

## Трехкомпонентные комбинации антиангинальных препаратов в лечении больных пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией напряжения

С.Г. КАНОРСКИЙ, Н.В. СМОЛЕНСКАЯ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Краснодар, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Сравнение эффективности и безопасности антиангинальной терапии (ААТ) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения пожилого и старческого возраста сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазида или ранолозина.

**Материалы и методы.** В исследовании 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 (1,25—2,5 мг 1 раз в сутки) и ивабрадина (2,5—7,5 мг 2 раза в сутки) после рандомизации 54 больным дополнительно назначали триметазидин (35 мг 2 раза в сутки), 53 — ранолозин (500 мг 2 раза в сутки). Перед рандомизацией и через 6 мес применения трехкомпонентной ААТ проводили комплексное клинико-инструментальное исследование.

**Результаты.** Оба способа лечения хорошо переносились больными, существенно улучшали результаты теста с физической нагрузкой на тредмиле. Триметазидин в большей степени уменьшал продолжительность безболевой депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Триметазидин и ранолозин сопоставимо улучшали показатели систолической и диастолической функции левого желудочка, структурного и функционального состояния крупных артерий, качества жизни больных.

**Заключение.** Комбинации низкой дозы  $\beta$ -адреноблокатора с ивабрадином и триметазидином или ранолозином могут применяться для лечения рефрактерной стабильной стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста. Использование триметазида предпочтительнее из-за большей эффективности в отношении безболевой ишемии миокарда и более низкой стоимости.

*Ключевые слова:* стабильная стенокардия напряжения, бисопролол, ивабрадин, ранолозин, триметазидин.

## Triple antianginal combinations in the treatment of elderly and senile patients with stable angina

S.G. KANORSKII, N.V. SMOLENSKAYA

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

**Aim.** To compare the efficiency and safety of antianginal therapy (AAT) using a combination of bisoprolol, ivabradine, and trimetazidine or ranolazine in elderly and senile patients with stable angina.

**Subjects and methods.** The study enrolled 107 patients aged 60 to 79 years with coronary heart disease and Functional Class II and III angina. When the patients taking bisoprolol 1.25—2.5 mg once daily and ivabradine 2.5—7.5 mg twice daily continued to have angina and/or silent myocardial ischemia, after randomization 54 patients received an additional 35 mg of trimetazidine twice a day and 53 patients had ranolazine 500 mg twice daily. A comprehensive clinical and instrumental study was conducted prior to randomization and after 6 months of triple AAT.

**Results.** The patients tolerated well both treatments that substantially improved the results of a treadmill exercise test. Trimetazidine reduced to a greater extent the duration of silent ST-segment depression, as evidenced by Holter monitoring. Trimetazidine and ranolazine comparably improved left ventricular systolic and diastolic function, large arterial structure and function, and quality of life in the patients.

**Conclusion.** The combinations of the low-dose  $\beta$ -blocker with ivabradine and trimetazidine or ranolazine may be used to treat refractory stable angina in elderly and senile patients. Trimetazidine is preferred due to its higher efficacy in treating silent myocardial ischemia and to its lower cost.

*Keywords:* stable angina, bisoprolol, ivabradine, ranolazine, trimetazidine.

ААП — антиангинальный препарат  
ААТ — антиангинальная терапия  
АД — артериальное давление  
ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
КЖ — качество жизни  
КШ — коронарное шунтирование  
ЛЖ — левый желудочек  
ОР — относительный риск

СН — сердечная недостаточность  
ТФН — тест с физической нагрузкой  
ФК — функциональный класс  
ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы  
ЧКВ — чрескожное вмешательство на коронарных артериях  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ЭхоКГ — эхокардиография

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из основных проблем здравоохранения, и ее распространенность в промышленно развитых странах продол-

жает увеличиваться [1]. Современное лечение больных стабильной ИБС предполагает проведение многосторонних мероприятий, направленных на облегчение симпто-

мов, предотвращение сердечно-сосудистых осложнений и повышение выживаемости [2]. Эти мероприятия включают оптимальную медикаментозную терапию, а также ее сочетания с чрескожной или хирургической реваскуляризацией миокарда [3]. В клинических исследованиях традиционные антиангинальные средства продемонстрировали сопоставимую эффективность [4]. При сохранении стенокардии на фоне их применения следует назначать антиангинальный препарат (ААП) второго ряда, но приоритеты не обозначены, несмотря на различный уровень имеющихся доказательств [2, 5]. Кроме того, в настоящее время отсутствует руководство по объективной оценке и подбору доз ААП [4].

Попытка увеличить дозу  $\beta$ -адреноблокатора для достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ИБС пожилого и старческого возраста часто приводит к развитию атриовентрикулярной блокады и других нежелательных явлений. Добавление ивабрадина к небольшой дозе  $\beta$ -адреноблокатора более безопасно и достаточно эффективно, но может не устранять стенокардию [6]. Реваскуляризация миокарда в пожилом и старческом возрасте нередко оказывается невозможной, например, из-за технических проблем чрескожного вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях, тяжелых сопутствующих заболеваний и отказа от коронарного шунтирования (КШ). Поэтому оценка результативности дополнительного приема ААП, не влияющих на атриовентрикулярную проводимость, уровень артериального давления, автоматизм синусного узла (триметазидин, ранолазин) актуальны у пациентов с ИБС и высоким риском развития кардиальных побочных эффектов.

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности антиангинальной терапии (ААТ) у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазидина или ранолазина.

## Материал и методы

В исследовании участвовали 107 больных в возрасте от 60 до 79 лет с ИБС и стенокардией напряжения II/III функционального класса (ФК), диагноз которой устанавливали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2008). В работу включали пациентов с синусовым ритмом частотой 70 уд/мин и более в покое, которые не могли принимать назначавшийся им  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол в дозе выше 1,25–2,5 мг/сут, чаще из-за развития атриовентрикулярной блокады II степени или артериальной гипотонии. Критериями исключения также являлись тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, кроме ИБС; стеноз левой коронарной артерии, стенокардия покоя, нестабильная стенокардия, микрососудистая стенокардия; хроническая сердечная недостаточность (СН) III/IV ФК; артериальная гипотония с симптомами или неконтролируемая артериальная гипертензия 3-й степени; фибрилляция или трепетание предсердий; имплантированные электрокардиостимулятор или дефибриллятор; невозможность выполнять или интерпретировать результаты теста с физической нагрузкой — ТФН (физическая недееспособность, перемежающаяся хромота, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, полная блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная гипертрофия левого желудочка — ЛЖ); значительное нарушение функции печени или почек; анемия; заболевания щитовидной железы с необходимостью их фармакотерапии; сахарный диабет, требующий лечения инсулином; другие заболевания, способные ухудшить прогноз; непереносимость препаратов, запланированных для применения в исследовании.

Структура исследования одобрена этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета. Все

пациенты подписали информированное согласие после ознакомлением с протоколом исследования.

Для достижения ЧСС в покое 55–60 уд/мин у всех пациентов в дополнение к бисопрололу (конкор кор, «Takeda», Япония) применяли ивабрадин (кораксан, «Servier», Франция), подбирая его дозу от 2,5 до 7,5 мг 2 раза в сутки. При сохранении в течение 1 мес стенокардии или безболевого ишемии миокарда по данным клинического наблюдения и холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) пациентов рандомизировали методом случайных чисел для дополнительного назначения триметазидина МВ (предуктал МВ, «Servier», Франция) по 35 мг 2 раза в сутки ( $n=54$ ) или ранолазина (панекса, «Berlin Chemie», Германия) по 500 мг 2 раза в сутки ( $n=53$ ). Комплексное обследование больных проводилось перед началом приема трехкомпонентных комбинаций ААП (на фоне приема бисопролола и подобранной дозы ивабрадина) и через 6 мес непрерывной терапии, включало кроме общеклинического и лабораторных методов стандартную электрокардиографию в 12 отведениях; ХМ-ЭКГ с оценкой продолжительности безболевого снижения сегмента ST; тредмил-тест с использованием модифицированного протокола Bruce; эхокардиографию (Эхо-КГ) в М- и В-режиме, импульсно-волновую, в том числе тканевую, доплерографию [7, 8]; фотоплетизмографию с помощью аппарата Ангиоскан-01 («Ангиоскан», Россия), определяя сдвиг фаз при окклюзионной пробе и индекс жесткости крупных артерий; оценку качества жизни (КЖ) с помощью Сизтловского опросника (Seattle Angina Questionnaire).

Эффективность ААТ оценивали, сопоставляя в динамике общую продолжительность нагрузки по результатам ТФН, проводившегося утром примерно в одно время. В день выполнения ТФН больные не принимали утренние дозы триметазидина или ранолазина, чтобы оценить эффективность препаратов через 12 ч после последнего вечернего приема. Нитраты короткого действия могли применяться по мере необходимости, но не менее чем за 2 ч перед ТФН. Смещения сегмента ST измеряли через 0,08 с после точки J в трех последовательных комплексах QRS с горизонтальной изоэлектрической линией. Если исходно отмечалась депрессия сегмента ST (максимально допустимая на  $\leq 0,5$  мм), изменения рассчитывали от уровня в состоянии покоя до уровня во время физической нагрузки. Если в покое имелся подъем сегмента ST, то депрессию ST во время нагрузки рассчитывали от изоэлектрической линии ЭКГ. За время до появления депрессии сегмента ST принимали длительность нагрузки до снижения 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 со снижением сегмента ST в состоянии покоя. Если во время исследования лекарственного лечения снижение сегмента ST на 1 мм или стенокардия не возникли во время ТФН, то в качестве времени до снижения сегмента ST на 1 мм и времени начала стенокардии использовали общую продолжительность нагрузки. Причины прекращения ТФН — ограничивающая стенокардия, одышка или крайняя усталость.

Препараты, способные помешать естественному течению стенокардии или интерпретации изменений сегмента ST (нитраты длительного действия, антагонисты кальция, другие  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы калиевых каналов, молсидомин, антиаритмические средства, сердечные гликозиды) не применялись во время исследования. Кроме того, не допускался прием лекарственных препаратов с клинически значимым взаимодействием с бисопрололом, ивабрадином, триметазидином, ранолазином (согласно инструкциям к ним).

Пациенты регистрировали в специальном дневнике возникновение приступов стенокардии и употребление нитратов короткого действия, изменения частоты которых рассматривались как проявление антиангинального эффекта терапии.

В статистическую обработку включали данные обследования пациентов, постоянно принимавших назначенные ААП, используя пакет прикладных программ Statistica 6.1 («StatSoft Inc»,

Контактная информация:

Канорский С.Г. — д.м.н., проф., зав. каф. терапии №2 ФПК и ППС; e-mail: kanorskysg@mail.ru

США). Образовавшиеся группы проверяли 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  $\chi^2$ , признавая их статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сформированные 2 группы пациентов оказались хорошо сбалансированными по ряду показателей (табл. 1).

Средние дозы ивабрадина, обеспечивавшие достижение целевой ЧСС в покое при их добавлении к низкой дозе бисопролола, составляли  $6,2 \pm 1,8$  и  $6,0 \pm 2,2$  мг в группах триметазида и ивабрадина соответственно.

Через 6 мес трехкомпонентной ААТ отмечалось значительное улучшение переносимости физической нагрузки пациентами обеих групп. Так, общая продолжительность нагрузки увеличивалась на  $65,4 \pm 102,7$  с ( $p < 0,001$ ) в группе триметазида и на  $60,3 \pm 98,9$  с ( $p < 0,001$ ) в группе ранолазина, время до возникновения стенокардии — на  $63,8 \pm 105,5$  ( $p < 0,001$ ) и  $61,7 \pm 103,0$  ( $p < 0,001$ ) с, время до депрессии снижения  $ST$  на 1 мм — на  $77,0 \pm 111,8$  ( $p < 0,001$ ) и  $74,2 \pm 108,5$  ( $p < 0,001$ ) с соответственно (различия между группами недостоверны). Частота приступов стенокардии существенно снижалась с  $2,2 \pm 3,5$  до  $0,8 \pm 2,4$  приступов в неделю при применении комбинации препаратов, включавшей триметазидин, и от  $2,0 \pm 2,4$  до  $0,9 \pm 2,3$  — комбинации, включавшей ранолазин (различия между группами недостоверно). При этом добавление к терапии триметазида или ранолазина не сопровождалось существенными изменениями ЧСС в покое и АД.

Динамика основных показателей ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, фотоплетизмографии и КЖ на фоне сопоставлявшихся схем тройной ААТ представлена в табл. 2.

Продолжительность безболевого снижения сегмента  $ST$  более чем на 1 мм в течение суток уменьшалась под влиянием терапии, включавшей как триметазидин, так и ранолазин, однако в значительно большей степени при первом способе терапии ( $p < 0,001$ ). Это преимущество триметазида имеет практическое значение, поскольку способно позитивно влиять на прогноз у больных [9].

В обеих группах отмечалось сопоставимое улучшение показателей систолической и диастолической функции ЛЖ, структурного и функционального состояния крупных артерий. Оба способа ААТ обеспечивали сходное статистически значимое улучшение КЖ по всем шкалам Ситловского опросника.

За 6 мес контролируемой терапии не зарегистрировано смертельных исходов, развития острых коронарных синдромов. Зрительные симптомы (фотопсии), связанные с приемом ивабрадина, наблюдались у 2 пациентов в каждой группе. Лечение триметазином сопровождалось периодическим дискомфортом в желудочно-кишечном тракте (обычно ощущением изжоги) у 3 больных. Ранолазин вызывал головокружение у 3 и тошноту у 1 пациента. Ни в одном случае этот препарат не удлинял скорректированный интервал  $QT$  более 450 мс. Все побочные эффекты применявшихся препаратов были легко выраженными, имели преходящий характер, не приводили к отказу от их приема.

## Обсуждение

Стандартная ААТ стабильной стенокардии  $\beta$ -адреноблокаторами, антагонистами кальция и нитра-

**Таблица 1.** Исходные демографические, клинические характеристики и результаты ТФН больных, рандомизированных в группы триметазида или ивабрадина

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

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде  $M \pm SD$  или абсолютного числа больных (%). АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АД — артериальное давление.

Таблица 2. Динамика показателей ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ, фотоплетизмографии и КЖ в течение 6 мес ААТ

Показатель	Триметазидин (n=54)		Ранолазин (n=53)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
<b>ХМ-ЭКГ:</b>				
безболевого снижения сегмента ST, мин	15,2±11,6	3,8±2,7*	13,9±9,8	6,5±4,0*
<b>ЭхоКГ:</b>				
ЛП, см	4,25±0,39	4,16±0,37	4,18±0,43	4,12±0,46
ИО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	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*
Е/е', ед.	8,78±0,94	8,70±0,82	8,90±0,99	9,20±1,05
<b>Фотоплетизмография:</b>				
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
<b>Оценка по Сизтловскому опроснику, баллы:</b>				
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 ЛЖ; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Е/А — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и его наполнения в систолу предсердий; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; e' — максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу; \* —  $p < 0,05$  при сравнении с исходным значением показателя.

тами не обеспечивает устранение симптомов во многих случаях [10]. ЧКВ не улучшает отдаленный прогноз у пациентов со стабильной стенокардией, получающих оптимальную медикаментозную терапию [11], поэтому основу лечения рефрактерной стенокардии, особенно в пожилом и старческом возрасте, составляют фармакологические средства [12]. Наиболее часто в таких случаях пациентам дополнительно назначают ивабрадин, триметазидин или ранолазин [13]. Действие этих препаратов нацелено на хорошо известные механизмы ишемии — дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой или нарушения обмена веществ в ишемизированном миокарде, способствуя более рациональному использованию энергии. Безопасность и антиангинальная эффективность ивабрадина, триметазида и ранолазина оценивались в крупных клинических исследованиях, что позволило рекомендовать их для лечения больных стабильной ИБС [2, 14]. Несмотря на доказанный антиангинальный эффект ивабрадина, его влияние на сердечно-сосудистые исходы остается неустановленным, так как крупные рандомизированные исследования не смогли показать его прогностическое превосходство по сравнению с плацебо [15, 16]. В соответствии с действующими рекомендациями ивабрадин показан для симптоматического лечения рефрактерной стенокардии у пациентов с синусовым ритмом, которые не переносят  $\beta$ -адреноблокаторы, или в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами у пациентов с плохо контролируемой стенокардией [2].

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, КЖ оставалось низким. Добавление к терапии третьего ААП — триметазида или ранолазина, существенно и в равной степени повышало толерантность больных к физической нагрузке. Необходимо отметить, что так называемый метаболический механизм действия этих двух средств лечения стенокардии значительно различается.

В отличие от обычных ААП триметазидин не влияет на коронарный кровоток, сократимость миокарда, АД и ЧСС в покое и при физической нагрузке. В ишемизированном миокарде триметазидин частично ингибирует митохондриальный фермент длинноцепочечную 3-кетоацилкоэнзим А тиолазу, участвующую в окислении жирных кислот. Это способствует переключению с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, требующее меньшего количества кислорода, в результате чего улучшается энергетический метаболизм миокарда [17]. J. Wei и соавт. [18] показали, что триметазидин уменьшает гипоксическое повреждение кардиомиоцитов путем улучшения гомеостаза ионов  $Ca^{2+}$ . Z. Liu и соавт. [19] недавно уточнили, что триметазидин активирует АМФ-активированную протеинкиназу («сенсор энергии АТФ»), защищая миокард от повреждения при ишемии/реперфузии. Q. Yang и соавт. [20] сообщили, что триметазидин способен предупреждать апоптоз кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии путем увеличения экспрессии микроРНК-21. Од-

нако некоторые авторы [21] полагают, что клинические эффекты триметазидина вряд ли можно объяснить его метаболическим действием, и они связаны с еще неизвестными внутрисердечными механизмами.

Ранолазин в терапевтической концентрации ингибирует поздний ток ионов  $\text{Na}^+$  внутрь кардиомиоцитов в конце реполяризации, препятствуя внутриклеточной перегрузке ионами  $\text{Ca}^{2+}$ , обуславливающей нарушение релаксации ЛЖ при ишемии/реперфузии [22]. В результате улучшения диастолического расслабления стенки ЛЖ ранолазин препятствует дальнейшему ухудшению коронарного кровотока при ИБС. Кроме того, ранолазин ингибирует задержанный выходящий ток ионов  $\text{K}^+$ , что сопровождается увеличением продолжительности потенциала действия желудочков (интервал  $QT$  на ЭКГ). Ранолазин также является антагонистом  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, вследствие чего способен снижать ЧСС при стрессе [23].

Антиангинальная эффективность триметазидина не уступает таковой традиционных средств лечения стабильной стенокардии и не зависит от продолжительности лечения [24]. По данным метаанализа 16 рандомизированных исследований (2004 больных) добавление триметазидина к стандартной терапии больных с сочетанием ИБС и хронической СН в еще большей степени повышает толерантность к физической нагрузке [25]. Метаанализ 17 исследований у 955 больных с СН ишемического и неишемического генеза показал, что терапия триметазидином сопровождалась значительным увеличением ФВ ЛЖ и продолжительности физической нагрузки, снижением ФК по классификации NYHA [26]. Более того, триметазидин снижал частоту смертельного исхода от всех причин (относительный риск — ОР 0,29 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,17 до 0,49;  $p < 0,00001$ ), сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,30 до 0,58;  $p < 0,00001$ ). Подобно результатам, полученным у больных с СН [27], в нашем исследовании триметазидин также уменьшал ремоделирование и улучшал диастолическую функцию ЛЖ. Сходное влияние, согласно данным ЭхоКГ, оказывал ранолазин. С учетом механизма действия ранолазина, а также его эффектов, наблюдавшихся в эксперименте [28], предполагалось позитивное влияние этого препарата у больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ. Однако в исследовании RALI-DHF через 14 дней лечения таких пациентов ранолазином не наблюдалось существенных изменений эхокардиографических параметров, отражающих релаксацию ЛЖ, и толерантности к физической нагрузке [29].

Известно, что дисфункция эндотелия является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. Согласно данным, полученным при проведении фотоплетизмографии в динамике, у наших пациентов отмечалось сопоставимое улучшение структурно-функционального состояния крупных артерий при применении обеих трехкомпонентных комбинаций ААП. Эти данные согласуются с сообщением А. Rehberger-Likozag и М. Šebešćin [30] о том, что лечение триметазидином или ранолазином улучшает вызванную потоком и индуцированную нитроглицерином дилатацию плечевой артерии у пациентов с ИБС без статистически значимых различий между группами.

Переносимость триметазидина и ранолазина в нашем исследовании оказалась хорошей. В проекте VASCO

она существенно не ухудшалась даже при использовании удвоенной дозы триметазидина (140 мг/сут) [31]. Триметазидин переносится значительно лучше традиционных ААП [32]. Ранолазин, по данным А. Chaturvedi и соавт. [33], вызывает меньше побочных эффектов, чем ивабрадин. Между тем в исследовании N. Bennett и соавт. [34] только 57% пациентов с рефрактерной стенокардией продолжали принимать ранолазин в течение 1 года из-за побочных эффектов, высокой стоимости и недостаточной эффективности. Способность ранолазина удлинять скорректированный интервал  $QT$  в большинстве случаев не имеет отрицательных клинических последствий и даже предполагает возможный антиаритмический эффект [35]. В то же время целесообразность применения ранолазина для лечения аритмий сердца в настоящее время не подтверждена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [36].

В случаях, когда у больных ИБС стандартная ААТ неадекватна или неэффективна, а реваскуляризация миокарда невозможна, представляются перспективными препараты с особым механизмом действия [37–39]. При выборе между триметазидином и ранолазином необходимо учитывать результаты недавнего исследования у больных стабильной стенокардией с неполной реваскуляризацией (один или несколько стенозов на  $\geq 50\%$  в коронарных артериях диаметром  $\geq 2$  мм) после ЧКВ [40]. После рандомизации в дополнение к стандартной терапии пациентам назначали ранолазин по 1000 мг 2 раза в день ( $n=1332$ ) или плацебо ( $n=1319$ ). При медиане периода наблюдения 643 дня суммарное число исходов, включенных в основной критерий оценки (время до первого появления ишемии, при которой потребовалась реваскуляризация, или госпитализации по поводу ишемии без реваскуляризации) составляло 26% у пациентов в группе ранолазина и 28% в группе плацебо (ОР 0,95 при 95% ДИ от 0,82 до 1,10;  $p=0,48$ ). Ранее Х. Ху и соавт. [41] применяли триметазидин после ЧКВ у больных в возрасте  $\geq 65$  лет с сочетанием многососудистой ИБС и сахарного диабета. 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 стенокардии, безболевого ишемии миокарда ( $p=0,009$ ); у существенно большего числа пациентов стенокардия отсутствовала ( $p=0,011$ ). Эхокардиографические параметры структуры и функции ЛЖ оставались стабильными в группе триметазидина, но достоверно ухудшались в контрольной группе. Однако не достигнуто существенных различий по выживаемости без таких неблагоприятных исходов, как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения ( $p=0,422$ ) и реваскуляризация ( $p=0,073$ ).

Проблема отсутствия специальных рекомендаций по лечению рефрактерной стенокардии очевидна. Основное внимание клиницистов нацелено на уменьшение симптомов и улучшение КЖ таких пациентов, так как средствами улучшения долгосрочного прогноза мы еще не располагаем [42]. Вероятно, уместно упомянуть некоторые положения из новых рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН [43]. Для лечения больных стабильной стенокардией с хронической СН II–IV ФК по классификации

НУНА эксперты предлагают реваскуляризацию, если стенокардия сохраняется, несмотря на терапию ААП. В качестве альтернативы реваскуляризации (если сочетание  $\beta$ -адреноблокатора с ивабрадином недостаточно эффективно) рассматривается комбинированная терапия тремя ААП и более. При систолической СН лечение стенокардии триметазином основывается на убедительных доказательствах, тогда как целесообразность применения

ранолазина не определена. В настоящее время комбинации ивабрадина, ранолазина и никорандила не рекомендованы для лечения больных стенокардией с СН из-за отсутствия данных о безопасности [43]. Поэтому необходимы крупные клинические исследования для определения роли комбинаций ААП при рефрактерной стенокардии.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 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. doi:10.1093/eurheartj/eh296
- Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehu278
- Mody P, Sidhu MS, Brilakis ES, Sacco JD, Banerjee S, Boden WE. Antianginal Agents for the Management of Stable Ischemic Heart Disease: A Review. *Cardiol Rev*. 2016;24(4):177-189. doi:10.1097/CRD.0000000000000085
- Ambrosio G, Komajda M, Mugelli A, Lopez-Sendón J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(13):1401-1412. doi:10.1177/2047487316648475
- Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H, Nuding S, Höpfner F, Werdan K; ADDITIONS Study Investigators. 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, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-133. doi:10.1016/j.echo.2008.11.023
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-1463.
- 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. doi:10.1016/j.pcad.2013.07.001
- Povsic TJ, Broderick S, Anstrom KJ, Shaw LK, Ohman EM, Eisenstein EL, Smith PK, Alexander JH. Predictors of long-term clinical endpoints in patients with refractory angina. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2). pii: e001287. doi:10.1161/JAHA.114.001287
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Kostuk W, Chaitman BR, Berman D, Lorin JD, Dada M, Weintraub WS, Boden WE; COURAGE Trial Investigators. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1937-1946. doi:10.1056/NEJMoa1505532
- Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther*. 2016;163:118-131. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.03.008

13. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Refractory angina: new drugs on the block. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(8):881-883.  
doi:10.1080/14779072.2016.1198695
14. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471.  
doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0
15. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-816.  
doi:10.1016/S0140-6736(08)61170-8
16. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(12):1091-1099.  
doi:10.1056/NEJMoa1406430
17. Dézsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther.* 2016;23(3):e871-e879.  
doi:10.1097/MJT.0000000000000180
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.  
doi:10.1016/j.cbi.2015.04.022
19. Liu Z, Chen JM, Huang H, Kuznicki M, Zheng S, Sun W, Quan N, Wang L, Yang H, Guo HM, Li J, Zhuang J, Zhu P. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. *Metabolism.* 2016;65(3):122-130.  
doi:10.1016/j.metabol.2015.10.022
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. Cavar M, Ljubkovic M, Bulat C, Bakovic D, Fabijanic D, Kraljevic J, Karanovic N, Dujic Z, Lavie CJ, Wisloff U, Marinovic J. Trimetazidine does not alter metabolic substrate oxidation in cardiac mitochondria of target patient population. *Br J Pharmacol.* 2016;173(9):1529-1540.  
doi:10.1111/bph.13454
22. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e003196.  
doi:10.1161/JAHA.116.003196
23. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minisian MB, Wei J, Thomson LE, Berman DS, Shaw LJ, Petersen JW, Brown GH, Anderson RD, Shuster JJ, Cook-Wiens G, Rogatko A, Pepine CJ. 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):1504-1513.  
doi:10.1093/eurheartj/ehv647
24. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):780-785.  
doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.149
25. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, Zhu J, Liu J. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Herz.* 2015 Dec 14. [Epub ahead of print]
26. 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.  
doi:10.1136/hrt.2010.208751
27. Zhang L, Lu Y, Jiang H, Zhang L, Sun A, Zou Y, Ge J. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):913-922.  
doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027
28. De Angelis A, Cappetta D, Piegari E, Rinaldi B, Ciuffreda LP, Esposito G, Ferraiolo FA, Rivellino A, Russo R, Donniciaco M, Rossi F, Urbanek K, Berrino L. Long-term administration of ranolazine attenuates diastolic dysfunction and adverse myocardial remodeling in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;217:69-79.  
doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.168
29. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, Lang C, Wachter R, Edelmann F, Hasenfuss G, Jacobshagen C. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail.* 2013;1(2):115-122.  
doi:10.1016/j.jchf.2012.12.002
30. Rehberger-Likozaar 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.  
doi:10.1097/MCA.0000000000000272
31. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GM. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1078-1081.  
doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.001
32. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003614.
33. Chaturvedi A, Singh Y, Chaturvedi H, Thawani V, Singla S, Parihar D. Comparison of the efficacy and tolerability of ivabradine and ranolazine in patients of chronic stable angina pectoris. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(1):33-38.  
doi:10.4103/0976-500X.107663
34. Bennett NM, Iyer V, Arndt TL, Garberich RF, Traverso JH, Johnson RK, Poulouse AK, Lips A, Morgan JM, Henry TD. Ranolazine refractory angina registry: 1-year results. *Crit Pathw Cardiol.* 2014;13(3):96-98.  
doi:10.1097/HPC.0000000000000022
35. Kloner RA, Hines ME, Geunes-Boyer S. Efficacy and safety of ranolazine in patients with chronic stable angina. *Postgrad Med.* 2013;125(6):43-52.  
doi:10.3810/pgm.2013.11.2711
36. Shenasa M, Assadi H, Heidary S, Shenasa H. Ranolazine: Electrophysiologic Effect, Efficacy, and Safety in Patients with Cardiac Arrhythmias. *Card Electrophysiol Clin.* 2016;8(2):467-479.  
doi:10.1016/j.ccep.2016.02.011
37. Lanza GA, Crea F. Overview of Management of Myocardial Ischemia: a Mechanistic-Based Approach. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Apr 18. [Epub ahead of print]

38. Sacciapuoti F. Ranolazine and Ivabradine: two different modalities to act against ischemic heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(2):98-102.  
doi:10.1177/1753944716636042
39. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Marzilli M. Pharmacological Agents Targeting Myocardial Metabolism for the Management of Chronic Stable Angina: an Update. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016 Aug 6. [Epub ahead of print]
40. Weisz G, Génereux P, Iñiguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW; RIVER-PCI investigators. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10014):136-145.  
doi:10.1016/S0140-6736(15)00459-6
41. Xu X, Zhang W, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y, Shi D, Zhou Z, Ma H, Wang Z, Yu M, Ma Q, Gao F, Shen H, Zhang J. 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.  
doi:10.1007/s40261-014-0170-9
42. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, Garberich RF, Bart BA, Olson RE, Boisjolie CR, Harvey KL, Arndt TL, Traverse JH. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*. 2013;34(34):2683-2688.  
doi:10.1093/eurheartj/eh1165
43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.  
doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Поступила 08.09.2016