

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

НАПРЯЖЕНИЯ ТРОЙНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности антиангинальной терапии сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазидина или ранолазина участвовали 107 больных в возрасте от 60 до 79 лет с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II/III функционального класса. При сохранении стенокардии и/или безболевой ишемии миокарда на фоне приема бисопролола и ивабрадина после рандомизации дополнительно назначались триметазидин (35 мг 2 р/сут, n = 54) или ранолазин (500 мг 2 р/сут, n = 53). В течение 6 месяцев оба способа лечения хорошо переносились, существенно улучшали результаты теста с физической нагрузкой на тредмиле, показатели систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния крупных артерий, качества жизни больных. Триметазидин в большей степени уменьшал продолжительность безболевой депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Комбинации низкой дозы бета-адреноблокатора с ивабрадином и триметазидином или ранолазином могут применяться для лечения рефрактерной стабильной стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, бисопролол, ивабрадин, ранолазин, триметазидин.

S.G. KANORSKY, MD, Prof., N.V. SMOLENSKAYA

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

THERAPY OF STABLE ANGINA OF EFFORT BY TRIPLE COMBINATIONS OF ANTIANGINAL DRUGS IN GERIATRIC PRACTICE

The prospective randomized study of the efficacy and safety of antianginal therapy with a combination of bisoprolol, ivabradine and trimetazidine or ranolazine included 107 patients aged 60 to 79 years with coronary heart disease and angina of effort of functional class II-III. If the angina and/or myocardial ischemia sine dolore in patients receiving bisoprolol and ivabradine after randomization was additionally administered Trimetazidine (35 mg 2 p/day, n = 54) or ranolazine (500 mg 2 p/day, n = 53). Within 6 months both the treatment was well tolerated, significantly improved the results of treadmill exercise test, systolic and diastolic functions of the left ventricle, the structural and functional state of large arteries, quality of life of patients. Trimetazidine largely reduced the duration of painless depression of the ST segment according to Holter electrocardiogram. Combination of low-dose beta-blocker with ivabradine and trimetazidine or ranolazine can be used for the treatment of refractory stable angina in patients of elderly and senile age.

Keywords: stable angina of effort, bisoprolol, ivabradine, ranolazine, trimetazidine.

Стабильная стенокардия является одним из наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся высокой заболеваемостью и смертностью, особенно при недостаточной эффективности назначенного лечения [1]. Предотвращение стенокардии / ишемии миокарда позволяет улучшать качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и, вероятно, способствует продлению их жизни [2, 3]. Бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты принято называть традиционными антиангинальными средствами с гемодинамическим механизмом действия, которые остаются основой рекомендованной медикаментозной терапии стабильной стенокардии [4]. Между тем увеличение их дозы сопровождается ухудшением переносимости, что особенно часто наблюдается в гериатрической практике. В подобных случаях, при невозможности проведения чрескожной или хирургической реваскуляризации миокарда, могут оказаться полезными антиангинальные препараты второй линии [5].

У больных ИБС пожилого и старческого возраста применение бета-адреноблокаторов в дозах, которые обеспечивают достижение целевой частоты сердечных сокращений, нередко приводит к появлению атриовентрикулярной блокады и других побочных эффектов. Добавление ивабрадина к сниженной дозе бета-адреноблокатора оказывается более безопасным и достаточно эффективным, но не устраняет стенокардию полностью [6]. Дальнейшее повышение результативности антиангинальной терапии возможно при назначении препаратов, не изменяющих атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление, автоматизм синусового узла (триметазидин, ранолазин). Однако крупных рандомизированных клинических исследований такого лечения не проводилось.

Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности антиангинальной терапии у гериатрических пациентов с ИБС сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазидина или ранолазина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 107 больных с ИБС и стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте от 60 до 79 лет. В работу включали пациентов с синусовым ритмом в покое 70 ударов в минуту и более, которые не могли принимать назначавшийся им бета-адреноблокатор бисопролол в дозе выше 1,25–2,5 мг/сут, обычно из-за развития атриовентрикулярной блокады II степени или артериальной гипотензии. Критериями исключения являлись: тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, кроме ИБС; стеноз ствола левой коронарной артерии, спонтанная стенокардия, нестабильная стенокардия, микрососудистая стенокардия; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; артериальная гипотензия с симптомами или неконтролируемая артериальная гипертензия 3 степени; фибрилляция или трепетание предсердий; имплантированные электрокардиостимулятор или дефибриллятор; невозможность выполнять тест с физической нагрузкой (ТФН) или интерпретировать его результаты (физическая недееспособность, перемежающаяся хромота, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, полная блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная гипертрофия левого желудочка); выраженные нарушения функции печени или почек; анемия; заболевания щитовидной железы, требующие их фармакотерапии; сахарный диабет, леченный инсулином; другие заболевания, способные ухудшить прогноз; непереносимость препаратов, запланированных для применения в исследовании.

Для достижения частоты сердечных сокращений 55–60 ударов в минуту в покое у всех пациентов в дополнение к бисопрололу использовали ивабрадин, титруя его дозу от 2,5 до 7,5 мг 2 р/сут. При сохранении в течение 1 мес. стенокардии либо безболевого ишемии миокарда по результатам клинического наблюдения и суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы больных рандомизировали методом случайных чисел для дополнительного применения триметазидина МВ по 35 мг 2 р/сут ($n = 54$) или ранолазина по 500 мг 2 р/сут ($n = 53$). Комплексное обследование больных выполнялось перед началом приема тройных комбинаций антиангинальных препаратов (на фоне приема бисопролола и подобранной дозы ивабрадина), а также через 6 мес. непрерывной терапии, включало общеклинические и лабораторные методы; стандартную электрокардиографию в 12 отведениях; суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы с оценкой продолжительности безболевого депрессии сегмента ST; тредмил-тест с использованием модифицированного протокола Bruce; эхокардиографию в М- и В-режимах, импульсно-волновую, в т. ч. тканевую, доплерографию [7, 8]; фотоплетизмографию с помощью аппарата «Ангиоскан-01», определялись сдвиг фаз при окклюзионной пробе и индекс жесткости крупных артерий; оценку качества жизни с помощью Сиэтловского опросника (Seattle Angina Questionnaire).

Заключение об эффективности антиангинальной терапии основывалось на сравнении в динамике общей продолжительности нагрузки по результатам ТФН, проводившегося утром примерно в одно и то же время. В день выполнения ТФН больные не принимали утренние дозы триметазидина или ранолазина с целью оценки эффективности препаратов через 12 ч после последнего вечернего приема. Нитраты короткого действия разрешали применять по мере необходимости, но не менее чем за 2 ч перед ТФН. Смещения сегмента ST измерялись через 0,08 с после точки J в трех последовательных комплексах QRS с горизонтальной изоэлектрической линией. При исходной депрессии сегмента ST (максимально допустимая – на $\leq 0,5$ мм) изменения исчисляли от уровня в состоянии покоя до уровня во время физической нагрузки. Если в покое имелась элевация сегмента ST, то депрессию ST при нагрузке рассчитывали от изоэлектрической линии электрокардиограммы. За время до появления депрессии сегмента ST принимали длительность нагрузки до депрессии ST на 1 мм в случае изоэлектрического или повышенного сегмента ST в покое или до депрессии еще на 1 мм по сравнению с исходным положением у пациентов с депрессией ST в состоянии покоя. Когда во время исследования лекарственного лечения депрессия сегмента ST на 1 мм или стенокардия не возникали в течение ТФН, в качестве времени до депрессии сегмента ST на 1 мм и времени начала стенокардии использовалась общая продолжительность нагрузки. Причинами прекращения ТФН являлись ограничивающая стенокардия, одышка или крайняя усталость.

Нитраты длительного действия, антагонисты кальция, другие бета-адреноблокаторы, блокаторы калиевых каналов, молсидомин, антиаритмические препараты, сердечные гликозиды не применялись во время исследования, поскольку могли помешать естественному течению стенокардии или интерпретации изменений сегмента ST. Не допускался прием лекарственных средств с известным клинически значимым взаимодействием с бисопрололом, ивабрадином, триметазидином, ранолазином (согласно инструкциям к ним).

Возникновение приступов стенокардии и потребление нитратов короткого действия пациенты регистрировали в специальном дневнике. Уменьшение их частоты рассматривалось как проявление антиангинального эффекта терапии.

В статистическую обработку включали только результаты обследования больных, постоянно принимавших назначенные антиангинальные препараты, используя пакет прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc, США). Образовавшиеся группы пациентов проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Две сформировавшиеся группы пациентов оказались хорошо сбалансированными по ряду демографических и клинических показателей (табл. 1).

Таблица 1. Исходные демографические, клинические характеристики и результаты теста с физической нагрузкой больных, рандомизированных в группы триметазида или ивабрадина

Показатель	Триметазидин (n = 54)	Ранолазин (n = 53)	p
Возраст, годы (M ± SD)	69,5 ± 7,3	68,4 ± 7,9	0,54
Мужчины, n (%)	45 (83,3)	42 (79,2)	0,976
Курение в настоящее время, n (%)	10 (18,5)	8 (15,1)	0,885
Стенокардия напряжения II ФК (%)	41 (75,9)	43 (81,1)	0,935
III ФК (%)	13 (24,1)	10 (18,9)	0,766
III ФК (%)	12 (22,2)	11 (20,8)	0,935
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	9 (16,7)	8 (1,1)	0,943
Перенесенное ЧКВ, n (%)	2 (3,7)	1 (1,9)	0,975
Перенесенное КШ, n (%)	11 (20,4)	13 (24,5)	0,854
Сахарный диабет, n (%)	52 (96,3)	51 (96,2)	0,892
Сопутствующая терапия: ацетилсалициловая кислота, n (%)	40 (74,1)	42 (79,3)	0,934
статины, n (%)	27 (48,2)	25 (47,2)	0,997
ингибиторы АПФ, n (%)	5 (9,3)	7 (13,2)	0,784
БРА II, n (%)	126,4 ± 11,7	125,8 ± 0,63	0,63
Систолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	79,2 ± 7,5	12,0	0,47
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	57,4 ± 5,0	78,3 ± 7,7	0,32
ЧСС в покое, ударов в минуту (M ± SD)	458,6 ± 149,7	56,9 ± 5,3	0,40
Общая продолжительность нагрузки, с (M ± SD)	403,7 ± 142,5	467,2 ± 153,4	0,56
Время до возникновения стенокардии, с (M ± SD)	347,3 ± 130,6	409,5 ± 138,8	0,29
Время до депрессии сегмента ST на 1 мм, с (M ± SD)		359,1 ± 135,5	

Примечание. ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

При добавлении к низкой дозе бисопролола средние дозы ивабрадина, обеспечивавшие достижение целевой частоты сердечных сокращений в покое, составляли 6,2 ± 1,8 мг и 6,0 ± 2,2 мг в группах триметазида и ранолазина соответственно.

Пациенты обеих групп отмечали значительное улучшение переносимости физической нагрузки через 6 мес. тройной антиангинальной терапии. Общая продолжительность нагрузки увеличивалась на 65,4 ± 102,7 с в группе триметазида (p < 0,001) и на 60,3 ± 98,9 с – в группе ранолазина (p < 0,001), время до возникновения стенокардии – на 63,8 ± 105,5 с (p < 0,001) и на 61,7 ± 103,0 с (p < 0,001), время до депрессии сегмента ST на 1 мм – на 77,0 ± 111,8 с (p < 0,001) и 74,2 ± 108,5 с (p < 0,001) соответственно (различия между группами достоверны). Частота приступов стенокардии суще-

ственно снижалась от 2,2 ± 3,5 до 0,8 ± 2,4 в неделю при лечении комбинацией препаратов, включавшей триметазидин, и от 2,0 ± 2,4 до 0,9 ± 2,3 – комбинацией, включавшей ранолазин (различие между группами достоверно). Добавление к терапии триметазида или ранолазина не сопровождалось существенными изменениями частоты сердечных сокращений в покое и артериального давления.

Изменения некоторых показателей суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, фотоплетизмографии и качества жизни на фоне применения сопоставлявшихся схем тройной антиангинальной терапии представлены в таблице 2.

Продолжительность безболевого депрессии сегмента ST более чем на 1 мм в течение суток уменьшалась под влиянием терапии, включавшей как триметазидин, так и ранолазин, однако в существенно большей степени при первом способе терапии (p < 0,001). Данное преимущество триметазида имеет важное практическое значение, поскольку способно оказывать позитивное влияние на прогноз больных [9].

В обеих группах пациентов отмечалось сопоставимое улучшение показателей систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния крупных артерий. Оба способа антиангинальной терапии обеспечивали сходное статистически значимое улучшение качества жизни по всем шкалам Сизтловского опросника.

В течение 6 мес. контролируемой терапии не зарегистрировано смертельных исходов, развития острых коронарных синдромов. Фотопсии – зрительные симптомы, связанные с приемом ивабрадина, наблюдались у 2 пациентов в каждой из двух групп. Прием триметазида сопровождался периодическим дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта, ощущением изжоги у 3 больных. Ранолазин вызывал головокружение у 3, тошноту – у 1 пациента. Корректированный интервал QT этот препарат не удлинял более 450 мс ни в одном случае. Наблюдавшиеся побочные эффекты применявшихся лекарственных средств оказались легко выраженными, имели преходящий характер и не приводили к отказу от лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на несомненный прогресс и широкое применение реваскуляризации миокарда, стенокардия не исчезла [10]. В гериатрической практике реваскуляризация часто оказывается невозможной из-за технических проблем ЧКВ, тяжелых сопутствующих заболеваний и отказа от коронарного шунтирования. Кроме того, ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии стабильной ИБС не улучшает отдаленные исходы по сравнению с одной оптимальной медикаментозной терапией [11].

В последние годы отмечается увеличение количества пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий и симптомами ишемии, которые не поддаются медикамен-

тозному лечению и реваскуляризации. В таких случаях констатируется рефрактерная стенокардия [12]. Основу ее лечения, особенно в пожилом и старческом возрасте, составляют фармакологические средства [13]. В соответствии с действующими рекомендациями по лечению стабильной ИБС [4], в дополнение к традиционным антиангинальным препаратам наиболее часто назначаются ивабрадин, триметазидин или ранолозин [14]. Однако пациент может быть преждевременно расценен как не отвечающий на лекарственную терапию еще до того, как были испробованы все доступные антиангинальные средства.

Не имеется доказательств улучшения исходов у больных ИБС без сердечной недостаточности / дисфункции левого желудочка при лечении ивабрадином [15], бета-адреноблокаторами, даже в первый год после инфаркта миокарда [16], но антиангинальный эффект этих препаратов не вызывает сомнений. В нашем исследовании пациенты пожилого и старческого возраста в каждом случае получали бисопролол в низкой дозе и ивабрадин, однако стенокардия и безболевая ишемия миокарда сохранялись, качество жизни больных оставалось достаточно низким. Добавление к терапии третьего антиангинального средства (триметазидина или ранолозина) существенно и в равной степени повышало толерантность пациентов к физической нагрузке, улучшало эхокардиографические показатели систолической и диастолической функций левого желудочка, качество жизни.

Механизм антиангинального действия триметазидина и ранолозина значительно различается. Триметазидин частично ингибирует митохондриальный фермент – длинноцепочечную 3-кетоацил коэнзим-А-тиолазу, что способствует переключению энергетического метаболизма мио-

карда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, требующее меньшего количества кислорода, и улучшает метаболизм в ишемизированном миокарде [17]. Триметазидин уменьшает гипоксическое повреждение кардиомиоцитов путем улучшения гомеостаза ионов Ca^{2+} [18], активации АМФ-протеинкиназы («сенсор энергии АТФ»), защищая миокард от повреждения при ишемии/реперфузии [19] и предупреждая апоптоз кардиомиоцитов путем увеличения экспрессии микроРНК-21 [20]. Ранолозин ингибирует поздний ток ионов Na^+ внутрь кардиомиоцитов в конце реполяризации, препятствуя внутриклеточной перегрузке ионами Ca^{2+} , обуславливающей нарушение релаксации левого желудочка при ишемии/реперфузии [21]. Благодаря улучшению диастолического расслабления миокарда ранолозин препятствует ухудшению коронарного кровотока при ИБС. Кроме того, ранолозин ингибирует задержанный выходящий ток ионов K^+ , что сопровождается удлинением продолжительности потенциала действия желудочков (интервал QT электрокардиограммы). Антагонизм ранолозина по отношению к альфа₁- и бета₁-адренорецепторам объясняет его способность снижать частоту сердечных сокращений при стрессе [22].

Антиангинальная эффективность триметазидина не уступает таковой традиционных средств лечения стабильной стенокардии [23]. Добавление триметазидина к стандартной терапии больных с сочетанием ИБС и хронической сердечной недостаточности в еще большей степени повышало толерантность к физической нагрузке [24], сопровождалось снижением частоты смертельного исхода от всех причин на 71% ($p < 0,00001$), сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций – на 58% ($p < 0,00001$) [25]. В качестве дополнения к традиционной антиангинальной

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, фотоплетизмографии и качества жизни в течение 6 месяцев антиангинальной терапии ($M \pm SD$)

Показатель	Триметазидин (n = 54)		Ранолозин (n = 53)	
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев
Суточное мониторирование ЭКГ				
Безболевая депрессия ST, мин	15,2 ± 11,6	3,8 ± 2,7*	13,9 ± 9,8	6,5 ± 4,0*
Эхокардиография				
ЛП, см	4,25 ± 0,39	4,16 ± 0,37	4,18 ± 0,43	4,12 ± 0,46
ИО ЛП, мл/м ²	40,1 ± 5,2	38,3 ± 4,6	39,5 ± 5,0	38,1 ± 4,7
КДР ЛЖ, см	5,63 ± 0,44	5,21 ± 0,39*	5,57 ± 0,48	5,16 ± 0,37*
ФВ ЛЖ, %	51,9 ± 7,3	56,8 ± 8,5*	52,5 ± 6,9	56,3 ± 7,7*
Е/А, ед.	0,77 ± 0,10	0,91 ± 0,12*	0,75 ± 0,09	0,90 ± 0,11*
IVRT, мс	103,5 ± 12,6	95,7 ± 10,3	104,0 ± 11,6	97,3 ± 9,8
DT, мс	227,4 ± 28,8	208,3 ± 25,4*	232,5 ± 30,3	210,6 ± 27,5*
e', см/с	5,47 ± 0,65	5,98 ± 0,73*	5,28 ± 0,70	5,76 ± 0,78*
E/e', ед.	8,78 ± 0,94	8,70 ± 0,82	8,90 ± 0,99	9,20 ± 1,05
Фотоплетизмография				
сдвиг фаз, мс	7,15 ± 0,83	8,26 ± 0,96*	7,04 ± 0,85	8,19 ± 0,92*
индекс жесткости, м/с	9,42 ± 0,75	9,08 ± 0,66	9,58 ± 0,83	9,24 ± 0,77
Сиэтловский опросник, баллы				
физические ограничения	28,2 ± 4,3	36,0 ± 5,5*	29,4 ± 5,1	35,3 ± 4,8*
стабильность стенокардии	58,5 ± 5,6	87,5 ± 6,9*	60,5 ± 6,2	85,0 ± 6,5*
частота стенокардии	53,9 ± 6,7	86,4 ± 8,2*	51,7 ± 5,8	83,2 ± 7,4*
удовлетворенность лечением	54,0 ± 8,1	71,7 ± 9,3*	52,9 ± 7,4	70,6 ± 8,7*
отношение к болезни	37,5 ± 5,4	47,9 ± 6,0*	38,8 ± 4,9	45,5 ± 5,2*

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма; ЛП – переднезадний диаметр левого предсердия; ИО ЛП – индекс объема левого предсердия; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и его наполнения в систолу предсердий; IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; e' – максимальная скорость диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; * $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

терапии ранолозин превосходил плацебо в способности предупреждать приступы стабильной стенокардии, но при монотерапии оказывал неопределенное влияние на частоту эпизодов стенокардии, риск сердечно-сосудистой смерти, смертности от всех причин и нефатального инфаркта миокарда [26]. Недавно А.А. Vavry et al. [27] сообщили об отсутствии уменьшения симптомов стенокардии через 16 нед. лечения ранолозином пациентов со стабильной ИБС и документированной ишемией миокарда.

В исследовании RIVER-PCI у 2604 больных стабильной стенокардией с неполной коронарной реваскуляризацией (один или несколько остаточных стенозов на $\geq 50\%$ в артериях диаметром ≥ 2 мм) после ЧКВ ранолозин не уменьшал суммарное количество событий первичной конечной точки – время до первого появления ишемии, потребовавшей реваскуляризации, или госпитализации по поводу ишемии без реваскуляризации ($p = 0,48$) [28]. По данным субанализа этого исследования, у пациентов с сахарным диабетом ($n = 961$) ранолозин снижал уровень гемоглобина A1c, но не уменьшал тяжесть стенокардии через 12 мес. терапии [29]. Ранее X. Xu et al. применяли триметазидин после ЧКВ у больных с сочетанием многососудистой ИБС и сахарного диабета [30]. Через 2 года наблюдения в группе лечения триметазидином ($n = 255$) по сравнению с контролем ($n = 255$) наблюдались значительное уменьшение частоты ($p = 0,024$) и тяжести приступов стенокардии, безболевой ишемии миокарда ($p = 0,009$); существенно большее число пациентов было свободно от стенокардии ($p = 0,011$).

Эндотелиальная дисфункция является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза и сер-

дечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. У наших пациентов, согласно данным фотоплетизмографии в динамике, отмечалось сопоставимое улучшение структурно-функционального состояния крупных артерий при лечении обеими тройными комбинациями антиангинальных препаратов. Эти данные согласуются с сообщением А. Rehberger-Likoza и М. Šebeštjen [31] о том, что лечение триметазидином или ранолозином в равной мере улучшает вызванную потоком и индуцированную нитроглицерином дилатацию плечевой артерии у пациентов с ИБС.

Проблема отсутствия специальных рекомендаций по лечению рефрактерной стенокардии является очевидной. Основное внимание клиницистов нацелено на уменьшение симптомов и улучшение качества жизни таких пациентов, т. к. средства улучшения долгосрочного прогноза еще не известны [32]. По результатам нашей работы комбинации низкой дозы бета-адреноблокатора с ивабрадином и триметазидином или ранолозином могут применяться для лечения рефрактерной стабильной стенокардии у гериатрических пациентов. Триметазидин превосходил ранолозин в способности уменьшать продолжительность безболевого депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Этот факт заслуживает внимания, поскольку установлено, что ишемия миокарда, а не стенокардия является ключевым фактором, влияющим на прогноз ИБС [33]. Необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для определения роли комбинаций антиангинальных препаратов при рефрактерной стенокардии.



ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE et al. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017 Jan 1. doi: 10.1177/1074248417698224. [Epub ahead of print].
- Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(3): 199–209.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949–3003.
- Chong CR, Ong GJ, Horowitz JD. Emerging drugs for the treatment of angina pectoris. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2016, 21(4): 365–376.
- Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol*, 2014, 59: 34–41.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(4): 277–314.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalilo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233–270.
- Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The clinical significance of continuous ECG (ambulatory ECG or Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: a review. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(2): 195–202.
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17): 2212–2241.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1937–1946.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541–2619.
- Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther*, 2016, 163: 118–131.
- Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Refractory angina: new drugs on the block. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(8): 881–883.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091–1099.
- Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The Swing of β -Blockers: Time for a System Reboot. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(22): 2721–2724.
- Dezsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Therapeutics*, 2016, 23(3): e871–e879.

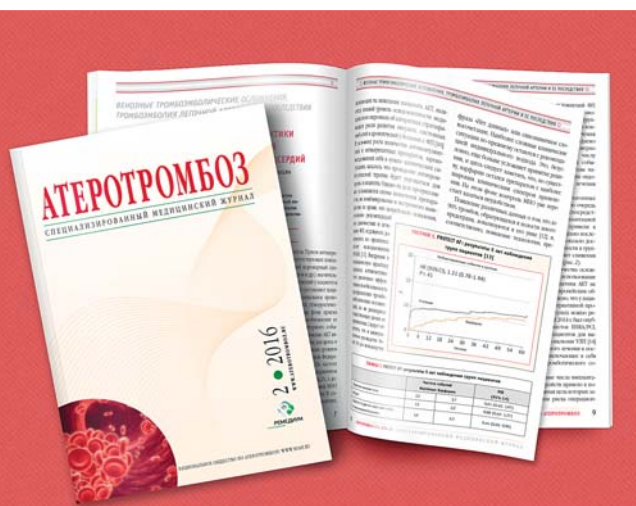
18. Wei J, Xu H, Shi L, Tong J, Zhang J. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis. *Chem Biol Interact*, 2015, 236: 47-56.
19. Liu Z, Chen JM, Huang H, Kuznicki M, Zheng S, Sun W et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. *Metabolism*, 2016, 65(3): 122-130.
20. Yang Q, Yang K, Li AY. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3735-3741.
21. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e003196.
22. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1504-1515.
23. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(4): 266-272.
24. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Herz*, 2016, 41(6): 514-522.
25. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
26. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Feb 8, 2: CD011747.
27. Bavry AA, Park KE, Choi CY, Mahmoud AN, Wen X, Elgendy IY. Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (IMWELL Study). *Cardiol Ther*, 2017, 6(1): 81-88.
28. Weisz G, Génereux P, Iñiguez A., Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10014): 136-145.
29. Fanaroff AC, James SK, Weisz G, Prather K, Anstrom KJ, Mark DB et al. Ranolazine After Incomplete Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: RIVER-PCI Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(18): 2304-2313.
30. Xu X, Zhang W, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y, Shi D et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(4): 251-258.
31. Rehberger-Likozar A, Šebeštjen M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(8): 651-656.
32. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*, 2013; 34(34): 2683-2688.
33. Stone PH. Ischemia dictates outcome, not symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7): 712-713.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru