



# Современные подходы к антиангинальной терапии стабильной ишемической болезни сердца: как обеспечить баланс эффективности и безопасности

*Доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н. Алексей Иванович КОЧЕТКОВ подробно рассмотрел критерии качества оказания медицинской помощи больным ишемической болезнью сердца, охарактеризовал эффективные и безопасные подходы к антиангинальной терапии.*

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди десяти ведущих причин смерти в мире. Согласно статистическим данным, доля ИБС в структуре смертности от всех причин составляет около 45% – приблизительно 9 млн летальных исходов в год<sup>1, 2</sup>.

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 внесла свою лепту в увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Росстата, в 2020–2021 гг. отмечался резкий рост показателя смертности от болезней системы кровообращения в России<sup>3</sup>.

Опыт последних лет показывает, что COVID-19 – системный процесс, затрагивающий все органы и системы организма человека, в том числе сердечно-сосудистую систему. Поражение сердечно-сосудистой системы – одно из проявлений постковидного синдрома. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются у большинства пациентов после

перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняются в течение нескольких месяцев. Пациенты, перенесшие COVID-19, предъявляют жалобы на учащенное сердцебиение, боль, жжение в груди, неудовлетворительный контроль уровня артериального давления (АД)<sup>4</sup>.

Совершенствование подходов к ведению пациентов с ИБС, поиск путей повышения эффективности и безопасности терапии считаются приоритетными задачами в эпоху постковида.

Согласно действующим рекомендациям, тактика ведения пациентов с ИБС направлена на улучшение прогноза и уменьшение симптомов заболевания. В целях улучшения прогноза пациентам назначают антиагреганты, статинотерапию, высокоселективные бета-адреноблокаторы. В свою очередь для уменьшения симптомов показана непосредственно антиангинальная терапия, в состав которой также входят высокоселективные бета-адреноблокаторы.

У пациентов со стабильной стенокардией частые эпизоды транзиторной ишемии служат маркером повышенной частоты тяжелых сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то что антиангинальная терапия направлена на купирование симптомов и улучшение качества жизни пациентов с ИБС, в ряде исследований показано положительное влияние данной терапии на прогноз больных. Так, среди групп больных, у которых на фоне антиангинальной терапии были полностью купированы ишемические эпизоды, значительно улучшался прогноз заболевания и показатели выживаемости были выше, чем у пациентов, не достигших 100%-го ответа на антиангинальную терапию<sup>5</sup>. Для устранения приступа стабильной стенокардии во второй линии антиангинальной терапии применяют нитраты. Для купирования приступа стенокардии используют нитроглицерин в таблетках под язык, или нитро-

<sup>1</sup> Боев С.С., Доценко Н.Я., Дедова В.О. и др. Ассоциация ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: терапевтические проблемы и клинические последствия. Медицинские новости. 2016; 7 (262): 8–12.

<sup>2</sup> www.who.int.

<sup>3</sup> Здоровоохранение в России. 2021. Статистический сборник. Росстат. М., 2021.

<sup>4</sup> Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021; 38: 101019.

<sup>5</sup> Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28 (1): 20–24.



Всероссийская конференция «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии и межковидный период. Все о диагностике, лечении, реабилитации пациентов. Коморбидный пациент – междисциплинарный подход»

глицерин аппликацией (распы- скиванием) спрея на слизистую оболочку полости рта, или изо- сорбида динитрат в таблетках под язык либо в виде распы- скивания на слизистую оболочку полости рта. Эффект наступает через 1,5–2 минуты после приема таблетки или ингаляции и дости- гает максимума через 5–7 минут. Если приступ не купируется в течение 15–20 минут, в том числе после повторного приема препаратов, возникает угроза развития инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома. В таком случае требуется неот- ложная госпитализация по ско- рой медицинской помощи<sup>6</sup>. Вторая группа препаратов для лечения стабильной ИБС – бло- каторы медленных кальциевых каналов (БКК). Они подразде- ляются на дигидропиридиновые и недигидропиридиновые. Ди- гидропиридиновые БКК (амло- дипин, нифедипин, фелодипин) преимущественно действуют на тонус артериол. Они снижают постнагрузку, улучшают кровото- к и доставку кислорода в ише- мизированной зоне сердца, но од- новременно могут повышать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и снижать системное АД. При стабильной стенокар- дии I–II функционального класса (ФК) и ЧСС более 60 уд/мин ре- комуется назначать в качестве препарата первой линии высоко- селективный бета-адреноблокатор или недигидропиридиновый БКК для снижения ЧСС до значений 55–60 уд/мин. Следует помнить, что недигидропиридиновые БКК могут снижать силу сократимости сердечной мышцы и оказывать отри- цательный инотропный эффект.

При стабильной стенокар- дии III–IV ФК можно сразу назна- чать комбинацию бета-адренобло- катора с дигидропиридиновым БКК для достижения I ФК. Важно, что недигидропиридиновые БКК с бета-адреноблокаторами комби- нировать нельзя, поскольку они замедляют ЧСС, проводимость, вызывая нежелательные лекар- ственные реакции. Бета-адрено- блокаторы не только устраняют симптомы заболевания, оказы- вают антиишемическое дейст- вие и улучшают качество жизни, но и способны улучшать прогноз у пациентов после перенесенно- го инфаркта миокарда (в течение первого года), а также у больных с низкой фракцией выброса лево- го желудочка и хронической сер- дечной недостаточностью. Бета-адреноблокаторы – обшир- ная и разнородная фармаколо- гическая группа препаратов. Се- годня выделяют три поколения бета-адреноблокаторов. Первое поколение препаратов характери- зуется неселективностью действия (надолол, тимолол), ко второму относят высокоселективные бета- 1-адреноблокаторы (атенолол, ме- топролол, бисопролол). Бета-адре- ноблокаторы третьего поколения характеризуются вазодилатирую- щими свойствами. Бета-адрено- блокатор третьего поколения небиволол обладает дополнительными преимуществами, выделяющими его из всей группы. Небиволол яв- ляется наиболее селективным бета- 1-адреноблокатором, улучшает диастолическую функцию миокар- да, обеспечивая диастолическую податливость левого желудочка<sup>7</sup>. Характеризуется хорошим про- фильем безопасности, в частности ассоциируется с низким риском

возникновения бронхоспазма, связанного с возбуждением бе- та-2-адренорецепторов. Важно, что бронхиальная астма является абсолютным противопоказанием к назначению даже высокоселек- тивных бета-адреноблокаторов. Кроме того, небиволол не вызывает альфа-адренергическую блока- ду, характеризуется низким риском развития брадикардии, сохраняет ударный объем левого желудочка, не обладает внутренней симпатомиметической активностью<sup>8</sup>. При ведении пациентов с ИБС безопасность и переносимость терапии бета-адреноблокаторами оценивают по следующим пара- метрам:

- переносимость физических на- грузок;
- влияние на дыхательную функ- цию;
- влияние на сексуальную функ- цию;
- метаболические эффекты;
- влияние на функцию почек;
- качество жизни пациента;
- побочные эффекты терапии.

Небиволол обладает благопри- ятным профилем безопасности. В исследовании сравнивали Показа- тели максимальной физической работоспособности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) до и после лечения небивололом. Максимальная физическая рабо- тоспособность до и после лечения небивололом в покое и во время максимальной физической нагруз- ки оставалась неизменной. Показа- на хорошая переносимость физи- ческих нагрузок на фоне лечения<sup>9</sup>. В другом исследовании оцени- вали влияние небиволола на ды- хательную функцию. В группе пациентов, получавших терапию небивололом, достоверных из-

<sup>6</sup> Клинические рекомендации Минздрава России «Стабильная ишемическая болезнь сердца». М., 2020.

<sup>7</sup> Wisenbaugh T., Katz I., Davis J., et al. Long-term (3-month) effects of a new beta-blocker (neбиволол) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 21 (5): 1094–1100.

<sup>8</sup> Janssens W.J., Van de Water A., Xhonneux R., et al. Nebivolol is devoid of intrinsic sympathomimetic activity. Eur. J. Pharmacol. 1989; 159 (1): 89–95.

<sup>9</sup> Predel H.G., Mainka W., Schillings W., et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker neбиволол on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. J. Hum. Hypertens. 2001; 15 (10): 715–721.



менений в сравнении с плацебо не зафиксировано как по объему жизненной емкости легких, так и по объему форсированного выдоха за первую секунду. Доказана высокая бета-1-селективность небиволола<sup>10</sup>.

В еще одном исследовании оценивали влияние замены бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол или бисопролол) небивололом на эректильную функцию пациентов с эссенциальной АГ. У пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне предыдущего лечения, после трех месяцев приема небиволола значительно улучшились показатели эректильной функции, а у 59% пациентов она полностью нормализовалась<sup>11</sup>.

По данным многочисленных исследований, опыт применения небиволола у больных с нарушениями углеводного и липидного обмена, ожирением и метаболическим синдромом убедительно доказывает преимущества этого препарата для данной категории больных. Небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен. Получены данные о метаболической нейтральности небиволола<sup>12</sup>.

В исследовании анализировали влияние небиволола на инсулинорезистентность у пациентов с АГ по сравнению с метопрололом. Установлено, что небиволол в отличие от метопролола улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с АГ<sup>13</sup>.

Повышение качества жизни – одна из основных целей терапии

пациентов с ИБС. В исследовании изучали антигипертензивный эффект и показатели качества жизни при использовании бета-адреноблокатора третьего поколения небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина лозартана у пациентов с АГ. Показано, что на фоне применения небиволола в рекомендуемых дозах у пациентов с АГ значительно улучшились параметры качества жизни<sup>14</sup>.

В клинической практике встречаются пациенты с сочетанием ИБС, АГ и дополнительными факторами риска, такими как сахарный диабет, дислипидемия, метаболический синдром. Для лечения этих пациентов применяют комбинированную терапию, в частности комбинацию бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика. Опубликованы результаты исследования, в котором небиволол использовали в сочетании с гидрохлортиазидом у пациентов с АГ и сахарным диабетом, дислипидемией, метаболическим синдромом. Комбинация небиволола и гидрохлортиазидов не только способствовала улучшению контроля уровня АД, но и хорошо переносилась пациентами, продемонстрировала нейтральное влияние на метаболизм липидов и глюкозы<sup>15</sup>.

Анализ полученных данных позволяет выделить основные свойства небиволола:

- двойной механизм действия (вазодилатация, связанная с высвобождением оксида азота; высокий антагонизм по отношению к кардиоселективным бета-1-адренорецепторам);

- высокий процент положительного ответа на лечение;
- сохранение физической работоспособности;
- сохранение или улучшение сердечной гемодинамики;
- хорошая переносимость;
- низкая частота побочных эффектов;
- хороший метаболический профиль.

На фармацевтическом рынке представлен современный препарат высокоселективного бета-1-адреноблокатора небиволола – Небилонг. Показаниями к применению Небилонга являются АГ, ИБС и хроническая сердечная недостаточность. Преимуществом препарата является выпуск в трех уникальных дозах 2,5, 5 и 10 мг. Удобный режим дозирования препарата позволяет индивидуализировать антиангинальную терапию.

Небилонг АМ – уникальная и единственная фиксированная комбинация небиволола 5 мг и амлодипина 5 мг в России. Комбинированный препарат Небилонг АМ характеризуется тройным механизмом действия. Он способствует снижению тонуса симпатической нервной системы и уменьшает уровень АД и ЧСС, увеличивает периферическую вазодилатацию, снижает синтез ренина. Благодаря широкому спектру действия Небилонг АМ можно применять у пациентов с выраженной ИБС и стенокардией III–IV ФК, АГ.

В 2020 г. препарат Небилонг АМ как лучшее комбинированное антигипертензивное средство был

<sup>10</sup> Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomised, placebo-controlled study. *Clin. Drug Investig.* 2002; 22 (3): 197–204.

<sup>11</sup> Doumas M., Tsakiris A., Douma S., et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J. Androl.* 2006; 8 (2): 177–182.

<sup>12</sup> Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs.* 2007; 67 (8): 1097–1107.

<sup>13</sup> Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2006; 24 (3): 591–596.

<sup>14</sup> Van Bortel L.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (8): 1060–1066.

<sup>15</sup> Malacco E. Nebivolol/Hydrochlorothiazide: a new fixed-dose combination for effective simplified antihypertensive therapy. *High. Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 2008; 15 (2): 75–84.

# Рэнезин



## НЕОБХОДИМАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ИШЕМИИ



- **Эффективно снижает частоту приступов стенокардии\***
- **Устойчивый эффект при длительной физической нагрузке\***
- **Не влияет на гемодинамику\***

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению

\*инструкция по медицинскому применению препарата Рэнезин



номинирован на премию «Препарат года – 2020». По мнению профессиональных врачей, препарат Небилонг АМ, в состав которого входят амлодипин и небиволол, отличается доказанными высокой эффективностью и безопасностью в лечении пациентов с АГ.

Препарат Небилонг-Н – еще одна эффективная фиксированная комбинация, которая открывает новые возможности для лечения сложных пациентов с АГ. Препарат Небилонг-Н представляет собой комбинацию небиволола и тиазидного диуретика гидрохлортиазида. К преимуществам назначения препарата пациентам с АГ относят эффективный контроль уровня АД и ЧСС в течение суток, отсутствие отрицательного влияния на метаболизм липидов и глюкозы, высокую приверженность пациентов терапии.

При недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальной терапии первой линии (бета-адреноблокаторы, БКК) в составе комплексной терапии пациентам со стабильной формой стенокардии напряжения показано назначение препаратов второй линии – препаратов резерва. Ранолазин (Рэнезин) является ингибитором позднего тока ионов натрия в клетки миокарда. Он уменьшает внутриклеточный ионный дисбаланс при ишемии, обеспечивая дополнительный антиангинальный эффект. Препарат хорошо комбинируется с антиангинальными препаратами основных классов и имеет широкую доказательную базу клинической эффективности.

Рэнезин тормозит движение ионов натрия и кальция в клетку, нормализует электролитный состав и тем самым восстанавливает способность мышечных волокон сердца к расслаблению, улучшает

поступление крови в коронарные артерии в фазе диастолы, повышает толерантность к физической нагрузке, снижает потребность в нитратах. По данным исследования, ранолазин улучшает электрофизиологический потенциал кардиомиоцита, снижая частоту желудочковых нарушений ритма, частоту развития фибрилляции предсердий<sup>16</sup>.

Важным условием при выборе лечения для пациентов с нестабильными гемодинамическими показателями считается отсутствие у препарата непосредственного влияния на гемодинамику и/или ЧСС. Ранолазин имеет преимущество перед антиангинальными препаратами других классов, поскольку не оказывает клинически значимого влияния на уровень АД и ЧСС.

Стартовая дозировка Рэнезина составляет 500 мг два раза в сутки. Через две – четыре недели доза ранолазина при необходимости может быть увеличена до 1000 мг два раза в сутки. Максимальная суточная доза ранолазина составляет 2000 мг.

В рандомизированном параллельном двойном плацебо-контролируемом исследовании CARISA с участием 823 взрослых пациентов с симптоматической хронической стенокардией установлена эффективность и безопасность ранолазина. Ранолазин снижал количество приступов стенокардии и частоту использования нитроглицерина короткого действия по сравнению с плацебо. Кроме того, на фоне применения препарата не зафиксировано клинически значимых изменений ЧСС и уровня АД. Ранолазин значительно улучшал переносимость физических нагрузок у пациентов с симптоматической хронической стенокардией. Авторы исследова-

ния пришли к выводу, что ранолазин обеспечивает дополнительный антиангинальный эффект у пациентов с тяжелой хронической стенокардией, принимающих стандартные дозы атенолола, амлодипина или дилтиазема, без негативных последствий для долгосрочной выживаемости в течение двух лет терапии<sup>17</sup>.

По данным других авторов, доказано влияние ранолазина на уровень гликированного гемоглобина и улучшение контроля над гликемией у пациентов со стенокардией и сахарным диабетом. При его приеме в течение четырех месяцев достоверно снижается частота повышения уровня гликированного гемоглобина на 32% и уменьшается количество приступов стенокардии. Таким образом, ранолазин при добавлении к сопутствующему противодиабетическому лечению снижает уровень гликированного гемоглобина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и плохо контролируемым диабетом<sup>18</sup>.

На основании полученных данных можно констатировать, что Рэнезин является эффективным антиангинальным и антиишемическим средством, которое эффективно снижает частоту приступов стенокардии, оказывает устойчивый эффект при длительной физической нагрузке, обладает дополнительным сахароснижающим действием у больных с ИБС и сахарным диабетом, а также доступной стоимостью.

Современные подходы к антиангинальной терапии стабильной ИБС подразумевают использование в реальной клинической практике эффективных и безопасных препаратов комбинированного действия, обеспечивающих персонализацию лечения и улучшение качества жизни пациентов. ☺

<sup>16</sup> Hasenfuss G., Maier L.S. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. Clin. Res. Cardiol. 2008; 97 (4): 222–226.

<sup>17</sup> Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291 (3): 309–316.

<sup>18</sup> Chisholm J.W., Goldfine A.B., Dhalla A.K., et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Diabetes Care. 2010; 33 (6): 1163–1168.