

СОВРЕМЕННОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ХРОНИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ (ОБЗОР)

В обзоре изложены современные принципы медикаментозного лечения стабильной ишемической болезни сердца. Дана характеристика основных лекарственных средств. Рассматривается рациональное использование современных антиангинальных и антиишемических лекарственных препаратов. Показано, что стабильную стенокардию можно эффективно лечить современными антиангинальными препаратами в дополнение к модификации образа жизни. Выбор антиангинальных препаратов должен основываться с учетом индивидуального артериального давления, частоты сердечных сокращений, сопутствующих заболеваний, побочного эффекта препарата и его стоимости. Пациенты со стенокардией, обусловленной коронарной болезнью сердца, должны также принимать низкие дозы аспирина и статины.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, медикаментозная терапия, вторичная профилактика.

V.P. LUPANOV, MD, Prof.

Russian Cardiology Scientific and Research Complex of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN DRUG THERAPY OF THE CHRONIC STABLE ANGINAE (REVIEW)

The author describes the modern principles of management and medical treatment of stable coronary heart disease, are given characteristics of the main groups of medicines, the possibility of pharmacological treatment IHD. Angina pectoris can be effectively treated with the appropriate use of available antianginal drugs in addition to lifestyle modifications. The choice of antianginal drugs should be tailored to the individual's blood pressure and heart rate, and existing co-morbidities, in addition to the side effect profile of the drug. Patients with angina pectoris due to coronary artery disease should also be treated with low-dose aspirin and a statin.

Keywords: angina pectoris, antianginal drugs, secondary prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая стабильная стенокардия характеризуется предсказуемостью и воспроизводимостью. Она проявляется болью в области грудины длительностью 2–5 мин с возможной иррадиацией в левую руку, левое плечо, спину или нижнюю челюсть, реже – в эпигастральную область. Боль и дискомфорт вызываются ишемией миокарда, связанной с физическим или эмоциональным стрессом, и чаще всего снимаются прекращением нагрузки или сублингвальным приемом нитроглицерина либо пероральным приемом Изокет-спрея. Наличие симптомов стенокардии чаще свидетельствует о тяжелом сужении одной или нескольких коронарных артерий, но встречается также и при необструктивном поражении артерий и даже при нормальных коронарных артериях. Факторами функционального поражения коронарных артерий являются спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз. Пациенты часто сами исключают или уменьшают физическую активность, которая вызывает появление симптомов; кроме того, они исключают курение табака и принимают антиангинальные препараты, что может улучшить их качество жизни.

Выбор конкретного базисного препарата (первой линии) или его комбинаций с другими препаратами (второй линии) следует проводить согласно общепринятым рекомендациям: с учетом индивидуального подхода, тяжести стенокардии, гемодинамических показателей:

частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), наличия коморбидных состояний [1–3]. Дополнительно пациентам следует назначать статины и ацетилсалициловую кислоту. При неэффективности медикаментозной терапии следует рассмотреть коронарную реваскуляризацию миокарда (чрескожную коронарную ангиопластику – ЧКВ или аортокоронарное шунтирование – АКШ) [4, 5]. Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только в подгруппах высокого риска, и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭПИЗОДОВ СТЕНОКАРДИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ БЕЗБОЛЕВОЙ ХОДЬБЫ

Современная антиангинальная лекарственная терапия для контроля симптомов включает: применение органических нитратов, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, никорандила и ивабрадина (в европейских странах). Эти препараты могут назначаться как в виде монотерапии, так и при комбинированной базисной терапии, направленной на снижение ишемии миокарда путем уменьшения потребности миокарда в кислороде, а также в меньшей степени – на увеличение коронарного кровотока. Ранолозин и триметазидин используются для лечения стенокардии, хотя эти препараты не снижают ЧСС, и АД, и сократимость

миокарда, которые являются главными факторами потребности миокарда в кислороде [6, 7].

Органические нитраты и нитратоподобные средства

Для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) широко применяют нитраты, дающие хороший клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда [8, 9].

Для купирования приступа стенокардии принимают под язык 1 таб. нитроглицерина (НГ) или ингаляционно 0,2 мг (два нажатия клапана ингалятора). Эффект наступает через 1,5–2 мин после приема таблетки НГ или его ингаляции и достигает максимума через 5–7 мин. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25–30 мин – времени, достаточного для восстановления равновесия между потреблением миокарда кислорода и его поступлением с коронарным кровотоком.

Для купирования приступа стенокардии можно также использовать изосорбида динитрат ингаляционно (1,25 мг – два нажатия клапана). Его эффект развивается медленнее (начало – через 2–3 мин, максимум – через 10 мин), но он не вызывает феномена обкрадывания, меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме изосорбида динитрата эффект может сохраняться в течение 1 ч.

С целью предупреждения приступа стенокардии необходимо длительное поддержание в крови достаточной концентрации лекарственного средства. Для этого применяют лекарственные формы НГ пролонгированного действия в микрокапсулах: изосорбида динитрат (20–120 мг 2–3 р/сут) или изосорбида мононитрат пролонгированного действия внутрь (40–240 мг 1 р/сут).

Альтернативным лекарственным средством профилактики стенокардии является молсидомин (внутри 2 мг 2 р/сут) или молсидомин пролонгированного действия (внутри 4 мг 2 р/сут либо 8 мг 1 р/сут). Молсидомин близок к нитратам по механизму антиангинального действия, но не превосходит их по эффективности. Обычно молсидомин назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой), при плохой переносимости нитратов или толерантности к ним [10].

Применение трансдермальных и буккальных лекарственных форм нитратов для профилактики приступа стенокардии позволяет предупредить метаболизм активного вещества при первом прохождении через печень (до поступления в системный кровоток). Кроме того, эти формы НГ обеспечивают длительное действие за счет постепенного всасывания лекарственного средства (ЛС) через кожу или слизистую оболочку рта. Нитраты можно применять в виде трансдермальных форм, мази, пластырей и дисков. Однако сейчас эти формы применяются редко. Нитраты не должны использоваться у пациентов, имеющих стенокардию при тяжелом аортальном стенозе или вследствие обструктивной кардиомиопатии.

Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать *синдром отмены* – учащение и утяжеление при-

ступов стенокардии, вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ). Для предотвращения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно в течение 5–7 сут.

В дополнение к артериальной гипотонии, головной боли, выраженной тахикардии или брадикардии (редко) при использовании нитратов в некоторых случаях может возникнуть *феномен обкрадывания*, связанный с уменьшением коронарного кровотока из-за значительного снижения ударного объема сердца и АД, что не компенсируется уровнем снижения потребления кислорода миокардом. При назначении нитратов с более медленным наступлением эффекта этого обычно не происходит.

При использовании некоторых нитратов иногда развивается *синдром последствия*, выражающийся в появлении через 1–2 ч после приема ЛС парадоксальной гемодинамической реакции с повышением АД, ударного и минутного объемов сердца. Эта реакция обычно носит преходящий характер, но при ее появлении необходимо заменить ЛС.

Для лечения ишемической болезни сердца широко применяют нитраты, дающие хороший клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда

Таким образом, нитраты по-прежнему находятся в арсенале антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией. Проблемой при их назначении являются непереносимость и развитие толерантности. Также нет данных об эффективности нитратов при длительном применении.

В *таблице 1* приводятся рекомендации по режиму приема нитратов при хронической стабильной стенокардии.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Эти ЛС применяются для профилактики приступов стенокардии, обладают рядом преимуществ перед нитратами: реже дают побочные эффекты; имеют меньше противопоказаний к применению; обладают рядом свойств, расширяющих возможности их терапевтического действия (способность улучшать мозговое кровообращение и уменьшать легочную гипертензию и бронхоспазм); как правило, к ним не возникает толерантности [11]. Дилтиазем и особенно верапамил действуют преимущественно на тонус артериол. Они уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), угнетают сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, оказывают антиаритмическое действие. Лечебный эффект верапамил и дилтиазема развивается постепенно и проявляется чаще через 7–14 суток, поэтому их не следует отменять при кажущейся неэффективности через 3–4 суток после начала приема.

Производные дигидропиридинов (амлодипин, нифедипин, фелодипин) действуют преимущественно на тонус артериол и вызывают их расширение. Они снижают постнагрузку, улучшают кровоток и доставку кислорода в

Таблица 1. Рекомендации по режиму приема органических нитратов при хронической стабильной стенокардии [8]

Препарат	Доза	Комментарий
Нитроглицерин (под язык)	0,3–0,4 мг (по необходимости) до 4 таблеток с 5-минутным перерывом между приемами	Для устранения приступов стенокардии или для их профилактики до физической нагрузки
Нитроглицерин спрей	0,4 мг по необходимости (до 3 раз можно применять спрей с 5-минутными перерывами)	
Изосорбид 5-мононитрат	20 мг утром; 20 мг через 7 ч	Общая продолжительность эффекта 12–14 ч, отсутствие синдрома рикошета в течение небольшого нитратного периода
Изосорбид 5-мононитрат (устойчивое высвобождение)	120–240 мг утром	Продолжительность эффекта 10–12 ч, отсутствие синдрома рикошета
Трансдермальный пластырь с нитроглицерином	7,5–10 мг на 12 ч. Удалить пластырь на ночь	Продолжительность эффекта 10–12 ч, появление синдрома рикошета ночью и плохая толерантность к нагрузке до удаления очередной дозы пластыря (pre-dose-0-h effect)
Изосорбид динитрат (быстрое высвобождение)	30 мг дважды в день: в 7.00 утром и в 1 ч дня	Эффект до 6 ч после утренней дозы, потеря данных после полудня

Примечание. Проблемами при назначении нитратов являются непереносимость, развитие толерантности, а также отсутствие данных об эффективности нитратов при длительном применении.

Таблица 2. Блокаторы кальциевых каналов и режимы их приема при хронической стабильной стенокардии [12]

Препарат	Дозы	Комментарии
Недигидропиридиновые		
Дилтиазем (быстрого высвобождения)	60–120 мг	Все препараты дилтиазема противопоказаны при второй и третьей степени атриовентрикулярной блокады и систолической дисфункции левого желудочка
Дилтиазем (медленного высвобождения)	80–240 мг каждые 12 ч	
Дилтиазем (продолжительного действия)	120–420 мг каждые 24 ч	
Верапамил (быстрого высвобождения)	80–120 мг каждые 8 ч	Противопоказан при второй и третьей степени атриовентрикулярной блокады и систолической дисфункции левого желудочка
Верапамил (поддерживающего высвобождения)	180–480 мг каждые 24 часа	
Дигидропиридиновые		
Нифедипин (медленного высвобождения)	30–120 мг каждые 24 ч	Исключить прием при аортальном стенозе (применимо для всех дигидропиридинов)
Амлодипин	5–10 мг каждые 24 ч	
Нисолдипин (длительного действия)	2–40 мг каждые 24 ч	
Фелодипин	10–20 мг каждые 24 ч	

Примечание. При приеме дигидропиридиновых антагонистов кальция могут отмечаться отеки лодыжек; рефлекторная тахикардия, усталость, головная боль. Необходимо исключение комбинации недигидропиридиновых антагонистов кальция с бета-блокаторами из-за риска развития тяжелой брадикардии или высокой степени атриовентрикулярной блокады.

ишемизированной зоне сердца. Одновременно могут повышать ЧСС и снижать системное АД. Суточная доза нифедипина не должна превышать 60 мг. Нежелательно его применять более 1–1,5 мес. и целесообразно назначать только в комбинации с бета-блокатором.

Наилучшие результаты использования БКК удается достичь у больных с вазоспастической стенокардией. Также БКК назначают и в случаях, когда БАБ противопоказаны, не переносятся или малоэффективны [12].

При ИБС в сочетании с нарушениями ритма (при сопутствующих острых нарушениях ритма сердца, например, пароксизмальной тахикардии) применяют верапамил внутрь 120–160 мг 3 р/сут или верапамил пролонгированного действия внутрь 120–240 мг 2 р/сут или 240–500 мг 1 р/сут) или вводят верапамил внутривенно 5–10 мг.

При ИБС в сочетании с артериальной гипертонией применяют амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут, или нифедипин пролонгированного действия внутрь 20–60 мг 1–2 р/сут (в зависимости от лекарственной формы), или исрадицин внутрь 2,5 мг 2–3 р/сут или 5 мг 2 р/сут, или исрадицин пролонгированного действия внутрь 5 мг 1 р/сут.

При ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью принимают амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут или фелодипин внутрь 5–10 мг 1 р/сут.

В таблице 2 проводятся рекомендации по применению блокаторов кальциевых каналов при стабильной ИБС.

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Показания к назначению БАБ: возникновение ишемии миокарда, связанное не только с физическими нагрузками, но и со стрессовыми ситуациями, психоэмоциональным напряжением и температурным (холодовым) фактором; при сопутствующей тахикардии; повышении АД; нарушениях ритма сердца; при стенокардии у больных, перенесших ИМ (в этих случаях доказано снижение частоты внезапной сердечной смерти), а также у больных с низкой фракцией выброса

(ФВ) левого желудочка (ЛЖ); при безболевого ишемии миокарда; при неэффективности или недостаточной эффективности нитратов (в том числе при кардиологическом синдроме X).

Важное значение имеет правильный подбор дозы БАБ. Сложность подбора связана с индивидуальными вариациями метаболизма, который зависит от функционального состояния печени, почек и других систем. Рационально начинать лечение с минимальной дозы, постепенно повышая ее при необходимости. Для профилактики побочных эффектов следует применять минимальную дозу, оказывающую адекватное терапевтическое действие. При применении БАБ максимальный прирост коронарного кровотока достигается при ЧСС 50–60 в 1 мин. В некоторых случаях при хорошей переносимости лечения возможно поддержание ЧСС менее 50 в 1 мин. Оценивая результаты лечения, желателно ориентироваться не только на изменение характера болевого синдрома, но и на показатели объективных методов исследования. Для этого проводят мониторинг ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, изучают перфузию миокарда с помощью радионуклидного метода [13]. При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу БАБ из-за побочных проявлений их целесообразно комбинировать с нитратами или/и БКК (длительно действующими производными дигидропиридина).

В таблице 3 показаны основные бета-адреноблокаторы и режим их применения при хронической стабильной стенокардии.

Другие препараты для лечения стабильной стенокардии

Ингибитор if-клеток синусового узла ивабрадин

Механизм действия ивабрадина – селективное ингибирование if-каналов клеток синусового узла. Это новая группа препаратов пульсурежающей терапии. Ивабрадин показан при синусовом ритме с ЧСС > 60 ударов в минуту и стенокардии выше II функционального класса. Возможно безопасное комбинирование его с БАБ, т. к. в отличие от них ивабрадин избирательно замедляет ЧСС, не влияет на атриовентрикулярное проведение, не снижает АД и не обладает отрицательным инотропным действием. Другой важный механизм антиангинального действия препарата – под-

держание коронарного кровотока за счет более позднего возникновения очередного потенциала действия. Его эффективность сравнима с действием БАБ и БКК. Максимально рекомендуемая доза ивабрадина – 7,5 мг 2 р/сут. Назначение ивабрадина следует предусматривать при следующих сопутствующих заболеваниях, которые часто затрудняют применение БАБ в эффективных дозах: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма; непереносимость любых БАБ; облитерирующий атеросклероз сосудов; декомпенсированный сахарный диабет [14, 15].

Никорандил

Препарат обладает двойным действием: имеет свойства органических нитратов и активизирует АТФ-зависимые калиевые каналы клеточных и митохондриальных мембран. Никорандил расширяет коронарные

Таблица 3. Бета-блокаторы и режимы их применения при хронической стабильной стенокардии [12]

Препараты	Доза	Комментарии
Атенолол	50–100 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Метопролол тартрат (быстрого высвобождения)	50–100 мг каждые 8 ч или каждые 12 ч	кардиоселективный
Метопролол сукцинат (продолжительного действия)	50–200 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Бетаксолол	10–20 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Биспролол	5–10 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Ацебутолол	200–400 мг каждые 8 ч	кардиоселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Пропранолол (быстрого высвобождения)	40–80 мг каждые 8 ч или каждые 12 ч	некардиоселективный
Пропранолол (продолжительного действия)	80–320 мг каждые 24 ч	некардиоселективный
Оксипренолол	40–80 мг каждые 8 ч	некардиоселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Тимолол	5–15 мг каждые 8 ч	некардиоселективный
Надоллол	80–240 мг каждые 24 ч	некардиоселективный
Карведилол	25–50 мг каждые 12 ч	некардиоселективный с альфа-блокирующей и вазодилатирующей активностью
Лабетолол	100–200 мг каждые 8 ч	некардиоселективный с альфа-блокирующей активностью
Пиндолол	2,5–7,5 мг каждые 8 ч	неселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Целипролол	400 мг каждые 24 ч	кардиоселективный, с внутренней симпатомиметической и бета-2-стимулирующей активностью

Примечание. Бета-блокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелой ХОБЛ, высокой степени атриовентрикулярной блокады, тяжелом заболевании периферических артерий ног с болевым синдромом в покое. Они могут вызывать усталость, бронхоспазм, побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, похолодание конечностей, импотенцию, брадикардию, гипотензию.

артериолы и вены, воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования [16], а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. Никорандил не вызывает толерантности, не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда. Препарат используют как для купирования, так и для предотвращения приступов стенокардии (никорандил под язык 20 мг до рассасывания, не проглатывая) [17, 18]. Некоторые авторы считают недостаточной эффективность никорандила при стабильной стенокардии [19]. Из побочных явлений отмечаются покраснение лица и головная боль (у 20% получавших никорандил), выраженное снижение АД, изъязвление кожи и слизистых оболочек.

Ингибиторы позднего натриевого тока

Ранолазин – селективный ингибитор позднего натриевого тока, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированных с ишемией. Препарат улучшает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до появления стенокардии и снижает частоту приступов стенокардии при монотерапии или при присоединении к другим антиангинальным препаратам. Ранолазин улучшает микрососудистую дисфункцию. Ранолазин не влияет на гемодинамику, чаще применяется в комбинации с другими препаратами [20–23]. Недавно проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование RIVER-PCI (ранолазин при неполной реваскуляризации миокарда (ЧКВ) одного основного сосуда при сохранении сужения других сосудов), в котором не удалось показать, что прием ранолазина 1000 мг 2 р/сут по сравнению с плацебо в течение 1–1,5 лет улучшает состояние по основным конечным точкам наблюдения – смерти от ИБС, частоты ИМ или прогрессирующей стенокардии, требующей реваскуляризации [24].

Триметазидин (ТМЗ)

ТМЗ специфически ингибирует длинноцепочечную активность фермента ацетил-СоА-С-ацилтрансферазы. Этот фермент обычно называют «3-КАТ», он катализирует терминальную реакцию бета-окисления жирных кислот с использованием длинноцепочечных 3-кетоацил-КоА в качестве субстрата, чтобы произвести ацетил-КоА.

Триметазидин уменьшает ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Кроме того, препарат улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, при этом данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малонилальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента.

У пациентов с ИБС добавление ТМЗ уменьшает приступы стенокардии и частоту бессимптомных эпизодов ишемии; сокращает потребность в быстродействующих нитратах, а также улучшает качество жизни. Все эти результаты сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. При приеме ТМЗ МВ (медленного высвобождения) 35 мг 2 р/сут была продемонстрирована одинаковая эффективность у мужчин и женщин, а также у больных с сахарным диабетом (СД) или без диабета. У больных с хронической сердечной недостаточностью

ТМЗ улучшает отрицательное ремоделирование ЛЖ, повышает его функциональную способность, снижает смертность и улучшает выживаемость пациентов без коронарных событий. Хотя его благоприятные клинические свойства были обнаружены с начала восьмидесятых годов, триметазидин стал чаще назначаться в клинической практике только в последнее время [25], когда был включен в Европейские рекомендации 2013 г. по лечению хронической ИБС (класс IIb). Однако исследований, в которых было бы показано положительное влияние ТМЗ на отдаленные исходы у больных со стенокардией, не проводилось.

К препаратам, улучшающим прогноз при хронической ИБС, относятся: антитромбоцитарные средства, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА).

Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать синдром отмены – учащение и утяжеление приступов стенокардии, вплоть до развития инфаркта миокарда. Для предотвращения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно в течение 5–7 сут.

Для предупреждения тромбоза коронарных сосудов с развитием острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или ИМ) у всех больных с хронической ИБС, не имеющих противопоказаний, рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту внутрь 75–150 мг 1 р/сут.) [26]. Новые препараты (тикагрелор, прасугрел) получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом, у которых было выполнено экстренное чрескожное вмешательство с имплантацией стента в коронарные артерии. Постоянный прием двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и ингибитор P2Y12-рецепторов – клопидогрел) при стабильной ИБС не рекомендуется.

Двойная антитромбоцитарная терапия является стандартом лечения для больных со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ. Длительность приема клопидогрела определяется риском сердечно-сосудистых осложнений, риском кровотечений и типом установленных коронарных стентов [27].

При всех формах ИБС терапию статинами нужно начинать сразу после установления диагноза независимо от уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) и при отсутствии прямых противопоказаний. Оптимальный уровень Хс ЛПНП должен быть < 1,8 ммоль/л или снижен на 50% от исходного уровня, если он находился в пределах 1,8–3,5 ммоль/л [28, 29].

Ингибиторы АПФ снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ, а также при сопутствующем сахарном диабете. Предполагается, что влияние ингибиторов АПФ на «коронарные события»

может быть связано с их ангиопротективным и антипролиферативным эффектом, включающим регрессию и предотвращение атеросклероза. Назначение ингибиторов АПФ (периндоприл, рамиприл) лицам со стабильной ИБС особенно показано при сопутствующей артериальной гипертонии, при ФВЛЖ $\leq 40\%$, хронических заболеваниях почек с начальной или умеренной азотемией [30].

Под *оптимальной медикаментозной терапией* понимают лечение, включающее антиагреганты, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы плюс антиангинальные препараты. Эта схема должна применяться у всех больных с диагнозом «стабильная ИБС», протекающая с приступами стенокардии. Правильно подобранные лекарственные средства действуют на различные механизмы развития ИБС, дополняют друг друга и, как правило, хорошо переносятся при длительном приеме [31–33].

Таблица 4. Режимы применения ранолозина, ивабрадина, триметазида и никорандила при хронической стабильной стенокардии [1]

Препарат	Доза	Комментарии
Ранолозин (продленного освобождения)	500–1000 мг каждые 12 ч 375–750 мг каждые 12 ч	Одобен в США Одобен в Европе
Ивабрадин	5–10 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям
Триметазидин	20 мг каждые 8 ч 35 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям Применяется в Европе, России и некоторых Азиатских странах
Никорандил*	20 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям

* Эффективность никорандила в лечении стенокардии противоречива [17].

При приеме никорандила может отмечаться головная боль, приливы, покраснение лица, головокружение, слабость, гипотензия, оральная и гастроинтестинальная ульцирация.

Следует подчеркнуть, что прерывистое или курсовое лечение у пациентов с ИБС не проводится. Лечение этого заболевания является поддерживающим и при хорошей переносимости проводится неопределенно долго.

Таблица 5. Предпочтительное назначение антиангинальных препаратов, основанное на наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний [1]

Сопутствующие заболевания	Пролонгированные нитраты ^a	Бета-адреноблокаторы	Дигидропиридиновые АК	Недигидропиридиновые АК	Ранолозин	Ивабрадин	Триметазидин	Никорандил
Нет	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Артериальная гипертония	+	+++	++	+++	+	+	+	+
Перенесенный ранее ИМ	+++	+++	+	+ ^b	++	+	+	+
ФВЛЖ < 40%	+	+++	+	–	+	+++ ^c	+	+
Наджелудочковая тахикардия	+	+++	◊	+++	◊	◊	◊	◊
Фибрилляция предсердий	+	+++	+	+++	+	◊	+	+
ХОБЛ, начальная стадия	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ХОБЛ, тяжелая стадия или астма	+++	◊	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СД инсулинпотребный	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СД инсулиннепотребный	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хроническая почечная недостаточность	+++	++	+++	+++	+++ ^c	+++ ^d	+++ ^d	+++ ^d
Заболевания периферических сосудов	++	++	+++	++	+++	+++	+++	++

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; АК – антагонисты кальция; +++ препараты достаточно эффективны и желательны; ++ препараты умеренно эффективны и желательны; + препараты эффективны, но менее желательны; ◊ препараты должны быть исключены. а – спорные данные по эффективности лечения стенокардии нитратами при одновременном назначении ингибиторов фосфодиэстеразы-5; b – дилтиазем – недигидропиридиновый препарат АК, используется при ИМ у пациентов при отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности; c – если ЧСС выше 70 уд/мин и ФВЛЖ < 35%, несмотря на максимально переносимые дозы БАБ и терапию сердечной недостаточности; d – неадекватные (и недостаточные) данные у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин или находящихся на гемодиализе.

В практических рекомендациях по лечению стабильной ИБС следует выделять уровень убедительности рекомендаций I (лечение полезно, эффективно, имеет преимущества, т. е. рекомендуется и показано) и уровень достоверности доказательств A (данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализа). К ним относятся назначение БАБ после перенесенного ИМ, ингибиторов кальциевых каналов при непереносимости БАБ, прекращение курения [34], прием аспирина, статинов, ингибиторов АПФ-1 (при ФВ ЛЖ менее 40%). Именно рекомендации уровня (IA) следует применять в первую очередь.

В таблице 4 приводится режим приема других ЛС для лечения стабильной стенокардии.

При сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза ИБС (постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность), для профилактики сер-

дечно-сосудистых осложнений рекомендуется назначение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина [35].

В практических рекомендациях по лечению стабильной ИБС следует выделять уровень убедительности рекомендаций I (лечение полезно, эффективно, имеет преимущества, т. е. рекомендуется и показано) и уровень достоверности доказательств A (данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализа)

В таблице 5 приводится предпочтительное назначение антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией при наличии сопутствующих заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*, 2017, 77(issue 3): 265-284.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- Guide to medical treatment of cardiovascular diseases. Ed. Acad Chazov E.I. The Practice. 2015. 320 p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М.: Практика, 2015. 320 с.)
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2014, 130: 1749-1767.
- Lupanov VP. Modern strategy, management and outcomes for stable ischemic heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016, 15(1): 77-83.
- Ohman EM, Alexander KP. The challenges with chronic angina. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1152-1153.
- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, 3: 3-33.
- Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(4): 287-301.
- Лупанов В.П. Нитраты в кардиологии (лекция для врачей). *Терапевт*, 2015, 8: 63-83.
- Лупанов В.П. Молсидомин в лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2014, 12: 54-57.
- Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. *Consilium Medicum*, 2017, 19(1): 30-35.
- Thadani U. Management of stable angina – current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(4): 419-426.
- Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: Издательство ООО «ПатиСС», 2016. 309 с.
- Fox R, Ford I, Steg PG et al. Ivabradin in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradin in patients chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, 30(5): 540-548.
- Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2011, 10(1): 96-103.
- Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? *Nature clinical practice. J Cardiovasc Med*, 2005, 2(4): 186-187.
- Лупанов В.П. Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2011, 8: 44-48.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности Никорандила на фоне терапии бета-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в рамках исследования КВАЗАР. *Кардиология*, 2016, 10: 30-34.
- Bairey Merz CN, Handberg EV, Shufelt CL et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na⁺ current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1504-1513.
- Лупанов В.П. Новый антиангинальный препарат ранолазин у больных ишемической болезнью сердца (научный обзор). *Терапевт*, 2015, 1: 67-77.
- Codolosa JN, Acharjee S, Figueredo VM. Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 353-362.
- Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinosa LE et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Feb 8, 2: CD011747.
- Weisz G, Genereux Ph, Iniguez A et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, Published online October 13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6).
- Peng S, Zhao M, Wan J et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 780-785.
- Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Bleckwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
- LaRosa JC Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2058-2068.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 445-453.
- Mancini GB, Gosselin G, Chow B et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol*, 2014, 30(8): 837-849.
- Hustel SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*, 2015, 386(9994): 691-701.
- Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cardiovasc Rehabil*, 2004, 11(2): 101-112.
- Лупанов В.П. Лечение больных стабильной ИБС с сопутствующими заболеваниями и состояниями. *Терапевт*, 2016, 1: 10-16.