

АЛГОРИТМ

ВЫБОРА АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Стенокардия – это клинический синдром, характеризующийся болью сжимающего или давящего характера или дискомфортом в груди, чаще – за грудиной, иногда с иррадиацией в шею, челюсть, левые лопатку, руку. Эти ощущения могут возникать при нагрузке (ускорение темпа ходьбы, подъем по лестнице, психоэмоциональный стресс), подъемах артериального давления (АД) (в этом случае может быть как безопасная кардиалгия, так и истинный приступ стенокардии). В холодное ветреное время года стенокардия может возникать при выходе из теплого помещения на улицу. Истинная частота стенокардии неизвестна, однако, по данным различных эпидемиологических исследований, она встречается у 6–16% мужчин и 3–10% женщин в возрасте 65–74 лет.

Ключевые слова:

стенокардия
ишемическая болезнь сердца
фармакотерапия
алгоритм выбора антиангинального средства

Наиболее частой причиной стенокардии является атеросклероз коронарных артерий. Кроме того, стенокардия может возникать у лиц с анемией, гипертрофической кардиомиопатией, аортальным стенозом, а также вследствие сосудистого спазма или эндотелиальной дисфункции при отсутствии ангиографически определяемого атеросклероза (т. н. «коронарный синдром Х»).

Во всех случаях патогенез стенокардии заключается в несоответствии коронарного кровотока потребности в нем миокарда.

Говоря о наиболее частой форме болезни – стенокардии или безболевого ишемии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца, мы можем выделить 2 основные причины такого несоответствия.

1. Стенокардия или безболевого ишемия напряжения. Она возникает вследствие повышения потребности миокарда в кислороде при недостаточном коронарном резерве. Другими словами, коронарный кровоток увеличивается в ответ на нагрузку (физическое усилие, психоэмоциональный стресс и др.), но недостаточно (ограничение кровотока обусловлено атеросклерозом коронарных артерий). Из этого следует логичный вывод о необходимости профилактики таких приступов.
2. Стенокардия или безболевого ишемия покоя. В этом случае причина возникшего несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой совсем другая, а именно – резкое ограничение поступления кислорода к миокарду вследствие спазма крупной эпикардиальной ветви коронарной артерии на фоне обычной потребности в нем. Коронарospазм

в клинической практике встречается реже, чем первая ситуация. Вместе с тем в ряде случаев можно наблюдать пациентов с изменяющимся порогом стенокардии (возникающей при разной нагрузке), что обусловлено наложением на клиническую картину стенокардии напряжения эпизодов коронарospазма во время нагрузки. Важно различать такую «вариантную» стенокардию от прогрессирующей стенокардии напряжения, одной из форм обострения хронической ишемической болезни сердца, т. к. в последнем случае у пациента в первые недели высок риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, внезапная смерть и др.)¹.

Таким образом, стенокардия напряжения и покоя, так же как и безболевого ишемия миокарда, является проявлением или формой ишемической болезни сердца. Исходя из этого, перейдем к вопросам фармакотерапии указанных состояний.

Стенокардия напряжения и покоя, так же как и безболевого ишемия миокарда, является проявлением или формой ишемической болезни сердца

Нужно сделать важное замечание. Перед началом лечения пациента со стенокардией проводится стратификация (оценка степени) риска неблагоприятного

¹ Автор хочет сделать отступление и остановиться на такой форме ишемической болезни сердца, как безболевого ишемия миокарда. Она встречается гораздо чаще, чем диагностируется (хотя бы потому, что не каждому пациенту с ишемической болезнью сердца или с подозрением на нее проводится длительное ЭКГ-мониторирование по Холтеру). Безболевого (silent) ишемия миокарда можно встретить как у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (из-за некроза чувствительных нервных окончаний), так и у пациентов с сахарным диабетом (диабетическая нейропатия), гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка. Следует подчеркнуть, что безболевого ишемия миокарда может быть опаснее болевой ее формы (стенокардии), т. к. при появлении боли или дискомфорта в груди пациент прекращает или снижает нагрузку, принимает короткодействующие нитраты. При отсутствии же клинических проявлений пациент не соблюдает мер безопасности, что может привести к драматическим последствиям. Отметим, что безболевого ишемия миокарда также можно выявить при проведении электрокардиографических проб с физической нагрузкой (тремил-тест, велоэргометрия), а также электрокардиографических проб с учащающей стимуляцией предсердий, а также при стресс-эхокардиографическом исследовании. Вместе с тем два последних варианта провокации ишемии не так физиологичны, как первые два.

исхода. Учитывают пол и возраст пациента, показатели липидного обмена, курение, низкую толерантность к физической нагрузке (появление ишемии миокарда при низкой нагрузке), перенесенные сердечно-сосудистые события (например, инфаркт миокарда), наличие одновременно атеросклероза другой локализации (мозговых артерий, артерий ног и т. д.), сердечной недостаточности. Для пациентов группы высокого риска с точки зрения прогноза предпочтительнее реваскуляризация миокарда (аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование, установка коронарных стентов с покрытием и без), хотя она и не снимает вопросов фармакологической поддержки до, в ходе и после вмешательства на коронарных артериях.

Как мы уже отмечали ранее [1–7], применение определенного алгоритма при подборе любого препарата больному (антиаритмического, антигипертензивного, противомикробного и др.) дает врачу возможность назначить в каждом случае наиболее эффективные и, что сегодня не менее важно, безопасные лекарства, а также позволяет ему своевременно скорректировать лечение с учетом динамики болезни и своевременно выявленных побочных эффектов применяемых им препаратов.

Предлагаемый нами **алгоритм выбора антиангинального средства** уже традиционно предполагает 3 последовательных этапа [2].

Этап I – патогенетический. На этом этапе мы оцениваем патогенез стенокардии или безболевого ишемии у данного пациента: напряжения или покоя?

При стенокардии/ишемии напряжения основными гемодинамическими факторами, повышающими потребность миокарда в кислороде, являются:

- увеличение числа сердечных сокращений в минуту (ЧСС);
- повышение АД (постнагрузка на миокард);
- повышение сократимости миокарда под влиянием симпатической стимуляции, тахикардии;
- увеличение венозного возврата крови к сердцу (преднагрузка).

Подбор препаратов при стенокардии напряжения направлен на:

Снижение ЧСС:

- β-адреноблокаторы;
- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (недигидропиридиновые);
- ивабрадин.

Снижение постнагрузки:

- БМКК;
- β-адреноблокаторы с вазодилатирующим действием (особенно при сопутствующей артериальной гипертонии).

Снижение сократимости миокарда:

- β-адреноблокаторы;
- БМКК.

Снижение венозного возврата крови к сердцу:

- нитраты.

На **первом, патогенетическом** этапе выбора средств для пациента с ишемической болезнью сердца нужно обязательно ввести в программу лечения лекарственные

средства, *не являющиеся антиангинальными, но благоприятно влияющие на прогноз заболевания. Это:*

- статины;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ);
- антитромботические средства.

Автор еще раз хочет обратить внимание читателя на то, что эти лекарства не следует применять как антиангинальные и вместо антиангинальных! Единственным исключением являются β-адреноблокаторы, для которых, в отличие от нитратов и БМКК, было доказано благоприятное влияние на прогноз². То есть β-блокаторы одновременно оказывают антиангинальное действие (при стенокардии/ишемии напряжения) и улучшают прогноз жизни у таких больных.

На первом, патогенетическом этапе выбора средств для пациента с ишемической болезнью сердца нужно обязательно ввести в программу лечения лекарственные средства, не являющиеся антиангинальными, но благоприятно влияющие на прогноз заболевания

Рассмотрим кратко основные группы антиангинальных средств.

Нитраты. Уменьшая венозный возврат крови к сердцу, нитраты снижают диастолическое наполнение левого желудочка. Это приводит к снижению напряжения стенки миокарда и к улучшению кровоснабжения его субэндокардиальных слоев. Напомним, что ветви крупных субэпикардиальных коронарных артерий проходят сквозь толщу миокарда к его субэндокардиальным слоям, и чем меньше напряжение стенки желудочка в диастолу (а коронарный кровоток осуществляется преимущественно в диастолу!), тем лучше кровоснабжение глубже лежащих слоев миокарда.

Кроме того, нитраты, купируя и предупреждая спазмы коронарных артерий, эффективны при т. н. спастической форме стенокардии. Они снижают «преднагрузку» на миокард, уменьшая венозный возврат крови к сердцу, что может предупреждать приступы у пациентов с тяжелой стенокардией, связанной с положением тела («stenocardia de cubitas»). Таким образом, нитраты эффективны в профилактике стенокардии напряжения и покоя.

Отдельной группой стоят быстродействующие нитропрепараты, предназначенные именно для купирования приступов стенокардии. Это нитроглицерин в таблетках для сублингвального приема и в форме раствора, нитроспрей (нитроглицерин для орошения ротовой полости), а также препараты изосорбида динитрата (таблетки сублингвально).

С точки зрения фармакокинетики три нитрата существуют в различных лекарственных формах. Так, нитро-

² В 2014 г. появились публикации, авторы которых обращают внимание на то, что упомянутое благоприятное действие β-блокаторов на прогноз было продемонстрировано в т. н. «дотромболитическую» эру, и нужны новые доказательства их роли в эпоху реваскуляризации.

глицерин, помимо уже упоминавшейся формы таблеток для сублингвального приема, выпускается в таблетках для приема внутрь с замедленным высвобождением. Однако вследствие низкой биодоступности эти формы оказались недостаточно эффективны и поэтому не нашли широкого применения.

Нитраты, купируя и предупреждая спазмы коронарных артерий, эффективны при т. н. спастической форме стенокардии. Они снижают «преднагрузку» на миокард, что может предупреждать приступы у пациентов с тяжелой стенокардией, связанной с положением тела

Другой нитрат – изосорбида динитрат, помимо уже упомянутой формы аэрозоля для орошения ротовой полости с целью быстрого купирования приступа стенокардии, выпускается в таблетках для приема внутрь. Если у нитроглицерина биодоступность при приеме внутрь приближается к 10%, то у изосорбида динитрата этот показатель составляет примерно 50%, кроме того, 80% его метаболитов составляет изосорбида-5-мононитрат, обладающий антиангинальным действием. Следует учитывать, что способ лингвального/сублингвального применения нитроглицерина и изосорбида динитрата имеет преимущество в скорости наступления антиангинального действия, поэтому применяется для купирования приступов стенокардии. Вместе с тем в этих случаях следует помнить о безопасности пациента, рекомендуя ему не только прекратить нагрузку, во время которой возник приступ, но и присесть. Дело в том, что при сублингвальном использовании этих нитратов у пациента, находящегося в вертикальном положении, в результате снижения давления может закружиться голова (особенно на фоне одновременного приема других лекарств). Оптимальным гемодинамическим положением при ишемии является именно положение сидя, т. к. при переводе пациента в горизонтальное положение возрастает венозный возврат крови к сердцу, что является гемодинамически неблагоприятным фактором.

Третий из нитратов – изосорбида-5-мононитрат, как упоминалось выше, является активным метаболитом изосорбида динитрата, а потому обладает двумя полезными при приеме внутрь свойствами: высокой биодоступностью и длительным периодом полувыведения. Последнее свойство делает возможным применение препарата однократно в сутки, что повышает приверженность пациента к назначенному лечению.

При регулярном приеме длительно действующих нитратов (нитропластыри, диски и другие трансдермальные формы нитратов) иногда возникает проблема развития толерантности, т. е. снижения эффекта нитратов при их регулярном приеме.

Но прежде чем перейти к вопросу о способах предупреждения толерантности к нитратам, мы должны сделать одно важное для врача замечание. Когда у пациента сни-

жается толерантность к нагрузке или учащаются приступы стенокардии на фоне приема этих длительно действующих нитратов, врач в первую очередь должен подумать и о другой причине – о возможном прогрессировании ишемической болезни сердца.

Как избежать развития толерантности к нитратам? По мнению экспертов, к которому мы присоединяемся, оптимальным подходом может быть изменение схемы их приема: с «утро – вечер» или «утро – день – вечер» на т. н. асимметричную схему. А именно: в 7–8 утра и в 13–14 часов дня. При этом с утра до обеда «держит» первая доза нитрата, после обеда и до ночи – вторая, а ночью пациент, как правило, не выполняет физическую нагрузку, и нитрат ему не нужен. Важно выделить в течение суток т. н. «безнитратный промежуток», тем самым значительно снизив вероятность развития толерантности к нитратам. Этот промежуток можно создать, снимая на ночь наклеенный утром нитропластырь или нитродиск и т. д.

β-адреноблокаторы. Эта группа лекарств эффективна у пациентов со стенокардией напряжения, поскольку они снижают сердечный выброс (по крайней мере, сдерживают его повышение), ЧСС и АД, повышенные при нагрузке, тем самым снижая потребность миокарда в кислороде. β-адреноблокаторы эффективно влияют на патогенез стенокардии напряжения. Сегодня во врачебной практике применяют в основном селективные и высокоселективные β1-блокаторы (бисопролол, небиволол, атенолол). Следует подчеркнуть, что основным преимуществом этих β-блокаторов перед неселективными является их лучшая переносимость, в то время как неселективные (например, пропранолол) оказывают более мощное антиангинальное действие. Дело в том, что в здоровом миокарде 80% β1-рецепторов и 20% β2-рецепторов, а при хронической сердечной недостаточности (ХСН) доля β2-рецепторов может достигать 40% от их общего количества.

Важно помнить, что β-адреноблокаторы – это средства дневного действия. Ночью, в покое, человек физически не активен, и ЧСС ночью может снижаться сама по себе до 50–40 уд/мин, т. к. ночью превалирует вагусное влияние на сердце, тормозящее ЧСС. В то же время днем, когда человек физически активен, испытывает разнообразные эмоции, наоборот, активируется симпатическая система, которая учащает пульс, повышает АД и может провоцировать в ряде случаев нарушения сердечного ритма.

Кроме того, если у пациента случаются приступы стенокардии во сне под утро, нельзя исключить преходящий спазм коронарной артерии, который β-адреноблокаторы, особенно неселективные, могут спровоцировать или усугубить. Поэтому назначать их при стенокардии напряжения следует с таким расчетом, чтобы перекрыть период дневной активности пациента, т. е. утром, а если препарат короткого действия (как пропранолол), то добавляется обеденная доза.

Блокаторы медленных кальциевых каналов. Эти препараты, независимо от подгруппы (дигидропиридины и недигидропиридины, или ритмомзамедляющие), преду-

преждадут и купируют спазмы коронарных артерий. Кроме того, ритмозамедляющие БМКК обладают действием на гемодинамику при нагрузке, аналогичным таковому у β -адреноблокаторов, т. е. они (верапамил, дилтиазем) снижают сократимость миокарда, ЧСС и АД при нагрузке, а значит, способны предупреждать приступы стенокардии напряжения, и в первую очередь у женщин. По результатам ряда проспективных контролируемых исследований часто оказывается эффективным при стенокардии напряжения амлодипин³.

Этап II – возможное сокращение списка препаратов вследствие непереносимости какого-то из них, наличия сопутствующих заболеваний. β -адреноблокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, перемежающейся хромоте, брадикардии, А-В блокаде выше I степени, артериальной гипотонии, ХСН (кроме биспролола, карведилола и метопролола сукцината с замедленным высвобождением), ритмозамедляющие БМКК – при ХСН, артериальной гипотонии, А-В блокаде.

Этап III – индивидуализация фармакотерапии

1. Выбор моно- или комбинированной терапии. Решение этого вопроса зависит от тяжести стенокардии: при I функциональном классе (ФК) стенокардии рекомендованы только быстродействующие нитраты (нитроглицерин, изосорбида динитрат сублингвально или в оральном спрее); при II ФК – постоянная монотерапия, например β -адреноблокатор внутрь; при III–IV ФК, скорее всего, речь должна идти о комбинированной антиангинальной терапии⁴.
2. Подбор разовой дозы препарата/препаратов, начиная со стандартной рекомендованной дозы с коррекцией в ходе лечения и наблюдения за пациентом.
3. Выбор кратности введения препарата – согласно инструкции. Интервал между приемами препарата обычно равен 2–3 периодам полувыведения⁵.

Когда у пациента снижается толерантность к нагрузке или учащаются приступы стенокардии на фоне приема длительно действующих нитратов, врач в первую очередь должен подумать о возможном прогрессировании ишемической болезни сердца

Для достижения устойчивого эффекта при приеме препаратов с небольшим периодом полувыведения созданы специальные формы с замедленным высвобождением для однократного или максимум двухразового приема в сутки. Это также способствует значительному повышению комплаентности пациента.

³ У части пациентов отмечается стенокардия напряжения с меняющимся порогом, т. е. приступы стенокардии напряжения у них возникают при разной нагрузке. Считается, что у таких пациентов имеет место преходящий спазм коронарной артерии во время нагрузки. В этих случаях предпочтительны нитраты и БМКК (одновременное применение нитратов возможно только с ритмозамедляющими БМКК из-за опасности одновременного снижения пред- и постнагрузки на сердце и гемодинамически неэффективных сокращений сердца, что приводит иногда к обморочным состояниям).

⁴ У данной группы пациентов следует обсудить возможность инвазивного лечения (стентирование, коронарное шунтирование).

⁵ Необходимо напомнить об «асимметричной» схеме приема нитратов, утреннем приеме β -адреноблокаторов и вечернем – БМКК.

После подбора схемы лечения необходимо определить **критерии оценки эффективности** назначенной терапии. Ими могут быть:

- увеличение дистанции безболевого ходьбы;
- уменьшение количества приступов стенокардии за неделю;
- уменьшение количества принятых таблеток нитроглицерина за неделю.

Важно не пропустить момент ухудшения течения заболевания (прогрессирующую стенокардию), чтобы своевременно оказать пациенту адекватную помощь. С этой целью можно рекомендовать пациенту вести дневник, в котором отмечать приступы стенокардии, при какой нагрузке, в какой ситуации они возникли, количество принятого нитроглицерина.

Критерии безопасности выбранной антиангинальной терапии.

В процессе лечения пациента нельзя допускать артериальной гипотонии (менее 90/60 мм рт. ст. или выше, но при наличии соответствующих симптомов – слабости, головокружения, обильного потоотделения, дрожи в ногах в вертикальном положении), брадикардии менее 48 ударов в 1 мин утром в покое, А–В-блокады выше I степени.

В данной статье мы не касались ряда препаратов, таких как никорандил, ивабрадин, триметазидин, которые также могут применяться в некоторых ситуациях у пациентов со стенокардией.

В заключение хочу пожелать врачам успехов в лечении пациентов и напомнить, что в самых сложных случаях опорой для них могут стать знания и опыт коллег и источники научной медицинской информации (научно-практические медицинские журналы, медицинские сайты для врачей, конференции и съезды профессионалов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону (пер. с англ.). М.: «Практика», 2002.: С. 1657-1667.
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под ред. А.Г. Гилмана (пер. с англ.). М.: «Практика», 2006, С. 649-671.
3. Болезни сердца по Браунвальду (пер. с англ.). М, Elsevier, 2009, 3, 54.
4. Упницкий А.А. Принципы выбора и оценки эффективности антибиотиков. *Лечебное дело*. 2010, 2: 30-35.
5. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Упницкий А.А., Явелов И.С. Практические рекомендации и алгоритмы выбора лекарственных средств при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ремедиум, М., 2012, 112 стр.
6. Упницкий А.А. Алгоритм выбора антиаритмических средств. *Медицинский совет*. 2014. 2: 30-34.
7. Упницкий А.А. Принципы выбора антигипертензивных лекарственных средств. *Медицинский совет*, 2014. 11: 27-32.
8. Макарова И.В. Подходы к наружной терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2003, 2 (3): 2–5.