

***Ишемическая болезнь сердца  
(ИБС). Стабильные формы.***

# Эпидемиология ИБС в России

-Смертность от ССЗ в России остается высокой и в значительной степени обусловлена ИБС.

-С диагнозом ИБС, по данным Росстата, в РФ находится под наблюдением 7 млн. 411 тыс. больных.

-ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех ССЗ - 28% случаев.

-Можно предполагать, что только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным, с другой стороны более 50% диагнозов ИБС не верифицированы.

-Распространенность ИБС, стенокардии с возрастом увеличивается, достигает 12-14%, а гендерные различия в частоте нивелируются. Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет почти 2%, еще у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный ИМ.

# Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2013 г.

Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца при Европейском обществе кардиологов

**Члены рабочей группы:** Gilles Montalescot\* (Chairperson) (France), Udo Sechtem\* (Chairperson) (Germany), Stephan Achenbach (Germany), Felicita Andreotti (Italy), Chris Arden (UK), Andrzej Budaj (Poland), Raffaele Bugiardini (Italy), Filippo Crea (Italy), Thomas Cuisset (France), Carlo Di Mario (UK), J. Rafael Ferreira (Portugal), Bernard J. Gersh (USA), Anselm K. Gitt (Germany), Jean-Sebastien Hulot (France), Nikolaus Marx (Germany), Lionel H. Opie (South Africa), Matthias Pfisterer (Switzerland), Eva Prescott (Denmark), Frank Ruschitzka (Switzerland), Manel Sabaté (Spain), Roxy Senior (UK), David Paul Taggart (UK), Ernst E. van der Wall (Netherlands), Christiaan J.M. Vrints (Belgium).

European Heart Journal: публикация для раннего доступа 30 августа 2013 г.



European Heart Journal  
doi:10.1093/eurheartj/eh2296

**ESC GUIDELINES**

# ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

## Клинические рекомендации

Разработаны по поручению Минздрава России,  
утверждены Обществом специалистов по  
неотложной кардиологии и профильной комиссией по  
кардиологии

Москва  
2013

# Стабильная ишемическая болезнь сердца (ESC, 2013 )

Стабильная ИБС характеризуется обратимым несоответствием потребности и обеспечения миокарда, приводящим к ишемии или гипоксии, которые обычно воспроизводятся физической нагрузкой, эмоциями или другими стрессорами, но могут развиваться спонтанно. Такие эпизоды ишемии/гипоксии обычно ассоциируются с преходящим дискомфортом в груди (стенокардией). Стабильная ИБС включает фазы устойчивого течения, часто асимптомные, которые могут смениться острым коронарным синдромом.

# Патофизиология (ESC, 2013)

- Атеросклероз коронарных артерий с уменьшением просвета  $>50-70\%$ .
- Спазм, повышение тонуса коронарных артерий.
- Микроваскулярная дисфункция.
- Несоответствие между потребностью и снабжением миокарда кислородом

# Классификация ИБС (ESC, 2013)

- Стенокардия
  - Стабильная (I-IV функционального класса).
  - Нестабильная (критерии Braunwald E.) .
  - Вазоспастическая (вариантная).
  - Микроваскулярная.
- Бессимптомная ишемия миокарда.
- Инфаркт миокарда.
- Сердечная недостаточность.
- Нарушения сердечного ритма и проводимости.
- Внезапная смерть.

# Рабочая классификация ИБС

МКБ-IX 410—414,418, Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» 2013 г.

- 1. Стенокардия напряжения:
  - 1.1. Стенокардия напряжения впервые возникшая;
  - 1.2. Стенокардия напряжения стабильная с указанием функционального класса (I—IV);
  - 1.3. Стенокардия напряжения прогрессирующая;
  - 1.4. Стенокардия спонтанная (вазоспастическая, особая, вариантная, Принцметала);
- 2. Острая очаговая дистрофия миокарда (не используется!)
- 3. Инфаркт миокарда:
  - 3.1. Крупноочаговый (трансмуральный) — первичный, повторный (дата);
  - 3.2. Мелкоочаговый — первичный, повторный (дата);



## Рабочая классификация ИБС

МКБ-IX 410—414,418, Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» 2013 г.

- 4. Кардиосклероз постинфарктный очаговый;
- 5. Нарушение сердечного ритма (с указанием формы);
- 6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии);
- 7. Безболевая форма ИБС;
- 8. Внезапная коронарная смерть.

# Критерии нестабильной стенокардии (Braunwald E.)

- Стенокардия в покое и длительная, обычно до 20 мин в течение недели от начала.
- Впервые возникшая тяжелая стенокардия (соответствует III-IV ФК) в течение 2 мес. от начала.
- Быстрое нарастание тяжести и интенсивности стенокардии, ограничение обычной активности (до III-IV ФК) в течение 2 мес. от начала.

# Хроническая ИБС. МКБ-10

- 120 Стабильная стенокардия
  - 120.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом
  - 120.8 Другие формы стенокардии
  - 125.5 Ишемическая кардиопатия

# Стабильная стенокардия

- Преходящие приступы загрудинных болей, вызываемые физической или психоэмоциональной нагрузкой, либо другими факторами, повышающими потребность миокарда в  $O_2$ 
  - подъем АД;
  - нарушения сердечного ритма;
  - горизонтальное положение (особенно в ночное время) → ↑ ОЦК и ↑ КДД ЛЖ – *stenocardia decubita*;
  - рефлекторные влияния;
  - быстрая фаза сна, кошмарные и тревожные сновидения → *ночная стенокардия напряжения*

## Комментарий:

стенокардия может проявляться атипичными болями (болями с атипичной локализацией и атипичной иррадиацией), а также различными эквивалентами

# Некоронарогенные причины стенокардии/ишемии миокарда (АСС/АНА, 2002)

- ***Кардиальные***

- Аортальный стеноз.
- Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Дилатационная кардиомиопатия.
- Тахикардия пароксизмальная с высокой ЧСС.

- ***Некардиальные***

- Гипертиреоз.
- Артериальная гипертензия.
- Интоксикация симпатомиметиками (кокаин).
- Анемия.
- Полицитемия.
- Гипоксемия (астма, ХОБЛ, обструктивное апноэ во сне).

# Ишемический каскад

- Несоответствие между потребностью и доставкой кислорода
- Ишемия миокарда
- Снижение pH и выход ионов K из кардиомиоцитов
- Повышение внутриклеточного Ca
- Региональное нарушение сократимости ЛЖ
- Признаки глобальной систолической и диастолической дисфункции ЛЖ
- Появление изменений сегмента ST
- Развитие болевого приступа

Механизмы, повышающие устойчивость миокарда к ишемическому повреждению

### **Преко́ндиционирование**

повышение резистентности миокарда к потенциально летальной ишемии, которое достигается повторяющимися сублетальными эпизодами ишемии

# 2015 г. Поиск агентов для фармакологического прекондиционирования при ОКС и СН

- Бендавиа (пептидSS) – предупреждает образование свободных радикалов митохондриями (в/в 0,05 мг/кг/час)
- Митохондриальное железо (регулятор функций митохондрий)
- Коэнзим Q10
- Ингибиторы фосфодиэстеразы
- Циклоспорин



# Механизмы, повышающие устойчивость миокарда к ишемическому повреждению

- **Посткондиционирование** – кратковременное повышение тонуса коронарных артерий, возникающее после тяжелого ишемического эпизода и защищающее миокард от реперфузионного повреждения

# Механизмы, повышающие устойчивость миокарда к ишемическому повреждению

- **Гибернация миокарда** – нарушение сократимости миокарда в состоянии покоя при ограничении коронарного кровотока вследствие хронической гипоперфузии. При увеличении доставки кислорода сохраняется способность к частичному или полному восстановлению сократимости

# Механизмы, повышающие устойчивость миокарда к ишемическому повреждению

- **Оглушение миокарда** – преходящее нарушение сократимости миокарда в случае ранней реперфузии (нестабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия, ИМ, АКШ)
- **Развитие коллатеральных сосудов**
- **Поиск лекарственных агентов – ивабрадин?**

# Микроваскулярная стенокардия (коронарный синдром X)

- Стенокардия или похожая на нее боль в грудной клетке
- Депрессия сегмента ST при нагрузочной пробе
- Интактные коронарные артерии, сохраненная функция ЛЖ
- Преобладание женщин в период постменопаузы

# Микроваскулярная стенокардия (коронарный синдром X)

- Коронарная микроваскулярная дисфункция, как результат выраженной дисфункции эндотелия (микрососудистая стенокардия)
- Наличие у пациента повышенной чувствительности к интракардиальной боли ( синдром «чувствительного сердца»)

# Микроваскулярная стенокардия (коронарный синдром X)

■ Прогноз более благоприятный

- Эффективность антиишемической терапии ниже
- Могут быть эффективны антидепрессанты (ингибируют передачу висцеральной боли)

# Вазоспастическая стенокардия

Особая форма стенокардии, обусловленная спазмом коронарных артерий, возникающим внезапно в сегменте крупной эпикардальной артерии, в результате чего резко снижается коронарный кровоток и возникает, как правило трансмуральная ишемия миокарда, проявляющаяся элевацией сегмента ST

# Вазоспастическая стенокардия

Гиперактивность гладкомышечных клеток

Дисфункция эндотелия:

- Нарушение АТФ-чувствительности калиевых каналов
- Нарушение транспорта ионов Na и H
- Повышение концентрации эндотелиина
- Дисфункция вегетативной нервной системы



# Вазоспастическая стенокардия

- Средний возраст 50-60 лет
- Факторы риска- курение, употребление алкоголя, кокаина
- Возможна ассоциация с другими вазомоторными нарушениями ( мигрень, синдром Рейно)
- Толерантность к ФН обычно сохранена
- Развитию приступа не предшествует повышение ЧСС и АД
- Может сопровождаться тяжелыми аритмиями, синкопальными состояниями
- В лечении акцент на блокаторы кальциевых каналов

# Бессимптомная ишемия миокарда

- Может выявляться в случае обнаружения инструментальных признаков ишемии миокарда и отсутствии клинических симптомов этих изменений

**Методы верификации: ХМ ЕКГ, ВЕП, стресс-ЕхоКГ**

## Комментарий:

при наличии длительных эпизодов ББИМ состояние больного должно расцениваться как нестабильное и такой больной требует направления на коронарографическое исследование.

Длительные эпизоды ББИМ, вместе с длительными эпизодами альтернации зубца Т – по некоторым данным могут трактоваться как предикторы ВКС.

# Бессимптомная ишемия миокарда

Частота достигает 40-80% всех эпизодов ишемии

Недостаточное образование медиаторов боли (серотонин, гистамин, брадикинин)

Снижение чувствительности болевых рецепторов

Повышение порога болевой чувствительности

Недостаточная выраженность собственно ишемии

Лечение аналогично принципам лечения стабильной стенокардии

# ■ Ишемическая кардиопатия

- **Диагноз правомочен в случае, когда имеется выраженная дилатация ЛЖ с тотальным снижением его сократительной способности и наличием манифестированных симптомов СН и установленное с помощью коронарографии диффузное поражение коронарных сосудов!**

# Критерии дифференциальной диагностики с ДКМП

- Наличие ФР ИБС
- Наличие стенокардии или ИМ в анамнезе
- Воспроизводимая ишемия миокарда функциональных пробах
- Данные сцинтиграфии
- Стеноз хотя бы одной из магистральных артерий >50%

# Лабораторная диагностика ИБС

- Обязательные показатели:
  - Нь, ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинин (СКФ)
- Дополнительные показатели:
  - Сердечные тропонины, показатели функции щитовидной железы

# Диагностика ИБС

- ЭКГ, ЭхоКГ

- Проба с ФН:

- -Диагностика ИБС

- -Определение толерантности К ФН

- -Стратификация риска

- -Оценка эффективности антиишемического лечения

- -Экспертиза трудоспособности

- ЧПЭКС

- - при невозможности ФН

- -критерии: горизонтальная депрессия ST, равная 2 мм сегмента в первых спонтанных комплексах после прекращения стимуляции сердца

# Тредмил-индекс

- Тредмил-индекс (индекс Дюка) =  $A - [5 \times B] - [4 \times C]$
- A — продолжительность нагрузки в минутах
- B — отклонение от изолинии сегмента ST в мм (в ходе нагрузки или после ее завершения)
- C — индекс стенокардии: 0 — стенокардии нет; 1 — стенокардия есть; 2 — стенокардия приводит к остановке исследования



# Характеристика функционального класса стенокардии по результатам проб с физической нагрузкой

Показатели	ФК стенокардии			
	I	II	III	IV
Число МЕ (тредмил-тест)	>7,0	4,0—6,9	2,0—3,9	<2,0
Двойное произведение (ВЭМ): (ЧСС*САД)/100	>278	218—277	151—217	<150
Мощность последней ступени нагрузки, Вт (ВЭМ)	>125	75—100	50	25

# Диагностика ИБС

## ■ ХМ ЭКГ и АД, ХМ ЭКГ в сочетании с ФН

■ *Критерии:*

■ *Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST не менее 1 мм.*

■ *Продолжительность эпизода депрессии не менее 1 мин.*

■ *Временной интервал между двумя подобными эпизодами не менее 1 мин.*

## ■ Визуализирующие методы

■ *-при исходных БЛНПГ, синдроме WPW, ритме ИВР и т.д., когда трактовать динамику ЭКГ невозможно*

■ *-невозможность ФН по другим причинам (фармакологические визуализирующие пробы)*

# Визуализирующие методы

- **Стресс-ЭхоКГ.** *Обладает большей чувствительностью (80-85%) и специфичностью (84-86%), чем обычная проба с ФН.*
- **Перфузионная сцинтиграфия с нагрузкой.** *Высокая чувствительность и специфичность. Позволяет диагностировать многососудистое поражение коронарного русла, локализацию и степень ишемии, но лучевая нагрузка.*
- **Позитронная эмиссионная томография.** *Позволяет диагностировать патологию коронарного кровообращения на уровне микроциркуляции. Ценность в диагностике микроваскулярной стенокардии, гибернирующего миокарда.*

# Методы оценки состояния коронарных артерий

- Мультиспиральная компьютерная томография сердца и коронарных сосудов.
- *Показана при обследовании лиц с промежуточной вероятностью ИБС.*
- *Позволяет оценить камеры сердца, проходимость коронарных шунтов и стентов, кальцификацию КА.*
- *Индекс Агатстона оценивает протяженность кальцификации в КА, используется в стратификации риска ИБС.*

# Методы оценки состояния коронарных артерий

## ■ Коронароангиография

- - с целью оценки риска сердечно-сосудистых событий или смерти
- - с целью оценки возможности реваскуляризации миокарда

■ *Позволяет оценить распространенность (одно-, двух- и трехсосудистое поражение) и значимость стеноза (ЕОК-значимый 50% и более, АСС/АНА-70%)*

■ *Но, позволяет оценить только анатомию, не дает информацию о функциональной значимости стеноза. Гемодинамически значимый стеноз дает ишемию при нагрузки и неблагоприятен прогностически.*

■ **Фракционный резерв коронарного кровотока**

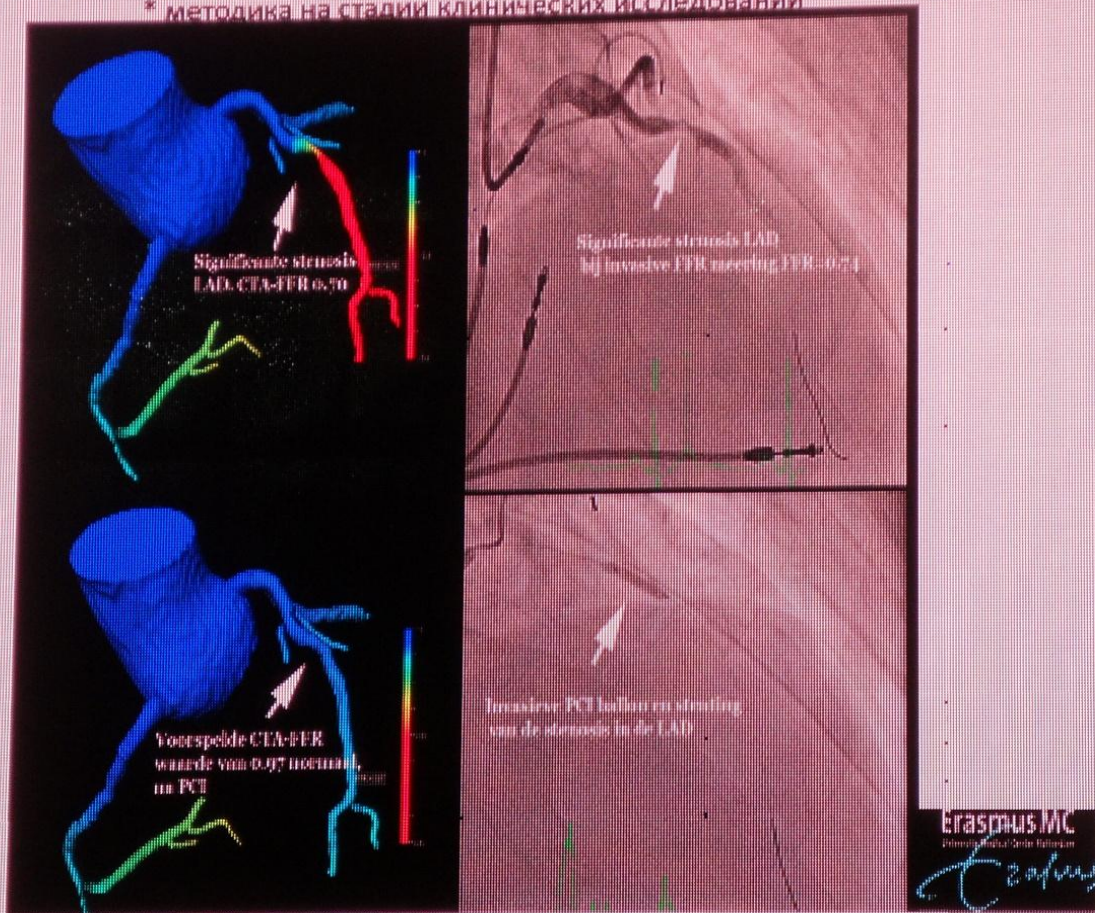
# Методы оценки состояния коронарных артерий

## Фракционный резерв коронарного кровотока

- *ФРКК- отношение максимального кровотока в области стеноза и максимального кровотока в той же артерии при отсутствии стеноза.*
- *Практически- определение давления выше и ниже стеноза при расширении артерии путем внутрикоронарного введения аденозина.*
- *При значении ФРКК  $< 0,75$  –стеноз способен продуцировать ишемию*

# Неинвазивный расчет фракционного резерва кровотока (FFR) по данным КТ-коронарографии\*

\* методика на стадии клинических исследований



# Рекомендации ЕОК для проведения коронарной ангиографии с целью постановки диагноза стабильной стенокардии

## Класс I

(1) Тяжелая стабильная стенокардия (класс III или выше по классификации Канадского кардиоваскулярного общества) с высокой вероятностью заболевания, в том числе при недостаточной эффективности медикаментозного лечения (уровень доказательности B).

(2) Успешная реанимация после остановки сердца (уровень доказательности B).

(3) Пациенты с тяжелыми желудочковыми аритмиями (уровень доказательности C).

(4) Пациенты, которым проведена реваскуляризация (стентирование, аортокоронарное шунтирование), с последующим быстрым возобновлением умеренной или тяжелой стенокардии (уровень доказательности C).



# Рекомендации ЕОК для проведения коронарной ангиографии с целью постановки диагноза стабильной стенокардии

## ■ Класс IIa

(1) Больные с умеренным и высоким риском ИБС, имеющие неубедительный диагноз после неинвазивных тестов или сомнительные результаты различных неинвазивных методов исследования (уровень доказательности C).

(2) Пациенты с высоким риском рестеноза после стентирования, если оно проводилось в прогностически важной области (уровень доказательности C).

Абсолютных  
противопоказаний для  
применения  
коронарографии нет!

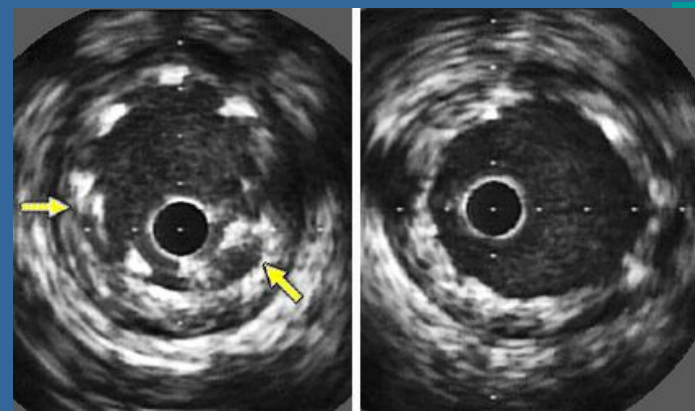
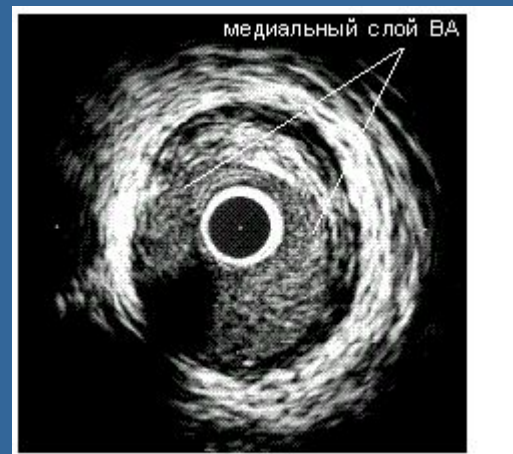


# Относительные противопоказания к коронарографии

- Острая почечная недостаточность
- Хроническая почечная недостаточность, приведшая к диабету
- Активное желудочно-кишечное кровотечение
- Лихорадка неясного генеза, возможно инфекционная
- Нелеченный активный инфекционный процесс
- Острый инсульт
- Тяжелая форма анемии
- Злокачественная некорректируемая артериальная гипертензия
- Тяжелый симптоматический электролитный дисбаланс
- Отсутствие контакта с пациентом в связи с физиологическим состоянием или тяжелым системным заболеванием
- Тяжелая сопутствующая патология, при которой коронарография может осложнить течение заболевания
- Отказ пациента от необходимого дальнейшего лечения (транслюминальная баллонная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапана)
- Дигиталисная интоксикация
- Задokumentированная анафилактическая реакция на контрастное вещество
- Тяжелые заболевания периферических сосудов, затрудняющие доступ
- Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность или отек легких
- Тяжелая коагулопатия
- Эндокардит аортального клапана

# Внутрисосудистое ультразвуковое исследование

- уточнение состояния коронарного русла на диагностическом этапе;
- оценка и оптимизация результатов операций эндоваскулярной реваскуляризации миокарда;
- ультразвуковая оценка результатов стентирования



# Стратификация риска больных стабильной ИБС

(ACCF/ANA/ACP/AATS/PCNA 2012)

**Высокий риск (среднегодовая летальность >3%)**

- ФВ<35% в покое или снижение на 10% при нагрузке, дилатация ЛЖ при нагрузке
- Депрессия ST $\geq$ 2мм
- Сцинтиграфия: дефект перфузии $\geq$ 10% в покое или множественные дефекты при нагрузке
- Стресс-ЭхоКГ: нарушение сократимости  $\geq$ 2 сегментов стенок ЛЖ при чсс  $\leq$  120 в минуту
- кальциевый индекс Agatston 400ед

# Стратификация риска больных стабильной ИБС

## ■ Индекс Дьюка = $A - (5 \times B) - (4 \times C)$

■ A-длительность нагрузки

■ B отклонение ST в мм

■ C –наличие стенокардии при пробе (0-нет боли, 1-  
есть стенокардия, 2-лимитирующая стенокардия)

■ Трактовка:

■  $\geq 5$ -низкий (смертность в течение года 0,25%)

■ от 4 до -10- средний (смертность в течение года  
1,25%)

■  $\leq -11$ -высокий (смертность в течение года 5,25%)

# Клинические параметры, связанные с прогнозом ИБС

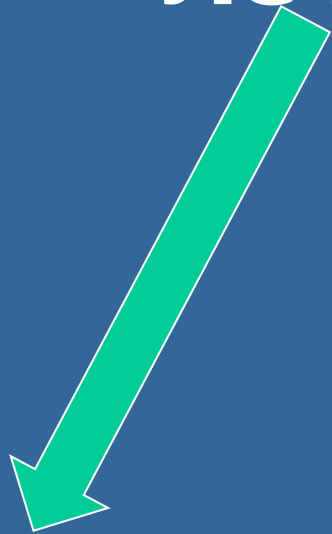
- Возраст
- Стенокардия до ИМ ( вероятность многососудистого поражения)
- ПИКС
  - Пол- отдаленный прогноз у женщин с ПИКС хуже
  - Наличие АГ, СД, желудочковых аритмий, СН
  - Продолжение курения
  - Перенесенный ИМ передней локализации
  - Повышенный уровень мочевины, креатинина
  - Повышенная ЧСС

# Параметры нагрузочного теста, ассоциированные с плохим прогнозом

- Низкая пороговая ЧСС < 120 уд/мин
- Амплитуда депрессии более 2 мм
- Продолжительность восстановления более 6 мин
- Наличие депрессии в нескольких отведениях или подъем сегмента ST
- Снижение АД более 10 мм.рт.ст.



# Лечение ИБС



**Немедикаментозное**

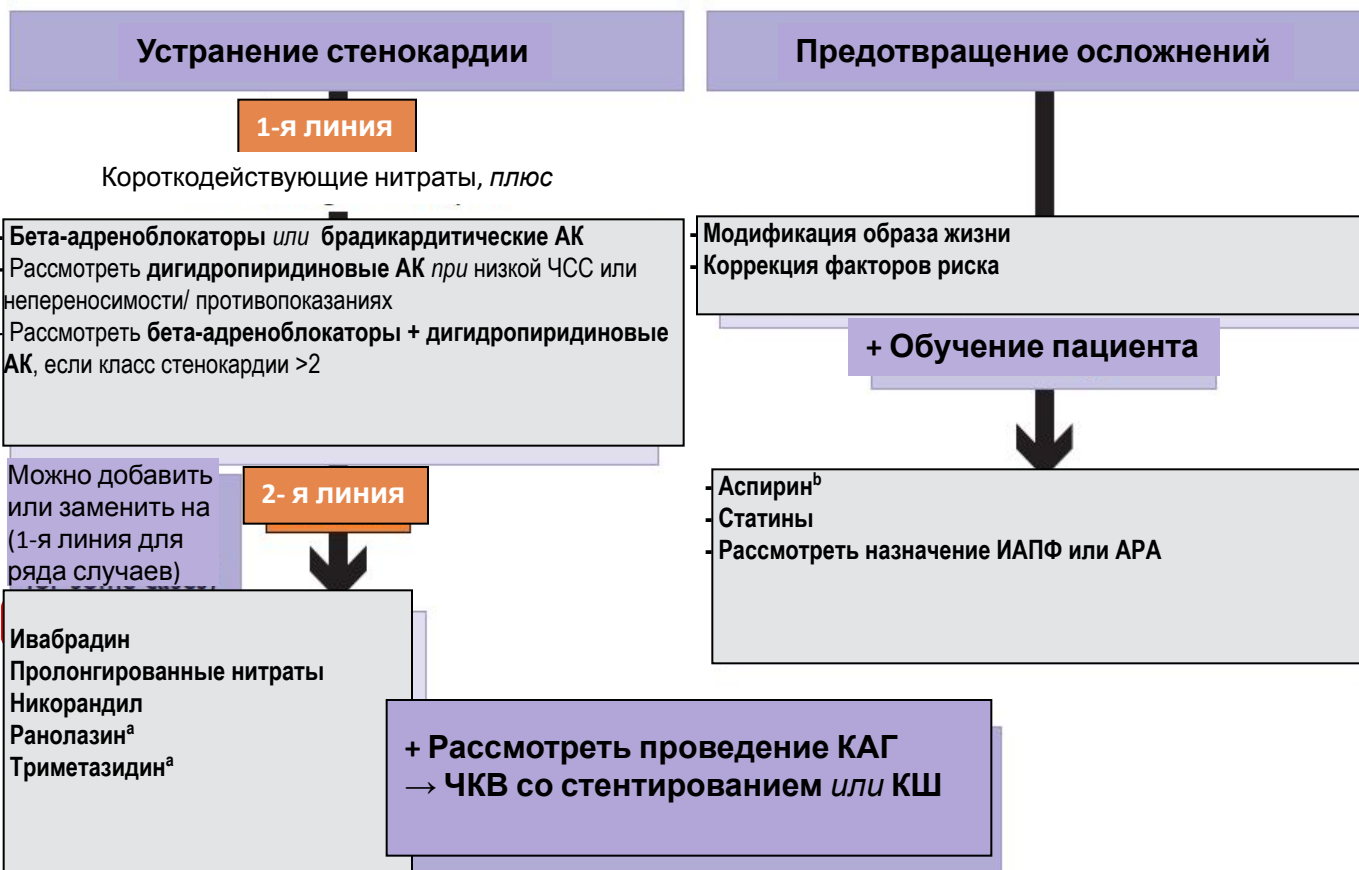
**Медикаментозное**

**Хирургическое**

# Европейские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013 года



# Рекомендации ESC по лечению стабильной ИБС 2013



Медикаментозное лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

# Лечение для улучшения прогноза

**Модификация  
образа жизни  
Контроль  
факторов риска**

**Аспирин**

**Статины**

**Рассмотреть  
назначение  
ИАПФ или  
БРА  
(АГ, СД, ХБП,  
ФВ $\leq$ 40%)**

# Европейские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013

## Устранение стенокардии

- **Терапия первой линии: приоритет контроля ЧСС**
- **1. БАБ или БКК снижающие ЧСС**
- **2. Рассмотреть дигидропиридиновые БКК при низкой ЧСС или непереносимости/противопоказаниях к 1.**
- **3. Стенокардия >2ф.к. рассмотреть БАБ + дигидропиридиновые БКК**

# Европейские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013

## Устранение стенокардии

- **Терапия второй линии: в ряде случаев можно добавить или переключить**
- Ивабрадин
- Нитраты продленного действия
- Никорандил
- Ранолазин
- Триметазидин
- + обсудить КАГ с последующим возможным ЧКВ или АКШ

# Европейские рекомендации по реваскуляризации 2010 и 2014, по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013

## Рекомендации по реваскуляризации больных, находящихся на ОМЛ

### ■ Для улучшения прогноза:

- Стеноз ствола ЛКА >50% -IA
- Проксимальный стеноз ПНА>50% -IA
- 2-3 сосудистое поражение с нарушением функции ЛЖ/ХСН –IB
- Один оставшийся сосуд (стеноз>50%) –IC
- доказанные большие зоны ишемии ЛЖ (>10%) –IB
- Поражение ствола ЛКА или многососудистое поражение у больных СД -IC

**Европейские рекомендации по реваскуляризации  
2010 и 2014, по диагностике и лечению  
стабильной стенокардии 2013**

**Рекомендации по реваскуляризации больных,  
находящихся на ОМЛ**

- **Для устранения симптомов:**
- Любой стеноз  $>50\%$  со стенокардией или ее эквивалентами несмотря на оптимальную медикаментозную терапию – IA
- Одышка/ХСН и  $> 10\%$  зон ишемии жизнеспособного миокарда, снабжаемого артерией со стенозом  $>50\%$  -IIA



# Наиболее частые причины синдрома стенокардии после ЧКВ или АКШ

- Острый или подострый тромбоз стента
- Неполная реваскуляризация
- Рестенозы
- Прогрессирование заболевания

**Cirish Cnesha Babu, J. Malcolm Walker.  
Euroean Heart Journal (2011) 32. 23-32/**

Около 1/3 всех элективных процедур ЧКВ ассоциируется со значительным повреждением миокарда (определяется как перипроцедурное повреждение) и может быть связано с уровнем смертности

# ДЕЗАГРЕГАНТЫ

- Ацетилсалициловая кислота
- Клопидогрель
- Комбинированная терапия  
(АСК  
75-100мг+клопидогрель 75  
или АСК  
75-100мг+тикагрелор 90 мг  
2 раза в сут)

# Дезагреганты при стабильной ИБС

- АСК- всем (кроме активного желудочно-кишечного кровотечения, ранее отмечавшейся непереносимости)
  - У больных с язвенной болезнью или эрозиями СОЖ- АСК в сочетании с ИПП, эрадикация *H. pylori*
- Клопидогрел- при противопоказаниях к АСК
- Комбинация с блокаторами P2Y12 рецепторов после стентирования и после ОКС
- Варфарин- ФП, тромб ЛЖ, механические клапаны, ТЭЛА
- НОАК - ФП

# Индивидуализация ДАТТ 2015 г.

- **Стабильная ИБС** (отсутствие обострений в течении года) и **ФП** (CHA2DS2-VAS $\geq$ 1)-**только ОАК** (сочетание с АСК при отсутствии других показаний не снижает риск инсульта и др. сосудистых событий, но значительно увеличивает риск кровотечений)

■ ACC 2012

- **PEGASUS –TIMI 54**-тикагрелор 60 или 90 у стабильных больных с анамнезом ИМ– ПКК( смерть по СС причине, ОИМ, инсульт) достоверно не различалась

■ ACC 2015

# Продолжительность ДАТТ после ИМ и ЧКВ индивидуальная

- Стандартно -12 мес.

- При риске кровотечения – 3-6 мес.

- Исследования пролонгированной ДАТТ (DAPT, PEGASUS –TIMI 54, 1-3 года ИМ ). Длительное использование P2Y12 ингибиторов может быть рекомендовано после тщательной оценки ишемических и геморрагических рисков.

- Появление новых лекарств (ривароксабан, кангрелор -в/в P2Y12 ингибитор)

- Неудачи с блокаторами IX а фактора (пегнивакагин)

- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

- 2017 ESC Guidelines Focused update on Dual Antiplatelet Therapy

- 2017ESC Guidelines for the management of Acute Myocardial infarction in patients with ST-segment elevation

# ЭФФЕКТЫ АСК

- Уменьшение синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>
- Активация синтеза противовоспалительных медиаторов
- Подавление окисления ЛПНП
- Активация синтеза ферритина, как антиоксиданта
- Антагонизм эффектов АСК и ИАПФ на синтез простаглицлина наблюдается при дозе АСК выше 160 мг.
- Противоопухолевое действие !?

# Статины при стабильной ИБС

- Обязательный элемент базисной терапии
- Целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л
- Минимальнорекомендованные дозы:  
Симвастатин 40 мг, аторвостатин 20 мг и более, розувастатин 10 мг

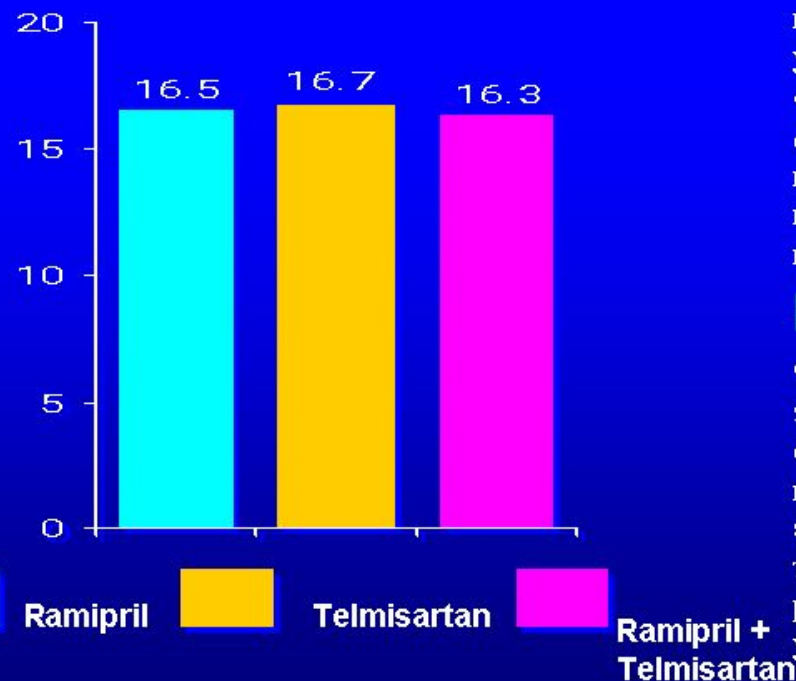


# Ингибиторы АПФ при стабильной ИБС

- Показаны всем больным стабильной ИБС, сочетающейся с АГ, СД, ХБП, ФВ  $\leq 40\%$
- Кардиопротекторный эффект не является эффектом класса:
  - - трандалаприл (PEACE), квинаприл (QUIET)-не показали влияния на прогноз больных стенокардией
  - - рамиприл (HOPE), периндоприл (EUROPA)- значительно снижали риск неблагоприятных исходов
- При непереносимости ИАПФ рекомендованы сартаны (ONTARGET)

**Trial Design: ONTARGET** двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. включались пациенты в возрасте старше 55 лет с наличием в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта, недавней транзиторной ишемической атаки, заболевания периферических сосудов или сахарного диабета с поражением органов-мишеней (наличие микроальбуминурии или гипертрофии левого желудочка). <sup>®</sup> пациенты были разделены на три группы лечения: прием телмисартана 80 мг, рамиприла 10 мг и комбинации телмисартана 80 мг и рамиприла 10 мг. Конечная точка в исследовании ONTARGET<sup>®</sup> состояла из комбинации сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по причине сердечной недостаточности. Длительность исследования 56 месяцев.

## % CV Death, MI, HF or Stroke



## Результаты

- Телмисартан показал лучшие результаты в лечении пациентов с гипертрофией миокарда, проявляя более выраженный эффект в уменьшении мышечной массы миокарда.
- комбинированная терапия была более эффективна в отношении снижения АД, однако ее применение увеличивало риск развития гипотензии (4,8% против 1,7 в группе рамиприла), прогрессирования альбуминурии и повышения уровня креатинина крови (13,5% против 10,2 в группе рамиприла,  $p < 0,001$ ).

## Выводы

- у пациентов с высоким риском развития осложнений эффективность в снижении риска основных кардиоваскулярных событий при лечении телмисартаном была эквивалентна применению рамиприла. При этом частота кашля и ангионевротического отека была существенно ниже в группе телмисартана. Использование же комбинации телмисартан + рамиприл приводило к ряду неблагоприятных эффектов без увеличения пользы.

# Эффекты В-блокаторов при ИБС

1. Контроль ЧСС
2. Снижение риска ИМ и ВСС
3. Уменьшение потребности миокарда в кислороде
4. Лечение и профилактика нарушений ритма сердца
5. Контроль уровня АД
6. Блокада нейро-гуморальных механизмов формирования СН

# В-блокаторы при стабильной ИБС

- Рандомизированных исследований по оценке БАБ на частоту коронарных событий и выживаемость у больных стенокардией не проводилось
- Антиишемические стратегии-препараты первого ряда для контроля ЧСС. Предпочтение селективным БАБ
- Терапия БАБ должна начинаться и продолжаться не менее 3 лет больным ИМ (бисопролол, метопролол, карведилол) и неопределенно долго при систолической дисфункции ЛЖ (бисопролол, метопролола сукцинат, карведилол, небиволол)

ОКС с подъемом сегмента ST	Класс	Уровень
<p>Пероральные бета-блокаторы рекомендуются пациентам со сниженной ФВ ЛЖ</p>	<p><b>I</b></p>	<p><b>A</b></p>
<p>Назначение бета-блокаторов в стационаре и продолжение должно быть рассмотрено у всех при отсутствии противопоказаний</p>	<p><b>IIa</b></p>	<p><b>B</b></p>

2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

ОКС без подъема сегмента ST	Класс	Уровень
Пероральные бета-блокаторы рекомендованы пациентам с ФВ ЛЖ < 40% при отсутствии противопоказаний	I	A

2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

# Важность достижения целевого уровня ЧСС

<60 уд/мин

## 7.1.3.5 Пациенты с низкой частотой сердечных сокращений

В нескольких исследованиях было показано, что повышенная ЧСС в покое является сильным независимым фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов со стабильной ИБС.

Имеется прямая зависимость между ЧСС в покое и развитием основных сердечно-сосудистых событий, при этом наблюдается стойкое снижение сердечно-сосудистого риска при более низкой ЧСС.<sup>43,326-328</sup> Была продемонстрирована

клиническая польза уменьшения ЧСС с помощью различных препаратов. Хотя снижение ЧСС до уровня <60 уд/мин

является важной целью в лечении стабильной ИБС,

пациенты, обращающиеся с низкой ЧСС, должны лечиться

по-другому. Следует избегать применения препаратов,

уменьшающих ЧСС (бета-адреноблокаторы, ивабрадин,

брадикардитические АК), либо, при необходимости,

использовать их с осторожностью, начиная лечение с очень

малых доз. Необходимо стремиться к назначению

антиангинальных препаратов без брадикардитического

действия.

**«снижение ЧСС до уровня <60 уд/мин является важной целью в лечении стабильной ИБС»**

**Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2013 г.**

# Эффективность бисопролола при стабильной ИБС:

## Исследование TIBBS - сравнение эффективности бисопролола и нифедипина ретард

- 30 центров европейских стран
- 330 больных стабильной стенокардией напряжения

Бисопролол (Конкор) оказался значительно эффективнее в снижении продолжительности и числа эпизодов преходящей ишемии миокарда, особенно в утренние часы.

Частота коронарных событий в группе бисопролола (Конкора) оказалась значительно ниже, чем в группе нифедипина (21,1% и 33,5% соответственно)



# Эффективность бисопролола при стабильной ИБС:

## Исследование TIBBS - сравнение эффективности бисопролола и нифедипина ретард



Пациенты, у которых полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели достоверно более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды.

Таким образом, в исследовании TIBBS продемонстрирована не только **антиишемическая эффективность бисопролола (Конкора), но и положительное влияние этого препарата на прогноз больных стенокардией.**

. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectories; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. Eur Heart J 1999; 20(1): 38–50.

# Блокаторы кальциевых каналов, урежающие ЧСС

- Альтернатива бета-адреноблокаторам в качестве препаратов первой линии, в т.ч. и после ИМ, при отсутствии СН
- Возможны в лечении вазоспастической стенокардии, в больших дозировках (верапамил до 480 мг, дилтиазем до 240 мг), в том числе и в комбинации с дигидропиридиновыми производными

# Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2013 г

**7.1.3.3.4 Ивабрадин.** Ивабрадин – препарат, уменьшающий частоту сердечных сокращений, который селективно подавляет ток  $I(f)$  водителя ритма в синусовом узле и, как следствие, снижает потребность миокарда в кислороде, не влияя при этом на инотропную функцию сердца или АД.<sup>307</sup> Он был разрешен к применению Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения хронической стабильной стенокардии у пациентов с непереносимостью  $\beta$ -адреноблокаторов или неадекватным контролем на фоне их применения, у которых частота сердечных сокращений превышает 60 уд/мин (при синусовом ритме).<sup>220,307</sup> Ивабрадин был столь же эффективным, как и атенолол или амлодипин, у пациентов со стабильной ИБС; добавление ивабрадина 7,5 мг 2 раза в сутки к терапии атенололом привело к лучшему контролю частоты сердечных сокращений и симптомов стенокардии.<sup>307-309</sup> У 1507 пациентов с предшествовавшей стенокардией, вошедших в исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction), ивабрадин снизил риск достижения составной первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с ИМ и СН и уменьшил частоту госпитализаций в связи с ИМ. Эффект преимущественно отмечался у пациентов с частотой сердечных сокращений  $\geq 70$  уд/мин.<sup>310</sup> Таким образом, ивабрадин – эффективный антиангинальный препарат в отдельности и в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.

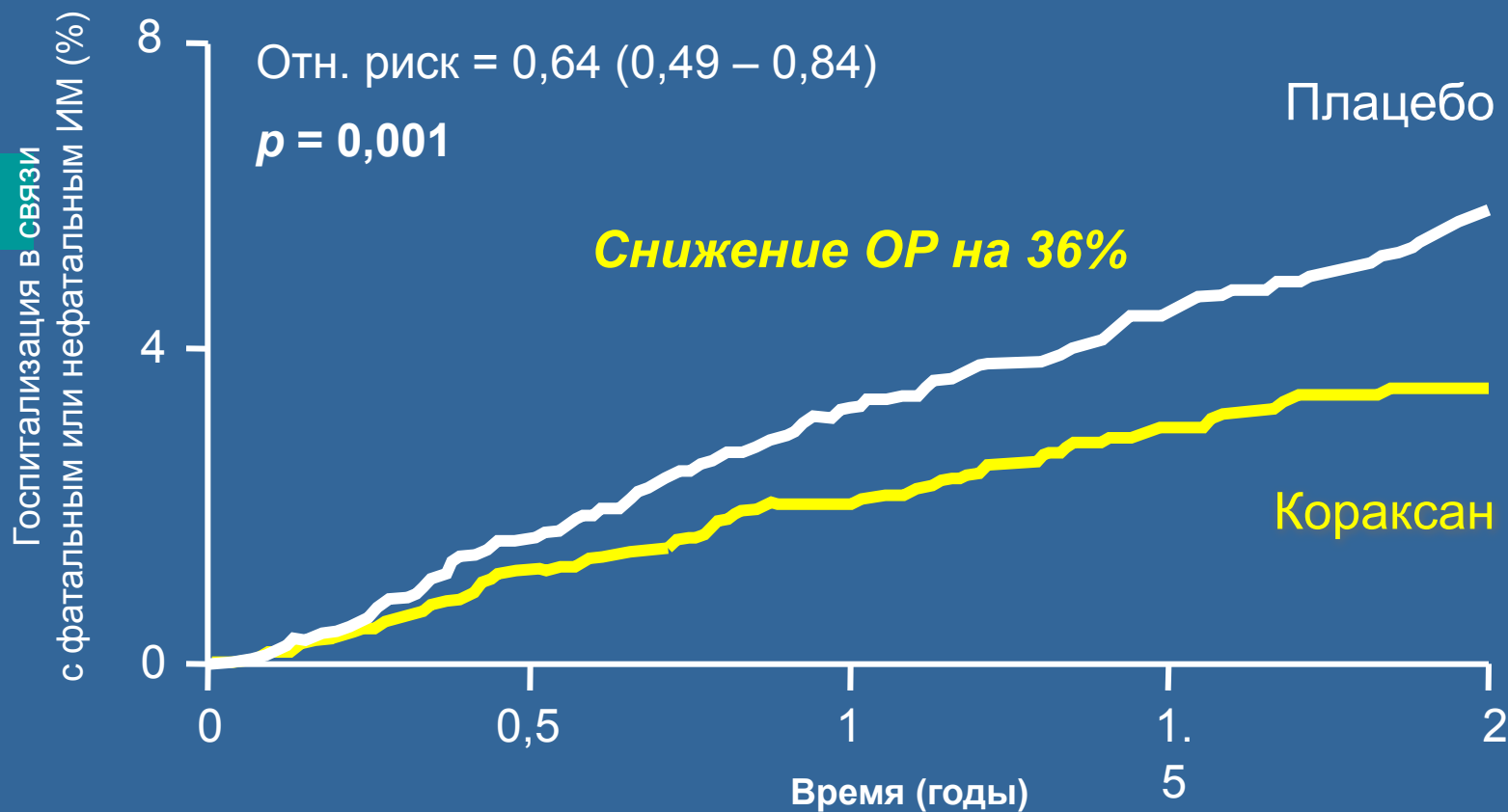
**«Ивабрадин – препарат, уменьшающий частоту сердечных сокращений, который селективно подавляет ток  $I(f)$  водителя ритма в синусовом узле и, как следствие, снижает потребность миокарда в кислороде, не влияя при этом на инотропную функцию сердца или АД.»**

# Рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца, 2013 г

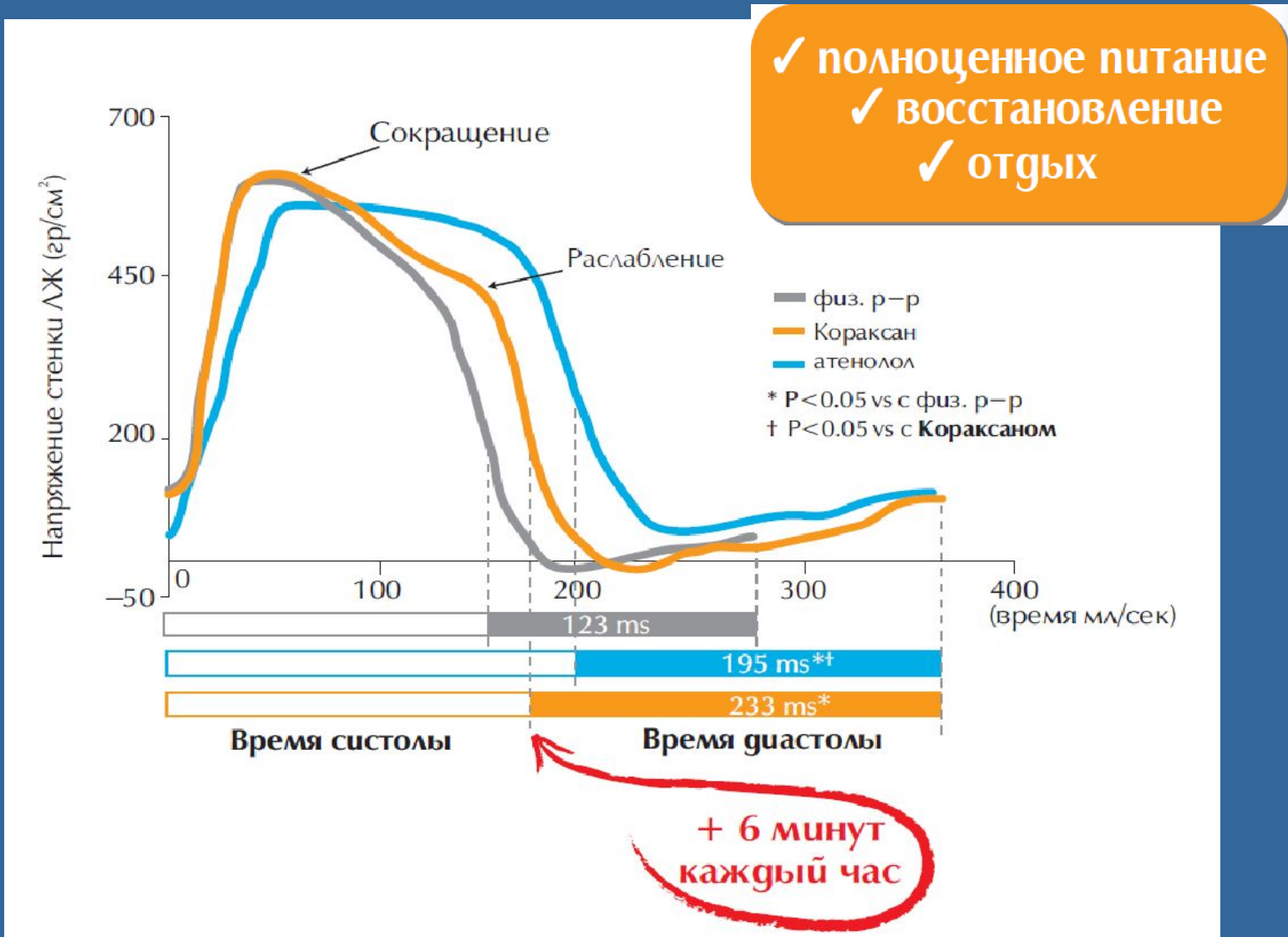
7.1.3.3.4 *Ивабрадин*. Ивабрадин – препарат, уменьшающий частоту сердечных сокращений, который селективно подавляет ток  $I(f)$  водителя ритма в синусовом узле и, как следствие, снижает потребность миокарда в кислороде, не влияя при этом на инотропную функцию сердца или АД.<sup>307</sup> Он разрешен к применению Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения хронической стабильной стенокардии у пациентов с непереносимостью  $\beta$ -адреноблокаторов или неадекватным контролем на фоне их применения, у которых частота сердечных сокращений превышает 60 уд/мин (при синусовом ритме).<sup>220,307</sup> Ивабрадин был столь же эффективным, как и атенолол или амлодипин, у пациентов со стабильной ИБС; добавление ивабрадина 7,5 мг 2 раза в сутки к терапии атенололом привело к лучшему контролю частоты сердечных сокращений и симптомов стенокардии.<sup>307-309</sup> У 1507 пациентов с предшествующей стенокардией, вошедших в исследование BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease and left ventricULar systolic dysfunction), ивабрадин снизил риск достижения составной первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию в связи с ИМ и СН и уменьшил частоту госпитализаций в связи с ИМ. Эффект преимущественно отмечался у пациентов с частотой сердечных сокращений  $\geq 70$  уд/мин.<sup>310</sup> Таким образом, ивабрадин – эффективный антиангинальный препарат в отдельности и в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.

**«Таким образом, ивабрадин – эффективный антиангинальный препарат в отдельности и в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.»**

# Влияние Кораксана на риск госпитализации в связи с фатальным или нефатальным ИМ (ЧСС $\geq 70$ уд/мин)



# Длительность диастолы при терапии Ивабрадином больше, чем при терапии ББ при одинаковой ЧСС

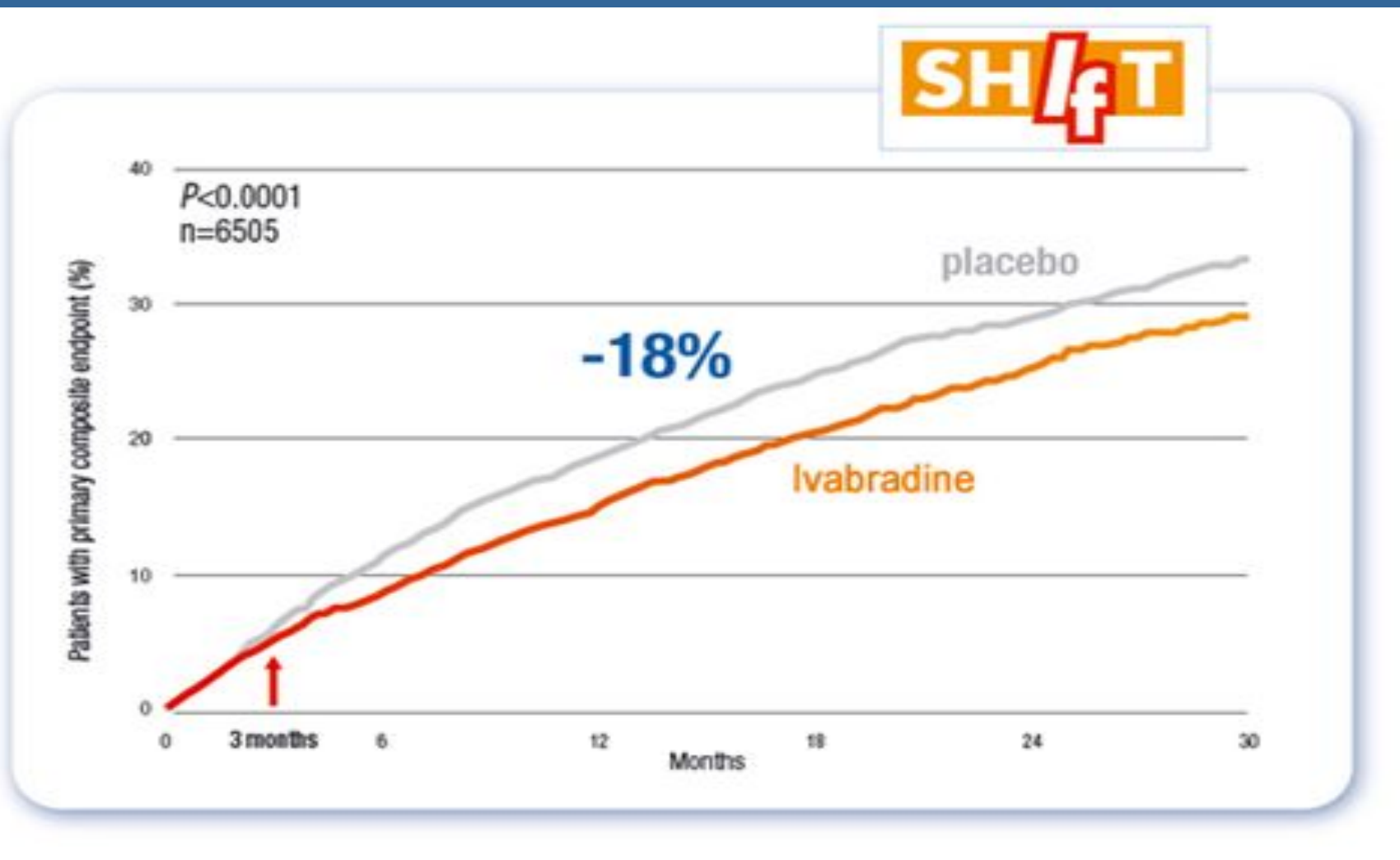


# Дизайн и цель исследования



■ Исследование эффективности влияния ивабрадина и плацебо в дополнение к стандартной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у больных с умеренно-тяжелой ХСН (ишемической и неишемической этиологии) с низкой фракцией выброса ЛЖ и ЧСС  $\geq 70$  уд в мин.

# Результаты исследования SHIFT





# Показания для использования кораксана

- Стабильная стенокардия без систолической дисфункции ЛЖ, в т.ч. в сочетании с β-блокаторами ( до ЧСС < 60)
- ИБС, ФВ < 40% и исходной ЧСС > 70, независимо от наличия стенокардии (в т.ч. в сочетании с β-блокаторами )

# ESC 2014. Результаты исследования SIGNIFY

- Попытка через антиишемическую терапию улучшить прогноз больного со стенокардией, попытка пересмотра целевой ЧСС

# ESC 2014. Результаты исследования SIGNIFY

- Ивабрадин у больных стенокардией. Исходная ЧСС 77, ФВ-56%. 83% лечились БАБ, 5%-верапамил, дилтиазем
- Доза ивабрадина – 7,5 мг x 2 раза в сутки с возможным увеличением до 10 мг x 2 раза в сутки, до достижения ЧСС < 60 в мин.
- Первичная конечная точка- частота ИМ, сс смерти
- Результаты:
  - -первичная конечная точка и ее компоненты, по сравнению с плацебо, - достоверной разницы не выявлено. Но, наблюдалась статистически недостоверная тенденция к увеличению ее частоты.
  - -наблюдалось достоверное снижение частоты приступов стенокардии и необходимости в реваскуляризации

# Исследование SIGNIFY. Почему?

- BEAUTIFUL, SHIFT- ФВ<40%. SIGNIFY- 56%
- BEAUTIFUL, SHIFT- 5мг, 7,5 мгx2раза в сутки. SIGNIFY- 7,5 и 10 мг.
- BEAUTIFUL, SHIFT- чсс 67 в мин. SIGNIFY- 61, частота симптомной брадикардии достоверно выше, чем в BEAUTIFUL
- BEAUTIFUL, SHIFT- БАБ. SIGNIFY- БАБ, верапамил, дилтиазем
- Увеличение частоты ИМ и СС смерти в группах больных с симптомной брадикардией и у больных, получавших антагонисты кальция

# Исследование SIGNIFY. Оценка результатов

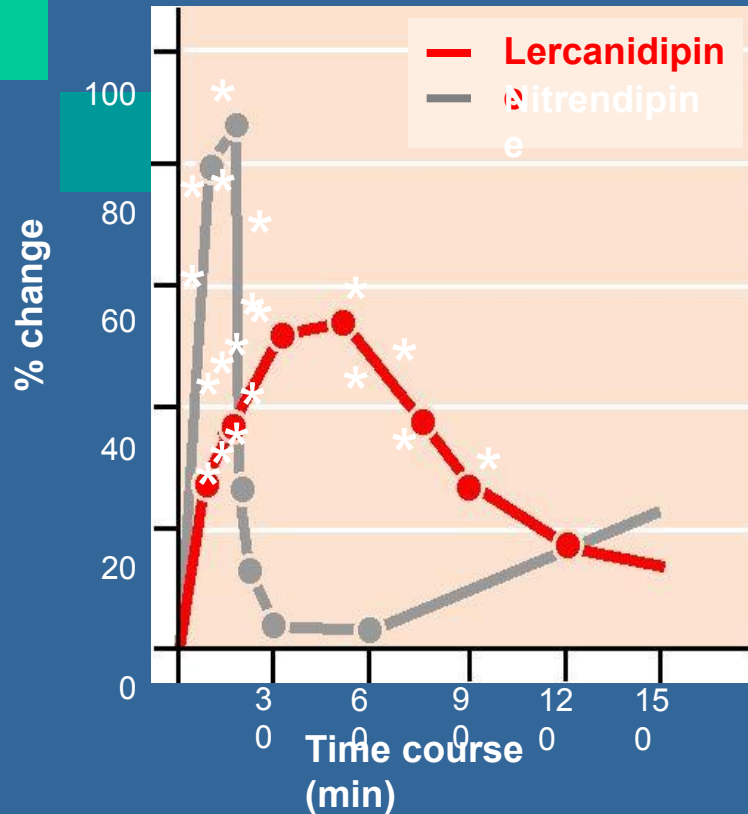
- Ивабрадин-эффективный антиишемический препарат, в том числе и в сочетании с БАБ в максимально допустимой дозе 15 мг в сутки
- У больных ИБС устранение стенокардии не значит улучшения прогноза
- Целевая ЧСС- без пересмотра (55-60 в мин)
- Комбинация ивабрадина и верапамила/дилтиазема в клинической практике не рекомендуется

# Дигидропиридиновые АК

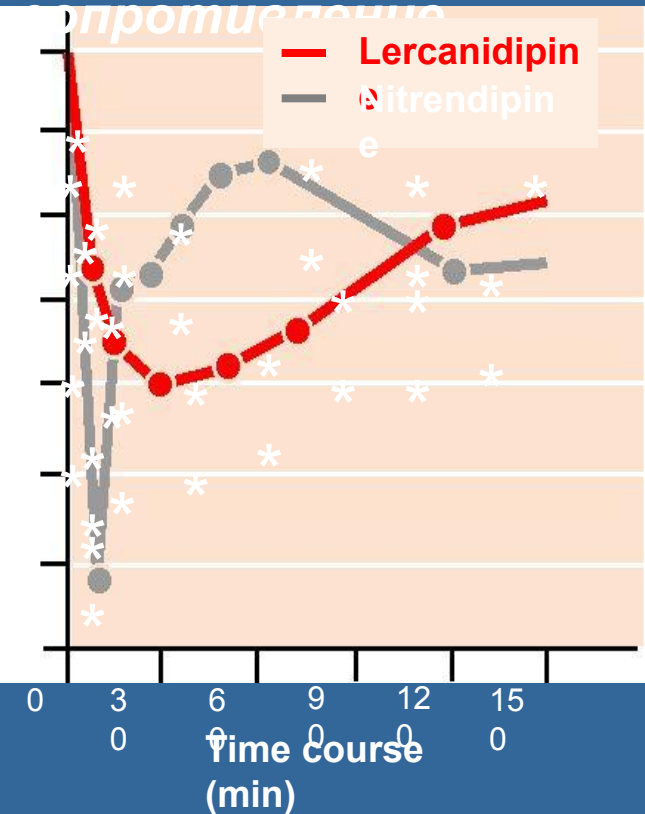
1. Периферическая артериальная вазодилатация
2. Выраженный антиишемический и антигипертензивный эффекты
3. Антиатерогенное действие
4. Снижение агрегации тромбоцитов
5. Метаболически нейтральный
6. Не влияет на ЧСС, проводимость, сократительную способность миокарда

# Эффект лерканидипина на коронарный кровоток и коронарное сопротивление

## Коронарный кровоток



## Коронарное сопротивление



# Нитраты продленного действия

- + Эффективно снижают частоту приступов стенокардии и повышают толерантность к ФН
  - - Не улучшают прогноз
  - - Не эффективны при длительном приеме
  - - Требуют безнитратных периодов (8-10 час)
  - - Усиление дисфункции эндотелия является потенциальным осложнением на фоне терапии нитратами
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease



# Триметазидин (Предуктал МВ)

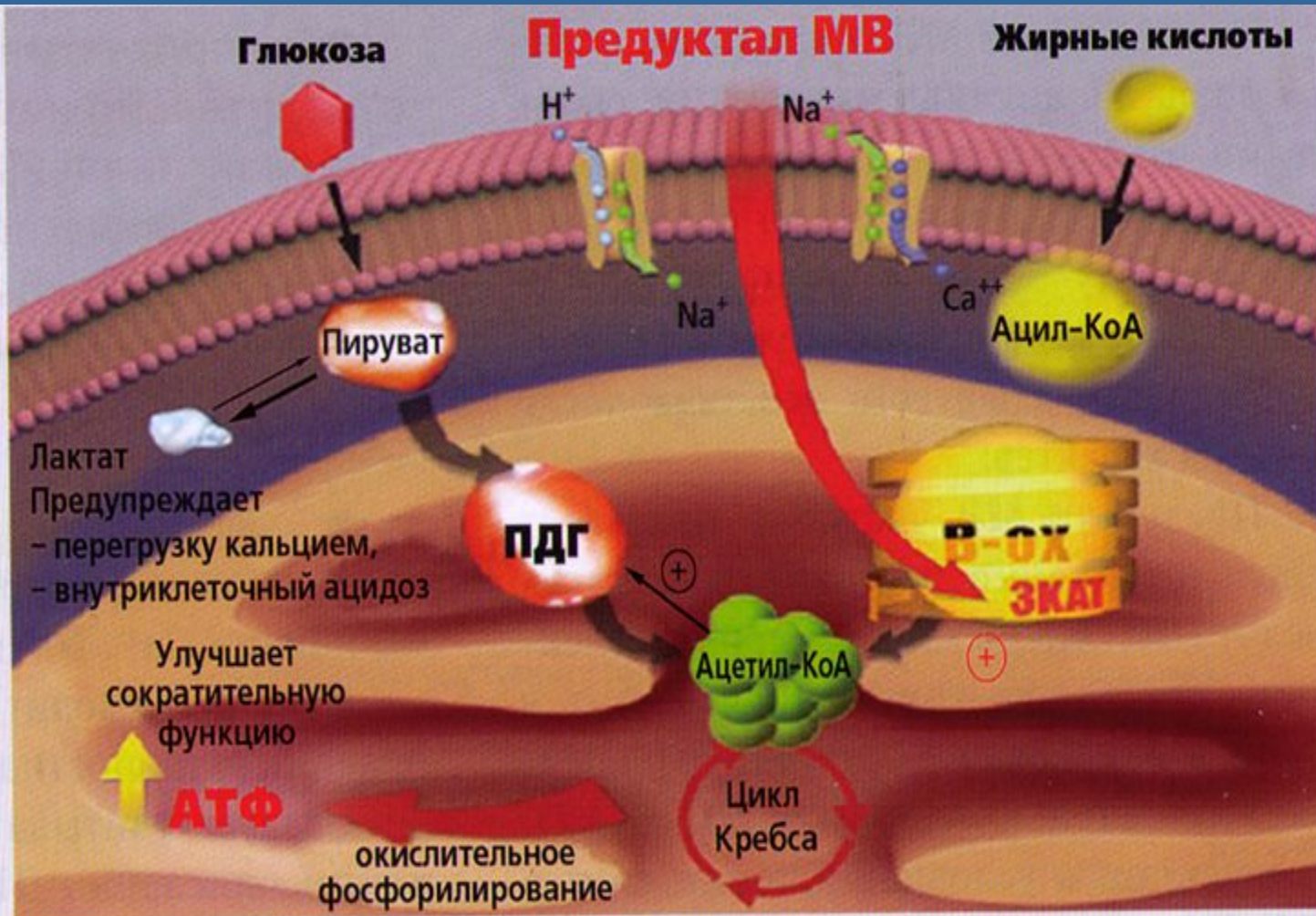
Нейтрализует  
ацидоз



Нормализует  
ионный  
гомеостаз



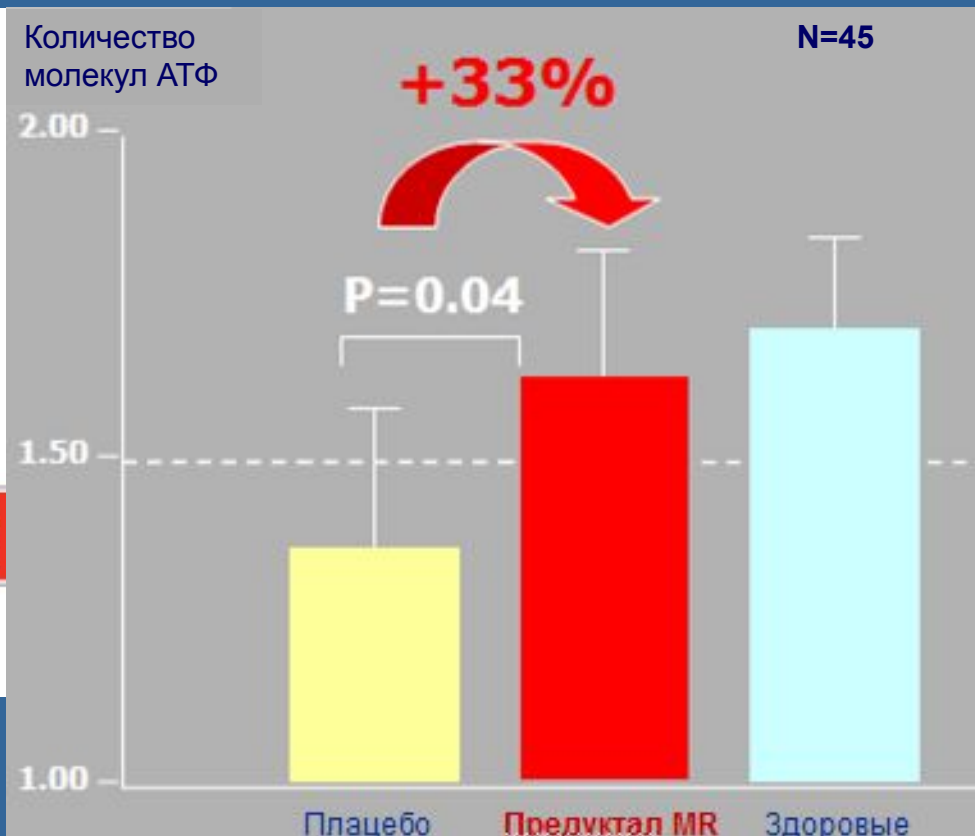
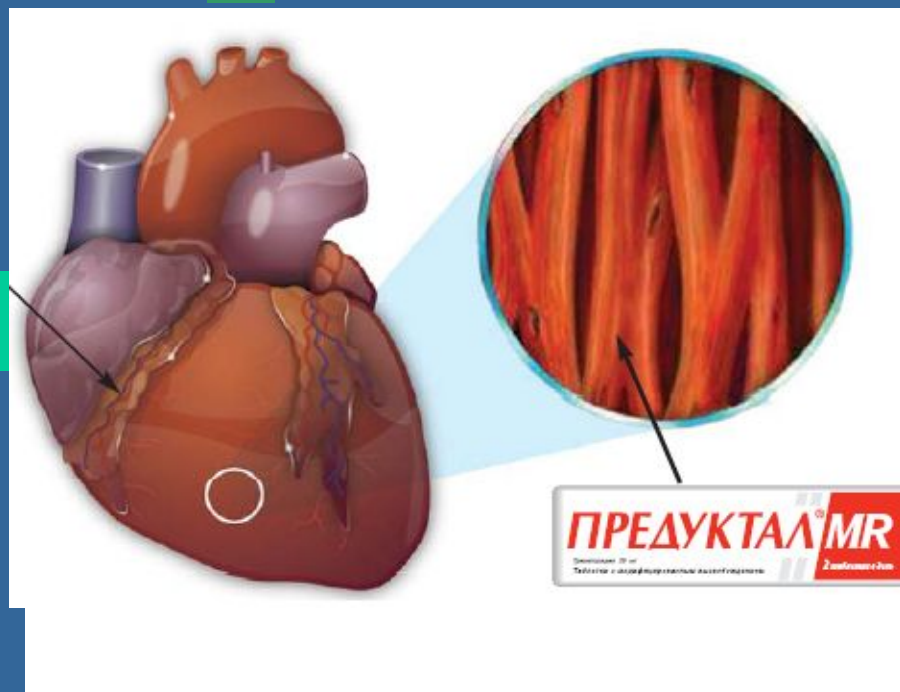
Восстанавливает  
сократительную  
функцию  
миокарда



# Чем опасна ишемия при ИБС?



# Патогенетический подход к лечению ИБС



В условиях ишемии триметазидин увеличивает выработку АТФ на 33% больше

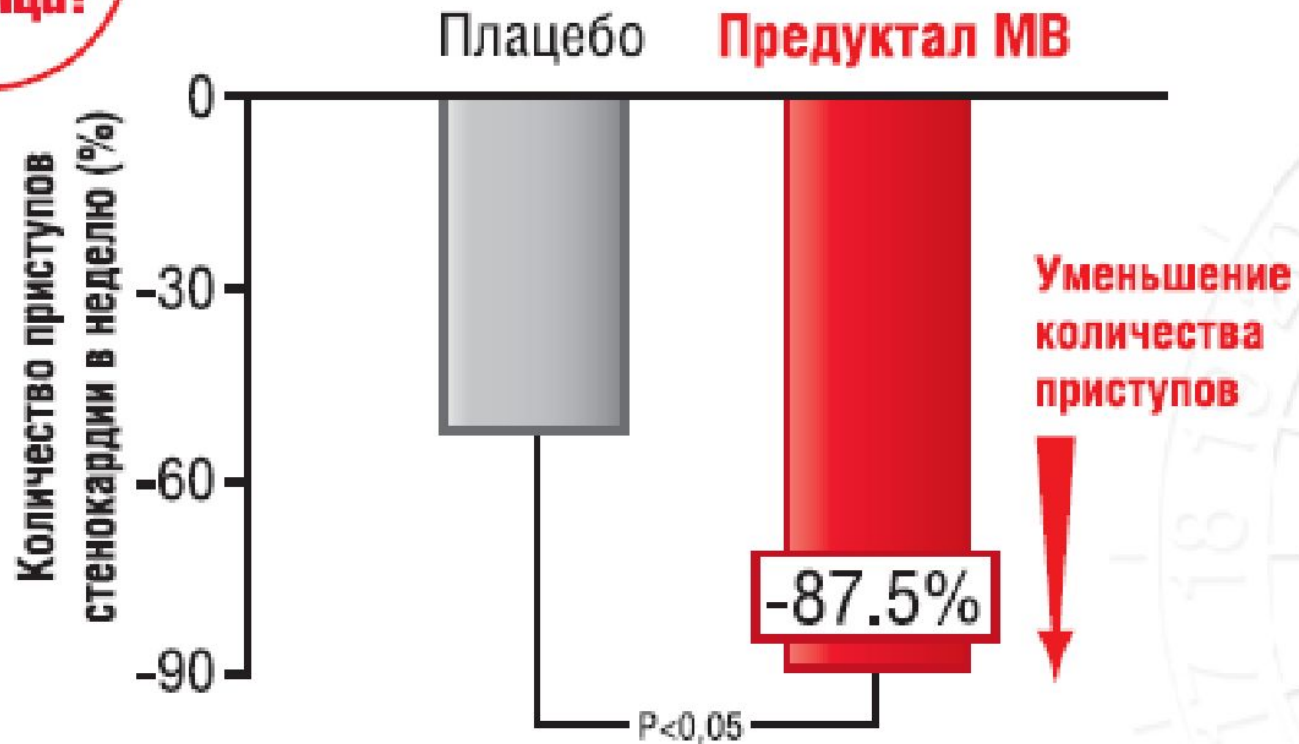
# Антиишемическая эффективность триметазидина



# Антиангинальная эффективность сохраняется при длительном приеме

**24  
месяца!**

Снижение приступов стенокардии при длительной терапии  
Предукталом MR



# Триметазидин включен в Американские рекомендации АНА по лечению стабильной ИБС 2012 года

## PRACTICE GUIDELINE

### 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 on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography Interventions, and Society of Thoracic Surgeons

4.4.3.15. ANTIANGINAL AGENTS NOT CURRENTLY AVAILABLE  
IN THE UNITED STATES

В тексте после препаратов с  
классом рекомендаций IIa

4.4.3.15.3. *Trimetazidine*. Trimetazidine seems to improve cellular tolerance to ischemia by inhibiting fatty acid metabolism and secondarily by stimulating glucose metabolism, although the exact anti-ischemic mechanisms are unknown (907). In patients with chronic stable angina, this agent increases coronary flow reserve, delaying the onset of ischemia associated with exercise and reducing the number of weekly angina episodes and weekly nitroglycerin consumption (908,909). The antiischemic effects are not associated with changes in heart rate or systolic BP. Few data exist on the effect of trimetazidine on cardiovascular endpoints, mortality, or quality of life. The most frequently reported adverse events are gastrointestinal disorders, but the incidence is low. The agent is not available in the United States but is available in Europe and reportedly in >80 countries worldwide.

# Триметазидин включен в Национальные рекомендации РКО и ОССН по лечению ХСН 201



- Для уменьшения симптомов при ишемической этиологии ХСН (II а В)

# Список рекомендованных препаратов:

Препараты для лечения ХСН с ФВЛЖ < 40 (35%)

Доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости именно при ХСН

Применяемые у всех больных

**ИАПФ (I A)**  
При непереносимости и НЯ  
**АРА (IIa A)**  
  
**БАБ (I A)**  
При непереносимости  
и  $CP > 70$  **Ивабрадин (IIa C)**  
  
**АМКР (IA)**

Применяемые в определенных клинических ситуациях

**Диуретики (I C)**  
При застойных явлениях  $\geq$  II ФК ХСН  
**Ивабрадин (IIa B)**  
При  $CP$  и  $ЧСС > 70$   
**Сердечные гликозиды**  
при мерцательной аритмии (I C),  
при синусовом ритме (IIa B)  
**3 $\Omega$  ПНЖК (II a B)**  
при ПИК или ФВ < 35%  
**Оральные Антикоагулянты (I A)**  
при МА или внутрисердечном тромбозе  
**Гепарин или НМГ (IIa A)**  
При венозных тромбозах

Не влияющие на прогноз при ХСН  
улучшающие симптоматику в определенных  
клинических ситуациях

**Антиаритмики II b A**  
кордарон (соталол?) при ЖНРС

**БМКК II b B**  
Для контроля АД

**В/в железо IIa B**  
При  $Hb < 12$  г/л

**Статины (при ИБС) II b a**

**Аспирин II b B**  
ОКС  $\leq$  8 недель

**Цитопротекторы IIa B**  
**(триметазидин)**  
При ишемической этиологии

**ПВД (нитраты+гидралазин) II b B**

**(+) инотропные средства II b B**  
Гипотония, ОДСН



# Мета-анализ в J Am Coll Cardiol (2012)

Journal of the American College of Cardiology  
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation  
Published by Elsevier Inc.

Vol. 59, No. 10, 2012  
ISSN 0735-1097/\$36.00  
doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027

Heart Failure

## Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure

A Meta-Analysis

Lei Zhang, MD,\* Yizhou Lu, MD,† Hong Jiang, MD,\* Liming Zhang, MD,† Aijun Sun, MD,\* Yunzeng Zou, MD,\* Junbo Ge, MD\*

Shanghai, China

### Objectives

The aim of this meta-analysis was to evaluate the effects of additional trimetazidine (TMZ) treatment on patients with chronic heart failure (CHF).

Conflicting results currently exist on the clinical use of TMZ in CHF patients.

PubMed, Cochrane, and Embase databases were searched through November 2010 for randomized controlled trials (RCTs) involving TMZ in CHF patients. Data concerning the study design, patient characteristics, and outcomes were extracted. Mean differences (WMD) were calculated.

Дополнительное использование  
триметазида  
у пациентов с хронической  
недостаточностью  
сердца

### Conclusions

Additional use of TMZ in CHF patients may decrease hospitalization for cardiac symptoms and cardiac function, and simultaneously ameliorate left ventricular remodeling. (J Am Coll Cardiol. 2012;59:913-22) © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

# Достоверное улучшение ФВЛЖ

## Фракция выброса левого желудочка

N = 884



Мета-анализ по оценке эффективности дополнительного назначения триметазида 884 пациентам с ХСН

# Достоверное повышение функциональной способности

## Улучшается Функциональный класс ХСН

N = 884



Мета-анализ по оценке эффективности дополнительного назначения триметазида 884 пациентам с ХСН

ESC CONGRESS  
ROME 2016  
27 – 31 August



Where the world of  
cardiology comes together

[www.escardio.org/ESC2016](http://www.escardio.org/ESC2016)



# Рекомендации ESC 2016 по диагностике и лечению сердечной недостаточности

Ведение больных стабильной стенокардией в сочетании с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	Класс	Уровень
<b>ШАГ 1</b>		
Пероральные бета-блокаторы (в максимально переносимых дозах) рекомендованы для лечения стенокардии, ассоциируются со снижением риска госпитализации и внезапной смерти при СН	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>ШАГ 2. При неэффективности или непереносимости БАБ</b>		
Ивабрадин рекомендован как антиангинальный препарат (синусовый ритм, ЧСС $\geq 70$ )	<b>IIa</b>	<b>B</b>

Ведение больных стабильной стенокардией в сочетании с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ	Класс	Уровень
<b>ШАГ 3. Для устранения симптомов стенокардии</b>		
<b>Короткодействующие нитраты (эффективны для стенокардии, безопасны для СН)</b>	<b>IIa</b>	<b>A</b>
<b>Пролонгированные нитраты (эффективны для стенокардии, не изучены для СН)</b>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
<b>Триметазидин может быть рекомендован для лечения стенокардии, сохраняющейся несмотря на терапию БАБ (как альтернатива) (эффективен для стенокардии, безопасен для СН)</b>	<b>IIb</b>	<b>A</b>
<b>Амлодипин может быть рекомендован для лечения стенокардии при недостаточной эффективности БАБ (эффективен для стенокардии, безопасен для СН)</b>	<b>IIb</b>	<b>B</b>

# Ранолазин

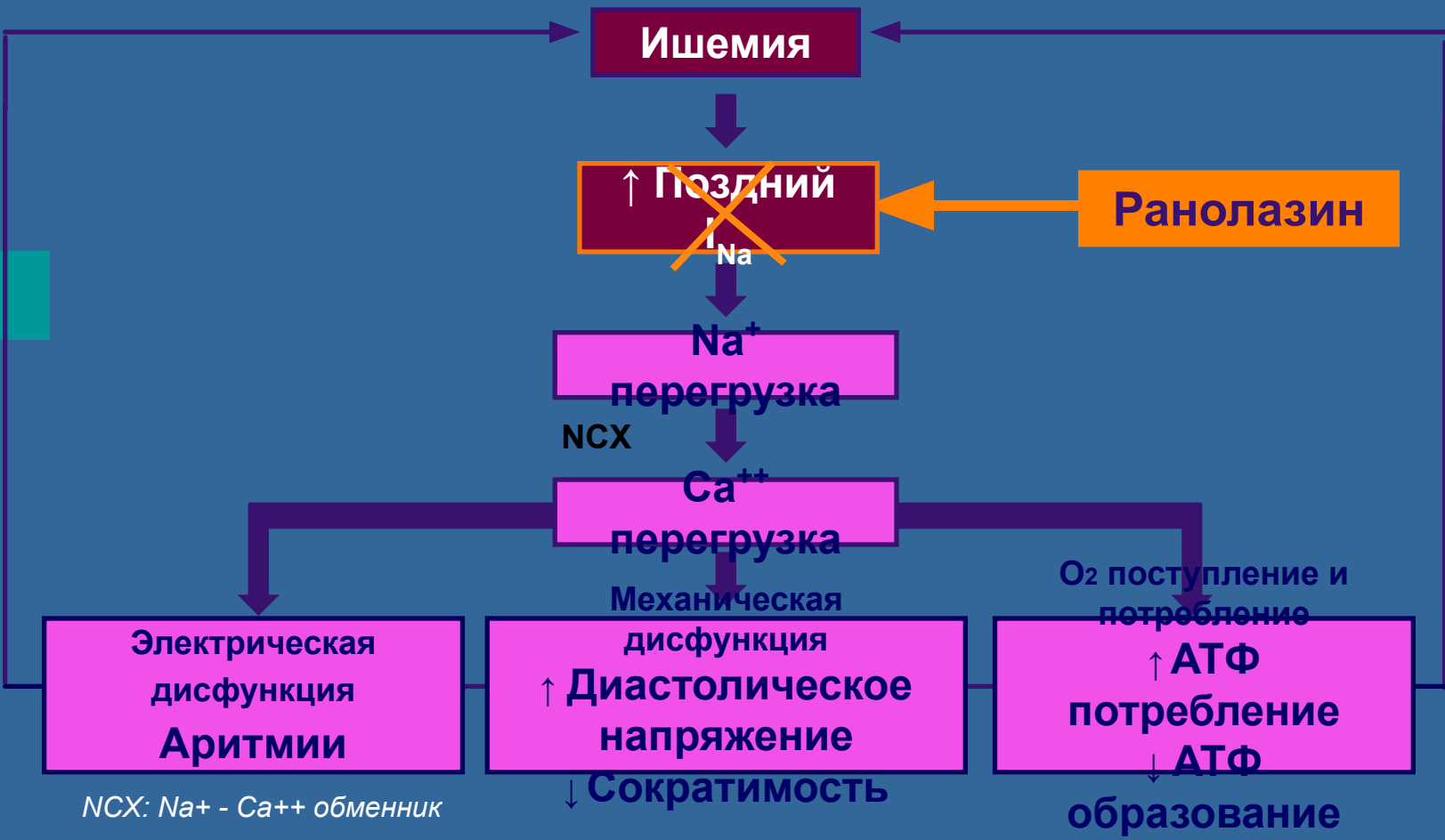
Селективно блокирует поздние натриевые каналы

В результате снижается внутриклеточное содержание ионов Na, Ca

Снижается диастолическое напряжение и потребность миокарда в кислороде, доказан антиишемический эффект

Перспектива- СН с сохраненной ФВ ЛЖ

# Патофизиология ишемии миокарда и механизм действия ранолазина





Modified from: Hasenfuss G, Maier LS. Clin Res Cardiol 2008;97:222-26.



# Ранолазин в РФ



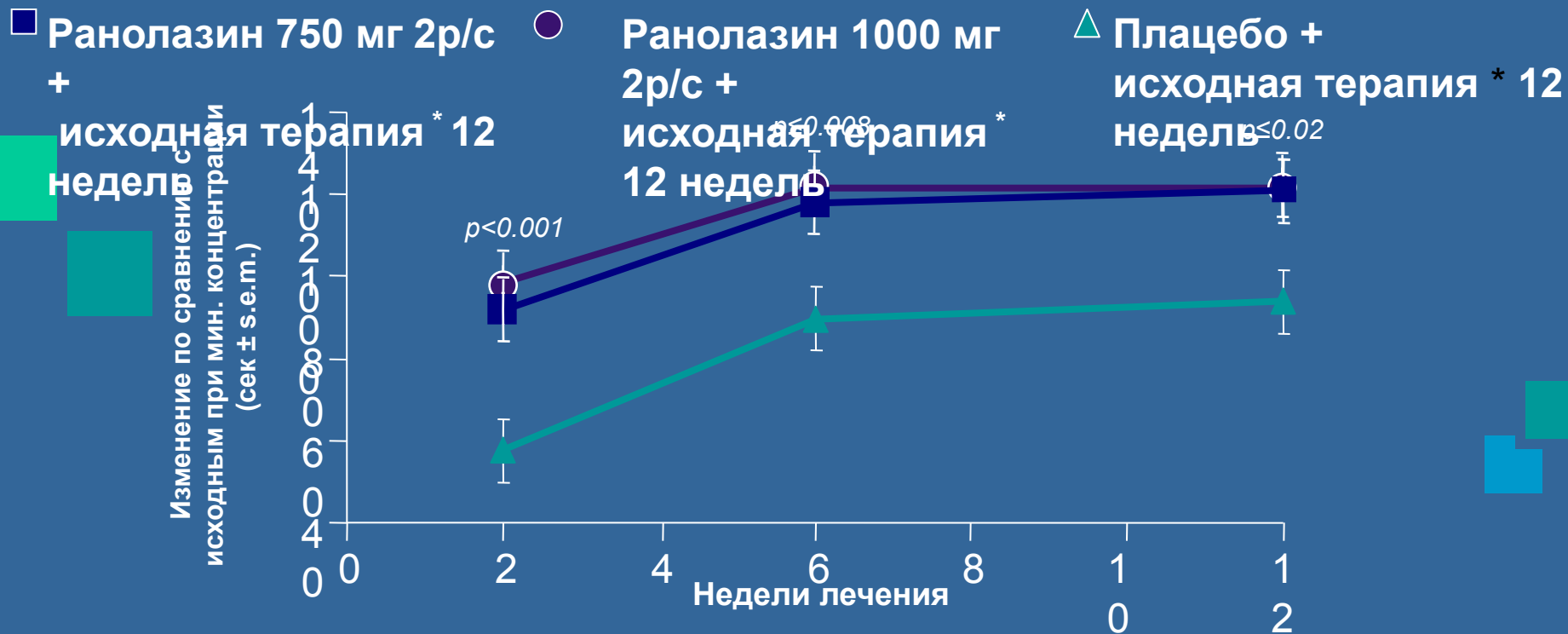
		Начальная доза	Через 2–4 недели (при необходимости)	Максимальная доза 2000 мг
	Утро	500 мг	1000 мг	1000 мг
	Вечер	500 мг	1000 мг	1000 мг

# Ранолазин: клиническая эффективность

- **RAN080:** подтверждение концепции
- **MARISA: Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina** Оценка влияния терапии ранолазином на длительность физической нагрузки в зависимости от дозы препарата
- **CARISA: Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina** Оценка антиангинальных эффектов ранолазина в комбинации со стандартной антиангинальной терапией
- **ROLE: Ranolazine Open Label Extension programme** Открытое исследование, включавшее пациентов закончивших исследования *MARISA* и *CARISA*, с целью оценки профиля безопасности и переносимости ранолазина при длительно применении
- **ERICA: Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina** Оценить возможности антиангинального эффекта ранолазина у пациентов со стенокардией с персистирующими симптомами несмотря на максимально рекомендованные дозы амлодипина
- **MERLIN-TIMI 36: Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes** Оценка эффективности и профиля безопасности ранолазина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST
- **TERISA: Type 2 Diabetes Evaluation Of Ranolazine In Subjects With Chronic Stable Angina** (Изучение эффективности ранолазина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стабильной стенокардией)

# CARISA: устойчивый эффект на длительность физической нагрузки в течение 12 недель

Изменение длительности ФН по сравнению с исходным при минимальной концентрации ранолазина в крови

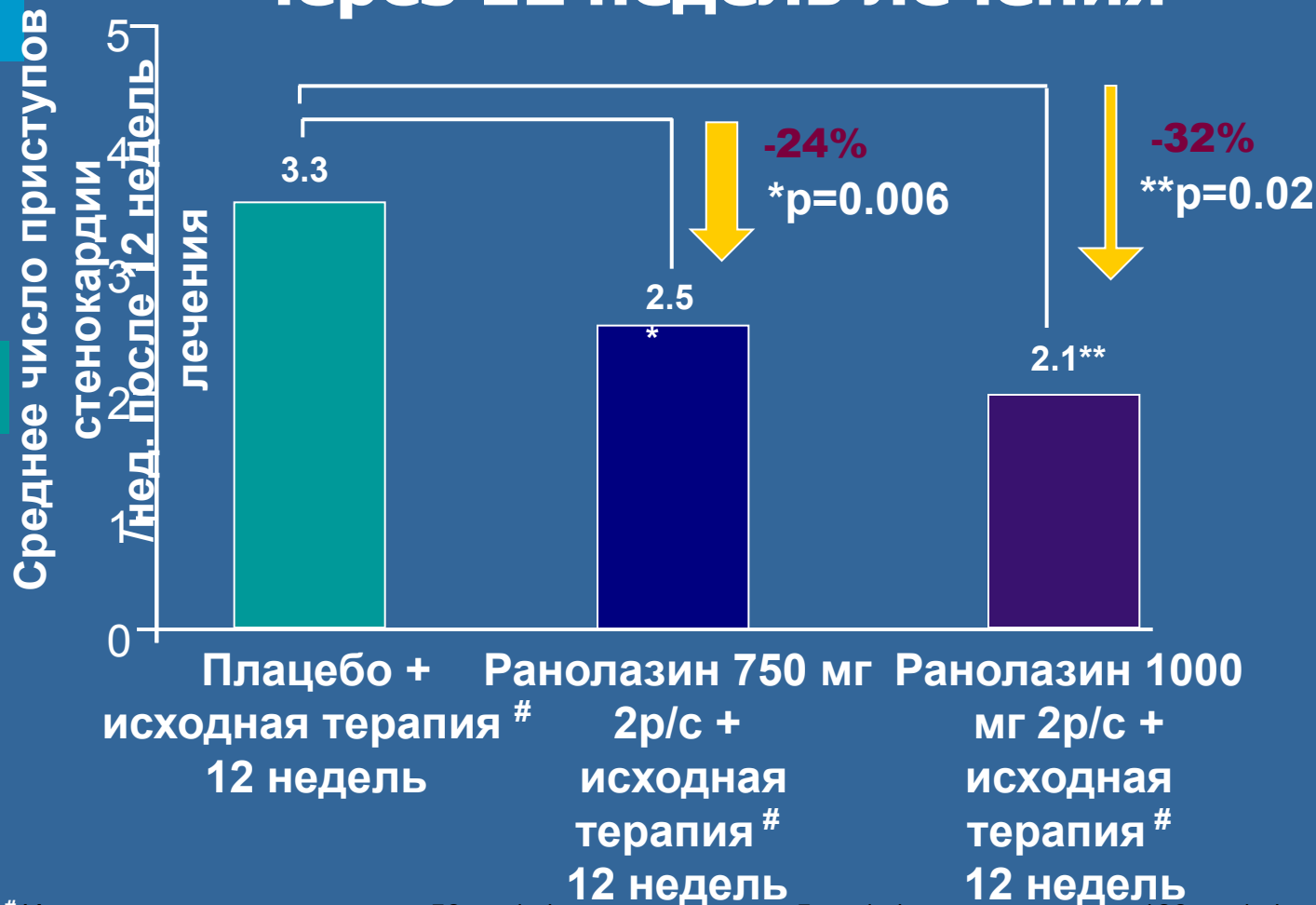


\*Исходная терапия: атенолол 50 мг 1р/с или амлодипин 5 мг 1р/с или дилтиазем 180 мг 1р/с.

ФН: физическая нагрузка

Двойное слепое, в 3-х параллельных группах исследование. 823 пациента с симптомами стабильной стенокардии рандомизированы в группы терапии плацебо и ранолазина пролонгированного действия 750 мг или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель.

# CARISA: влияние на частоту приступов стенокардии через 12 недель лечения



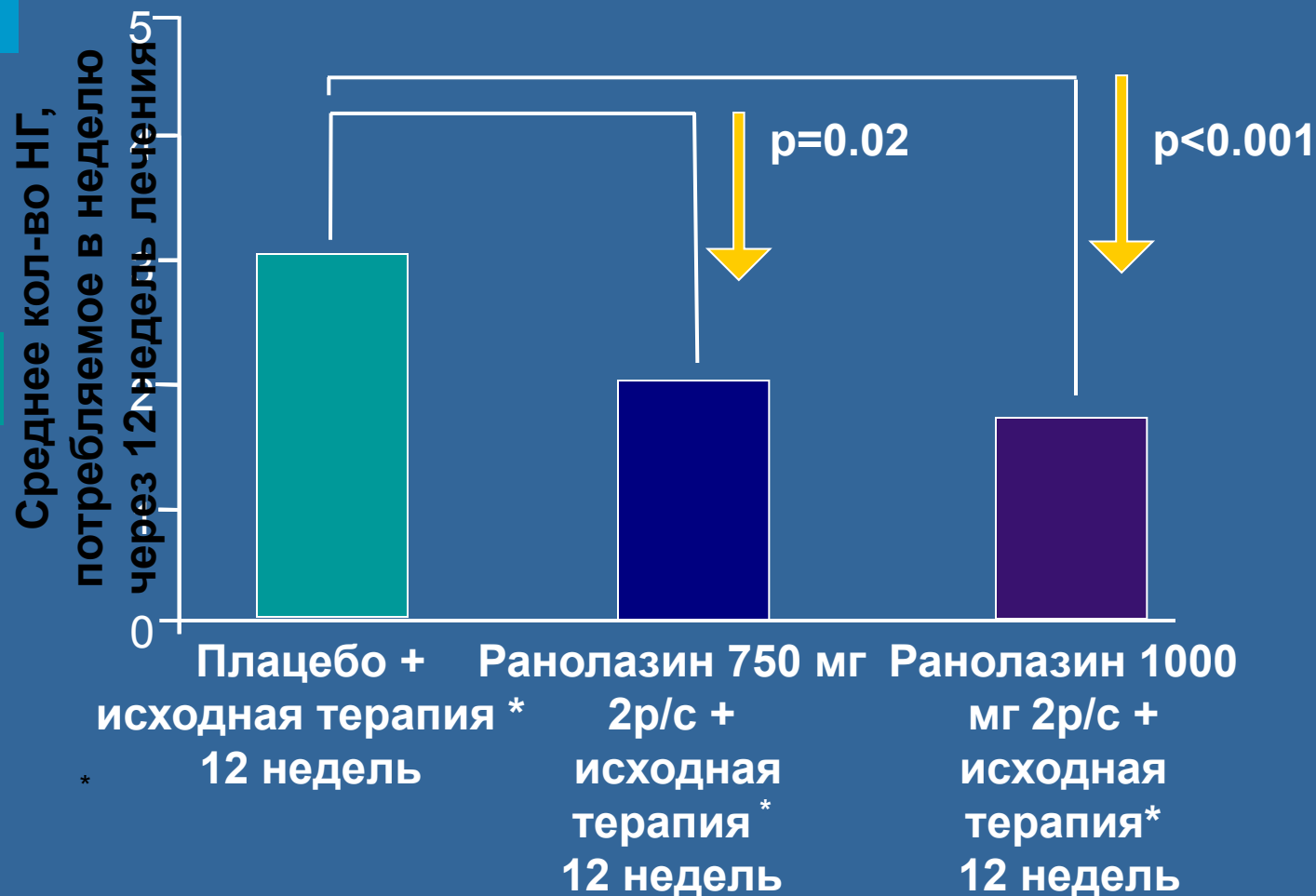
# Исходная терапия: атенолол 50 мг 1р/с или амлодипин 5 мг 1р/с или дилтиазем 180 мг 1р/с.

Анализ ИТТ -популяции.

Двойное слепое, в 3-х параллельных группах исследование. 823 пациента с симптомами стабильной стенокардии рандомизированы в группы терапии плацебо и ранолазина пролонгированного действия 750 мг или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель. Среднее кол-во приступов стенокардии/нед. исходно: в группах плацебо, ранолазин 750мг 2р/с и ранолазин 1000 мг 2р/с составляло 4.6, 4.3 и 4.5 соответственно.

Modified from: Chaitman BR, et al. JAMA 2004;291:309-16.

# CARISA: влияние на потребление нитроглицерина через 12 недель лечения



Двойное слепое, в 3-х параллельных группах исследование. 823 пациента с симптомами стабильной стенокардии рандомизированы в группы терапии плацебо и ранолазина пролонгированного действия 750 мг или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель. Среднее кол-во приступов стенокардии/нед. исходно: в группах плацебо, ранолазин 750мг 2р/с и ранолазин 1000 мг 2р/с составляло 4.6, 4.3 и 4.5 соответственно.

# CARISA: отсутствие клинически значимых изменений ЧСС и АД при лечении ранолазином

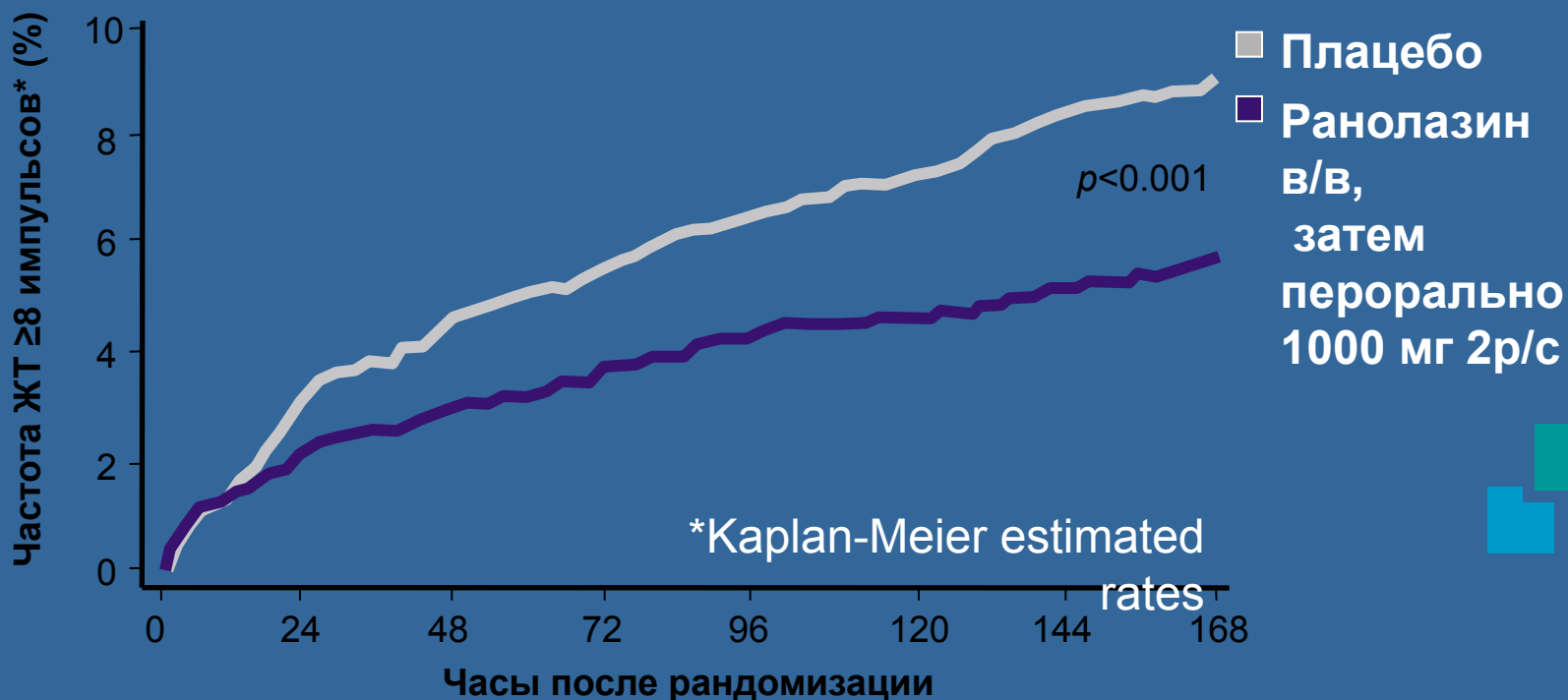
	Ранолазин 750 мг 2р/с + исходная терапия *		Ранолазин 1000 мг 2р/с + исходная терапия *	
	Миним.	Макс.	Миним.	Макс.
САД стоя	NS	NS	-2.8 <sup>#</sup>	-2.8 <sup>#</sup>
ЧСС стоя	NS	NS	NS	NS
САД в конце ФН	NS	NS	-3.3 <sup>§</sup>	NS
ЧСС в конце ФН	-3.1 <sup>‡</sup>	-2.3 <sup>**</sup>	-2.8 <sup>#</sup>	-2.0 <sup>##</sup>

\*

ЧСС: частота сердечных сокращений; АД: артериальное давление; САД: систолическое АД; ФН: физическая нагрузка; МИНИМ., МАКС.: минимальная, максимальная концентрация ранолазина в плазме крови

Двойное слепое, в 3-х параллельных группах исследование. 823 пациента с симптомами стабильной стенокардии рандомизированы в группы терапии плацебо и ранолазина пролонгированного действия 750 мг или 1000 мг 2 раза в сутки в течение 12 недель.

# MERLIN-TIMI 36: ранолазин значительно снижает количество эпизодов желудочковой тахикардии



Частота развития ЖТ была статистически значимо ниже у пациентов, получающих лечение ранолазином vs плацебо в течение 24 часов после рандомизации (2.3% vs 3.4%; RR, 0.67;  $p=0.008$ ) и 48 часов (3.1% vs 4.7%; RR, 0.65;  $p=0.001$ ).

ЖТ: желудочковая тахикардия

Двойное слепое, плацебо контролируемое клиническое исследование. 6560 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, получающих стандартное лечение, рандомизированы в группы терапии ранолазином (внутривенно, с последующим пероральным приемом 1000 мг дважды в сутки) или плацебо. Медиана наблюдения 348 дней.

Scirica BM, et al. *Circulation* 2007;116:1647-52.

Примечание: в России ранолазин согласно инструкции по применению показан для лечения стабильной стенокардии, но не для лечения острого коронарного синдрома. Максимальная суточная доза для приема внутрь составляет 2000 мг.

# Никорандил (Кординик 10 мг)

- Гибридное соединение, содержит активатор АТФ-зависимых К каналов и фрагменты нитрата
- Два эффекта: влияет на преднагрузку и на постнагрузку на миокард
- Улучшает доставку кислорода к миокарду за счет активации АТФ-зависимых К каналов и стимуляции ишемического preconditionирования
- 10-20 мг х раза в сутки
- 20 мг сублингвально для купирования стенокардии?



# Другие антиангинальные средства

- - **Аллопуринол** – препарат, эффективно снижающий уровень МК у больных с подагрой обладает дополнительным антиангинальным эффектом
- - **Молсидомин** – прямой донор NO, антиишемическое действие сравнимо с изосорбида динитратом
- - **Селективные ингибиторы ЦОГ2** и традиционные неселективные **НПВП** ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий