

## Роль кардиопротекторов в современном лечении артериальной гипертензии и хронической ишемической болезни сердца

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), улучшение прогноза этого заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Высокая медико-социальная значимость данной проблемы связана с осложняющими течение ИБС инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью. В связи с этим не прекращается поиск способов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных ИБС, и усилия направлены в том числе на оптимизацию метаболических процессов в миокарде.

**3–5 ноября состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине», в рамках которой рассматривались важнейшие вопросы выбора антигипертензивной терапии, роли бета-блокаторов и кардиопротекторов в современном лечении артериальной гипертензии (АГ) и хронической ИБС.**

С докладом «Оптимизация терапии хронической ишемической болезни сердца: выбор антиишемического кардиопротектора. Результаты исследования ЭПАСС» выступила доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. академика Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины», действительный член Европейского общества кардиологов Несукай Елена Геннадьевна.

Сегодня ИБС во всем мире является ведущей причиной смерти пациентов. Этим обусловлен большой интерес к новым рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и менеджменту хронических коронарных синдромов 2019 года. Лечение ИБС остается сложной задачей, основными целями лечения являются устранение симптомов стенокардии и профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Антиишемическая терапия должна быть индивидуализирована и адаптирована под каждого пациента в зависимости от его клинических характеристик и предпочтений. Важным в новых рекомендациях является переход к пошаговой антиишемической медикаментозной терапии с учетом различных клинических ситуаций,

коморбидных состояний, а также индивидуальных особенностей пациента. При этом остается деление препаратов на 1-ю и 2-ю линии.

Лечение стенокардии в течение длительного времени рассматривалось только с точки зрения влияния на кардиогемодинамику и до настоящего времени базируется на использовании антиангинальных препаратов, действие которых направлено либо на уменьшение потребности миокарда в кислороде, либо на увеличение его доставки миокарду. На первой линии лечения большинству пациентов рекомендуется назначение  $\beta$ -адреноблокаторов (ББ) или блокаторов кальциевых каналов (БКК) для контроля частоты сердечных сокращений и симптомов (рис. 1). Дальнейшие шаги предписывают использование комбинаций, включающих нитраты длительного действия (НДД), ивабрадин и другие. До настоящего времени нет единого мнения экспертов относительно того, имеет ли комбинированная терапия двумя-тремя антиангинальными препаратами с различными гемодинамическими механизмами действия преимущества в уменьшении клинических событий перед монотерапией каждым из этих классов препаратов. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019 года очень важное изменение касается повышения статуса доказательности всех препаратов 2-й линии до уровня IIa. Сообщается, что никорандил, ранолазин или триметазидин должны рассматриваться как препараты 2-й линии для уменьшения приступов стенокардии и повышения переносимости физической нагрузки у пациентов, которые имеют противопоказания, либо если симптомы недостаточно контролируются приемом ББ, БКК и НДД. У некоторых пациентов комбинация ББ или БКК с препаратами 2-й линии (ранолазин, никорандил и триметазидин) может быть рассмотрена как терапия 1-й линии, с учетом частоты сердечных сокращений, артериального давления и толерантности к физическим нагрузкам.

Этому никак не противоречат результаты недавно завершеного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования АТРСІ, проведенного на базе 365 центров в 27 странах Европы, Южной Америки, Азии и Северной Африки. Целью данно-

го исследования было изучение влияния триметазидина на прогноз у пациентов ( $n = 6007$ ), недавно перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты рандомизировались к приему триметазидина 35 мг 2 раза в сутки либо плацебо. Длительность наблюдения составила 4 года.

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, стенокардия, требующая изменения антиангинальной терапии, потребность в коронарографии) не различалась между группами (23,3 vs 23,7 %;  $p = 0,73$ ). Не различалась также частота вторичной конечной точки (ишемия миокарда, требующая госпитализации). Частота побочных эффектов, связанных с проводимой терапией, также не различалась между группами триметазидина и плацебо.

Несмотря на отсутствие влияния триметазидина на прогноз у включенных в исследование пациентов, недавно перенесших ЧКВ, координатор этого проекта, профессор R. Ferrari, отметил важное значение исследования, которое доказало безопасность препарата при длительном его применении.

В группу современных кардиоцитопротекторов входит несколько лекарственных средств с различным механизмом действия. Кроме упоминавшихся выше препаратов, в некоторых странах используется пергексиллин, в Украине широко применяется Антарес® — оригинальный отечественный миокардиальный цитопротектор (корпорация «Артериум»), действующим веществом которого

является морфолиниевая соль тиазотной кислоты (МСТК), синтез молекулы которой был осуществлен в 1983 году.

В многочисленных экспериментальных исследованиях было установлено, что МСТК, в отличие от других кардиоцитопротекторов, обладает выраженным антиоксидантным действием как за счет прямого механизма — перевода свободных радикалов и активных форм кислорода в неактивное состояние, так и за счет непрямого механизма — реактивирования антиоксидантных ферментов и защиты от «перерасхода» эндогенных антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола и глутамата). Также МСТК оказывает противоишемический и эрготропный эффекты — усиливает синтез АТФ, нормализует дыхательную цепь митохондрий; мембраностабилизирующий — сохраняет целостность мембран клеток, нормализует трансмембранные процессы; противовоспалительный — снижает содержание циркулирующих иммунных комплексов; репаративный — стимулирует репарацию эпителия; антиапоптотический.

Благодаря этим механизмам нивелируются причины повреждения митохондрий клеток в условиях ишемии: накопление липидов, образование активных форм кислорода, открытие  $Ca^{2+}$ -зависимой митохондриальной поры, нарушение биогенеза митохондрий и митофагия (селективное разрушение митохондрий), что приводит к нарушению синтеза АТФ, транспорта энергии от места продукции АТФ до эффективных структур клеток и утилизации энергии.



Рисунок 1. Пошаговая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии у пациентов с ИБС. ESC 2019

Примечания: Д БКК/неД БКК — дигидропиридиновый/недигидропиридиновый БКК; ДД нитраты — длительнодействующие нитраты.

Кроме того, следует отметить, что тиольная группа в структуре МСТК является ловушкой для активных форм кислорода и свободных радикалов, регулирует окисление/восстановление тиольных групп митохондриальной поры и тормозит формирование митохондриальной дисфункции, энергодифицита и апоптоза.

МСТК также регулирует скорость открытия циклоспорин-А-зависимой поры митохондрии, сохраняет заряд ее мембраны, увеличивает внутримитохондриальную концентрацию белка теплового шока — HSP-70, выполняющего роль шаперона и эндогенного цито- и органопротектора.

Таким образом, МСТК улучшает метаболизм сердечной мышцы, уменьшает зону ишемии миокарда, повышает сократительную способность миокарда и предотвращает нарушения ритма сердца.

В открытое нерандомизированное постмаркетинговое исследование эффективности препарата Антарес® при стабильной стенокардии (ЭПАСС) включено 30 пациентов в возрасте от 51 до 85 лет, средний возраст составил 73,1 года: 11 (37 %) женщин (средний возраст 71,9 года) и 19 (63 %) мужчин (средний возраст 73,8 года) с диагнозом: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса (ФК).

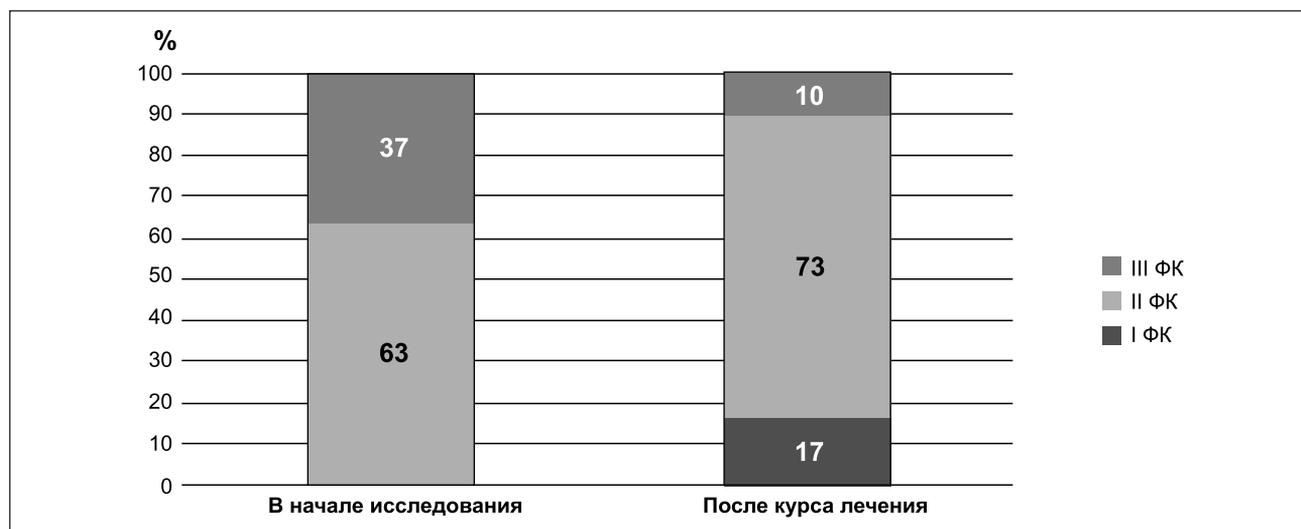
Большинство больных (90 %) имели артериальную гипертензию. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, находились в прогнозируемо стабильном состоянии в течение всего периода исследования, были способны выполнять условия протокола. Базисная терапия включала ББ у 77 % пациентов, БКК — у 60 %, антитромботическую терапию — у 83 %, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы — у 87 %, статины — у 97 % пациентов.

Всем больным дополнительно к базисной терапии назначали препарат Антарес® производства АО «Галичфарм» корпорации «Артериум» (Украина) в

дозе 50 мг/мл, 4 мл раствора внутримышечно 2 раза в сутки, в суточной дозе 400 мг в течение 14 дней. Затем пациенты переходили на пероральный прием препарата Антарес®, таблетки, производства АО «Киевмедпрепарат» корпорации «Артериум», Украина, по 200 мг 3 раза/день в суточной дозе 600 мг: 15 пациентов в течение 40 дней и 15 пациентов в течение в среднем 70 дней. Критериями эффективности препарата Антарес® было увеличение продолжительности физической нагрузки, уменьшение количества приступов стенокардии/одышки, увеличение вариабельности ритма сердца (ВРС).

Треть пациентов, принявших участие в исследовании, преимущественно мужчины, перенесли инфаркт миокарда и стентирование или аортокоронарное шунтирование. Согласно европейским рекомендациям 2019 года, все участники исследования относились к 4-й группе хронических коронарных симптомов: пациенты со стабильными симптомами больше 1 года после диагностики ИБС или реваскуляризации.

Исследование ЭПАСС проведено в реальной клинической практике. Современные пациенты с ИБС более старшего возраста, у них наблюдается больший процент нетипичных жалоб на боль в груди, они чаще имеют коморбидные состояния. Исследования, проведенные в период с 2015 года, показывают, что типичную стенокардию описывают всего 10–15 % пациентов с ИБС. В начале исследования ЭПАСС типичную стенокардию описывали 23 % пациентов, у трети обследуемых были жалобы на одышку или сочетание боли в груди и одышки, которые возникали при физической нагрузке и прекращались через несколько минут после ее завершения, 17 % использовали нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. После курса лечения препаратом Антарес® произошло перераспределение пациентов в сторону уменьшения ФК стенокардии (рис. 2).



**Рисунок 2. Улучшение функционального класса стенокардии у пациентов в исследовании ЭПАСС**

Улучшение клинического состояния на фоне лечения обусловило увеличение толерантности к физической нагрузке. У всех пациентов дистанция ходьбы по результатам шестиминутного теста увеличилась в среднем на 22 %: у женщин — в среднем на 20 %, у мужчин — на 23 %.

Следует отметить, что среди больных, у которых продолжительность лечения составляла в среднем 84 дня, дистанция ходьбы увеличивалась в большей степени по сравнению с таковой в группе больных, которые принимали препарат Антарес® в течение 54 дней (соответственно на 27 и 18 %).

Это свидетельствует о том, что увеличение длительности приема препарата Антарес® увеличивает продолжительность нагрузки у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения и артериальной гипертензией.

Следует обратить внимание на тот факт, что 40 % больных, принимавших участие в исследовании, были в возрасте старше 79 лет. У таких пациентов, помимо ишемии, возраст также влияет на функцию митохондрий. В ряде исследований было показано, что с увеличением возраста происходит изменение метаболизма митохондрий, что проявляется снижением эффективности электронного транспортного цепи, уменьшением образования АТФ, снижением антиоксидантной способности матрицы, потерей мембранного потенциала, набуханием митохондрий, разрывом наружной мембраны и выходом апоптогенных факторов.

В 2020 году в журнале Американской коллегии кардиологов была напечатана работа «ИБС у пациентов 80 лет и старше», в которой были представлены механизмы старения сердечно-сосудистой системы. Авторы отмечают, что молекулярные признаки ее старения включают дисфункцию эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов, окислительный стресс митохондрий, нестабильность генома и эпигенетические изменения.

Важно отметить, что в исследованиях было показано, что модуляторы метаболизма, в том числе МСТК, могут улучшать соотношение фосфокреатинина/АТФ у пациентов с нарушением функции сердца, а также быть эффективными у пациентов старшей возрастной группы.

В исследовании ЭПАСС было продемонстрировано, что у больных в возрасте до 80 лет увеличение продолжительности нагрузки при назначении препарата Антарес® произошло в среднем на 27 %, у пациентов в возрасте 80 лет и старше — в среднем на 15 %.

При анализе параметров ВРС выявлено снижение активности симпатической и парасимпатической систем в регуляции сердечного ритма как в целом по группе, так и в зависимости от пола. После курса лечения препаратом Антарес® стандартное отклонение NN-интервалов достоверно увеличилось в среднем на 38 %: у женщин — в среднем на 29 %, у мужчин — в среднем на 48 %, что свидетельствовало о повышении общей мощности спектра ВРС и восстановления баланса вегетативной регуляции сердца.

Очень важно отметить, что в течение всего исследования ЭПАСС не было досрочного прекращения приема препарата Антарес® вследствие развития серьезных побочных реакций или решения пациента прекратить участие в исследовании.

Подводя итоги своего выступления, профессор еще раз подчеркнула, что в современных руководствах по лечению ИБС статус препаратов, оказывающих кардиометаболическое действие, повышен. На сегодняшний день метаболическая терапия является базисной составляющей оптимальной медикаментозной терапии ИБС/стенокардии. Препарат Антарес® — оригинальный отечественный модулятор метаболизма кардиомиоцитов, имеющий дополнительный антиоксидантный и антиаритмический механизм действия.

Результаты исследования ЭПАСС показали антиангинальную эффективность препарата Антарес® и увеличение продолжительности физических нагрузок в реальной клинической практике, в том числе у пациентов старше 79 лет. Установлено увеличение толерантности к физической нагрузке при продолжительности терапии в среднем 84 дня по сравнению с лечением в течение 54 дней. Продемонстрирована безопасность препарата Антарес®, отсутствие побочных эффектов и необходимости его отмены в течение всего периода исследования.

Подготовила Татьяна Чистик ■