волокна, мипомерсен, омега-3-жирные кислоты, липаферез, хелаты – в каче-

стве терапии, направленной на снижение уровня липидов крови и риска сердечно-сосудистых событий (ССС); 2) триметазидин, никорандил, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда (ТМЛРМ), акупунктура, стимуляция спинного мозга – в качестве терапии, направленной на облегчение болевого синдрома (при рефрактерной стенокардии).

**Ключевые слова:** ИБС, спорные методы лечения, клинические рекомендации.

*Для цитирования:* Самородская И.В. Спорные методы лечения ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):112-120. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120

Eng

## CONTROVERSIAL ISSUES IN THE TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE

I.V. SAMORODSKAYA

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Abstract

The article provides an overview of 13 clinical guidelines (Russia, USA, Canada, UK, EU countries) on the management of patients with chronic coronary artery disease and secondary prevention, published in the period 2012-2016. The following drugs / treatment strategies are discussed: 1) phytosterols and soluble dietary fibers, mipomersen, omega-3-fatty acids,

lipapheresis, chelates as a therapy aimed at reducing blood lipid levels and risk of cardiovascular events; 2) trimetazidine, nicorandil, transmyocardial laser revascularization, acupuncture, spinal cord stimulation - as a therapy aimed at relieving pain (in case of refractory angina pectoris).

**Keywords:** coronary artery disease, controversial treatment strategies, clinical guidelines.

*For citation:* Samorodskaya I.V. Controversial issues in the treatment of coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4): 112-120. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-112-120

### Список сокращений:

ACC – American College of Cardiology  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ССС – сердечно-сосудистые события  
ТМЛРМ – трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда  
ФК – функциональный класс  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭПК – эйкозапентаеновая кислота



В прошлом веке на территории СССР для лечения целого ряда заболеваний использовались препараты, «улучшающие метаболизм», – АТФ, кокарбоксилаза, ретаболил, рибоксин и т.д. Эти препараты изучались в научных исследованиях, рекомендовались к использованию в учебной медицинской литературе, назначались практическими врачами, пользовались большим спросом среди пациентов. С развитием методов доказательной медицины и формированием рекомендаций по ведению пациентов профессиональными сообществами врачей интерес к спорным методам лечения ослабел, но не исчез полностью. Несмотря на отторжение современной официальной медициной, альтернативные и не имеющие доказательств эффективности/безопасности методы лечения продолжают использоваться значительной частью населения во всех странах мира. К альтернативным методам можно отнести гомеопатические средства, витамины, БАДы, молитвы, травы, акульи плавники, рог носорога и т.д. В России, согласно данным Росстата (2008 г.), 62,7% опрошенных предпочитали лечиться самостоятельно, применяя лекарства и «народные» средства в случаях недомоганий; 2,6% обращаются к людям, лечащим нетрадиционными средствами. (Источник [http://www.gks.ru/free\\_doc/2008/demo/zdr08.htm](http://www.gks.ru/free_doc/2008/demo/zdr08.htm). В США, согласно Herman P.M., расходы на комплементарную и альтернативную медицину составляют ежегодно около 34 миллиардов долларов или 11% всех расходов на внегоспитальную медицинскую помощь. Согласно результатам исследования «Врачи: здоровье, доход, знания» (включено 31399 врачей 25 специальностей на сайте <http://www.medscape.com> 2014 г.), те или иные методы альтернативной медицины назначали своим пациентам 52% семейных врачей, 49% психиатров и около 40% анестезиологов. Сами врачи также не редко принимали биодобавки (поливитамин, кальций, коэнзим Q10, омега-3 и другие): чаще других психиатры – 71%, дерматологи и анестезиологи – 65%, реже других врачей – кардиологи – 38%. Даже в онкологии («Mythbusters: Complementary and Alternative Treatments in Cancer», <http://www.medscape.com>) за последние десять лет дополнительная и альтернативная медицина становится все более популярной. И такое лечение, по мнению профессора Гэри Дэна, очень важно: «Несмотря на то, что эти методы не уменьшают опухоль, дополнительная терапия улучшает качество жизни и, возможно, выживаемость». Предлагается даже новый термин – «интегративная онкология».

Именно поэтому представляется интересным рассмотреть позиции профессиональных сообществ кардиологов (США, Канады, Великобритании, стран Европы, Австралии) в отношении рекомендаций отдельных методов лечения ИБС, которые не являются такими общепринятыми, как ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, нитраты, статины и реваскуляризация миокарда. С этой целью выбрано несколько методов лечения (лекарственных препаратов, «биодобавок», хирургических и других ме-

тодов), которые указываются в одних рекомендациях по тактике ведения больных с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) как целесообразные/возможно имеющие положительный эффект на течение ИБС, и отсутствуют в других рекомендациях или указываются как «недоказанные», не рекомендованные к применению.

В анализ включены рекомендации за период 2012 по 2016 гг., в которых рассматривались вопросы ведения пациентов с хроническими формами ИБС и вторичной профилактики:

#### **Россия**

1. 2012. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. Москва (РР, 2012) [1].

2. 2013. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии (РОСНК, 2013) [2].

#### **США**

3. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease с обновлениями 2014 г ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease [3].

4. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDC-cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents [4].

5. 2013 Institute for Clinical Systems Improvement Stable coronary artery disease. (ICSI)[5].

6. 2014 University of Michigan Health System. Secondary prevention of ischemic heart disease and stroke in adults. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; (UMHS)[6].

#### **Евросоюз**

7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [7].

8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [8].

#### **Великобритания**

9. 2016 Stable angina: management. NICE Clinical guideline [CG126] Last updated: August 2016 [9].

10. 2014 Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NGC:010501. 2006 Jan (revised 2014 Jul) [10].

#### **Канада**

11. 2012 Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. (CCS/CPS) [11].

12. 2014 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease [12].



13. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult [13].

Рассмотрены следующие препараты/методы лечения/профилактики сердечно-сосудистых событий:

А) фитостеролы, растительные вязкие волокна, мипомерсен, омега-3-жирные кислоты, липаферез,

хелаты в качестве терапии, направленной на снижение уровня липидов крови и риска ССС (табл. 1).

В) триметазидин, никорандил, трансмиокардиальная лазерная ревазуляризация миокарда (ТМЛРМ), акупунктура, стимуляция спинного мозга – в качестве терапии, направленной на облегчение болевого синдрома (при рефрактерной стенокардии) (табл. 2).

**Таблица 1.** Терапия, направленная на снижение уровня липидов крови и риска ССС

**Table 1.** Therapy aimed at reducing blood lipid levels and risk of cardiovascular events

	Россия	США				Канада**				ЕС		Велико-британия**
	РКО (2012)***	ACC 2016*	UMHS 2014	ACC 2012 с обновлением 2014г	2013	2012	2014	2016	ECS 2013	ECS 2016 *	NICE (2014)	
Фитостеролы	+(A)***	+	+(IID)	0	0	0	0	+	0	+	0	
Растительные волокна	+(A)***	+	+(IID)	0	0	0	0	+	+	+	0	
Омега-3-жирные кислоты	+(IIa B)	0	+(II C)	0	+	0	0	-	0	-	-	
Мипомерсен	0	+	0	См текст ниже	0	0	0	См текст ниже	0	0	-	
Липаферез	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Хелаты	0	0	-(IID)	+(II B)	0	0	-	0	0	0	0	

«+» -рекомендуется к применению; «-» не рекомендуется к применению, 0- не рассматривается в рекомендациях. \*\*\* без указания класса рекомендаций\* без указания класса рекомендаций и уровня доказательности, \*\*отсутствует буквенно-цифровой код класса рекомендаций и уровня доказательности; «С» в рекомендациях ESC - экспертное мнение, в рекомендациях США – обсервационные исследования, «D» – экспертное мнение в рекомендациях США

**Note:** «+» is recommended for use; «-» is not recommended for use, 0- is not considered in the guidelines. \*\*\* no indication of the class of recommendation \* no indication of the class of recommendation and the level of evidence, \*\* no code of the class of recommendation and the level of evidence; «C» - expert opinion in the ESC guidelines, and an observational study in the US guidelines, «D» - expert opinion in the US guidelines

**Таблица 2.** Методы, направленные на облегчение болевого синдрома при хронических формах ИБС

**Table 2.** Pain relief strategies

Метод	Россия	США				Канада		ЕС	Велико-британия
	РОСНК (2013)	2016 ACC	ICSI20 13	2012, ACCF/АНА/АСР/ААТ S/PCNA/SCAI/STS с обновлением 2014г	UMHS 2014	CCS/C PS 2012	CCS 2014	2013 ESC	NICE
Триметазидин	+	0	0	0	0	-	0	+(IIb B)	-
Никорандил	+	0	0	0	0	-	0	+(IIa B)	-
ТМЛР	?	0	0	+(IIb B)	0	-	0	-(III C)	0
Стимуляция спинного мозга	0	0	0	+(IIb C)	0	+	0	+(IIb B)	-
Наружная контрпульсация	?	0	0	+(IIb B)	0	+	0	+(IIa B)	-
Акупунктура/чрескожная электронейростимуляция	0	0	0	-(III C)	0	0	0	+(IIb C)	-

? –метод упоминается, но отношение к нему экспертами не высказано.  
? – a strategy is mentioned, but there is no any expert opinion

Фитостеролы (растительные стерины / стеролы относятся к группе стероидных спиртов, присутствующих в растениях), по данным экспертного консенсуса American College of Cardiology (ACC 2016), препятствуют всасыванию холестерина из кишечника, однако механизм их действия полностью не ясен. Влияние фитостеролов на ССС не изучалось. Тем не менее фитостеролы включены в рекомендации со ссылкой на Управление по кон-

тролю над пищевыми продуктами и лекарствами (FDA, США). Показания к применению фитостеролов сформулированы следующим образом: (I) Ежедневное употребление пищевых продуктов, содержащих по меньшей мере 0,65 г фитостеролов на порцию два раза в день (в сутки по меньшей мере 1,3 г) в качестве компонента диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина, может способствовать снижению липопротеинов низкой





плотности (ЛПНП). (II) Ежедневное употребление пищевых продуктов, содержащих по меньшей мере 1,75 г фитостеролов на порцию два раза в день (по меньшей мере 3,4 г), в качестве компонента диеты, возможно, снизит риск неблагоприятных событий, связанных с ИБС. Среднее снижение ЛПНП составляет 5% -15% при употреблении в пищу фитостеролов 2 г / день; снижение уровня ЛПНП не увеличивается при дозах выше ~3 г /день. Фитостеролы в целом признаны безопасными, побочные эффекты могут включать вздутие живота, понос или запор. В рекомендациях Канадского общества кардиологов указывается, что целесообразность использования растительных стеролов/станолов ( $\geq 2$  г/ут) имеет характер «сильной рекомендации, основанной на высоком качестве доказательств». В рекомендациях NICE (Великобритания) указывается, что растительные станолы и стеролы не должны быть рекомендованы как средство профилактики сердечно-сосудистых событий.

Аналогичным образом сформулированы рекомендации экспертного консенсуса American College of Cardiology (ACC 2016) в отношении растворимых/вязких волокон: могут использоваться как часть диеты с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина и могут уменьшить риск ССС (рекомендация представлена со ссылкой на FDA). В пищу целесообразно включать: 1) овсяные отруби, 2) геркулес, 3) овсяную муку из цельного зерна, 4) цельные зерна ячменя (перловка) или молотый ячмень (ячневая крупа). Среднее снижение общего холестерина составляет 9,7 мг /дл и ЛПНП 11,6 мг / дл, (по сравнению с контролем) при потреблении 3.0-12.4 г / сут. В рекомендациях Канадского общества кардиологов указывается, что целесообразность использования растительных волокон имеет характер «сильной рекомендации, основанной на высоком качестве доказательств». В рекомендациях ESC (2016) отмечается, что в мета-анализе проспективных исследований было показано, что потребление растительных волокон более 7 г/сут связано с 9% снижением риска развития ИБС (95% ДИ 0.87, 0.94). Но данных о влиянии на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий нет (исследования не проводились).

Омега-3 жирные кислоты (ненасыщенные жирные кислоты, имеющие двойную углерод-углеродную связь в омега-3-позиции) в соответствии с Российскими рекомендациями (2012 г.) снижают уровень триглицеридов примерно на 30%, существенно не влияя на уровень других липопротеидов и рекомендуются к применению при гипертриглицеридемии и непереносимости фибратов или при противопоказаниях к их применению. ВИСИ (2013 г.), АНА/ACC(2014) рекомендуется назначение омега-3 жирных кислот пациентам со стабильными формами ИБС – ежедневно в виде капсул, в которых содержится эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) плюс

докозагексаеновая кислота (ДГК). В 2016 г. омега-3 жирные кислоты не обсуждались при составлении текста консенсуса специалистов ACC, как отмечается в тексте документа, в связи с отсутствием доказательств их эффективности в качестве средства вторичной профилактики. Канадское общество кардиологов отмечает: «Несмотря на то, что нет никакой очевидной пользы от применения омега-3 ПНЖК, пациенты могут их использовать». В том случае, если пациенты хотят их применять, им необходимо пояснить, что существуют препараты с разным уровнем содержания ДГК и ЭПК и что целесообразно применять высокие дозы (2-4 г / сут). Согласно рекомендациям NICE (2014), омега-3 жирные кислоты не рекомендуются в качестве средства, влияющего на липидный спектр и вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий. В рекомендациях ESC (2016) также отмечается, что нет убедительных доказательств влияния омега-3 жирных кислот на липидный спектр и прогноз.

Мипомерсен относится к антисмысловым олигонуклеотидам, действие которых, как считается, высокоспецифично для определенного процесса в клетке. Целевая мишень воздействия мипомерсена – матричная РНК для apo B-100 и аполипопротеина ЛПНП. Рекомендации ACC (2016) по применению данного препарата не имеют буквенно-цифрового кода и основаны на утвержденных FDA (США) показаниях к применению: в качестве дополнения к гипополипидемической терапии и диете с целью снижения ЛПНП, apo B, общего холестерина у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. Использование препарата в качестве дополнения к липаферезу не рекомендуется. Доза 200 мг один раз в неделю подкожно. Среднее снижение ЛПНП – 25%. Побочные эффекты: кожные реакции в месте инъекции, гриппоподобные симптомы, тошнота, головная боль и повышение трансаминаз, жировая дистрофия печени с или без сопутствующего увеличения уровня трансаминаз. Вместе с тем в рекомендациях ACC (2016) отмечается, что влияние мипомерсена на сердечно-сосудистые события не доказано. В 2012 и 2013 гг. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency EMA) отказалось утверждать его для использования на рынке в Европе по причинам сомнительной безопасности. На сайте NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag437>) указывается, что в настоящее время оценка мипомерсена как средства, влияющего на гиперхолестеринемия, приостановлена, поскольку Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), не утвердил препарат для применения. Было решено продолжать следить за «любыми событиями», относящимися к применению данного препарата, и обновлять интернет-страницу, если ситуация изменится. В ре-



комендациях общества кардиологов Канады указывается, что препарат не зарегистрирован в Канаде, и его применение может рассматриваться исключительно для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (условная рекомендация; умеренное качество доказательств).

Липаферез (аферез – вид плазмафереза, в процессе которого из крови удаляются апо В- липопротеины, ЛПНП), рекомендуется ACC (2016) применять для лечения пациентов с ИБС и семейной гиперхолестеринемией, невосприимчивых к фармакологическому лечению и диетотерапии при ЛПНП > 200 мг/dL. (Рекомендации основаны на данных FDA, США). Липаферез выполняется еженедельно или 1 раз в 2 недели. Среднее снижение ЛПНП может составлять до ~50-60% от исходного уровня. Уровень ЛПНП увеличивается после каждой сессии афереза, но не возвращается к первоначальному уровню. Побочные эффекты: проблемы с венозным доступом; преходящая гипотензия, усталость; кровотечение; гипокальциемия; аллергия на гепарин; брадикардический синдром (при использовании неселективного метода). Ограничения: стоимость, ограничение доступности (наличие экстракорпоральной техники и географическая доступность для пациентов), требует много времени, нет доказательств снижения сердечно-сосудистых событий (только гипотетические предположения). В рекомендациях других профессиональных сообществ метод не рассматривается.

Хелаты (комплексное соединение аминокислот с ионами минералов), хелатная терапия в рекомендациях ACC/АНА/ААТС/РСНА/SCAI/STS 2012 г. были отнесены к классу III (не рекомендуется к использованию с целью облегчения симптомов ИБС или риска ССС). Рабочей группой по составлению рекомендаций решение о нецелесообразности использования хелатной терапии было принято несмотря на результаты рандомизированного испытания эффекта хелатной терапии по сравнению с плацебо у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (исследование выполнено Национальным центром комплементарной и альтернативной медицины и Национальным институтом сердца, легких и крови США). Частота комбинированной конечной точки (общая смертность, повторный инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация или госпитализации по поводу стенокардии) составила 26% в группе пациентов с хелатной терапией и 30% в группе плацебо (относительный риск 0,82; 95 % ДИ: от 0,69 до 0,99; P = 0,035). Среди пациентов с сахарным диабетом отношение рисков составило 0,61 (95% ДИ: от 0,45 до 0,83; p = 0,02). Решение было обосновано тем, что в исследовании имеется высокая вероятность ложноположительного результата (в том числе в результате потери наблюдения за 18 процентами пациентов) и отсутствует научная основа для такой терапии. Кроме того, хелатотерапия

ведет к увеличению риска развития гипокальциемии и почечной недостаточности. Однако после повторного пересмотра результатов исследований и экспертных консультаций в рекомендациях от 2014 (ACC/АНА/ААТС/РСНА/SCAI/STS) указано на возможность использования такой терапии в лечении хронических форм ИБС несмотря на определенные сомнения относительно ее эффективности и целесообразности. В рекомендациях University of Michigan Health System (2014) и рекомендациях Канадского кардиологического общества хелатная терапия отнесена к классу – «не рекомендовано к применению» и не упоминается в Российских рекомендациях, рекомендациях ESC и NICE.

Триметазидин (препарат относят к группе цитопротекторов с метаболическим действием) согласно российским и ESC рекомендациям возможно применять в качестве дополнительного антиангинального препарата при стабильном течении хронических форм ИБС. Оценка эффективности триметазидаина выполнена с использованием суррогатных критериев, препарат не изучался в крупных исследованиях с оценкой влияния на уровень смертности или риск развития инфаркта миокарда у пациентов с хроническими формами ИБС. Данный препарат не упоминается в рекомендациях ICSI (2013 May), NICE(2013г), ACCF/АНА/АСР/ААТС/РСНА/SCAI/STS (2012 и 2014). В рекомендациях CCS/CPS (2012, Канада) отмечается, что прежде чем данный препарат можно было бы рекомендовать в качестве антиангинального для лечения рефрактерной стенокардии, необходимо провести рандомизированные исследования (сильная рекомендация при доказательствах очень низкого качества).

Никорандил (обладает свойствами органических нитратов и активирует аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы) разрешен к применению EMA, но не утвержден FDA (США). В рекомендациях ESC (2013 г.) препарат рекомендуется для лечения пациентов со стабильной стенокардией, без указания режимов его применения. По данным NICE, препарат не уменьшает риск развития сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда, и его применение недостаточно обосновано; в то же время препарат рекомендуется в качестве антиангинального в том случае, если сохраняются симптомы стенокардии на фоне применения бета-блокаторов и/или антагонистов кальция (или эти препараты противопоказаны, имеет место непереносимость). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance#anti-anginal-drug-treatment>. В рекомендациях CCS/CPS (2012, Канада) отмечается, что прежде чем данный препарат можно было бы рекомендовать в качестве антиангинального для лечения рефрактерной стенокардии, необходимо провести рандомизированные исследования (сильная рекомендация при доказательствах очень низкого качества).



Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация миокарда (создание с помощью лазера «каналов» в зонах нарушенного кровоснабжения, по которым кровь может поступать из полости левого желудочка в миокард) в соответствии с рекомендациями РОСНК (2013) не получила широкого распространения без высказывания рабочей группой мнения о целесообразности/нецелесообразности применения данного метода. Согласно мнению рабочей группы 2012ACCF/АНА/АСР/ААТS/РСNА/SCAI/STS, метод может использоваться для облегчения симптомов стенокардии, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. В рекомендациях ESC (2013), CCS/CPS (2012, Канада) метод относится к неэффективным вмешательствам, возможно небезопасным и не рекомендуется к применению. В рекомендациях NICE (2013/2016, 126) метод не упоминается.

Электрическая стимуляция спинного мозга (воздействие слабых электрических импульсов на клетки и проводящие волокна спинного мозга) относится к спорным по эффективности технологиям ESC (2013), РОСНК (2013). Согласно рекомендациям 2012ACCF/АНА/АСР/ААТS/РСNА/SCAI/STS метод может использоваться для облегчения симптомов стенокардии, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. NICE (2013/2016) не рекомендует ее к использованию при стабильных формах ИБС с целью облегчения симптомов или улучшения прогноза. Согласно рекомендациям канадских кардиологов, метод может использоваться с целью повышения толерантности к физической нагрузке (слабая рекомендация, доказательства среднего качества), улучшения качества жизни (слабая рекомендация, доказательства среднего качества). Рекомендации основаны на результатах нескольких рандомизированных контролируемых испытаний и мета-анализе.

Усиленная наружная контрпульсация – сжатие тканей голени, бедер и ягодиц внешними манжетами, которые синхронно с ЭКГ раздуваются воздухом под высоким давлением, что теоретически увеличивает давление в устье аорты и кровотока по коронарным сосудам, в то время как мгновенное выкачивание воздуха из манжет в начале сокращения желудочков понижает сосудистое сопротивление и уменьшает работу сердца. В рекомендациях РОСНК (2013) указывается, что данный метод «не используется повсеместно и назначается по индивидуальным показаниям в специализированных учреждениях». Метод одобрен FDA (США) в 1995 для лечения пациентов с рефрактерной стенокардией, у которых неэффективна фармакотерапия или не может быть выполнена или оказалась недостаточно эффективна реваскуляризация миокарда. В рекомендациях ACCF/АНА/АСР/ААТS/РСNА/SCAI/STS (2012) указывалось, что метод можно использовать для лечения больных с рефрактерной стенокардией. В 2014 г. рабочая группа специалистов повторно рассмотрела данные проведенных исследований,

оценивающих результаты усиленной наружной контрпульсации. Эффективность метода оценивалась в 2 небольших рандомизированных исследованиях (117 и 40 человек) и нескольких регистрах. В исследовании MUST-ЕЕСР выявлено увеличение толерантности к нагрузке (время до появления депрессии сегмента  $\geq 1$  мм ST у пациентов, прошедших курс усиленной наружной контрпульсации, увеличилось с  $337 \pm 18$  с до  $379 \pm 18$  с по сравнению с плацебо -  $326 \pm 21$  с до  $330 \pm 20$  с;  $P = 0,01$ ), но не было различий по продолжительности нагрузки, изменениям в ежедневном использовании нитроглицерина или средней частоте приступов стенокардии. Среди пациентов, прошедших курс усиленной наружной контрпульсации, 55% сообщили о нежелательных явлениях по сравнению с 26% в контрольной группе. В мета-анализе 13 обсервационных исследований (949 пациентов) улучшение на 1 и более функциональный класс (ФК) стенокардии было достигнуто у 86% пациентов, прошедших курс усиленной наружной контрпульсации. Однако указывалось, что высокая степень гетерогенности исследований снижает доверие к результатам мета-анализа (Q статистика  $P = 0,008$ ). В исследовании ЕЕСР Consortium (2289 пациентов, 84 участвующих центра) на фоне лечения зарегистрировано улучшение ФК стенокардии и перфузии при оценке радионуклидным методом, увеличение продолжительности физической активности у 81% пациентов. В целом, по мнению экспертов, имеющиеся данные, состоящие из неконтролируемых исследований, указывают на определенную пользу усиленной наружной контрпульсации, но для более точного определения роли этой процедуры в лечении хронических форм ИБС необходимы данные хорошо спланированных рандомизированных исследований. В итоге после повторного рассмотрения имеющихся данных было решено оставить рекомендацию неизменной (см. выше). Курс лечения, как правило, состоит из 35 сеансов по 1 часу каждый 5 дней в неделю. К противопоказаниям относятся декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые заболевания периферических артерий, тяжелый аортальный порок. ESC (2013), CCS/CPS (2012 г.) рекомендуют использовать метод в том случае, если у пациента наблюдается рефрактерная к медикаментозной терапии стенокардия и ему невозможно выполнить реваскуляризацию. В рекомендациях Канадского общества кардиологов обращается внимание на то, что данная рекомендация имеет «слабый уровень» (Weak Recommendation) и низкое качество доказательств». NICE (2014/2016) не рекомендует метод с целью облегчения симптомов или улучшения прогноза при стабильных формах ИБС.

### Обсуждение результатов

Рекомендации по тактике ведения пациентов с ИБС профессиональных сообществ разных стран





обновляются с разной степенью периодичности и используют разные подходы к формированию текста рекомендаций, градаций уровней доказательности, использованию буквенно-цифровых кодов. Кроме рассмотренных выше, имеются и другие препараты/методы лечения, представленные в одних рекомендациях и не рассматриваемые в других. Например, аллопуринол и молсидомин в рекомендациях ESC (2013) указаны как препараты, обладающие антиангинальными свойствами и увеличивающие переносимость физических нагрузок, эти же препараты указаны и в рекомендациях CCS/CPS (2012, Канада), но отмечается, что нет доказательств для обоснования их применения. В Российских рекомендациях, рекомендациях ICSI (2013 May), NICE(2013r), ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS (2012 и 2014) эти препараты не упоминаются совсем. Такая ситуация, вероятно, обусловлена тем, что экспертные группы, составляющие рекомендации, рассматривают в первую очередь общепринятые в мире методы лечения, наиболее часто обсуждаемые в научных журналах, конференциях методы лечения и/или обусловленные традициями лечения именно в конкретной страны (группе стран). В ряде случаев доказательств эффективности применения тех или иных методов нет, или доказательства основаны на результатах небольших исследований, исследованиях сомнительного методологического качества, и тогда при формировании рекомендаций используются экспертные мнения специалистов, входящих в рабочие группы.

Закономерно возникают вопросы. Почему при огромном количестве публикаций нет доказательств? Основная причина в том, что проведение рандомизированных исследований сложно и дорого. В проведении рандомизированных исследований заинтересованы, как правило, фармакологические компании, выводящие на рынок новый препарат. Они готовы платить за организацию таких исследований, и, следовательно, в первую очередь появляются доказательства эффективности препаратов, которые обеспечат прибыль компаниям-производителям. В это же время «старые» препараты, производимые в странах с худшим экономическим положением, не имеющих средств для проведения таких исследований, оказываются «не доказательными». Например, близким по своим свойствам к рекомендуемому ESC триметазидину является мельдоний. Мельдоний (химическое название триметилгидразиния пропионат) применяется в СССР с 1984 г., в 2010 г. препарат упоминался в национальном руководстве по кардиологии[15]. Однако в рекомендациях РОСНК (2013) по тактике ведения больных с хроническими формами ИБС упоминание о препарате отсутствует. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях, проведенных в России и странах СНГ, выявлено, что добавление мельдония к стандартной антиан-

гинальной терапии (по сравнению со стандартной терапией) приводит к уменьшению количества ангинозных приступов, снижению суточной потребности в нитроглицерине, снижению функционального класса стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению качества жизни (чему придают не меньше, чем увеличению продолжительности жизни, значение в последние десятилетия) [16]. В исследованиях, оценивающих мельдоний, использовались разные схемы лечения и разные критерии оценки, препарат оценивался среди разных категорий пациентов, с использованием разных схем применения; не во всех исследованиях регистрировалась полная сопоставимость групп сравнения, и, кроме того, не оценивались отдаленные результаты его применения. Таким образом, несмотря на то, что мельдоний по своему механизму действия близок к препарату триметазидин, а качество выполненных исследований, возможно, не уступает по методологическому качеству другим исследованиям, препарат не получил столь широкого распространения. Интересно, что в январе 2016 г. World Anti-Doping Agency (WADA) внесла мельдоний в список запрещенных (триметазидин включен в этот список в 2014 г.) и через год – в январе 2017 г. – появился обзор англоязычных статей, посвященных оценке эффекта мельдония, в котором отмечается «благоприятное воздействие препарата при сердечно-сосудистых, неврологических и метаболических заболеваниях, обусловленное его антиишемическими и кардиопротекторными свойствами»[17]. В выводах Wolfgang Schobersberger с соавт. отмечают, что в будущем соединения с аналогичными молекулярными структурами, будут выходить на фармацевтический рынок как для пациентов, так и для спортсменов.

Вторая причина, по которой рандомизированные исследования не проводятся, – отсутствие необходимости доказывать логически обоснованную уровнем современных знаний неэффективность. Так, по мнению David H. Gorski, Steven P. Novella, проведение исследований по оценке эффективности альтернативных методов лечения (или доказательства их неэффективности) это не что иное, как внедрение лженауки в академическую медицину[18]. Авторы отмечают, что «в мире увеличивается число рандомизированных исследований, посвященных оценке методов альтернативной и комплементарной медицины. В процесс вовлекается все большее число медицинских университетов, проверяющих гипотезы, которые противоречат законам физики и химии. Участники и организаторы таких исследований часто оправдывают их тем, что их результаты позволят окончательно решить вопрос эффективности или неэффективности альтернативных методов лечения». Примерами исследований по оценке альтернативных методов лечения может быть изучение хелатных соединений или проведения ряда



рандомизированных исследований и мета-анализа по оценке эффективности китайской травяной настойки Gualouxiebaibanxia (GLXBVX), содержащей четыре вида растений, используемых в традиционной китайской медицине для лечения болей в грудной клетке. Согласно результатам мета-анализа 19 рандомизированных контролируемых исследований (GLXBVX сравнивали с медикаментозной терапией), в которых участвовало 1730 пациентов с клиническими симптомами стенокардии, на фоне применения GLXBVX отмечалось уменьшение симптомов стенокардии (ОР: 1,24, 95% ДИ 1,14 до 1,35), улучшение ЭКГ (ОР: 1,28; 95% ДИ 1,13 до 1,44) и показателей холестерина низкой плотности. Авторы мета-анализа обращают внимание на очень слабые доказательства эффективности из-за низкого методологического качества включенных исследований [19].

Но, вероятно, проблема в том, что не всегда существует четкая грань между «альтернативной» и «официальной» медициной, четкие критерии, в каких случаях необходимо доказывать эффективность/неэффективность используемых методов лечения. Кроме того, говоря о наличии или отсутствии доказательств необходимо указать, что травы, биодобавки и другие методы альтернативной медицины могут наносить вред при их применении. Вероятно, именно поэтому в рекомендациях ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012 указано, что пациентам с ИБС противопоказаны биодобавки / растительные экстракты (эфедра, олеандр и другие) с четко определенным негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему; отдельно рассматриваются биодобавки, которые не рекомендуются в качестве лечебных средств: в ре-

комендациях ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 2012, NICE 2012, 2013 и 2016; University of Michigan Health System; 2014 эстрогены, витамины С, Е, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, биодобавки с бета-каротинами, селеном, коэнзимом Q10, чеснок (не рекомендуются в связи с отсутствием доказательств).

Таким образом, все рекомендации профессиональных сообществ содержат информацию о методах лечения/препаратах, которые можно назвать спорными, альтернативными, не имеющими никаких доказательств их эффективности и безопасности или имеющими очень слабую доказательную базу. В определенной степени это отражает существующие на сегодня знания в области медицины, традиции и принятые в конкретной стране принципы оказания медицинской помощи. В настоящее время сложилась ситуация, при которой границы между доказанной и недоказанной эффективностью, научной и альтернативной медициной не всегда четкие, поэтому не только практическому врачу, но и экспертам, составляющим рекомендации, очень сложно формулировать надежные показания к применению (или отказу) методов лечения. И именно поэтому часто встречаются рекомендации, основанные на согласованном экспертном мнении группы специалистов, выступающих от имени профессиональных сообществ. Учитывая, что в понятия «эффективности» могут включаться как «истинные» (смертность, частота ИМ, ОНМК), так и «суррогатные» (уровень холестерина, толерантность к физической нагрузке, показатели качества жизни) критерии, в части рекомендаций прослеживается тенденция к указанию цели применения того или иного метода лечения/препарата, с учетом проведенных исследований и изучаемых эффектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации V пересмотр. Москва; 2012. Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf). [Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza Rossijskie rekomendacii V peresmotr. Moscow; 2012. Available from: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek\\_lipid\\_2012.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf). (In Russ)].
2. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. 2013. <http://medi.ru/doc/a030923.htm>. [Diagnostika i lechenie hronicheskoj ishemicheskoj bolezni serdca. Klinicheskie rekomendacii Obshhestva specialistov po неотложной кардиологии. Available from: <http://medi.ru/doc/a030923.htm>. (In Russ)].
3. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., Berra K., Blankenship J.C., Dallas A.P. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012 Dec 18; 60(24): e44-e164. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2014;130:1749-1767. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
4. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-cholesterol Lowering in the

- Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 92-125 [http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2510936&\\_ga=1.242276683.851055067.1428269375](http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2510936&_ga=1.242276683.851055067.1428269375). doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.519.
5. Goblirsch G., Bershow S., Cummings K., Hayes R., Kokoszka M., Lu Y. et al. Stable coronary artery disease. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. 71 p. [98 references]
6. University of Michigan Health System. Secondary prevention of ischemic heart disease and stroke in adults. Ann Arbor (MI): University of Michigan Health System; 2014 May. 23 p. [83 references]
7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016 Jul; 23(11):NP1-NP96. DOI: 10.1177/2047487316653709





9. Stable angina: management. NICE Clinical guideline [CG126] Last updated: August 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance#anti-anginal-drug-treatment>.
10. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guidelines [CG181] Published date: July 2014 Last updated: July 2016 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/Changes-after-publication>.
11. Mc Gillion M., Arthur H.M., Cook A., Carroll S.L., Victor J.C., L'Allier P.L. et al Canadian Cardiovascular Society, Canadian Pain Society. Management of patients with refractory angina: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pain Society joint guidelines. Can. J. Cardiol. 2012 Mar-Apr; 28 (2 Suppl.): S20-41.doi:10.1016/j.cjca.2011.07.007.
12. Mancini John G. B., Gosselin G., Chow B., Kostuk W., Stone J., Yvorchuk K. J. et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. Can. J. Cardiol. 2014 Aug 28; 30(8): 837-49. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.013
13. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.510>
14. Hypercholesterolemia - mipomersen [ID524] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag437>
15. Кардиология: Национальное руководство. ред. Ю.Н. Беленков, П.Г. Оганов. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. p. 1232 [Kardiologija: Nacional'noe rukovodstvo. red. Ju.N. Belenkov, R.G. Oganov. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. 1232. (InRuss)].
16. Самородская И.В. Мельдоний: обзор результатов исследований. РМЖ. 2013; 36: 1818. [Samorodskaya I.V. Mel'donij: obzor rezul'tatov issledovanij. RMZh. 2013; 36:1818. (In Russ)].
17. Schobersberger W., Dünwald T., Gmeiner G., Blan C. Story behind meldonium-from pharmacology to performance enhancement: a narrative review. Br J Sports Med. 2017; 51(1):22-25 doi: 10.1136/bjsports-2016-096357. Epub 2016 Jul 27.
18. Gorski D. H., Novella S. P. Clinical trials of integrative medicine: testing whether magic works? Trends in Molecular Medicine. 2014; 20 (9): 473-476. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2014.06.007>
19. Wei Liu, Xingjiang Xiong, Xiaochen Yang, Fuyong Chu, Hongxu Liu The Effect of Chinese Herbal Medicine Gualouxiebaibanxia Decoction for the Treatment of Angina Pectoris: A Systematic Review. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2016; 2016 : Article ID 8565907. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8565907>.

**Для корреспонденции:**

Самородская Ирина Владимировна

Адрес: 117334, г. Москва, Петроверигский переулок, д.10

Тел. +7 (985) 224-60-50, e-mail: [samor2000@yandex.ru](mailto:samor2000@yandex.ru)

**For correspondence:**

Samorodskaya Irina

Address: 10, Petroverigsky pereulok, Moscow, 117334,

Russian Federation

Tel. +7 (985) 224-60-50, e-mail: [samor2000@yandex.ru](mailto:samor2000@yandex.ru)

**Источник финансирования:**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 15.01.2017

ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 26.09.2017