



# **Новые возможности терапии стабильной ИБС: влияние на прогноз**

**Акатова Евгения Владимировна**

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного  
факультета МГМСУ имени А.И. Евдокимова

# ИБС в России

---

Смертность от ССЗ и ИБС в структуре общей смертности в РФ в 2010 <sup>[12]</sup>:



# Осложнения ИБС

---

**Среди трудоспособного населения РФ страдают ИБС около 10 млн.**

**человек [1], из них в 2010 году:**

- 2 % испытали ОИМ [12]
- 42% со стенокардией [12]
- 1638 чел. / сутки умирали от осложнений ИБС [12]
- При стабильной стенокардии [1] :
- смертность около 2 % в год
- нефатальный ИМ 2-3 % в год

В течение 6 лет после первого ИМ у 22 % мужчин и 46% женщин развиваются симптомы тяжелой сердечной недостаточности (ХСН) – одного из серьезных осложнений ИБС. Более чем в 50% случаев смерть лиц старше 65 лет наступает от осложнений ИБС [3].

[1] - ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-ой пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6); Прил. 4: 7

[3] - Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения // 3-е изд., Москва 2012

[12] - Данные Росстата за 2010 год

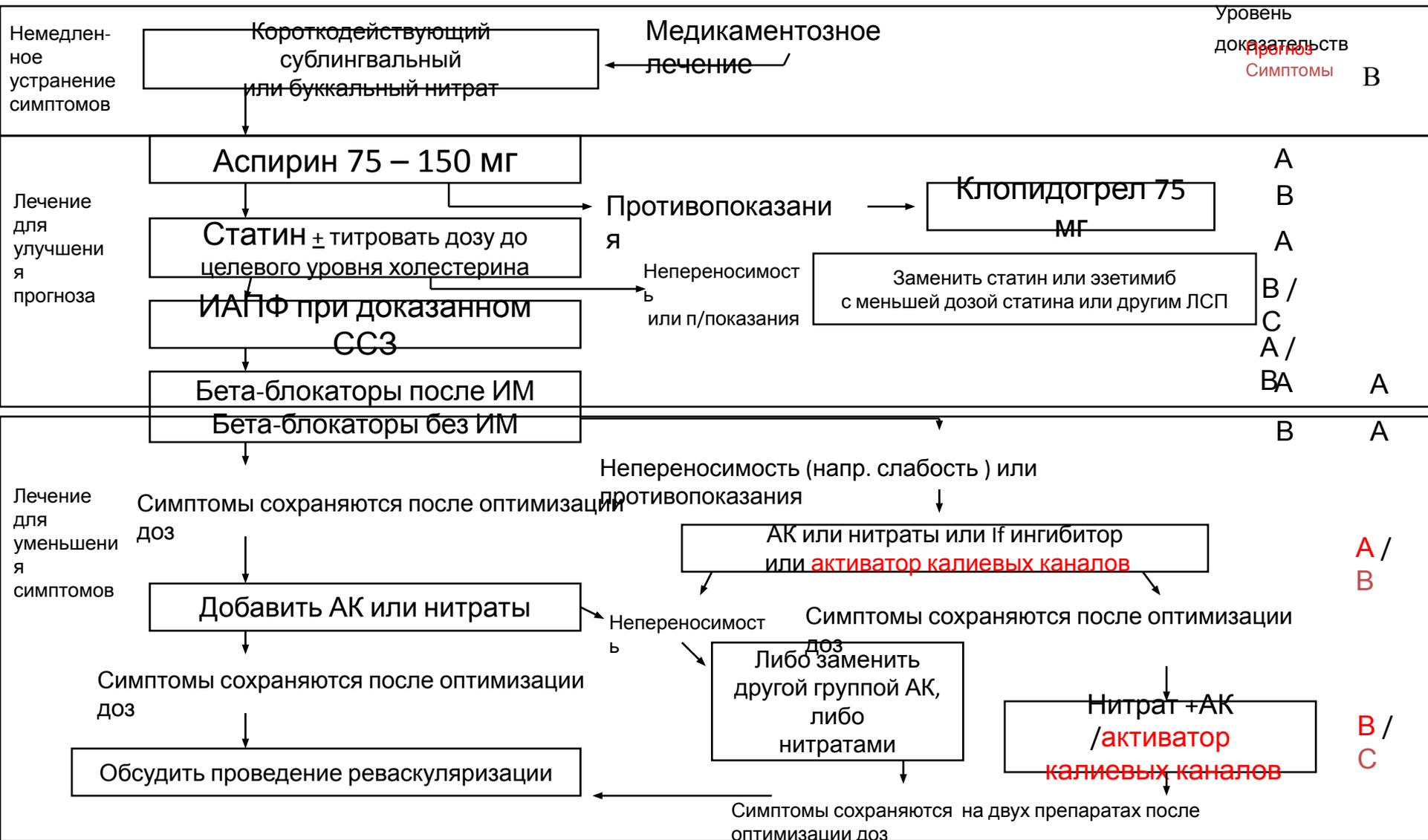
# Основные документы определяющие диагностику и лечение хронической ИБС в РФ

---

1. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (утверждено приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. №918н)
2. В соответствии со статьей 73 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, №48, ст.6724; 2012, №26, ст.3442,3446) утвердить стандарт первичной специализированной медико-санитарной помощи при хронической ИБС.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. РКО, 2008г.

# Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии

## Рекомендации ЕОК, 2006 г.



# Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии

## Рекомендации ЕОК, 2013

### Облегчение симптомов

#### 1-ая линия

Нитраты короткого действия +

- ББ или АК для контроля ЧСС
- Рассмотреть АК-ДГП при низкой ЧСС или непереносимости/противопоказаниях
- Рассмотреть ББ+АК-ДГП при Стенокардии > 2 ФК

Могут дополнять или заменять 1-ую линию в определенных случаях

#### 2-ая линия

- Ивабрадин
- Нитраты длит. действия
- **Никорандил**
- Ранолазин\*
- Триметазидин\*

Рассмотреть КАГ → ЧКВ → стентирование или КШ

### Профилактика СС событий

- Модификация ОЖ
- Контроль ФР

Образование пациента

- Аспирин\*\*
- Статины
- Рассмотреть иАПФ или БРА

\*- данные для СД  
\*\*- при непереносимости-клопидогрел

# Медикаментозное лечение больных ИБС

---

## □ Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС:

Антитромбоцитарные средства

Статины

Блокаторы РААС

## □ Препараты, улучшающие симптомы заболевания:

Бета-адреноблокаторы

Антагонисты кальция

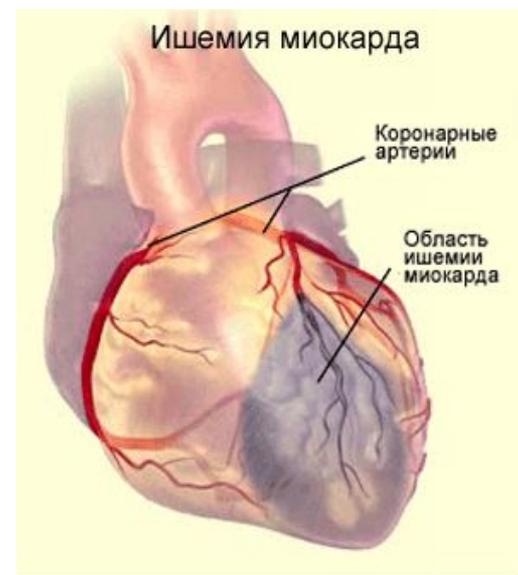
Нитраты и нитратоподобные средства

Ивабрадин

Никорандил

Ранолазин

Триметазидин



# Классы рекомендаций

<b>Класс I</b>	<b>Польза и эффективность диагностического или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны</b>
<b>Класс II</b>	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.
<b>Класс II а</b>	Имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия.
<b>Класс II б</b>	Польза/эффективность менее убедительны.
<b>Класс III*</b>	Имеющиеся данные или общее мнение экспертов свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

*Примечание: \*Применение класса III ЕОК не рекомендуется.*

# Уровни доказательств

---

А	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа.
В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
С	Общее мнение экспертов и/или результаты и небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

# Медикаментозное лечение больных ИБС

Общие показания	Класс	Уровень
Оптимальное медикаментозное лечение означает прием по крайней мере 1 препарата для лечения стенокардии + препараты для предотвращения неблагоприятных исходов	I	C
Рекомендуется обучение пациентов: информация о ИБС, факторах риска, стратегия лечения	I	C
Оценка ответа пациента на лечение после его начала	I	C

# Медикаментозное лечение больных ИБС

Уменьшение стенокардии	Класс	Уровень
Прием короткодействующих нитратов	I	B
Препараты первой линии ББ или АК для контроля ЧСС симптомов	I	A
Препараты второй линии: пролонгированные нитраты или ивабрадин или ранолазин с учетом ЧСС, АД и переносимости	IIa	B
Использование в качестве препарата 2 линии триметазидина	IIb	B
С учетом сопутствующей патологии, переносимости использование препаратов 2 линии в качестве препаратов 1 линии	I	C
У пациентов с бессимптомной и большой областью ишемии назначение ББ	IIa	C
У больных с вазоспастической стенокардией назначение АК и нитратов, избегая ББ	IIa	B

# Медикаментозное лечение больных ИБС

Предотвращение неблагоприятных исходов	Класс	Уровень
У всех больных с ИБС применение аспирина в низкой дозе	I	A
При непереносимости аспирина необходимо применение клопидогреля	I	B
Прием статинов у всех больных с ИБС	I	A
Прием иАПФ или АРА при сопутствующих заболеваниях (ХСН, АГ, СД)	I	A

# Препараты для лечения стенокардии – антиангинальные средства

---

## □ Препараты оказывающие влияние на показатели гемодинамики:

Бета-адреноблокаторы

Антагонисты кальция

Ингибиторы I<sub>f</sub>каналов (ивабрадин)

Нитраты и нитратоподобные средства

## □ Препараты не оказывающие влияние на показатели гемодинамики:

Триметазидин

Активаторы калиевых каналов (**никорандил**)

Ранолазин

# Антиангинальные препараты

---

## Бета-блокаторы – класс I, уровень A:

**Механизм:** блокада бета 1 и/или 2 рецепторов

**Действие:** снижение потребности в кислороде

**ЧСС:** снижение в покое и нагрузке

**АД:** снижение

**Побочные эффекты:** коронарная и периферическая вазоконстрикция, метаболические эффекты, слабость, инсомния, гипотония, брадикардия, бронхоспазм, нарушение потенции

# Антиангинальные препараты

---

## Антагонисты кальция – класс I, уровень A:

**Механизм:** блокада L типа кальциевых каналов, периферическая и коронарная вазодилатация, отрицательное инотропное действие

**Действие:** повышение доставки кислорода, снижение потребности в кислороде

**ЧСС:** снижение – верапамил и дилтиазем

**АД:** снижение

**Побочные эффекты:** отеки, головная боль, тошнота, головокружение.

Нет данных о прогнозе больных без ИМ, противопоказаны при ХСН (верапамил)

# Антиангинальные препараты

---

## Нитраты – класс IIa, уровень B:

**Механизм:** артериолярная и венозная дилатация

**Действие:** повышение доставки кислорода, снижение потребности в кислороде

**ЧСС:** рефлекторная тахикардия

**АД:** снижение

**Побочные эффекты:** головная боль, чувство жара, головокружение, гипотония, тахикардия. Проблема: толерантность

Нет данных о влиянии на прогноз.

# Антиангинальные препараты

---

## Ивабрадин If – ингибитор - класс IIa, уровень B:

**Механизм:** селективное ингибирование If-каналов клеток СУ: нет отрицательного влияния на сократимость и проводимость; нет  $\alpha$ -адренергических эффектов; сохраняет дилатацию коронарных артерий при нагрузке, увеличивает коронарный кровоток

**Действие:** повышение доставки кислорода, снижение потребности в кислороде

**ЧСС:** дозозависимое снижение в покое и при нагрузке

**АД:** нет

**Побочные эффекты:** брадикардия, фотопсии

**Не влияют на прогноз у пациентов с нормальной ФВ.**

# Антиангинальные препараты

---

## Ранолазин - класс IIa, уровень В:

**Механизм:** селективный ингибитор позднего натриевого тока, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированных с ишемией

**Действие:** улучшает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до появления стенокардии, снижает частоту приступов стенокардии

**ЧСС:** нет

**АД:** нет

**Побочные эффекты:** удлинение интервала QT, особенно в комбинации с препаратами, удлиняющими QT

Дополнительный сахароснижающий эффект у больных стенокардией и СД

# Антиангинальные препараты

---

**Метаболические - триметазидин - класс IIa, уровень В:**

**Механизм:** ингибирование 3-кетоацил-КоА-тиолазы

**Действие:** оптимизация энергетического метаболизма в миокарде путем подавления бета-окисления жирных кислот

**ЧСС:** нет

**АД:** нет

**Побочные эффекты:** редко ЖК расстройства

**Преимущества:** могут быть назначены в любой клинической ситуации и комбинации с любыми антиангинальными препаратами

**Эффективность в снижении риска развития стенокардии после ЧКВ**

# Антиангинальные препараты

---

## **Никорандил** - класс IIa, уровень B:

**Механизм:** активатор калиевых каналов, одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы клеточных мембран

**Действие:** расширяет коронарные артериолы и вены, воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования

**ЧСС:** нет

**АД:** нет

**Побочные эффекты:** головная боль (отмена 3,5% - 9,5%)

**Преимущества:** купирование и профилактика стенокардии; может дополнять основные классы антиангинальных

Улучшение прогноза при длительном применении по данным исследования IONA

# Механизмы влияния никорандила на прогноз ИБС

---

# Никорандил подготавливает сердце к ишемии

---

**Никорандил** обладает кардиопротективным действием, т.к., открывая АТФ - зависимые калиевые каналы, полностью воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования, подготавливает сердце к ишемии:

- содействует энергосбережению сердечной мышцы,
- предотвращает происходящие в ней необратимые клеточные изменения,

**Preconditionирование** – метаболическая адаптация миокарда на фоне коротких повторных приступов ишемии, с повышением устойчивости сердца к более длительным приступам.



# Рекомендации ВНОК

## Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике

2011

### Кардиоваскулярная профилактика

ЧСС, сократимости миокарда и, следовательно, потребности миокарда в кислороде, что может быть небезопасным для больных ИБС [349–358], в связи с чем  $\beta$ -АБ должны использоваться в периоперационном периоде у [359]:

□ больных с установленным диагнозом ИБС или признаками ишемии миокарда по данным стресс-теста до операции. (Класс показаний I. Уровень доказательности B); большинства пациентов СН. (Класс показаний IIa. Уровень доказательности C).

#### 21.5. Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов

Действие представителя этого класса препаратов никорандила основывается на сочетании способности активировать калиевые каналы и оказывать нитратоподобное действие. Доказано его положительное влияние на исходы у больных стабильной ИБС (класс показаний I. Уровень доказательности B), в частности снижение частоты коронарных событий (исследование IONA) [366].

# Рекомендации *NICE, UK*

---

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Management of stable angina. July 2011

1.4 Anti-anginal drug treatment

Drugs for treating stable angina (P 14-15)

Никорандил рекомендован к назначению в качестве монотерапии при плохой переносимости или противопоказаниях к БАБ и БМКК или как дополнительное лекарственное средство при их недостаточной эффективности

# Расширение показаний в Японии

---

Japan's Ministry of Health, Labor, and Welfare

23 октября 2007

Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии года одобрило расширение показаний к назначению никорандила для лечения острой сердечной недостаточности, включая острую декомпенсацию ХСН.

# Оценка влияния никорандила на коронарные события у пациентов с со стабильной стенокардией - рандомизированное исследование IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina)

---

- Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
- Более 200 исследовательских центров
- Длительность от 1 до 3 лет, медиана  $1,6 \pm 0,5$  лет
- Пациенты с ИБС (стабильная стенокардия напряжения) на терапии: БАБ (57%), БМКК (55%), пролонгированными нитратами (77%), статинами (57%), антиагрегантами (88%), муж  $\geq 45$  лет, жен  $\geq 55$  лет,  $n=5126$
- Никорандил назначали по 10 мг 2 раза в сутки, через 2 недели по 20 мг 2 раза в сутки все последующее время исследования

## Критерии оценки эффективности

**Первичная (основная) конечная точка включала:**

- 1. смерть от ИБС,**
- 2. нефатальный ИМ,**
- 3. внеплановая госпитализация в связи с сердечной болью**

**Вторичная конечная точка – «ОКС»:**

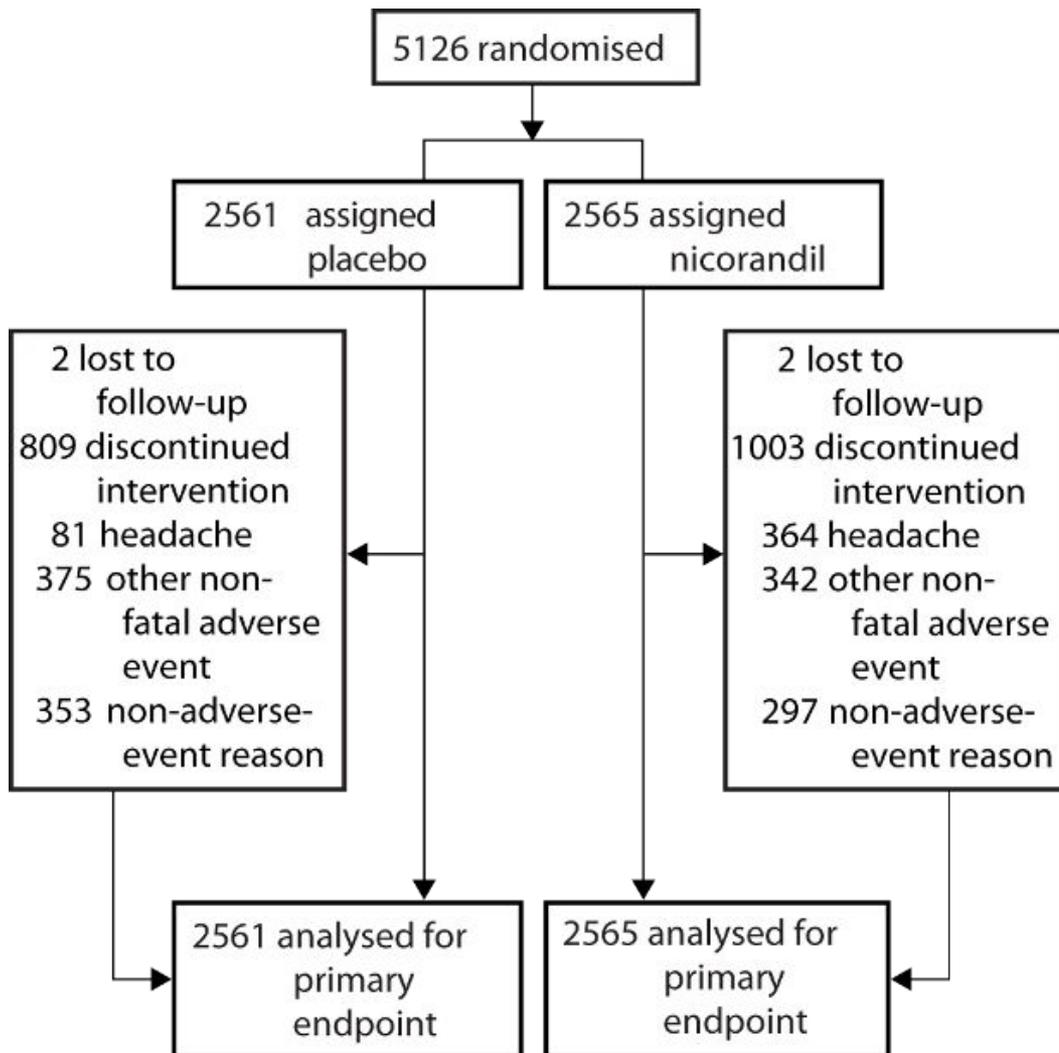
- 1. смерть от ИБС,**
- 2. нефатальный ИМ,**
- 3. нестабильная стенокардия**

**Вторичная конечная точка – «Все сердечно-сосудистые события»:**

- 1. сердечно-сосудистая смерть,**
- 2. нефатальный ИМ,**
- 3. нефатальный инсульт,**
- 4. госпитализация в связи с ТИА**
- 5. внеплановая госпитализация в связи с сердечной болью**

# IONA

## Дизайн

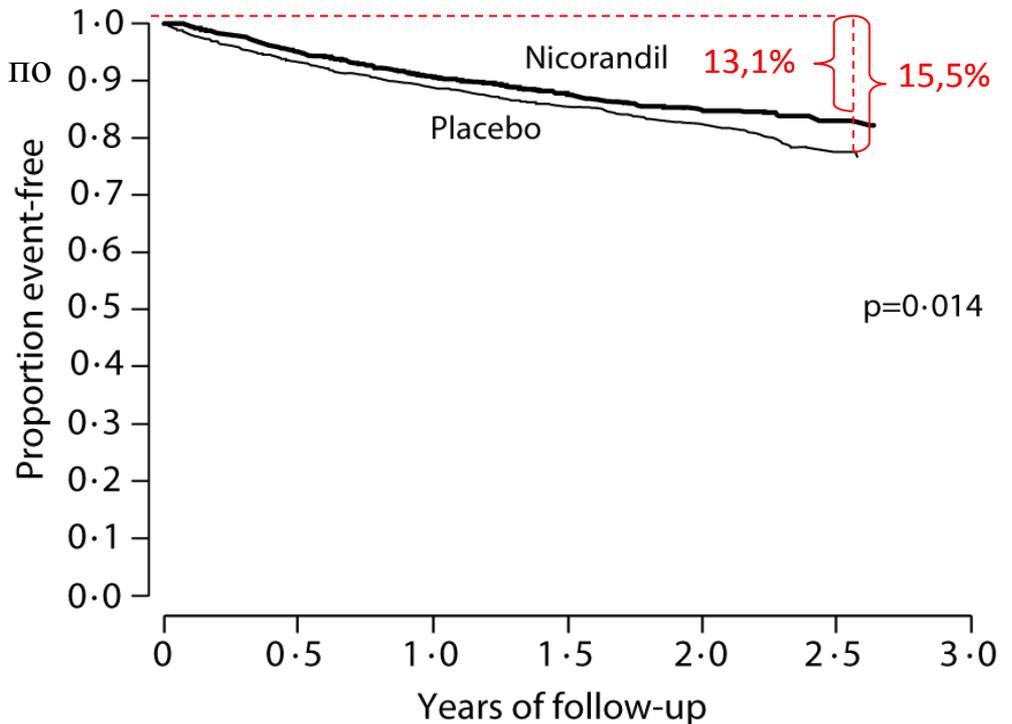


# IONA

**Никорандил снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации связи с сердечной болью у пациентов со стабильной стенокардией (p=0,014)**

График Каплана-Майера (кумулятивный) по частоте достижения первичной конечной точки:

- смерть от ИБС,
- нефатальный ИМ,
- внеплановая госпитализация в связи с сердечной болью



Number at risk

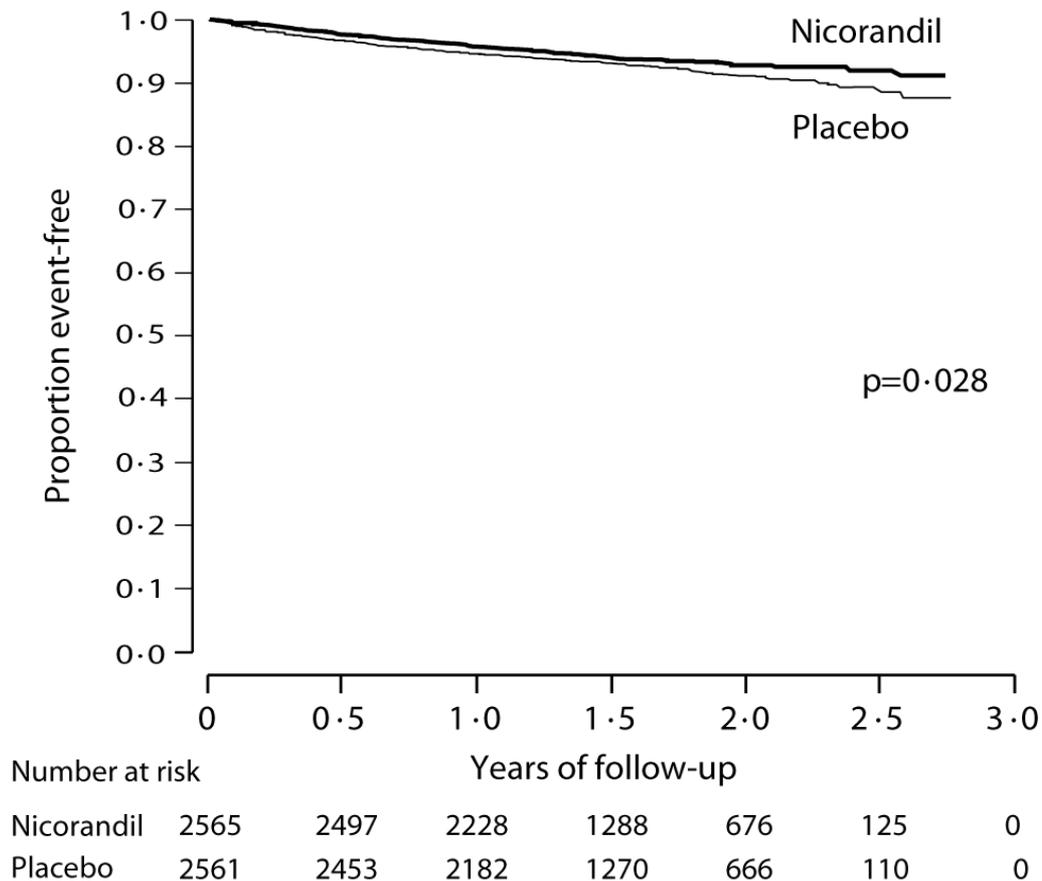
Nicorandil	2565	2394	2094	1193	618	111	0
Placebo	2561	2369	2051	1163	600	96	0

# IONA

**Никорандил снижает на 21% риск возникновения острого коронарного синдрома у пациентов со стабильной стенокардией (p=0,028)**

График Каплана-Майера (кумулятивный) по частоте достижения дополнительной конечной точки (ОКС):

- смерть от ИБС,
- нефатальный ИМ,
- нестабильная стенокардия

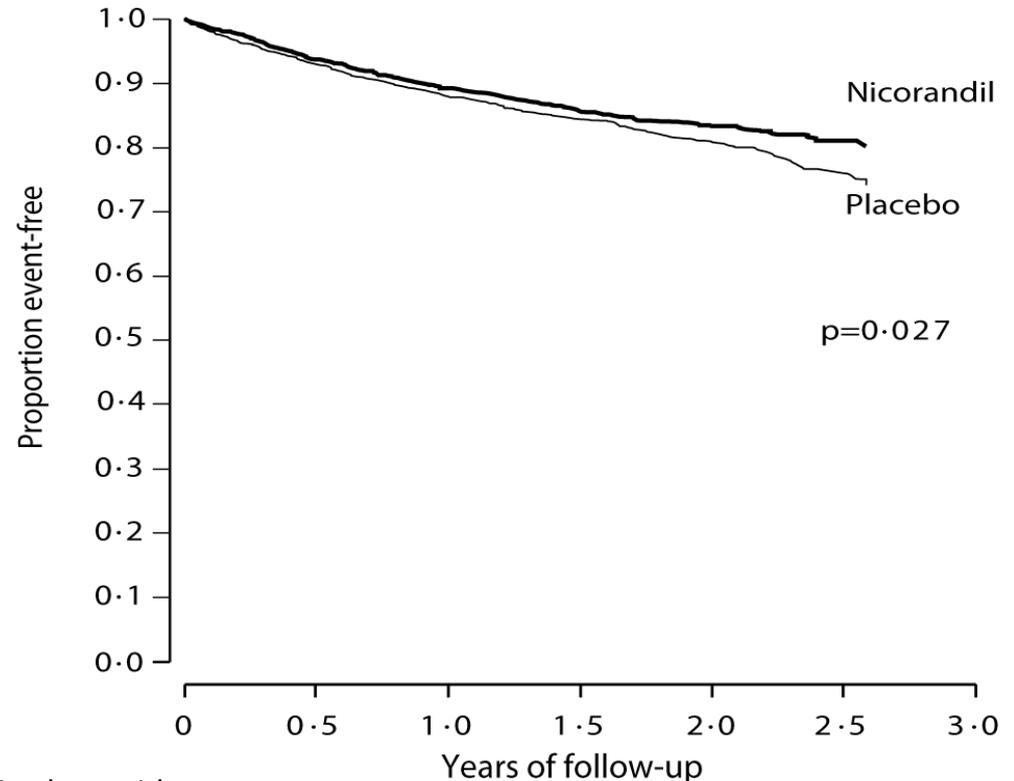


# IONA

## Никорандил снижает на 14% риск сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной стенокардией ( $p=0,027$ )

График Каплана-Майера (кумулятивный) по частоте достижения дополнительной конечной точки (все сердечно-сосудистые события):

- сердечно-сосудистая смерть,
- нефатальный ИМ,
- нефатальный инсульт,
- госпитализация в связи с ТИА
- внеплановая госпитализация в связи с сердечной болью



Number at risk

Nicorandil	2565	2382	2076	1179	610	107	0
Placebo	2561	2364	2036	1154	594	94	0

# IONA

---

## Никорандил улучшает прогноз у больных ИБС со стабильной стенокардией :

- на 17% снижает риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации связи с сердечной болью ( $p=0.014$ )
- на 21% снижает риск возникновения острого коронарного синдрома ( $p=0.028$ )
- на 14% снижает риск сердечно-сосудистых событий ( $p=0.027$ )
- на 15% снижает риск смерти от любых причин, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации связи с сердечной болью ( $p=0.021$ )
- максимально эффективен у пациентов с наибольшим риском осложнений ИБС

# История никорандила

---

- 1976 - впервые синтезирован и запатентован в Японии
- 1984 - используется в Японии как антиангинальное средство
- 1994 - используется в Европе как антиангинальное средство
- 2009 - никорандил (ООО «ПИК-ФАРМА») зарегистрирован и производится в России



# **Сравнение клинической эффективности, переносимости и показатели качества жизни длительной терапии **Кордиником** и изосорбида-5-мононитратом у больных ИБС со стабильной стенокардией III ФК**

---

- **Рандомизированное, открытое, контролируемое исследование**
- **Длительность 12 месяцев**
- **Пациенты со стабильной стенокардией напряжения III ФК, возраст 50 – 59 лет, n=100**
- **Пациенты были рандомизированы на 2 группы по 50 человек: 1-я группа принимала Кординик по 10 мг 3 раза в сутки, 2-я – изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН) по 50 мг/сут**

# Антиангинальное действие **Кординика**

---

## **Первичная (основная) конечная точка :**

- количество эпизодов стенокардии в неделю
- количество принятых таблеток НГ в неделю

## **Вторичные (дополнительные) конечные точки:**

1. длительность приступов стенокардии (в минутах)
2. интенсивность ангиальной боли (баллы по Боргу)
3. количество эпизодов ишемии миокарда (Холтер)
4. средняя длительность эпизодов ишемии миокарда, сек (Холтер)
5. средняя продолжительность нагрузки до начала приступа стенокардии

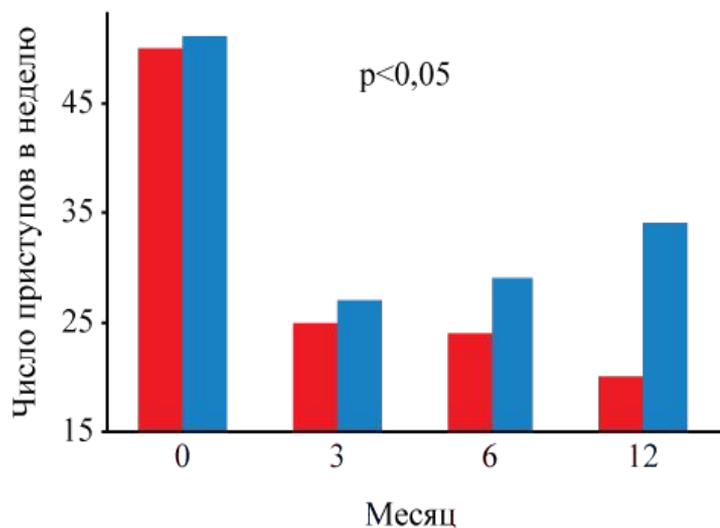
# Клиническая характеристика пациентов

Параметры		Кординик 30 мг/сут n = 50	ИС-5-МН 50 мг/сут n = 50
Возраст (годы)		54,5 ± 4,5	53,5 ± 3,5
Пол	Мужчины	42	41
	Женщины	8	9
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )		27,8 ± 1,5	28,1 ± 1,3
Артериальная гипертензия, % больных		100	100
Инфаркт миокарда в анамнезе, % больных		100	100
Подтвержденная стенокардия напряжения III ФК (ВЭМ, ХМТ-ЭКГ), % больных		100	100

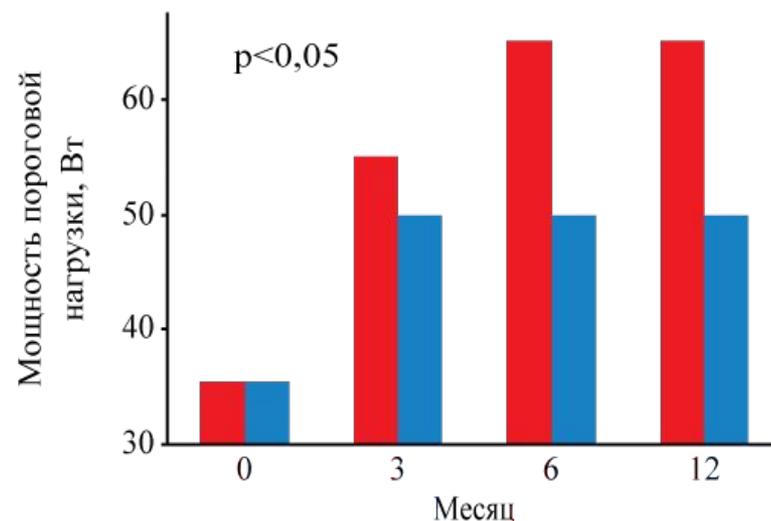
# Кординик эффективнее снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке по сравнению с изосорбидом мононитратом у больных стабильной ИБС

Сравнительная оценка антиангинальной эффективности у больных ИБС со стабильной стенокардией III ФК

### Частота приступов стенокардии



### Велоэргометрический тест

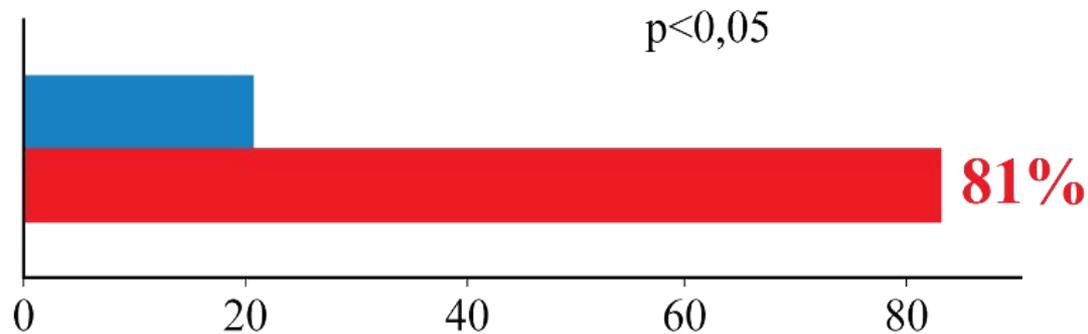


■ - Кординик, 10 мг 3 раза/сут., n=50 ■ - ИС-5-МН, 50 мг/сут., n=50

# **Кординик** обладает сопоставимым с $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция антиангинальным действием при лучшей переносимости у больных со стабильной ИБС

## Сравнительная оценка терапий Кордиником и амлодипином у больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК

Продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии:



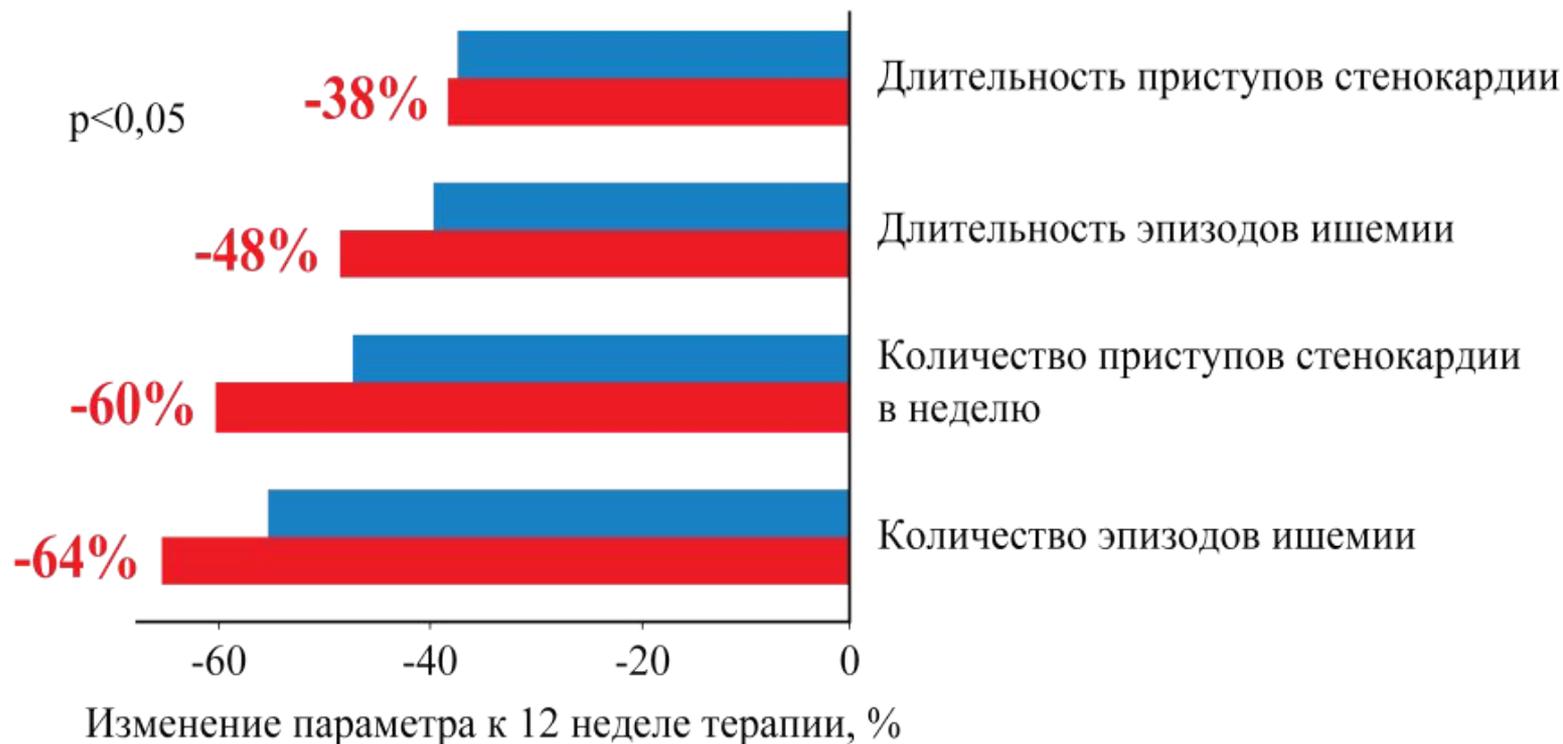
Прирост продолжительности нагрузки к 12 неделе терапии, %

■ - Кординик, 20 мг 3 раза/сут., n=30    ■ - амлодипин, 10 мг/сут., n=37

# Кординик обладает сопоставимым с $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция антиангинальным действием при лучшей переносимости у больных со стабильной ИБС

Сравнительная оценка терапий Кордиником и амлодипином у больных ИБС со стабильной стенокардией II-III ФК <sup>[10]</sup>

Антиангинальное действие:



# **Кординик** обладает сопоставимым с $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция антиангинальным действием при лучшей переносимости у больных со стабильной ИБС

---

- на 60% снижает количество приступов стенокардии к 12 неделе терапии
- на 38% снижает длительность приступов стенокардии к 12 неделе терапии
- на 81% увеличивает продолжительность физической нагрузки до начала приступа стенокардии к 12 неделе терапии
- на 64% снижает количество эпизодов ишемии миокарда к 12 неделе терапии
- на 48% снижает длительность эпизодов ишемии миокарда к 12 неделе терапии

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

## Улучшение прогноза:

**Для профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с диагностированной ИБС и стенокардией никорандил может быть добавлен к терапии статинами, антитромбоцитарными препаратами и ингибиторами АПФ**

## Вторичная профилактика:

**Наряду с уже известными антиангинальными свойствами никорандила, следует рассматривать возможность назначения его на ранних стадиях лечения стенокардии, до начала приема антагонистов кальция и нитратов**

Благодарю за внимание

