

УДК 616.379-008.64:616.12-008

П. О. ЛАЗАРЄВ

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Особливості вибору антиангінальної терапії у пацієнта з цукровим діабетом

### Резюме

У статті висвітлена поетапна стратегія довготривалої антиішемічної медикаментозної терапії пацієнтів з хронічними коронарними синдромами згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 року, яка повинна враховувати певні особливості клінічного перебігу захворювання. Оптимальний підхід має бути адаптований до особливостей кожного пацієнта та очікуваних переваг від призначеної терапії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, бета-блокатори, метаболічний синдром

Наявність цукрового діабету (ЦД) є незалежним фактором ризику прогресування атеросклерозу, а ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається основною причиною захворюваності та смертності в популяції пацієнтів із ЦД [1, 2].

У 2019 році в Рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування хронічних коронарних синдромів запропоновано поетапну стратегію довгострокової антиішемічної медикаментозної терапії у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами з урахуванням певних особливостей клінічного перебігу захворювання [3]. У документі також зазначаються два важливі моменти:

1. Запропонований поетапний підхід має бути адаптований до особливостей кожного пацієнта та очікуваних переваг від призначеної терапії;

2. Враховуючи обмежені докази щодо різних комбінацій лікарських засобів у різних пацієнтів, запропоновані варіанти лише вказують на потенційні можливості комбінювання різних препаратів та не є офіційними рекомендаціями.

В якості основних класів препаратів у пацієнтів з хронічними коронарними синдромами для полегшення симптомів стенокардії/ішемії рекомендації ESC 2019 пропонують:

1. Нітрати короткої дії рекомендуються для негайного полегшення стенокардії напруги (клас/рівень рекомендацій I B).

2. Бета-блокатори та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК) для контролю серцевого ритму та симптомів показані в якості першої лінії терапії (клас/рівень рекомендацій I A).

3. Якщо симптоми стенокардії не вдається успішно контролювати бета-блокатором або БКК, слід розглянути комбінацію бета-блокатора з дигідропіридиноними БКК (клас/рівень рекомендацій IIa C).

4. Нітрати тривалої дії слід розглядати як варіант терапії другої лінії, коли початкова терапія бета-блокаторами та/або недигідропіридиноними БКК протипоказана, погано переноситься або не забезпечує достатній контроль симптомів стенокардії (клас/рівень рекомендацій IIa B).

5. При призначенні нітратів тривалої дії слід розглянути інтер-

вал без нітратів або з низьким вмістом нітратів, щоб зменшити толерантність (клас/рівень рекомендацій IIa B).

6. Нікорандил, ранолазин, івабрадин або триметазидин слід розглядати як препарати другої лінії для зменшення частоти нападів стенокардії та покращення переносимості фізичних навантажень у осіб, які не переносять, мають протипоказання або недостатньо контролюють симптоми бета-блокаторами, БКК та нітратами тривалої дії (клас/рівень рекомендацій IIa B).

7. У осіб із вихідною низькою частотою серцевих скорочень і низьким АТ ранолазин або триметазидин можна розглядати як препарати першої лінії для зменшення частоти нападів стенокардії та покращення переносимості фізичних навантажень (клас/рівень рекомендацій IIb C).

8. У деяких пацієнтів комбінація бета-блокаторів або БКК із препаратами другого ряду (ранолазин, нікорандил, івабрадин і триметазидин) може розглядатися як лікування першої лінії з урахуванням ЧСС, АТ і толерантності до терапії (клас/рівень рекомендацій IIb B).

При цьому добре відомо, що пацієнти з супутнім ЦД II типу (а це приблизно 33 % пацієнтів зі стабільною ІХС) мають не тільки набагато більший ризик виникнення ускладнень, а й певні обмеження щодо призначення деяких кардіологічних препаратів [4, 5].

При лікуванні хворих на цукровий діабет зі стенокардією слід віддавати перевагу препаратам, які мають позитивний або принаймні нейтральний метаболічний профіль.

Застосування бета-блокаторів у хворих на цукровий діабет потребує певної обережності, враховуючи можливості погіршення глікемічного профілю у цих пацієнтів [6], а також з урахуванням даних щодо збільшення частоти нових випадків ЦД у пацієнтів із метаболічним синдромом на фоні застосування цих препаратів [7]. При цьому ці несприятливі ефекти стосуються більшості невазодилататійних бета-блокаторів. По суті, судинорозширювальні бета-блокатори мають сприятливий метаболічний профіль, оскільки вони покращують чутливість до інсуліну та не викликають шкідливого впливу на ліпідний профіль [8]. Слід

зазначити, що Американська асоціація кардіологів (АНА) з 2020 року надає переваги вазодилататорним бета-блокаторам у терапії ІХС при ЦД 2-го типу і чітко обґрунтовує свою позицію наступним чином: «β-блокатори, які мають супутню вазодилататорну дію (наприклад, карведилол, лабеталол, небіволол), мають нейтральний або сприятливий вплив на метаболічні параметри. У прямих порівняльних дослідженнях пацієнти з ЦД 2-го типу, які отримували вазодилататорні (порівняно з невазодилататорними) β-блокатори, мали невелике, але значне зниження рівня HbA1c (0,1–0,2%), поліпшення чутливості до інсуліну, зниження рівня холестерину, менший приріст ваги та менший розвиток мікроальбумінурії» [9].

Що стосується БКК, треба зазначити що не весь цей клас препаратів підтвердив свою метаболічну нейтральність. Так, недигідропіридиніві БКК можуть мати певний негативний вплив на вуглеводневий обмін [10]. При цьому дигідропіридиніві похідні сьогодні прийнято вважати препаратами з повністю нейтральним метаболічним профілем [11].

Ранолазин є антиангінальним препаратом зі сприятливим ефектом щодо зниження рівня HbA1c [12]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні терапія цим препаратом асоціювалася зі значним зниженням рівня HbA1c, при цьому частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c <7,0%, була також достовірно більшою в групі ранолазину, порівняно з плацебо (25,6% проти 41,2%;  $p=0,0004$ ). Крім того, у більш ранньому проспективному дослідженні TERISA у пацієнтів з ЦД 2-го типу і стенокардією на фоні прийому до 2 антиангінальних засобів частка пацієнтів, які досягли  $\geq 50\%$  зниження щотижневої стенокардії та сумарної оцінки фізичного стану за опитувальником SF-36, були значно вищими при додаванні ранолазину, ніж при застосуванні плацебо на фоні попередньої антиангінальної терапії. Окрім покращення симптомів, дослідження TERISA також підтвердило, що додавання ранолазину призводить до зниження гемоглобіну A1c [13]. У 2020 році АНА в науковій заяві щодо лікування стабільної ішемічної хвороби серця при ЦД 2-го типу чітко зазначає наступні переваги ранолазину: «Ранолазин – знижує ішемію на клітинному рівні та є єдиним антиангінальним препаратом, який досліджувався та довів ефективність саме в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ранолазин має сприятливий вплив на глікемічний контроль (зниження гемоглобіну A1c приблизно на 0,5–0,7%), що пояснюється зниженням секреції глюкагону. Антиангінальний і цукрознижувальний ефекти ранолазину виявляються сильнішими у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2-го типу».

Сьогодні існує обмежена кількість доказів ефективного використання триметазидину в популяції хворих на ЦД. Є дані невеликого подвійного сліпого дослідження, що стосується малої групи пацієнтів (16 осіб чоловічої статі з ІХС). Застосування триметазидину (20 мг три рази на день протягом двох тижнів) у даному дослідженні привело до зниження рівня глюкози в плазмі натще при короткочасному спостереженні протягом 2 тижнів [14]. При цьому довгострокове призначення триметазидину протягом 6 місяців не асоціювалося зі статистично значущим зниженням рівня глюкози. Всупереч цим результатам відносно велике відкрите, але неконтрольоване дослідження тримета-

зидину, що проведене в Угорщині, продемонструвало позитивний вплив препарату в дозі 35 мг 2 рази на добу на показники метаболізму при ЦД 2-го типу. Таким чином, сьогодні немає можливості зробити остаточні висновки щодо наявності або відсутності впливу триметазидину на показники метаболізму глюкози та ліпідів у пацієнтів з ІХС та супутнім ЦД.

Івабрадин, що має нейтральний метаболічний профіль [15], також може призначатися для полегшення симптомів стенокардії. Його можна застосовувати у цій когорті пацієнтів при непереносимості або протипоказаннях до застосування бета-блокаторів. При цьому слід пам'ятати, що терапію івабрадином не слід застосовувати при ЧСС нижче 70 уд/хв через підвищений ризик серцево-судинних подій і фібриляції передсердь у пацієнтів із надмірним зниженням ЧСС згідно з результатами дослідження SIGNIFY [16].

Що стосується нікорандилу, треба зазначити, що в доступній літературі клінічні дані щодо впливу цього препарату на показники обміну ліпідів та глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом практично відсутні. І це лише лікаря наодинці при прийнятті рішення щодо вибору нікорандилу в якості антиангінального засобу в пацієнтів з ЦД 2-го типу.

## Висновки

Для полегшення симптомів у пацієнтів зі стенокардією та супутнім цукровим діабетом 2-го типу слід віддавати перевагу таким препаратам, як вазодилататорні бета-блокатори та ранолазин, з огляду на їх сприятливий метаболічний профіль. Можна розглядати також застосування івабрадину та БКК з урахуванням їх нейтрального метаболічного профілю і, можливо, триметазидину.

**Додаткова інформація.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

1. Lew W. Y. Diabetes and coronary disease: a need for new therapies for an expanding disease burden / W. Y. Lew, A. N. DeMaria // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61 (20). – P. 2046–2047.
2. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study / S. Li, J. Wang, B. Zhang [et al.] // Diabetes Metab J. – 2019. – Vol. 43 (3). – P. 319–341.
3. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41 (3). – P. 407–477.
4. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study / E. Vidal-Petiot, Ford [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10056). – P. 2142–2152.
5. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach / A. J. Manolis, L. E. Poulimenos [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 220. – P. 445–453.
6. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
7. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus / S. Bangalore, S. Parkar, E. Grossman, F. H. Messerli // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100 (8). – P. 1254–1262.
8. Kallistratos M. S. Vasodilator β-blockers: a different class of antihypertensive agents? / M. S. Kallistratos, L. E. Poulimenos, A. J. Manolis // Future Cardiol. – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 669–671.
9. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. V. Arnold, D. L. Bhatt [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141 (19). – P. e779–e806.

10. Russell R. P. Side effects of calcium channel blockers / R. P. Russell // Hypertension. – 1988. – Vol. 1, Issue 3\_pt 2: 1142, Published Online: March 1, 1988.
11. Calcium channel blockers and cardiovascular protection / L. Ruilope [et al.] // E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. Vol. 6, No.° 21–29 Jan 2008; <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-6/Calcium-channel-blockers-and-cardiovascular-protection>.
12. Effect of Ranolazine Monotherapy on Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes / R. H. Eckel, R. R. Henry [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – 38(7). – P. 1189–1196.
13. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial / M. Kosiborod, S. V. Arnold [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61. – P. 2038–2045.
14. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy / G. Fragasso, P. M. Piatti [et al.] // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146 (5). – P. E18.
15. Borer J. S. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus / J. S. Borer, J. C. Tardif // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105. – P. 29–35.
16. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure / K. Fox, I. Ford [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371 (12). – P. 1091–1099.

## Резюме

### Особенности выбора антиангинальной терапии у пациента с сахарным диабетом

П. А. Лазарев

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

В статье отражена поэтапная стратегия длительной антиишемической медикаментозной терапии пациентов с хроническими коронарными синдромами согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов 2019 года, которая должна учитывать определенные особенности клинического течения заболевания. Оптимальный подход должен быть адаптирован к особенностям каждого пациента и ожидаемым преимуществам от назначенной терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бета-блокаторы, метаболический синдром

## Summary

### Features of the choice of antianginal therapy in a patient with diabetes

P. O. Lazarev

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article highlights the stepwise strategy of long-term anti-ischemic drug therapy for patients with chronic coronary syndromes according to the 2019 European Society of Cardiology Recommendations, which should take into account certain features of the clinical course of the disease. The optimal approach should be adapted to the characteristics of each patient and the expected benefits from the prescribed therapy.

**Key words:** ischemic heart disease, diabetes, beta-blockers, metabolic syndrome