

# Оптимальная медикаментозная терапия пациентов со стабильной стенокардией и ее влияние на качество жизни

Соловей С.П.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Salavei S.P.

Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

## Optimal medical therapy patients with stable angina and its impact on quality of life

**Резюме.** Представлен современный взгляд на антиангинальную терапию пациентов со стабильной стенокардией. Описаны фармакологические особенности и механизмы действия препаратов, улучшающих качество жизни. Приводится обзор клинических исследований, продемонстрировавших позитивное влияние терапии на течение стенокардии.

**Ключевые слова:** стенокардия напряжения, ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин, качество жизни, клинические исследования.

Медицинские новости. – 2017. – №8. – С.

**Summary.** The review presents the modern view of antianginal therapy of patients with stable angina. Described the pharmacological characteristics and mechanisms of action of drugs that improve the quality of life. The paper reviews clinical trials demonstrating the positive effects of therapy on angina pectoris.

**Keywords:** angina pectoris, ischemic heart disease, antianginal therapy, ivabradine, nicorandil, ranolazine, trimetazidine, quality of life, clinical trials.

Meditsinskie novosti. – 2017. – №8. – P.

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенным. Начальным проявлением ИБС примерно в половине случаев (в 40,7% – у мужчин и в 56,5% – у женщин) выступает стабильная стенокардия, частота которой растет с увеличением возраста. Наиболее часто возникает у мужчин, находящихся в среднем и пожилом возрастном периоде, у женщин – в постменопаузе [1].

В настоящее время предложен широкий спектр средств, применяемых для лечения ИБС, включая инвазивные методы. Однако достаточно большая часть пациентов продолжает испытывать симптомы стенокардии, что ведет к ограничению физической активности и негативно отражается на качестве жизни в целом. Подсчитано число лиц, страдающих стенокардией в большинстве европейских стран, – около 30–40 тыс. на 1 млн населения. У ряда пациентов сохраняются приступы стенокардии и после процедуры реваскуляризации миокарда. Это стало особенно заметно в последнее время, когда количество инвазивных вмешательств (коронарной ангиопластики, аортокоронарного шунтирования) значительно возросло. Так, в течение первого года после проведенного вмешательства от 25 до 60% пациентам требуется назначение антиангинальной терапии. Также известно, что даже на фоне приема всех рекомендованных препаратов спустя 5 лет после успешной реваскуляризации симптомы

стенокардии появляются вновь не менее чем у четверти прошедших инвазивное вмешательство пациентов [2]. Кроме того, выполнение реваскуляризации миокарда возможно далеко не всем из-за анатомических особенностей коронарного русла и по ряду других причин. Следовательно, потребность в антиангинальной терапии сохраняется.

Нельзя не отметить, что около 1/2 всех смертельных исходов в течение года в нашей стране приходится на сердечно-сосудистые заболевания, главным образом ИБС. При этом смертность среди пациентов со стабильной стенокардией составляет около 3–5% в год [3]. Вместе с тем нередко вне нашего внимания остается тот факт, что риск летального исхода во многом зависит от наличия и степени ограничения физической активности пациента из-за стенокардии. Подтверждение этого отражено во многих исследованиях. Так, по данным Р.Г. Оганова и соавт., наличие ангинозных приступов повышает риск смертности от ИБС в 2,2 раза – у мужчин и в 1,7 раза – у женщин. Другими словами, чем реже возникает боль за грудиной, тем выше качество жизни и лучше прогноз. Поэтому длительное антиангинальное лечение пациентов со стенокардией, направленное на устранение симптомов, которое также будет способствовать снижению летальности, является актуальной задачей для отечественного здравоохранения.

Кроме того, субъективные ощущения пациентов, выражающиеся в снижении количества / устранении приступов стенокар-

дии, повышении переносимости нагрузок, то есть в улучшении качества их жизни, несоизмеримо важны для поддержания приверженности к лечению и создания предпосылок более полной реализации эффектов терапии.

Основной составляющей длительного лечения пациентов со стабильно протекающей ИБС является медикаментозная терапия, главные принципы которой сформировались более 10 лет назад. Однако сохраняется стремление повысить ее качество за счет применения новых лекарственных препаратов. Не всегда эти попытки бывают успешными, поэтому в настоящее время не менее актуальным представляется вопрос о рациональном использовании имеющихся препаратов с учетом накопленной ранее доказательной базы их эффективности. В этом отношении представляет интерес использование так называемых «новых» антиангинальных препаратов, включенных в последние действующие рекомендации Европейского общества кардиологов (2013). Согласно данным рекомендациям, перед врачом ставятся две основные задачи: первая – предупреждение возникновения осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти), соответственно, улучшение прогноза заболевания, то есть продление жизни пациента; вторая – уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, повышение толерантности к физическим нагрузкам, то есть улучшение качества жизни [1].

Для профилактики осложнений ИБС назначают антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, при ее непереносимости – клопидогрел), статины, препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензиновой системы. Имеются доказательства эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и рамиприла, а при их непереносимости – блокаторов рецепторов ангиотензина. Наиболее выражены протективные эффекты иАПФ у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), а также после перенесенного ИМ, однако и у больных с ИБС без указанных состояний можно рассчитывать на снижение сердечно-сосудистого риска.

Улучшение качества жизни достигается в ходе применения многочисленной группы антиангинальных / антиишемических препаратов, которые представлены двумя линиями. Первая включает короткодействующие нитраты (для купирования / предупреждения приступов стенокардии), к которым присоединяют один из трех возможных подходов:

- 1) β-адреноблокаторы (β-АБ) или снижающие частоту сердечных сокращений (ЧСС) блокаторы кальциевых каналов (БКК) (верапамил или дилтиазем);
- 2) дигидропиридиновые БКК (амлодипин, фелодипин) при низкой ЧСС;
- 3) сочетание β-АБ с дигидропиридиновыми БКК (при интенсивности стенокардии >II функционального класса).

Воздействие на гемодинамические показатели остается одним из главных подходов к терапии пациентов со стабильной стенокардией, поэтому β-АБ и БКК остаются препаратами первой линии для лечения таких больных. В случае недостаточной их эффективности или непереносимости добавляют или используют уже на начальном этапе подбора лечения препараты второй линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, а также можно рассматривать триметазидин (таблица).

Применение антиангинальных лекарственных средств должно предотвращать развитие приступов стенокардии и увеличивать продолжительность переносимости физических нагрузок за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде (путем снижения ЧСС, артериального давления (АД), нагрузки на миокард, сократимости миокарда) и/или за счет увеличения доставки кислорода к миокарду (путем улучшения коронарного кровотока). Однако длительный прием пролонгированных

органических нитратов ограничен в связи с развитием толерантности, обусловленной увеличением свободнорадикального окисления, нарушением функции эндотелия и рефлекторным повышением активности симпатической нервной системы, в результате чего использование становится небезопасным [4].

Кроме того, не всегда желателен гемодинамическое действие антиангинальных препаратов, снижающее АД. Это, в первую очередь, относится к пациентам, у которых уровень АД соответствует нормальному, а также к пациентам с ортостатической АГ, очень часто наблюдаемой при сахарном диабете и у лиц пожилого возраста. Еще один важный факт. По мнению экспертов, J-образная зависимость между уровнем АД и риском развития тяжелых осложнений в наибольшей степени проявляется в условиях стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, когда для лечения стенокардии чаще всего требуется сочетанный прием противоишемических препаратов, относящихся к нескольким классам [5]. В таких ситуациях особую значимость приобретают «новые» антиангинальные / антиишемические средства ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин. Каждый из них отличается своим механизмом действия, имеет ту или иную доказательную базу и особенности целевого использования.

**Ивабрадин.** Является селективным и специфичным блокатором f-каналов пейсмейкерных клеток синусового узла.

На другие ионные потоки в мембране кардиомиоцитов он не влияет, также как и на внутрисердечную проводимость, сократимость миокарда, автоматизм. Результатом этой блокады является снижение ЧСС, степень которого зависит и от дозы препарата, и от исходной ЧСС: чем она выше, тем более значимым может быть снижение. Такую зависимость объясняют значительным количеством доступных для блокирования f-каналов на клетках синусового узла при исходно более высоких уровнях ЧСС и относительно низким количеством этих каналов при невысоких исходных значениях ЧСС. Потребность миокарда в кислороде снижается, но и улучшается его доставка к миокарду, поскольку увеличивается продолжительность диастолы, во время которой и происходит кровоснабжение сердечной мышцы. Возрастание времени наполнения желудочков с сохранением сократительной способности миокарда обуславливает повышение ударного объема сердца и поддержание на должном уровне сердечного выброса, а также улучшение регионарной сократимости миокарда в зоне сниженного коронарного кровотока. Особенно ценным наличие такого эффекта у лиц со стенокардией будет при сопутствующей хронической сердечной недостаточности (ХСН), что и отражено в исследованиях BEAUTIFUL (2008), SHIFT (2010), результаты которых свидетельствуют о положительном влиянии ивабрадина на прогноз и клиническое состояние пациентов с хронической ИБС,

Таблица Фармакологическое лечение пациентов стабильной ИБС для устранения стенокардии (ESC, 2013)		
Показание	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Нитраты короткого действия	I	B
Терапия первой линии включает ББ и/или БКК с целью контроля ЧСС и уменьшения выраженности симптомов	I	A
В качестве терапии второй линии рекомендуется добавить нитраты длительного действия, или ивабрадин, или никорандил, или ранолазин, в зависимости от уровня ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
В качестве терапии второй линии может быть назначен триметазидин	IIb	B
В зависимости от характера сопутствующей патологии и переносимости лечения у ряда больных рекомендуется использовать терапию второй линии в качестве терапии первой линии	I	C
При бессимптомном лечении заболевания и наличии большой зоны ишемии (>10%) следует назначать ББ	IIa	C
У больных с вазоспастической стенокардией следует назначать БКК	IIa	B

синусовым ритмом  $\geq 70$  в минуту и сниженной, но не с сохраненной (исследование SIGNIFY, 2014) систолической функцией ЛЖ [6–8].

Благодаря реализации своего механизма действия на фоне приема ивабрадина переносимость нагрузок улучшается, уменьшаются продолжительность и количество ангинозных приступов, потребность в использовании короткодействующих нитратов. При этом влияние на АД отсутствует.

В рандомизированном двойном слепом международном исследовании INITIATIVE (сравнение ивабрадина с ателололом в лечении стенокардии) применение препарата в дозе 7,5 мг на протяжении 4 месяцев позволило снизить на 70% прием нитратов короткого действия, на 72% – частоту приступов стенокардии [9]. Антиангинальная эффективность, по данным исследований, оказалась сравнима с ателололом и амлодипином, в некоторых – даже превосходила (BEAUTIFUL, 2008).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом международном многоцентровом исследовании SIGNIFY ( $n=19\ 102$ ) у пациентов со стабильной ИБС без дисфункции ЛЖ/ХСН был еще раз подтвержден антиангинальный эффект ивабрадина и улучшение качества жизни пациентов со стенокардией.

Какие особенности в назначении данного препарата существуют?

Во-первых, ивабрадин может использоваться *только у лиц с синусовым ритмом*. При несинусовом ритме влияние на f-каналы не приводит к изменениям ЧСС. Во-вторых, следует помнить, что ивабрадин назначается в качестве препарата второй линии лишь при непереносимости  $\beta$ -АБ и в дополнение к ним, когда *частота ритма сохраняется  $\geq 70$  в минуту*, то есть в тех ситуациях, когда добиться желаемого урежения с помощью  $\beta$ -АБ не удается. В-третьих, *одновременное применение ивабрадина с верапамилом или дилтиаземом, потребность в которых может возникнуть, противопоказано*. Например, хорошо известно, что при такой форме стенокардии, как вазоспастическая, назначение  $\beta$ -АБ не рекомендовано в связи со способностью препаратов этой группы повышать склонность коронарных артерий к ангиоспазму. В данной ситуации используются пульсурежающие БКК верапамил, дилтиазем, антиангинальная эффективность которых, к сожалению, не всегда позволяет добиться желаемого клинического результата. Установлено, что взаимодействие ивабрадина с вера-

памилом или дилтиаземом оказывает влияние не только на снижение ЧСС, но и на метаболизм этих лекарственных средств, которые являются ингибиторами CYP3A4. В результате повышается риск возникновения брадикардии (17,9% – в исследовании SIGNIFY). В-четвертых, согласно результатам мета-анализа данных рандомизированных исследований (всего 40 437 больных), у пациентов, которым назначили ивабрадин, риск развития фибрилляции предсердий (ФП) оказался на 24% выше, чем у принимавших плацебо [10]. В связи с этим компания-производитель рекомендует для своевременного выявления развития ФП регулярный клинический мониторинг; если нарушение ритма во время лечения развилось, тщательно пересмотреть соотношение польза / риск продолжения лечения (Les Laboratories Servier, Direct Healthcare Professional Communication Procoralan (ivabradine hydrochloride) – 10 December 2014). Назначение ивабрадина предполагает титрование дозы, в процессе которого также рекомендовано часто контролировать ЧСС, включая неоднократное измерение сердечного ритма, ЭКГ или амбулаторный 24-часовой мониторинг [11]. Обычно начальная доза – 5 мг 2 раза в день, при недостаточном эффекте через 2–4 недели она может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в день (под контролем ЧСС). Оговорено, что в некоторых случаях начальная доза может составлять 2,5 мг 2 раза в день.

Следует отметить, что препарат в целом хорошо переносится. Однако с учетом того, что ивабрадин, влияя на f-каналы (HCN4-каналы) синусового узла, в части случаев может также слабо взаимодействовать с HCN1- и HCN2-каналами, расположенными в структурах сетчатки глаза, у небольшого числа больных (3–5%) могут отмечаться так называемые «фосфены» – визуальные симптомы. Они характеризуются появлением светлых пятен в поле зрения умеренной или средней интенсивности (их возникновение провоцирует внезапное изменение освещенности). Этот эффект дозозависим; если возникает, то в первые 2 месяца лечения; по характеру – транзиторен и, как правило, полностью исчезает без прекращения лечения.

**Никорандил.** В качестве антиишемического препарата известен несколько десятков лет. Обладает двойным механизмом действия: во-первых, как донатор оксида азота, оказывает *коронаролитическое нитратоподобное действие* (снижается периферическое сосудистое сопротивление, тонус коронарных рези-

стивных артерий, конечное диастолическое давление в ЛЖ). Во-вторых, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий кардиомиоцитов, полностью *воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования* (способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии) [12, 13].

Одновременное снижение после- и преднагрузки на ЛЖ под влиянием никорандила происходит *при минимальном влиянии на гемодинамику* (АД и ЧСС), отсутствии влияния на проводимость и сократимость миокарда и *без развития толерантности к лечению*. Все это выгодно отличает препарат от стандартных антиангинальных средств. Учитывая быстрое формирование у пациентов со стенокардией механизмов, приводящих к снижению эффективности применения органических нитратов, никорандил удачно вписывается в прерывистую схему их назначения, заполняя «временное терапевтическое окно» для восстановления чувствительности эндотелиальных рецепторов. В этом отношении работает целый ряд обнаруженных дополнительных эффектов препарата: нормализация функции эндотелия [14] и симпатической нервной активности в сердце [15, 16], снижение выраженности свободнорадикального окисления [17].

Еще одной особенностью препарата является то, что его *можно назначать не только для предотвращения приступов стенокардии (10–20 мг 2–3 раза в сутки), но и для их купирования (20 мг – под язык)*. Тем не менее, по данным результатов проспективных контролируемых исследований, антиангинальное действие никорандила сопоставимо с  $\beta$ -АБ, БКК, нитратами.

Наличие двойного механизма действия, а именно активация АТФ-зависимых калиевых каналов, с чем связано развитие феномена preconditionирования во время лечения, вероятно, обусловило *положительное влияние никорандила на прогноз жизни пациентов со стабильной стенокардией*. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IONA, впервые продемонстрировавшем данный эффект, препарат, назначенный дополнительно, уменьшил частоту возникновения коронарных событий (внезапная смерть, смерть от ИБС, ИМ и госпитализация в связи с болью в груди) на 17% ( $p=0,014$ ), риск развития острого коронарного синдрома был меньше на 21% ( $p=0,028$ ) [18]. Эти данные впоследствии подтвердили японские исследования

JCAD (у пациентов после перенесенного ИМ) и OACIS (у обследованных после экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ИМ) [19, 20]. В отношении других антиангинальных препаратов данных о позитивном влиянии на прогноз у больных со стабильной ИБС нет. В этом плане препарат является исключением.

Рандомизированные клинические исследования с применением никорандила выявили дополнительные клинические эффекты в терапии стабильной ИБС: улучшение показателей эректильной функции и прирост диаметра кавернозных артерий у мужчин, увеличение скорости мозгового кровотока, что особенно важно для пожилых пациентов, имеющих недостаточность мозгового кровообращения [21]. В ряде исследований показано также, что никорандил способен снижать частоту развития аритмий [22], уменьшать тромбообразование за счет снижения агрегации тромбоцитов и влияния на систему фибринолиза [23], стабилизировать коронарную бляшку [24]. Есть данные, что его применение у пациентов с тяжелой стенокардией (III функционального класса), осложненной ХСН с низкой ФВ ЛЖ, позволяет не только получить более выраженный антиангинальный эффект, но и улучшить систолическую функцию сердца, уменьшить ремоделирование ЛЖ [25].

В руководстве Европейского общества кардиологов никорандил рекомендуется также для лечения пациентов с микросудистой стенокардией. В рекомендуемых дозах препарат нейтрален по отношению к липидному обмену и метаболизму глюкозы.

Таким образом, если говорить об особенностях применения никорандила, в том числе в сравнении с предыдущим антиангинальным лекарственным средством ивабрадином, можно выделить основные. Во-первых, препарат может применяться для купирования приступов стенокардии (сублингвально), и это является большим преимуществом в лечении. Во-вторых, отсутствует влияние не только на АД, но и на ЧСС, что сразу же расширяет спектр действия, например, может назначаться при синдроме слабости синусового узла и других брадикардических состояниях. В-третьих, а по значимости это может быть на первом месте, никорандил обладает кардиопротективным действием, подготавливая сердце к длительной ишемии, в связи с чем, вероятнее всего, и улучшает прогноз жизни у пациентов со стабильной стенокардией, независимо от ЧСС.

**Ранолазин.** Препарат заслуживает более подробного знакомства, поскольку



является первым представителем нового для нас класса антиишемических препаратов – селективных ингибиторов позднего тока через натриевые каналы [26]. Механизм действия ранолазина представлен двумя основными компонентами: 1) блокирование индуцированного ишемией позднего потока ионов натрия, направленного внутрь кардиомиоцитов (КМЦ); 2) ингибирование окисления свободных жирных кислот (СЖК) в КМЦ [27–29]. Так как данный механизм является достаточно новым, следует на нем остановиться.

В условиях ишемии возрастает поздний поток ионов Na<sup>+</sup> внутрь КМЦ. Для преодоления такой перегрузки активируется трансмембранный Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> ионный обменник и выведение Na<sup>+</sup> усиливается, но ценой поступления в КМЦ избыточного количества ионов Ca<sup>+</sup>. Перегрузка КМЦ ионами Ca<sup>+</sup> приводит к нарушению расслабления миокарда во время диастолы и снижению диастолического наполнения коронарных артерий, следствием чего является, с одной стороны, снижение доставки кислорода к миокарду, с другой, – увеличение потребления кислорода миокардом (повышенный тонус в диастолу требует энергозатрат). Все это в совокупности способствует дополнительному нарастанию степени ишемизации, замыкая «порочный круг», провоцируя приступы стенокардии (рисунок).

Как же работает ранолазин? Являясь мощным селективным ингибитором описанного позднего натриевого тока в ише-

мизированных кардиомиоцитах, препарат предотвращает их перегрузку ионами Na<sup>+</sup>, тем самым блокируя обратный Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> обмен и, соответственно, накопление ионов Ca<sup>+</sup> в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функции миокарда – диастолического расслабления и, соответственно, коронарного кровотока *без влияния на параметры гемодинамики* и независимо от них. Весьма ценно то, что ранолазин преимущественно *улучшает региональный кровоток именно в участках ишемизированного миокарда*, выступая как «препарат с положительным лузитропным (то есть благоприятно влияющим на диастолу) действием», *улучшающим региональную диастолическую функцию миокарда*.

Таким образом, блокирование активности натриевых каналов несет в себе мощный антиангинальный потенциал. Именно этот феномен и составляет основу механизма действия ранолазина. Клиническими свидетельствами торможения позднего натриевого тока под действием ранолазина служат значительное укорочение скорректированного интервала QTc и положительное влияние на диастолическое расслабление, выявленное, в частности, в открытом исследовании с участием пациентов с синдромом удлинённого интервала QT.

Установлено также, что ранолазин модулирует метаболизм ишемизированных миоцитов: вызывает переключение энергетического обмена в сердце с окисления

свободных жирных кислот (СЖК) на окисление глюкозы благодаря ингибированию 3-кетонацетил-коэнзим-А-тиолазы (3-КАТ) с длинной цепью и прямому стимулированию пируватдегидрогеназы, что повышает утилизацию кислорода ишемизированным миокардом – на каждый 1 моль потребляемого кислорода образуется большее количество АТФ [30]. Более того, считается, что ранолозин – обратимый ингибитор NADH-дегидрогеназы в митохондриях, приводящий к увеличению эффективности метаболизма [27–29, 31]. Поэтому, кроме предотвращения кальциевой перегрузки КМЦ и антиангинального действия, результатом приема препарата являются снижение потребления АТФ и увеличение его синтеза, улучшение диастолической функции, а также *уменьшение предуготованности миокарда к аритмиям*. Ряд авторов (Sossala S. и соавт., 2010; Morita N. и соавт., 2011; Assadi H.R. и соавт., 2014) указывают на возможность наличия у ранолозина потенциальных противоаритмических свойств, что связывают как с уже известным влиянием на поздний натриевый ток (INa-L), так и еще с одним дополнительным эффектом препарата на быстрый delayed-rectifier калиевый ток (IKr). Показано, например, что препарат уменьшает риск возникновения ФП у лиц после аорткоронарного шунтирования (Assadi H.R. и соавт., 2014) и у онкологических больных (Farmakis D. и соавт., 2014), приводит к достоверному снижению числа аритмий в остром периоде ИМ (MERLIN-TIMI 36). *С точки зрения подавления ФП синергизм ранолозина в паре с амиодароном в экспериментальных работах подтверждает гипотезу об эффективности комбинации блокаторов открытых и инактивированных натриевых каналов, которые могут купировать и предупреждать возникновение пароксизмов ФП.*

На электрокардиограмме на фоне приема ранолозина отмечается дозозависимое удлинение корригированного интервала QT (6 мс при приеме 1000 мг 2 раза в сутки), снижение амплитуды зубца Т и в редких случаях двугорбые зубцы Т, что является результатом как ингибирования позднего натриевого тока, что укорачивает желудочковый потенциал действия, так и ингибирования препаратом скорости быстро выпрямляющего калиевого тока, что удлиняет желудочковый потенциал действия. Однако в клинических исследованиях ранолозина частота возникновения аритмий, вызванных воздействием на интервал QT, была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

Учитывая способность препарата улучшать толерантность к физической нагрузке, увеличивать время до развития приступа стенокардии и снижать частоту приступов заболевания, в 2006 году ранолозин был зарегистрирован Food and Drug Administration (FDA, США) для применения у больных со стабильной стенокардией, в 2008 году – в Европе, в 2012 году включен в Американские рекомендации, а в 2013 году – в Европейские рекомендации по улучшению симптоматики у пациентов с ИБС.

Ряд серьезных рандомизированных клинических исследований продемонстрировали высокую антиангинальную эффективность ранолозина как в монотерапии (MARISA), так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами (CARISA, ERICA), в том числе у лиц с тяжелой и рефрактерной стенокардией, включая перенесших коронарную реваскуляризацию (ERICA, TERISA), при нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST (MERLIN-TIMI 36), при брадикардии и гипотензии, сахарном диабете 2-го типа (TERISA) [30, 32–35]. В последнем случае ранолозин способен уменьшать уровень гликемии. Это отражено в Европейских рекомендациях, особо подчеркивается эффективность ранолозина у пациентов со стенокардией и высоким уровнем гликированного гемоглобина.

В исследовании WISE ранолозин продемонстрировал эффективность у лиц с микрососудистой стенокардией (Cannon R.O. и соавт., 2009). Хорошо известно, что пациенты с этой формой стенокардии наиболее трудно поддаются лечению. Порой приходится неоднократно пересматривать медикаментозную схему, прежде чем появится отклик на терапию.

Начальная доза препарата – 500 мг 2 раза в день через 2–4 недели в случае необходимости может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в день (максимальная доза). При появлении побочных эффектов (головокружение, тошнота, рвота) следует уменьшить прием до 500 мг. Частота отмены препарата из-за развития побочных эффектов в ряде исследований оказалась равна таковой при приеме плацебо.

Какие же ограничения могут быть связаны с приемом препарата? Во-первых, следует помнить, что ранолозин противопоказан при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин, при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности (≥7 баллов по классификации Чайльда-Пью). При почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина – 30–80 мл/мин),

печеночной недостаточности легкой степени, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК, у пожилых пациентов и с низким весом (≤60 кг) рекомендуется тщательный и осторожный подбор дозы. Во-вторых, противопоказан совместный прием с мощными ингибиторами СYP3A4 (кларитромицином, кетоконазолом и др.), а также с антиаритмиками Ia и III класса, *кроме амиодарона* (хотя в рандомизированных клинических исследованиях не отмечено ни одного случая отмены ранолозина по причине удлинения QT и ни одного случая развития на фоне его приема полиморфной желудочковой тахикардии), может потребоваться уменьшение дозы метопролола при совместном приеме (в комбинации с верапамилом или дилтиаземом доза ранолозина должна составлять 500 мг 2 раза в сутки).

Следует отметить, что ранолозин является препаратом с уникальным механизмом действия, и возможности его с целью дальнейшего расширения сферы применения продолжают изучаться.

– Исследование назначения ранолозина при легочной гипертензии с учетом влияния на гемодинамику правого желудочка (Gomberg-Maitland M. и соавт., 2013).

– Изучение влияния на диастолическую функцию левого желудочка у лиц с ХСН при сохранной ФВ ЛЖ (RALI-DHF, Maier L. и соавт., 2012). Ранолозин уже показал улучшение функции.

– Исследование влияния на степень повреждения миокарда при плановом ЧКВ со стентированием (Pelliccia F. и соавт., 2011). Ранолозин демонстрирует протекторное действие.

– Считается возможным в перспективе применение препарата при ФП (для уменьшения частоты эпизодов) и желудочковых нарушений ритма (Sossala S. и соавт., 2010; Murdock D.K. и соавт., 2011).

– Изучение эффективности использования ранолозина с целью уменьшения риска развития доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии (Maugea N. и соавт., 2013).

Весьма отрадно, что не так давно в арсенале врачей появился ранолозин отечественного производства с торговым названием «**Ранолозин-НАН**». Это вселяет надежду на то, что терапия препаратом с высокой эффективностью и профилем безопасности станет более доступной для пациентов, а для многих – препаратом выбора.

**Триметазидин.** Триметазидин обозначен в рекомендациях ESC 2013 как антиишемический «метаболический модулятор». Препарат улучшает энерго-

обеспечение миокарда путем увеличения синтеза АТФ и уменьшения имеющегося дисбаланса между потреблением и доставкой энергии в условиях ишемии. Его ведущими механизмами действия признаются ингибирование окисления свободных жирных кислот (ЖК) за счет блокады фермента 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазы и стимулирования утилизации глюкозы. При этом ЖК встраиваются в клеточные мембраны и таким образом восстанавливают или защищают КМЦ от повреждения, с другой стороны, происходит снижение уровня перекисного окисления липидов, то есть проявляется антиоксидантное действие препарата [36]. Благодаря способности закрывать митохондриальный канал с транзитной проницаемостью, формирующий при ишемии/реперфузии, предуктал при этих состояниях оказывает фармакологическое защитное кондиционирование, предотвращая гибель КМЦ [37]. Все это обеспечивает препарату возможность реализации антиангинального/антиишемического эффекта. В опубликованном в 2011 году мета-анализе 11 исследований у пациентов со стабильной стенокардией показано достоверное улучшение ФВ ЛЖ, снижение конечно-систолического объема сердца и улучшение сокращения стенок ЛЖ [38].

Результаты проведенного Cochrane Collaboration мета-анализа по изучению исследований триметазида в сравнении с плацебо или другими антиангинальными препаратами у пациентов со стабильной стенокардией, свидетельствуют о значительном сокращении частоты приступов стенокардии, уменьшении потребления нитратов и удлинении сроков появления депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах у пациентов, получавших триметазидин. Комбинация триметазида и β-АБ превосходила по антиангинальному и антиишемическому эффекту сочетание пролонгированных нитратов и БКК. Прямые сравнения ранолозина и триметазида не проводились, однако результаты сетевого мета-анализа, которые были опубликованы в 2012 году, в целом свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между ранолозином и триметазином как на переносимость физических нагрузок, так и на клинические проявления стенокардии [39].

Среди рандомизированных исследований эффективности применения триметазида при стабильной стенокардии следует выделить многоцентровые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования TRIMPOL, TACT, TEMS,

TRIUMPH и VASCO-angina, в ходе которых препарат показал способность увеличивать переносимость физической нагрузки и уменьшать симптомы стенокардии как в монотерапии, так и на фоне приема β-АБ, пролонгированных нитратов [40–44]. При этом не отмечены изменения двойного произведения во время тредмил-теста, что говорит об отсутствии гемодинамического действия у препарата, а также признаков развития толерантности во время лечения.

В отношении обострения ИБС следует сказать, что результаты многоцентрового исследования EMIP-FR (European Myocardial Infarction Project – Free Radicals, n=19 275) у пациентов с острым ИМ продемонстрировали тенденцию к увеличению летальности и достоверному возрастанию приступов желудочковой тахикардии на фоне внутривенного введения триметазида в течение первых двух суток в группе тромболизиса. В то же время в ходе анализа регистра KMIIR (Korean acute Myocardial Infarction Registry), включавшего проспективно собранные данные о 9 909 пациентах с острым ИМ, полученные результаты позволяют предположить, что прием триметазида, начатый во время пребывания в стационаре, приводит к снижению частоты развития неблагоприятных исходов (смерть от любой причины, несмертельный ИМ и повторная реваскуляризация в течение 12 месяцев) [45, 46]. Таким образом, вопрос остается открытым. В настоящее время с целью установления эффективности препарата в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий изучается его применение у более чем 7 тысяч пациентов с хронической ИБС после ЧКВ со стентированием в международном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AT-PCI.

С учетом имеющихся результатов исследований (TRIMPOL) оправдано более широкое использование триметазида у больных хронической ИБС в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, где можно ожидать дополнительных благоприятных эффектов препарата на гликемический профиль [40, 47].

Назначается триметазидин по 1 таблетке (35 мг) 2 раза в день (утром и вечером). Для стабильного эффекта необходимо принимать препарат длительно.

Прием триметазида обычно хорошо переносится. Побочные эффекты нечасты, а при возникновении могут иметь транзитный характер. Однако следует отметить, что в 2011 году Французское регуляторное медицинское агентство

инициировало пересмотр профиля безопасности триметазида [48]. В ходе пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о развитии во время терапии синдрома Паркинсона, а также других выраженных побочных действий (звон в ушах, нарушение зрения). Данные нарушения носили обратимый характер. Агентство пришло к выводу, что риск развития серьезных побочных действий превышает пользу по всем одобренным ранее показаниям, в связи с чем были внесены ограничения по назначению препарата при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и синдром беспокойных ног), при которых он противопоказан. Препарат не следует использовать у больных с тяжелым нарушением функции печени и почек (при скорости клубочковой фильтрации <15 мл/мин).

#### Заключение

Таким образом, следует подчеркнуть, что современная многокомпонентная стратегия ведения больного стабильной ИБС позволяет добиваться не только увеличения продолжительности, но и улучшения качества жизни. Тем не менее, от 5 до 15% пациентов со стабильной стенокардией рефрактерны к применению комбинации из всех трех основных классов антиангинальных препаратов (β-АБ, БКК, пролонгированные нитраты) и в то же время не подходят для коронарной реваскуляризации. После хирургического лечения на фоне агрессивной терапии около 25% больных продолжают испытывать симптомы стенокардии. Антиишемические препараты ивабрадин, никорандил, ранолозин, триметазидин эффективны для контроля приступов стенокардии, повышения толерантности к нагрузке. Подход к выбору конкретного лекарственного средства должен быть индивидуальным с учетом «бремени болезни» конкретного пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. // Eur. Heart J. – 2013. – Vol.34, N38. – P.2949–3003.
2. Berger P. // JAMA. – 2004. – Vol.291, N3. – P.365–367.
3. Yang Q., Cogswell M.E., Flanders W.D., et al. // JAMA. – 2012. – Vol.307. – P.1273–1283.
4. Gori T., Parker J.D. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol.52, N4. – P.251–254.
5. Mancina G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. // J. Hypertens. – 2013. – Vol.31, N7. – P.1281–1357.
6. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. // Lancet. – 2008. – Vol.372. – P.807–816.
7. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al. // Lancet. – 2010. – Vol.376. – P.875–885.
8. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol.371. – P.1091–1099.
9. Tardif J.-C., Ford I., Bourassa M.G., Fox K. // Eur. Heart J. – 2005. – Vol.26. – P.2529–2536.

10. *Tanbogai H., Topgu S., Aksakal E., et al.* // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol.39, N10. – P.615–620.
11. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor / Procoralan (ivabradine). – 21.11.2014 EMA/705247/2014.
12. *Kinoshita M., Sakai K.* // Drugs Ther. – 1990. – Vol.4. – P.1075–1088.
13. *Meany T.B., Richardson P., Camm A.J., et al.* // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol.63. – P.66–70.
14. *Sekiya M., Sato M., Funada J., et al.* // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2005. – Vol.46, N1. – P.63–67.
15. *Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al.* // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol.48, N10. – P.1676–1682.
16. *Kasama S., Toyama T., Hatori T., et al.* // Am. Heart J. – 2005. – Vol.150, N3. – e1–e8.
17. *Markham A., Plosker G.L., Goa K.L.* // Drugs. – 2000. – Vol.60. – P.955–974.
18. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses // Heart. – 2004. – Vol.90, N12. – P.1427–1430.
19. *Хоринака Ш.* // Рос. кардиол. журн. – 2011. – №2. – С.82–90.
20. *Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al.* // J. Cardiol. – 2012. – Vol.59, N1. – P.14–21.
21. *Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н.* и др. // Сердце. – 2013. – Т.12, №2. – С.83–87.
22. *Patel D.J., Purcell H.J., Fox K.M.* // Eur. Heart J. – 1999. – Vol.20. – P.51–57.
23. *Eguchi Y., Takahari Y., Higashijima N., et al.* // Circ. J. – 2009. – Vol.73, N3. – P.554–561.
24. *Izumiyama Y., Kojima S., Araki S., et al.* // Atherosclerosis. – 2011. – Vol.214, N2. – P.415–421.
25. *Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А.* и др. // Сердечная недостаточность. – 2016. – №17. – С.3–9.
26. *Aslam S., Gray D.* // Adv. Ther. – 2010. – Vol.27, N4. – P.193–201.
27. *Lee L., Horowitz J., Flenneaux M.* // Eur. Heart J. – 2004. – Vol.25. – P.634–641.
28. *Lopaschuk G.D., Kantor P.F., Dyck J.R.B.* // Medico-graphia. – 1999. – Vol.21, N2. – P.109–115.
29. *Reffellmann T., Kloner R.A.* // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2010. – Vol.8, N3. – P.319–329.
30. *Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., et al.* // JAMA. – 2004. – Vol.291, N3. – P.309–316.
31. *Stone P.H.* // Cardiology Clinics. – 2008. – Vol.26, N4. – P.603–614.
32. *Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O., et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.43. – P.1375–1382.
33. *Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A., et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol.48, N3. – P.566–575.
34. *Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E., et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol.53. – P.1510–1516.
35. *Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., et al.* // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol.61, N20. – P.2038–2045.
36. *Maupouil V., Rochette L., Tabard A., et al.* // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1990. – Vol.4 (Suppl.4). – P.791–795.
37. *Dehina L., Vaillant F., Tabib A., et al.* // Arch. Pharmacol. – 2013. – Vol.386, N3. – P.205–215.
38. *Hu B., Li W., Xu T., et al.* // Clin. Cardiol. – 2011. – Vol.34, N6. – P.395–400.
39. *Danchin N., Marzilli M., Parkhomenko A., Ribeiro J.P.* // Cardiology. – 2011. – Vol.120, N2. – P.59–72.
40. *Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W., et al.* // Eur. Heart J. – 2001. – Vol.2, N24. – P.2267–2274.
41. *Chazov E.I., Lepakchin V.K., Zharova E.A., et al.* // Am. J. Ter. – 2005. – Vol.12, N1. – P.35–42.
42. *Detry J.M., Leclercq P.J.* // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol.76. – P.8–11.
43. *Маколкин В.И., Осадчий К.К.* // Кардиология. – 2003. – Vol.6. – P.18–22.
44. *Vitale C., Spoletini I., Malorni W., et al.* // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol.168, N2. – P.1078–1081.
45. The EMP-FFR Group. // Eur. Heart J. – 2000. – Vol.21, N18. – P.1537–1546.
46. *Kim J., Han D.C., Son C.B., et al.* // World congress of cardiology 2012. – Dubai, 2012. – Abstract P.195.
47. *Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Титаева Е.В.* и др. // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С.1–8.
48. [www.EMA/412151/2012/EMA/H/A-31/130521.2012](http://www.EMA/412151/2012/EMA/H/A-31/130521.2012).

Поступила 25.04.2017 г.

Статья размещена на сайте [www.mednovosti.by](http://www.mednovosti.by) (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ



Международные Обзоры:  
клиническая практика и здоровье



### Повысить цитируемость? Легко!

В Год науки в соответствии с Указом Президента Республики Беларусь А.Г. Лукашенко от 23.12.2016 г. среди главных приоритетов страны – повышение роли науки в основе социально-экономического развития республики, создание благоприятных условий для сохранения и развития научного потенциала, формирование международного имиджа Беларуси как страны с высоким уровнем интеллектуального и человеческого капитала.

Публикуясь в журнале «Медицинские новости» и «Современная стоматология» (издания входят в перечень ВАК Республики Беларусь и ряда стран СНГ), Вы можете разместить свои статьи в нашем электронном журнале открытого доступа «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье», выходящем в свет с 2013 года, и на сайте [mednovosti.by](http://mednovosti.by).

Привлечение интернет-технологий позволяет в десятки раз повысить свою «узнаваемость» среди своих коллег не только в научном сообществе страны, но и далеко за ее пределами, а также цитируемость научных публикаций, читаемость и востребованность, что ускоряет сроки внедрения научных достижений и передового опыта в практическое здравоохранение.

### Главные преимущества электронного журнала «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье»

#### Эффективность:

- ✓ доступен в базах научных электронных библиотек eLIBRARY.ru и «КиберЛенинка»
- ✓ цитируемость журнала «Медицинские новости» – 5586, impact factor – 0,210, индекс Хирша – 11
- ✓ находится в свободном доступе на главной странице сайта [mednovosti.by](http://mednovosti.by), который, по данным Google Analytics, ежемесячно посещают более 300 тысяч пользователей из 124 стран мира

#### Удобство:

- ✓ публикуясь в наших электронных изданиях, Вы формируете в сети Интернет полнотекстовую библиотеку собственных опубликованных научных работ, с каждой из которых Вы можете ознакомиться в любом месте и в любое удобное для Вас время, а также поделиться ссылкой в социальных сетях с коллегами
- ✓ возможно ретроспективное размещение Ваших статей, опубликованных в прошлые годы в журналах «Медицинские новости» и «Современная стоматология», на нашем сайте [mednovosti.by](http://mednovosti.by) и в журнале «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье»
- ✓ по международной бесплатной подписке журнал «Международные обзоры: клиническая практика и здоровье» рассылается на 2 500 ведомственных и индивидуальных электронных адресов

#### Практичность:

- ✓ электронный журнал можно читать в режиме листания страниц на любом носителе (компьютер, ноутбук, планшет, смартфон), показывать на демонстрационном экране в аудитории
- ✓ есть возможность публиковать статьи с полноразмерными цветными иллюстрациями и фото в режиме слайд-шоу
- ✓ можно размещать видеоролики (проведение уникальной операции) и со звуком (востребовано в кардиологии, к примеру, услышать тоны сердца)

Тел. редакции (+375 17) 200-07-01; моб. (+375 29) 69 59 419. E-mail: [redakcia1995@mail.ru](mailto:redakcia1995@mail.ru)