

# The Grand Courses project в Украине: эксперты — практическим врачам

13-14 ноября в г. Киеве Европейским обществом кардиологов (ЕОК) совместно с Ассоциацией кардиологов Украины (АКУ) при спонсорской поддержке компании BerlinChemie Menarini был организован и проведен образовательный курс лекций ведущих украинских и европейских ученых-кардиологов. Подобные образовательные курсы проводятся в странах – ассоциированных членах ЕОК на протяжении последних двух лет с целью предоставления врачам информации о новых направлениях в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний и организации более эффективной борьбы с ними.

Открывая образовательный курс, экс-президент ЕОК, профессор Панос Вардас (Университетская клиника Ираклиона, Греция) обратил внимание врачей на важную роль рекомендаций, разрабатываемых на основе данных доказательной медицины, для клинической практики. Как отметил профессор П. Вардас, рекомендации должны стать эффективным инструментом для более быстрого достижения намеченных целей лечения, однако роль врача не становится сегодня менее значимой. В ряде ситуаций специалист должен уметь принимать самостоятельное решение, руководствуясь не только рекомендациями, но также собственным опытом и информацией об индивидуальных особенностях пациента и свойствах препарата, который он планирует назначить.

Образовательный курс включил научные секции, посвященные лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН). Значительное место в выступлениях экспертов было уделено возможностям, связанным с применением ранолозина – антиангинального препарата, недавно зарегистрированного в Украине для лечения стабильной ИБС.

Докладчики отметили, что актуальной проблемой в лечении стабильной ИБС является недостаточная эффективность антиангинальной терапии в снижении частоты приступов стенокардии и повышении толерантности к физической нагрузке, в связи с чем особое внимание заслуживают дополнительные пути влияния на механизмы возникновения стенокардии.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и гериатрии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика Виктория Юрьевна Приходько в своем докладе рассмотрела различные механизмы возникновения и прогрессирования ишемии миокарда, являющейся причиной ангинозных приступов.

К таким механизмам, помимо стеноза коронарных артерий, относится нарушение регуляции их тонуса; нарушение микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции, приводящей к снижению продукции NO; изменение реологических свойств крови. Усугублению ишемии миокарда способствуют также развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), нарушение диастолического расслабления и экстрасистолическая компрессия. Ишемия обуславливает нарушение сложных биохимических процессов внутри кардиомиоцита, которые становятся важным звеном в ишемическом каскаде.

Большое внимание сегодня уделяют роли внутриклеточного ионного дисбаланса. В условиях ишемии нарушается работа калиевых и натриевых каналов кардиомиоцитов. Большая часть натриевых каналов остаются открытыми после фазы деполаризации, таким образом, поздний ток натрия в клетку увеличивается. Внутриклеточное накопление натрия приводит к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, что, в свою очередь, вызывает механическую дисфункцию миокарда (повышение диастолического напряжения, ухудшение сократимости), электрическую нестабильность (увеличение риска возникновения аритмий). Несоответствие между поступлением и потреблением миокардом кислорода приводит к запуску ишемического каскада, начинающегося локальной ишемией. Как следствие – возникает систолическая и диастолическая дисфункция, изменяются показатели электрокардиографии, возникают симптомы стенокардии.

Таким образом, восстановление внутриклеточного ионного баланса рассматривают как перспективный патогенетический подход в лечении стабильной стенокардии.

Профессор Петр Видимский (университетская клиника «Краловскэ Винограды», Чехия) выступил с докладом о механизмах действия различных антиангинальных препаратов.



В современном руководстве ЕОК по лечению стабильной стенокардии в качестве препаратов первой линии рекомендованы для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и симптомов стенокардии бета-адреноблокаторы (БАБ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК); для быстрого купирования приступов стенокардии – нитраты короткого действия. В качестве второй линии терапии рекомендованы нитраты длительного действия, ранолозин, ивабрадин, никорандил\*, триметазидин.

Монотерапия БАБ во многих случаях оказывается недостаточной, и для оптимизации антиангинальной терапии мы назначаем комбинации антиангинальных средств, чаще всего – БАБ и БКК. Но даже двойная комбинация препаратов не всегда приводит к ожидаемому увеличению эффективности антиангинального лечения. Таким образом, результаты борьбы с симптомами стенокардии во многих случаях неудовлетворительны, и нам необходимы новые цели и новые подходы для повышения эффективности лечения.

В связи с этим следует обратить внимание на препараты второго ряда в лечении стенокардии. В частности, большой интерес вызывает блокатор поздних натриевых каналов ранолозин.

Основным механизмом действия ранолозина является селективная блокада позднего тока натрия в клетку, уменьшение перегрузки кардиомиоцитов кальцием, снижение напряжения стенки миокарда в диастолу, улучшение его метаболизма, что потенциально обеспечивает антиаритмические эффекты препарата. Ранолозин оказывает антиангинальное и антиишемическое действие, не вызывая клинически значимых изменений ЧСС или артериального давления (АД), а прекращение его приема не сопровождается развитием синдрома отмены.

В европейских, американских и британских руководствах ранолозин занимает приблизительно одинаковые позиции и рекомендован в качестве дополнительной терапии к традиционным антиангинальным средствам, а также для лечения пациентов со стабильной стенокардией при неэффективности/непереносимости БАБ и БКК или наличии противопоказаний к применению этих препаратов. В настоящее время ранолозин зарегистрирован в качестве дополнительной антиангинальной терапии при стабильной стенокардии во многих странах мира – США, Канаде, странах Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Латинской Америки, в Великобритании и Швейцарии.

В ходе дискуссии, посвященной путям повышения эффективности лечения стабильной стенокардии, выступил профессор П. Вардас, который отметил, что ранолозин выглядит как наиболее перспективный препарат среди средств второй линии лечения стабильной стенокардии, поскольку использование ивабрадина в настоящее время показано только пациентам с синусовым ритмом и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин.

Ранолозин, в отличие от ивабрадина, можно применять у пациентов с ЧСС  $< 70$  уд/мин, а также у пациентов с ФП на фоне стабильной ИБС.

Еще одной группой пациентов, которые могут получить пользу от применения ранолозина, являются больные

с сахарным диабетом (СД) 2 типа. На сегодня получены данные о позитивном влиянии ранолозина на метаболизм глюкозы, в частности – его способности самостоятельно снижать уровень гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>).

Результаты одного из исследований, подтверждающих наличие данного эффекта у ранолозина, были представлены на последнем конгрессе Американской диабетической ассоциации (Michael O'Riordan, 2015). В этом исследовании ранолозин продемонстрировал способность снижать уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 2 типа при использовании в монотерапии или в комбинации с глимепиридом. Безусловно, необходимо проведение дополнительных исследований для понимания механизмов данного эффекта ранолозина. Но уже сегодня есть все основания полагать, что у пациентов со стабильной ИБС, тяжелой стенокардией и, особенно, – с СД 2 типа и/или аритмиями добавление ранолозина в схему антиангинальной терапии является оптимальным подходом, который поможет решить проблему недостаточной эффективности лечения симптомов стенокардии и принесет дополнительную пользу в виде снижения уровня гликозилированного гемоглобина и риска развития аритмий.

Доктор медицинских наук, профессор Елена Геннадьевна Несукай (отдел некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины) представила доклад о состоянии проблемы СН в Украине и в мире.

СН – состояние, при котором насосная функция сердца при нормальном давлении наполнения желудочков не может обеспечить доставку кислорода и питательных веществ тканям соответственно потребностям их метаболизма или это достигается только за счет увеличения давления наполнения. Независимо от ее варианта хроническая СН (ХСН) относится к синдромам с неблагоприятным прогнозом. ХСН существенно ухудшает качество и уменьшает продолжительность жизни: в исследованиях показано, что выживаемость у женщин с СН ниже таковой при ИМ и раке яичников. Вопросы повышения эффективности лечения этого синдрома с каждым годом становятся все более острыми в связи с улучшением выживаемости пациентов после ИМ и реваскуляризации миокарда, значительная часть которых пополнила когорту больных с ХСН. По данным исследования NHANES III, распространенность ХСН в США среди лиц в возрасте 65-74 года составляет около 7%, а в более старшей возрастной когорте – почти 10%. Результаты украинского проспективного исследования, включившего почти 1,5 тыс. пациентов, обратившихся к кардиологам по поводу приступов стабильной стенокардии, показали, что 91% из них имели СН различной степени тяжести (Е.Г. Несукай и соавт., 2014). Большой вклад в увеличение риска развития СН у пациентов с ИБС вносит артериальная гипертензия – АГ (D. Levy, 1991); у женщин большое значение имеет также наличие СД, ожирения, заболеваний почек (исследование HERS). Первый Украинский национальный срез оказания кардиологической помощи пациентам с СН продемонстрировал, что

\*никорандил не зарегистрирован в Украине.

наиболее частой причиной развития СН в Украине являются ИБС и АГ, что совпадает с европейскими и мировыми данными (Л.Г. Воронков, 2012).

Основными задачами в лечении ХСН являются:

- по возможности устранение или коррекция этиологического фактора (для I стадии ХСН);
- устранение или уменьшение выраженности клинической симптоматики, улучшение качества жизни (для II-III стадии ХСН);
- предупреждение госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН или других сердечно-сосудистых причин (для I-III стадий ХСН);
- увеличение продолжительности жизни (для I-III стадий ХСН).

В схему стандартной терапии СН с систолической дисфункцией сегодня включены диуретики (для уменьшения симптомов застоя), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БАБ (для снижения риска смерти). Однако даже при назначении пациентам современной терапии, полностью соответствующей действующим рекомендациям, риск декомпенсации состояния, сердечно-сосудистых осложнений и смерти остается достаточно высоким. Среди наиболее частых причин госпитализации пациентов с СН – возникновение отеков, приступов стенокардии и аритмии. Важными провоцирующими факторами декомпенсации СН, требующей госпитализации, являются повышенное употребление соли; избыточная нагрузка жидкостью; неоправданное уменьшение дозы или прекращение приема препаратов; инфекционные заболевания; состояния, требующие увеличения сердечного выброса (анемия, тиреотоксикоз, жаркий и влажный климат); нарастающая ишемия миокарда, прием кардиодепрессантов (алкоголь, БАБ в избыточных дозах, дизопирамид); нестероидных противовоспалительных препаратов.

Между тем, госпитализации у больных с СН, связанные с декомпенсацией состояния, являются независимым предиктором неблагоприятных исходов (S. Setoguchi et al., 2007).

Профессор Е.Г. Несукай уделила также внимание проблемам лечения пациентов с СН с сохраненной систолической функцией. Это один из наиболее сложных вопросов в области кардиологии, поскольку для данного состояния не доказана эффективность препаратов, используемых для улучшения прогноза больных с СН с систолической дисфункцией (ИАПФ и БАБ), а назначение диуретиков требует большой осторожности. Принципы лечения СН с сохраненной систолической функцией преимущественно

имеют эмпирический характер и основаны на патофизиологических механизмах формирования этого состояния и коррекции факторов, приводящих к диастолической дисфункции ЛЖ или усугубляющих ее. В связи с этим значительный интерес представляют результаты новых исследований, в которых изучаются возможности повышения эффективности лечения СН.

Одним из таких исследований стала работа G.L. Mudgey и соавт., результаты которой были представлены на последнем конгрессе ЕОК в Лондоне (2015). В этом исследовании изучали эффекты ранолозина в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, назначенного в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии пациентам с СН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA. В исследовании были включены больные с сохраненной и сниженной ФВ (>40% или <40%). Срок наблюдения составил 2 года. Согласно полученным результатам добавление ранолозина к оптимальному лечению СН приводило к увеличению ФВ независимо от ее исходных значений, а также к снижению высокого симпатико-вагусного соотношения. В группе больных, не получавших ранолозин, ФВ не изменялась. Но самое главное, что в конце срока наблюдения у пациентов, принимавших ранолозин, отмечено снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений, аритмий, смерти и госпитализаций по поводу СН.

Профессор Е.Г. Несукай подчеркнула, что в улучшении результатов лечения пациентов с СН важную роль играет преемственность и связь между различными уровнями системы здравоохранения – от специализированных учреждений, где используются высокотехнологические методы лечения, до амбулаторно-поликлинических отделений. Только при этом условии можно обеспечить согласованность действий всех специалистов и сохранение пациентами приверженности к назначенной терапии.

**Заведующая кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской национальной академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Вера Иосифовна Целуйко** рассказала о факторах, влияющих на развитие и прогрессирование СН у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) и способах воздействия на них.

Своевременное открытие инфаркт-зависимой артерии не всегда означает полный успех в лечении пациента с ИМ, поскольку на риск развития СН влияют дополнительные факторы, такие как степень восстановления перфузии миокарда и постинфарктное ремоделирование.

Для профилактики постинфарктного ремоделирования назначаются прежде всего ИАПФ, которые показаны

а выбор антиангинальных препаратов ограничен. Часть пациентов не переносят нитраты из-за их побочных эффектов (выраженная головная боль), а у тех, кто может их принимать, рано или поздно развивается толерантность к этим препаратам.

#### ❓ **Какие дополнительные возможности предоставляет ранолозин?**

– Ранолозин – препарат, который обладает хорошей доказательной базой в лечении стабильной стенокардии и, кроме того, как отметил профессор П. Вардас, он обладает ценным свойством – снижать уровень гликозилированного гемоглобина, следовательно, может иметь дополнительные преимущества у пациентов с нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа, распространенность которого постоянно увеличивается. Отмечу, что результаты исследования Michael O’Riordan, представленные в этом году на сессии Американской Диабетической Ассоциации, подтвердили данные более раннего исследования – CARISA, в котором участвовали больные со стабильной стенокардией, но значительная часть из них (приблизительно 23%) имели СД. У этих пациентов добавление ранолозина в дозах 750 мг 2 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки к базовой антиангинальной терапии, помимо достижения главных целей лечения (улучшение переносимости физической нагрузки, увеличение времени до возникновения стенокардии и депрессии сегмента ST на 1 мм, снижение количества приступов стенокардии и потребления нитроглицерина), приводило также к значимому и достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина по сравнению с плацебо. Ранолозин был одинаково эффективен в лечении пациентов с СД как на фоне применения инсулина, так и при приеме пероральных гипогликемических препаратов, а снижение уровня гликозилированного гемоглобина у больных СД 2 типа, принимавших ранолозин, составляло 0,72%, что сопоставимо с эффектом сахароснижающей терапии.

Очень важно, что эффекты ранолозина у пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа изучены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (TERISA), в котором его назначение в комбинации с двумя другими антиангинальными препаратами способствовало дополнительному снижению частоты приступов стенокардии у всех больных. При этом максимальные преимущества терапии

всем больным с острым ИМ в первые часы заболевания. Пациентам с ИМ со сниженной фракцией выброса (ФВ) (<40%) или СН показаны также антагонисты альдостерона и БАБ (при наличии специальных показаний).

Важный вопрос – можем ли мы повлиять на степень восстановления перфузии миокарда после процедуры реваскуляризации и располагаем ли дополнительными средствами, помимо антитромботических препаратов и статинов? Актуальность этого вопроса обусловлена тем, что примерно у 30% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводят реваскуляризацию, отмечается недостаточная перфузия миокарда после восстановления кровотока – синдром no-reflow (K.M. Abbo et al., 1995; T. Porter et al., 1998; T.A. Fishell et al., 2004). При ИМ с подъемом сегмента ST частота возникновения этого феномена может достигать 66% от общего числа успешных реваскуляризаций (L. Galiutano et al., 2003). Синдром no-reflow – прогностически неблагоприятный фактор, поскольку недостаточная перфузия миокарда увеличивает объем поражения, риск развития систолической дисфункции, серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

Следует отметить, что попытки повлиять на невосстановленный коронарный кровоток с помощью внутрикоронарного введения сосудорасширяющих средств – адеинозина, антагонистов кальция, нитроглицерина, нитропруссиды натрия, а также блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов оказались – неуспешными.

Перспективным в этом отношении выглядит ранолозин, который был изучен в исследованиях с проведением urgentных перкутаных коронарных вмешательств (ПКВ) и продемонстрировал достоверное влияние на маркеры повреждения миокарда – креатинкиназу MB, тропонин I, миоглобин (F. Pellaccia, 2012).

Возможности, связанные с влиянием ранолозина на коронарный кровоток, обсуждались на одном из заседаний, проходившем в рамках сессии Американской ассоциации сердца в этом году. В частности, были представлены результаты исследования RWISE, в котором изучали влияние ранолозина на миокардиальный реперфузионный резерв, и было показано, что его применение улучшает перфузию миокарда у больных с обструктивной ИБС и достоверно не влияет на этот показатель при отсутствии окклюзии коронарной артерии (K. Mehta et al., 2015).

Возможно, что дальнейшие исследования с использованием ранолозина откроют нам новые перспективы в отношении влияния на результаты лечения пациентов с ИМ.



После завершения образовательного курса мы попросили профессора **В.И. Целуйко** поделиться впечатлениями от мероприятия, а также прокомментировать информацию о возможностях ранолозина – препарата, который в этом году появился на украинском рынке.

#### ❓ **Как Вы оцениваете прошедший образовательный курс?**

– Мероприятие прошло на очень высоком уровне и было информационно насыщенным: за два дня практические врачи прослушали курс лекций, охвативших большой спектр тем – от роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистого континуума до вопросов диагностики и лечения ХСН.

Блестящие доклады, которые представили известные ученые, продемонстрировали, насколько важно для современных врачей глубоко знать и понимать природу заболеваний – только в этом случае можно эффективно влиять на ранние механизмы их развития. В каждом выступлении звучал важный посыл о том, что главным критерием выбора метода лечения пациентов является наличие доказательной базы эффективности и безопасности. Это требование нашего времени, о котором должны помнить врачи.

Мы благодарны организаторам от ЕОК за сотрудничество и возможность участвовать в европейских научных форумах и образовательных курсах – это способствует своевременному получению новой информации в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний и повышению уровня образования наших специалистов. Очень важно, что в ходе прошедшего мероприятия врачи смогли получить ответы экспертов на вопросы, которые возникают в повседневной практике. Не менее ценно, что мы услышали мнение авторитетных ученых о новом для нас препарате – ранолозине (Ранекса), который зарегистрирован в Украине для лечения стабильной стенокардии.

#### ❓ **Насколько высока в Украине потребность в новых антиангинальных препаратах?**

– В Украине проблема эффективного лечения стабильной стенокардии стоит также остро, как и в других странах,

ранолозином отмечены у пациентов с более высоким исходным уровнем HbA<sub>1c</sub>.

Для меня большой интерес представляют также результаты применения ранолозина в лечении пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В крупном международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 ранолозин внутривенно, а затем – перорально в дозе 1000 мг 2 р/сут добавляли к стандартной терапии ОКС на протяжении 12 месяцев. Следует отметить, что из всех участников этого исследования 54% имели стенокардию в анамнезе. Большинство больных за месяц до госпитализации имели II и III-IV ФК стенокардии и получали современную фармакотерапию, включающую аспирин, БАБ, статины. Более трети пациентов ранее перенесли реваскуляризацию миокарда.

Показано, что ранолозин эффективен в снижении частоты случаев рецидивов ишемии у пациентов с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST, в том числе – при ранней инвазивной стратегии и в подгруппе больных со стенокардией в анамнезе.

Пациенты, принимавшие ранолозин, продемонстрировали более высокие средние показатели по шкале качества жизни и удовлетворенности лечением (анкета SAQ). При приеме ранолозина значительно реже требовалась интенсификация антиангинальной терапии по сравнению с группой плацебо, и, кроме того, ранолозин замедлял ухудшение течения стенокардии (переход в следующий ФК). В исследовании MERLIN-TIMI 36 показан еще один важный эффект ранолозина: снижение частоты возникновения случаев желудочковой тахикардии в первые 7 дней после развития ОКС – частых и опасных нарушений ритма в остром периоде ИМ.

Терапия ранолозином продемонстрировала хороший профиль безопасности без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии.

Таким образом, мы можем сегодня влиять на эффективность антиангинальной и антиишемической терапии у пациентов с ИБС, назначая в дополнение к базовому лечению ранолозин. Ранолозин может также служить хорошей альтернативой препаратам первой линии для лечения стабильной стенокардии при их непереносимости.

Подготовила **Наталья Очеретяная**