

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

М.Г. Глезер^{1,2}, Е.И. Асташкин¹, М.В. Новикова²
 1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, Москва
 2 Городская клиническая больница № 59, Москва
 Автор для связи: М.Г. Глезер – д.м.н., проф.; e-mail: 287ast@mail.ru

Лекция посвящена современному состоянию лечения пациентов со стабильной стенокардией. Рассмотрены подходы, направленные на улучшение прогноза и снижение частоты приступов стенокардии и ишемии. Подчеркивается необходимость контроля основных гемодинамических параметров, таких как артериальное давление и частота сердечных сокращений, для успешного лечения больных стенокардией. Рассматривается место миокардиальных цитопротекторов. Особое внимание уделено вопросам рациональных комбинаций антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: стенокардия, нитраты, β -адреноблокаторы, миокардиальные цитопротекторы, ивабрадин, триметазидин

The lecture is devoted to the current state of problem of treatment of patients with stable angina. The approaches to the improvement of prognosis and reduction of frequency of angina attacks and ischemia are discussed. It is emphasized that for the successful treatment of patients with angina pectoris, control of the main hemodynamic parameters such as blood pressure and heart rate is required. The place of myocardial cytoprotectors is considered. Particular attention is paid to the issues of rational combinations of antianginal drugs.

Key words: angina, nitrates, β -adrenoblockers, myocardial cytoprotectors, ivabradine, trimetazidine

Актуальность адекватного лечения стабильной стенокардии можно проиллюстрировать двумя положениями:

Словами, сказанными Д.Д. Плетневым в сентябре 1932 г. в Берлинском медицинском обществе: «Сущность грудной жабы как клинического синдрома сводится к двум основным пунктам: боль и смерть... Правилom можно считать положение, что каждый припадок грудной жабы может быть последним. Грозность и сплошь и рядом внезапность припадка, его распространенность во всех странах в достаточной мере объясняют тот интерес к этому синдрому, который существует во всем мире».

Данными Göteborg Primary Prevention Study: наличие болей в грудной клетке значимо увеличивает риск смертельных осложнений, особенно если они носят характер типичных стенокардических и если они имеют место у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1].

В соответствии с современными рекомендациями [2, 3] по ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) выделяют два новых, равных по своей значимости направления лечения:

1. Мероприятия, направленные на улучшение прогноза.

2. Мероприятия, направленные на уменьшение частоты и выраженности приступов стенокардии и/или эпизодов ишемии, на улучшение качества жизни.

Подходы к решению этих задач хорошо отработаны:

- меры, направленные на коррекцию образа жизни;
- своевременное и соответствующее хирургическое лечение;
- назначение четырех групп препаратов, снижающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (антиагреганты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ] и β -адреноблокаторы [БАБ] лицам, перенесшим ИМ);
- адекватное назначение антиангинальных и противоишемических препаратов (БАБ, ивабрадин, антагонисты кальция [АК], нитраты, миокардиальные цитопротекторы и др.).

Немедикаментозные мероприятия, направленные на изменение образа жизни пациента:

- прекращение курения самим пациентом и всемерное уменьшение воздействия дыма из окружающего воздуха (пассивное курение);
- физическая нагрузка: следует реко-

мендовать пациентам умеренные аэробные физические нагрузки (ходьба, бег или плавание) не менее 30 минут 7 дней (минимум 5 дней) в неделю;

- правильное питание: рекомендована диета, содержащая много фруктов, овощей, продуктов с низким содержанием животных жиров, увеличение употребления омега-3 ненасыщенных жирных кислот;
- поддержание нормального веса (индекс массы тела – 18,5–24,9 кг/м²) и окружности талии.

Хирургические методы лечения

Для улучшения прогноза пациентам проводят аортокоронарное шунтирование (АКШ). С целью снижения выраженности ишемии, стенокардии выполняют АКШ и операции чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТКА). При этом АКШ рекомендовано при неэффективности максимальной медикаментозной терапии. Следует также помнить, что, поскольку ЧТКА не улучшает прогноз, а лишь в большей степени, чем медикаментозная терапия, в течение первых трех лет снижает частоту приступов стенокардии и улучшает качество жизни, пациенту должна быть предоставлена вся информация о риске и возможной пользе для самостоятельного выбора типа лечения.

Медикаментозные подходы, направленные на улучшение прогноза

- Дезагреганты — ацетилсалициловая кислота 75–165 мг, либо двойная дезагрегантная терапия — ацетилсалициловая кислота + клопидогрел 75 мг, либо тикагрелор или прасугрел в течение 12 месяцев после острого коронарного синдрома. При мерцательной аритмии — антикоагулянт варфарин (до достижения МНО 2–3).
- Статины — на неопределенно долгий срок (целевые значения общего холестерина < 4 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности < 2 ммоль/л).
- ИАПФ — при артериальной гипертензии, низкой фракции выброса (менее 40 %), сахарном диабете, а также всем другим пациентам, страдающим ИБС (периндоприл 10 мг и рамиприл 10 мг — основанием являются результаты исследований EUROPE и NOPE [4, 5]).
- БАБ — в основном липофильные, назначаемые перенесшим ИМ (до трех лет).

Необходим также контроль состояний, способствующих прогрессированию атеросклеротического процесса:

- контроль нарушений углеводного обмена — снижение уровня гликированного гемоглобина < 7 ммоль/л, не допуская эпизодов гипогликемии;
- контроль уровня артериального давления (АД) от 140/90 до 130/80 мм рт. ст. Антигипертензивными препаратами первого выбора являются используемые также с целью антиангинальной терапии БАБ, АК и т. д.

Мероприятия, направленные на уменьшение частоты и выраженности ишемии и стенокардии

Цель антиангинальной терапии — уменьшение частоты и тяжести приступов стенокардии, возвращение к нормальной двигательной активности (в идеале снижение тяжести стенокардии до I функционального класса) при сохранении высокого качества жизни.

Таким образом, эффективность антиангинальной терапии следует оценивать по снижению количества приступов болей и принятых таблеток короткодействующего нитроглицерина, а

также с помощью объективных методов оценки ишемических изменений, к которым относят регистрацию ЭКГ, локальной сократимости миокарда или его перфузии при нагрузочных тестах. Противоишемическую эффективность лечения можно также оценивать по выраженности возникающих ишемических изменений (депрессий сегмента ST на ЭКГ) или увеличению времени нагрузки, при которой возникают эти изменения.

В настоящее время рассматривают три основных подхода к уменьшению выраженности ишемии миокарда и стенокардии, используя при решении этих задач различные хирургические и медикаментозные подходы:

- увеличение доставки кислорода с кровью (хирургическая коррекция, вазодилататоры — нитраты и АК);
- снижение потребности миокарда в кислороде (БАБ, АК, ивабрадин, иАПФ);
- защита миокарда с помощью препаратов, предотвращающих метаболические последствия ишемии (главным образом речь идет о триметазидине).

Медикаментозные подходы, направленные на увеличение кровотока

В первую очередь речь идет о нитратах.

Действие нитратов при стенокардии обусловлено следующими механизмами:

1. Влияние на коронарные сосуды, сопротивление которых снижается, в т. ч. и в стенозированной области. Оксид азота (NO), донатором которого являются нитраты, стимулирует гуанилатциклазу и увеличивает уровень цГМФ, что в конечном итоге приводит к снижению внутриклеточной концентрации свободных ионов кальция. Это приводит к дополнительному снижению тонуса сосудов. Тем самым обеспечивается увеличение коронарного кровотока, коллатерального кровотока, улучшение перфузии субэндокардиальных слоев миокарда.

2. Расширение посткапиллярных емкостных сосудов, снижение венозного возврата (уменьшение преднагрузки). Это приводит к уменьшению конечно-диастолического и конечно-систолического давления в левом

желудочке и улучшению насосной функции сердца. Кроме того, снижается тонус артериол, что уменьшает постнагрузку.

3. Снижение потребности миокарда в кислороде.

Положительные свойства нитратов не ограничиваются их сосудорасширяющими свойствами: было показано, что NO может оказывать антиагрегантный эффект, предотвращать адгезию лейкоцитов на поверхности эндотелиальных клеток за счет ингибирования адгезионных молекул и тем самым уменьшать окислительный стресс, повреждающий эндотелий сосудов. NO ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, что играет ключевую роль в поддержании величины просвета артерий при ИБС.

Для купирования приступов стенокардии используют короткодействующие формы нитратов, в основном нитроглицерин в виде таблеток, растворов, мази, аэрозоля, пластыря.

Препараты для профилактики приступов стенокардии и ишемии содержат пролонгированные формы нитроглицерина, изосорбида динитрат и изосорбида моонитрат.

При длительном назначении нитратов к одной из основных проблем относится развитие толерантности к ним, что требует строгого соблюдения следующих правил:

- короткодействующие нитраты применяют только для купирования болей;
- препараты со средней и большой продолжительностью действия используют для профилактики приступов стенокардии, возникающих многократно в течение дня;
- динитраты назначают 1–3 раза в день, оставляя «свободный» от нитратов период времени в течение 6–8 часов;
- пролонгированные моонитраты чаще назначают 1 раз в день; при необходимости их назначения 2 раза в день должен быть соблюден принцип «асимметричного» или «эксцентрического» приема — утром и днем или днем и вечером.

Медикаментозные подходы, направленные на снижение потребности миокарда в кислороде

Наряду со снижением АД достижение целевых значений частоты сердеч-

ных сокращений (ЧСС; 50–60 ударов в 1 минуту) является одной из наиболее важных составляющих успешного лечения пациентов со стенокардией.

С этой целью используют три группы препаратов: БАБ, недигидропиридиновые АК (верапамил, дилтиазем) и блокаторы f-каналов (ивабрадин) [6].

Механизм антиангинального действия БАБ при стенокардии включает:

- уменьшение ЧСС и АД в покое и при нагрузке;
- уменьшение сократимости миокарда;
- уменьшение возбудимости миокарда;
- уменьшение потребности миокарда в кислороде.

БАБ являются препаратом выбора при сочетании стенокардии с артериальной гипертензией, суправентрикулярными нарушениями ритма, нагрузочными желудочковыми нарушениями ритма, постинфарктным кардиосклерозом, мигренями, тремором. Четыре БАБ рекомендовано в качестве лечения больных с сердечной недостаточностью: метопролол, сукцинат пролонгированного действия, бисопролол, карведилол, небиволол.

Механизм антиангинального действия АК обусловлен снижением транспорта ионов кальция через кальциевые каналы L-типа и уменьшением содержания внутриклеточного Ca^{2+} . Это приводит к снижению тонуса артериол, общего периферического сопротивления сосудов и как следствие — к уменьшению постнагрузки, снижению АД. За счет вазодилатирующего действия увеличивается коронарный кровоток, уменьшается спазм коронарных артерий при вариантной стенокардии. АК усиливают продукцию NO, улучшают эндотелиальную функцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов, клеточную пролиферацию, кальцификацию и атерогенез сосудов. Кроме того, верапамил и дилтиазем уменьшают ЧСС, замедляют проведение в атриовентрикулярном узле и возбудимость миокарда, тем самым снижая потребность миокарда в кислороде.

В исследовании APSIS [7] показано, что лица, перенесшие ИМ, при лечении верапамилом пролонгированного действия имеют такой же прогноз, как при терапии метопролола сукцинатом.

Ивабрадин является первым препаратом блокаторов f-каналов — нового класса лекарственных средств лечения стенокардии. Механизм его отрицательного хронотропного действия обусловлен ингибированием f-каналов, которые находятся в основном в пейсмекерных клетках синусного узла. Вследствие этого уменьшается угол наклона спонтанной диастолической деполяризации, очередной потенциал действия возникает позднее и тем самым уменьшается ЧСС. Антиангинальный и противоишемический эффекты ивабрадина сравнимы с таковыми БАБ и АК.

Принципиальное отличие ивабрадина от других антиангинальных препаратов с отрицательным хронотропным эффектом заключается в отсутствии влияния на центральную гемодинамику, т. е. он может быть с успехом использован в тех ситуациях, когда назначение БАБ и АК невозможно, например, пациентам с гипотонией, бронхиальной астмой или перемежающейся хромотой.

Антиангинальный эффект ивабрадина обусловлен не только снижением

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин

Кораксан
Замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию

Эффективный контроль частоты сердечных сокращений

- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности¹
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин — селективный и специфический ингибитор f-каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Показания к применению: стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β-адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Дозировка и способ применения:** внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3–4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами H₂N протазы, возраст до 18 лет (не изучен); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации. **Побочные действия:** наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотоскоп), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7.5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению.

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

1. Tardif J.C. et al. Eur Heart J. 2005;26:2529–2536.

2. Borer J.S. et al. Circulation. 2003; 107:817–823.

3. Tardif J.C. et al. Eur Heart J. 2008; 29 (suppl) 386.

4. Fox K. et al. Lancet on line. 31 August, 2009.

5. Fox K. et al. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehp358.

6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376: 875–885

1 таблетка утром, 1 таблетка вечером

ЧСС. В отличие от БАБ, при использовании которых на нагрузке происходит сужение просвета коронарных артерий за счет относительной β -агонистической активности, ивабрадин сохраняет коронарный кровоток и поддерживает нормальную реакцию коронарных сосудов (вазодилатацию) в ответ на физическую нагрузку.

Таким образом, антиангинальный эффект ивабрадина обеспечивается двумя механизмами: с одной стороны, он обусловлен снижением ЧСС и, следовательно, уменьшением потребности в кислороде, с другой — поддержанием коронарного кровотока во время нагрузки.

Начиная терапию ивабрадином с приема препарата по 5 мг 2 раза в сутки, необходимо своевременно титровать дозу до 7,5 мг 2 раза в сутки.

Частичные ингибиторы окисления жирных кислот (цитопротекторы)

Еще одним направлением в лечении пациентов со стабильной стенокардией является применение цитопротекторов [8]. К настоящему времени по этому показанию, по сути, используют лишь один препарат — триметазидин, который в множестве исследований продемонстрировал достоверный антиангинальный эффект. Мета-анализ, проведенный N. Danchin и соавт. [9], свидетельствует, что триметазидин по антиангинальной и противоишемической эффективности не отличается от других препаратов, используемых при стенокардии.

В июне 2012 г. Европейское агентство по контролю за применением лекарственных препаратов (EMA), рассмотрев полное досье на триметазидин, пришло к заключению, что преимущества этого препарата существенно превышают возможный риск. Его применение рекомендовано к лечению стенокардии в монотерапии или в комбинации с любыми другими антиангинальными препаратами. Триметазидин не влияет на гемодинамические параметры, может быть с успехом использован в тех случаях, когда применение традиционных препаратов с гемодинамическим действием ограничено, например при

исходной брадикардии, нарушениях атриовентрикулярного проведения, низких значениях АД, а также при гемодинамически значимых стенозах клапанов, хронической обструктивной болезни легких, перемежающейся хромоте и т. д.

Антиишемическое и, соответственно, антиангинальное действия триметазидина [10–12] обусловлены частичным ингибированием окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях за счет селективного подавления конечного фермента в цикле β -окисления — длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы, и восстановлением нарушенного ишемией сопряжения гликолиза и окисления пирувата в митохондриях. Это позволяет сердцу лучше (оптимальнее) использовать недостаточное в условиях ишемии количество кислорода и продолжать синтезировать АТФ, необходимый для нормального функционирования клетки. Именно этот механизм препятствует возникновению клеточного ацидоза и накоплению недоокисленных жирных кислот, лактата и кислых эквивалентов, которые и являются отчасти причиной возникновения ангинозной боли. Таким образом, предотвращение боли (самого позднего в ишемическом каскаде проявления) происходит при использовании триметазидина на самых первых этапах ишемии — на уровне нарушения метаболизма, что не позволяет развиваться и более поздним изменениям: нарушениям сократимости миокарда, ишемическим изменениям на ЭКГ, боли.

Кроме того, положительное действие препарата может быть обусловлено подавлением агрегации тромбоцитов, улучшением реологических свойств крови. Триметазидин ингибирует движение нейтрофилов к очагу воспаления в зоне некроза кардиомиоцитов. Это предупреждает образование чрезмерного количества радикалов кислорода, способных увеличивать зону поражения за счет индукции апоптоза и/или некроза кардиомиоцитов. Другой механизм, с помощью которого триметазидин предотвращает гибель клеток, заключен в способности препарата закры-

вать мегапору, формирующуюся в митохондриях при ишемии/реперфузии [13].

Другие антиангинальные препараты

Механизм антиангинального действия препарата никорандил обусловлен главным образом его способностью открывать АТФ-зависимые калиевые каналы. Возникающая при этом гиперполяризация плазматической мембраны приводит к торможению открытия потенциал-регулируемых медленных кальциевых каналов, что сопровождается снижением поступления кальция в цитоплазму гладкомышечных клеток и выхода кальция из саркоплазматического ретикулула. В результате уменьшается тонус сосудов. Никорандил является донором NO, вследствие чего также оказывает нитратоподобное действие. Препарат практически не изменяет ЧСС, сократимость миокарда, но может вызывать некоторое снижение АД, особенно в ортостатическом положении. В целом никорандил хорошо сочетается с любыми другими антиангинальными препаратами. Важной его особенностью является способность не только предупреждать приступы стенокардии (в дозе 10–20 мг 1–3 раза в сутки), но и купировать приступы стенокардии (в течение 4–17 минут) при приеме под язык.

Никорандил в сочетании с любыми антиангинальными средствами улучшает прогноз пациентов с ИБС и стабильной стенокардией (исследование IONA): на 17 % снижает риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью, на 21 % снижает риск возникновения острого коронарного синдрома (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия) [14].

В качестве антиангинального средства к применению разрешен и препарат ранолазин. Показано, что помимо частичного ингибирования окисления жирных кислот в митохондриях ранолазин обладает способностью блокировать поздний натриевый ток. Препарат удлиняет интервал QT, в связи с чем необходимы контроль ЭКГ и определенная осторожность при применении.

Комбинированное назначение антиангинальных препаратов

Как показывают исследования, проведенные в последние годы в России, около 75 % пациентов со стенокардией получают комбинированную антиангинальную терапию. Несмотря на это, частота приступов болей у них остается высокой — в среднем до 7–10 в неделю [15, 16]. По данным исследования TIBBS [17], пациенты с частотой приступов стенокардии более 2 раз в неделю имеют значимо худший прогноз, чем при их меньшей частоте. Установлено, что приступы стенокардии с частотой ≥ 1 в неделю ассоциированы с увеличением 5-летнего риска наступления смерти на 27 %, развития ИМ — на 21 % [18]. Несомненными причинами столь неадекватного лечения является, с одной стороны, отсутствие должного контроля АД и ЧСС, с другой — нерациональное комбинирование антиангинальных препаратов.

В то же время результаты исследования ПРЕМЬЕРА отчетливо свидетельствуют, что коррекция АД приводит к значимому снижению частоты приступов стенокардии [20]. В исследо-

вании ЛИНКОР [21] также показано, что коррекция АД и ЧСС приводит к значимому снижению частоты приступов стенокардии (рис. 1).

Таким образом, для улучшения ситуации с лечением больных стабильной стенокардией должны быть предприняты усилия по достижению в ходе терапии целевых значений АД и ЧСС. Следует подчеркнуть, что повышенная ЧСС отчетливо связана с частотой и тяжестью приступов стенокардии и является независимым предиктором неблагоприятных исходов для различных категорий пациентов, страдающих ИБС [22].

С целью достижения целевой ЧСС необходимо использовать адекватные дозы препаратов с отрицательным хронотропным эффектом и шире использовать комбинацию БАБ с ивабрадином. В настоящее время имеется достаточно большое число исследований, свидетельствующих о том, что именно эта комбинация обеспечивает более выраженный антиангинальный и противоишемический эффекты.

Так, в исследовании ASSOCIATE [23] показано, что при проведении

комбинированной терапии атенололом и ивабрадином в 2 раза по сравнению с применением одного БАБ увеличивалось время до появления стенокардии во время физической нагрузки и в 3 раза — время до появления лимитирующей стенокардии, до появления депрессий ST и общее время нагрузки (рис. 2).

В исследовании КОНТРОЛЬ [24] добавление ивабрадина к терапии БАБ приводило к 56 %-ному уменьшению числа пациентов, имевших 3 приступа стенокардии и более в неделю.

В программе ЛИНКОР показано, что добавление ивабрадина к терапии пациентов, перенесших ИМ менее 12 месяцев назад, значимо увеличивало число больных, которые переставали испытывать приступы стенокардии, и уменьшало число пациентов, вызывавших скорую медицинскую помощи (с 35,6 до 1,5 %) и госпитализированных (с 15,4 до 1,2 %) [21].

Аналогичные данные были получены в исследовании ADDITIONS (2330 пациентов со стабильной стенокардией), в котором добавление ивабрадина к БАБ не только значимо снижало частоту приступов стено-

Таблица Оценка эффективности моно- и комбинированной терапии антиангинальными препаратами

Исследование	Препараты	Результаты
Akhras F., Jackson G., [27]	Атенолол + изосорбида монокитрат Атенолол + нифедипин Атенолол + изосорбида монокитрат + нифедипин	Показано преимущество двойной комбинированной терапии препаратами с гемодинамическим действием, но не тройной комбинации
TIBET [28]	Атенолол (100 мг/сут) Нифедипин (40 мг/сут) Атенолол + нифедипин	Преимущества комбинированной терапии перед монотерапией не установлено
IMAGE [29]	Метопролол (200 мг/сут) Нифедипин SR (40 мг/сут) Метопролол + нифедипин	Эффект комбинированной терапии был обусловлен действием второго препарата
FEMINA [30]	Метопролол (100–200 мг/сут) Феллодипин (5–10 мг/сут) Метопролол + феллодипин	Комбинированная терапия более эффективна по сравнению с монотерапией
Ferguson J.D. [31]	Бисопролол (10 мг/сут) Бисопролол + нифедипин SR (40 мг/сут) Бисопролол + амлодипин (5 мг/сут)	Добавление АК к бисопрололу имеет мало преимуществ при лечении больных стабильной стенокардией
Pehrsson S.K. [32]	Атенолол Амлодипин Атенолол + амлодипин	Не установлены преимущества комбинированной терапии
Manchanda S.C. [33] Levy S. [34]	Дилтиазем (180 мг/сут) + триметазидин (60 мг/сут) Дилтиазем (180 мг/сут) + плацебо	Добавление триметазидина к монотерапии дилтиаземом эффективнее, чем монотерапия
Michaelides A.P. [35]	Пропранолол (120 мг/сут) + триметазидин (60 мг/сут) Пропранолол (120 мг/сут) + изосорбида динитрат (30 мг/сут)	Комбинация пропранолола с триметазидином превосходит комбинацию пропранолола с изосорбида динитратом
TRIMPOL I [36]	Триметазидин + нитраты Триметазидин + АК Триметазидин + БАБ	Добавление триметазидина усиливает эффективность лечения больных, рефрактерных к монотерапии АК, нитратами и БАБ
TRIMPOL II [37]	Метопролол (50 мг/сут) + триметазидин (60 мг/сут) Метопролол (50 мг/сут) + плацебо	Доказано преимущество комбинации метопролола с триметазидином

Рис. 1. Исследование ЛИНКОР: Влияние терапии ивабрадином на частоту сердечных сокращений, частоту приступов стенокардии и потребность в приеме короткодействующего нитроглицерина (НТГ) [21]

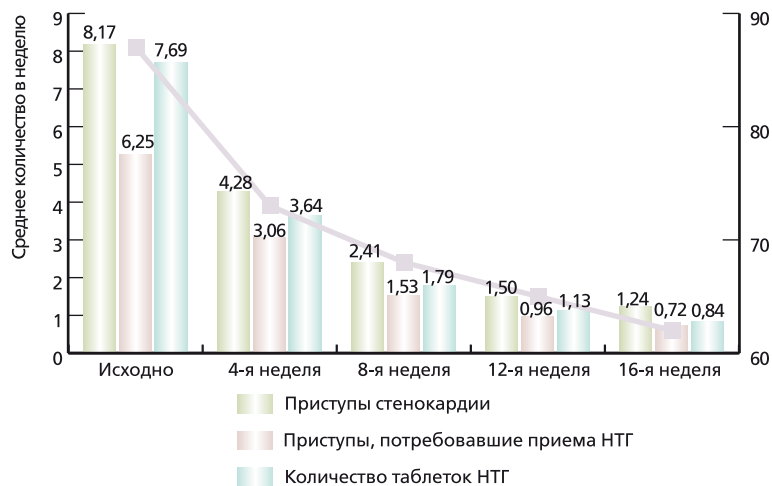
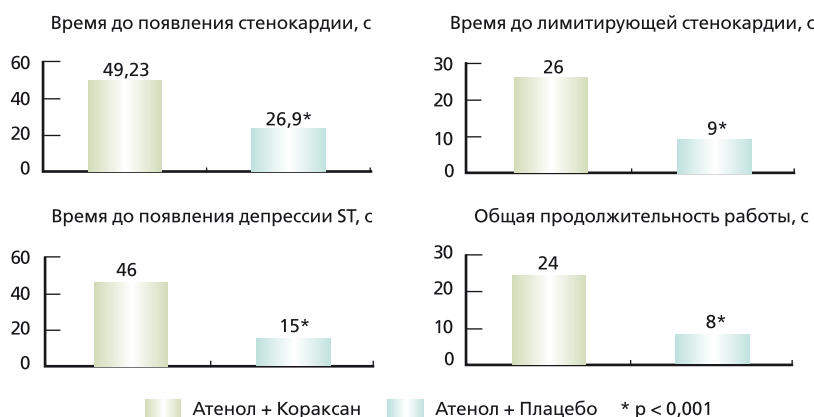


Рис. 2. Исследование ASSOCIATE: Сравнение изменения толерантности к нагрузке при добавлении ивабрадина или плацебо к терапии атенололом [23]



Tardif JC, et al. ESC Congress, Munich 2008.

кардии и улучшало качество жизни пациентов, но и в 2,4 раза увеличивало число больных с I функциональным классом стенокардии [25]. Несомненно, что рациональность комбинирования любых классов препаратов определяется эффективностью и безопасностью выбранной комбинации, а также конкретной клинической ситуацией. Принципиально разный механизм действия ивабрадина и БАБ позволяет сочетать эти препараты с высокой эффективностью. Ивабрадин напрямую связывается с белком f-канала и закрывает его, как «пробка закрывает горлышко бутылки», в то

время как БАБ снижают уровень сАМР и его модифицирующее влияние на структуру белка f-канала [6].

С точки зрения безопасности комбинация также является рациональной, т. к. ивабрадин с высокой избирательностью действует на f-каналы, не влияя на другие виды ионных каналов, и не оказывает в терапевтических дозах влияния на сократимость и проводимость миокарда [6]. В исследовании КОНТРОЛЬ-2 показано, что добавление ивабрадина к терапии БАБ позволяет достигать более выраженного антиангинального эффекта, чем при титрации доз БАБ [26].

В то же время, как показывает большинство исследований (см. таблицу), при комбинировании БАБ с АК дигидропиридинового ряда антиангинальная и противоишемическая эффективность не меняется или увеличивается по сравнению с монотерапией лишь незначительно [27–32]. Комбинация БАБ с АК недигидропиридинового ряда нецелесообразна из-за возможного увеличения числа нежелательных реакций в виде чрезмерного замедления атрио-вентрикулярной проводимости и снижения сократимости миокарда.

Следующим вариантом рациональных комбинаций является добавление к терапии препаратами с гемодинамическим действием лекарственных средств, оказывающих влияние на метаболизм миокарда, т. к. подобное сочетание дает более выраженный антиангинальный эффект. При недостаточной эффективности БАБ в монотерапии или в комбинации с ивабрадином или АК целесообразно добавлять к лечению триметазидин, т. к. получение более выраженного антиангинального эффекта обусловлено влиянием на разные звенья патогенеза ишемического повреждения миокарда. Целесообразность таких комбинаций доказана во многих исследованиях [33–37], в т. ч. и российских (ПЕРСПЕКТИВА, ПАРАЛЛЕЛЬ, ПРИМА) [16, 38, 39]. Так, в исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [38] показано, что добавление триметазидина в большей степени, чем добавление ивабрадина, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине. При этом почти в 2 раза больше пациентов улучшили функциональный класс стенокардии (33 против 19 %) и в 3 раза больше больных достигли ее I функционального класса.

Аналогичные данные по положительному антиангинальному действию триметазидина получены в исследовании ПЕРСПЕКТИВА [16]. Следует подчеркнуть, что у пациентов, получающих комбинированную терапию БАБ с триметазидином, в достоверно большей степени улучшается качество жизни, в т. ч. и удовлетворенность качеством терапии, чем у больных, получающих комбинированную терапию БАБ с нитратом [38]. Следует отметить, что улучшение каче-

ства жизни может обеспечивать пациентам и лучший прогноз [40], меньшие частоту госпитализаций и смертность в течение ближайшего года.

К сожалению, большинство российских врачей продолжают использовать в качестве комбинированной терапии комбинации нескольких препаратов с гемодинамическим действием, несмотря на то что многие исследования показывают малую эффективность таких комбинаций. Так, по данным

исследования ПЕРСПЕКТИВА [16], при двойной комбинации в 71 % случаев используется комбинация БАБ с нитратами и лишь в 1 % случаев — комбинация БАБ с ивабрадином, а в 4 % — БАБ с метаболическими цитопротекторами. При тройной комбинации в 55 % случаев комбинируют БАБ с нитратами и АК, нитраты присутствуют в терапии в 94 % случаев, тогда как ивабрадин — в 9 % и метаболическая терапия — в 37 %.

Таким образом, в реальной практике существуют много высокоэффективных антиангинальных препаратов и возможность их комбинированного использования. Для повышения эффективности лечения следует лишь более четко следовать существующим рекомендациям и шире внедрять в свою практическую деятельность подходы, разработанные благодаря проведенным качественным научным исследованиям.

ЛИТЕРАТУРА

- Wilhelmsen L, Rosengren A, Hagman M, Lappas G. «Nonspecific» chest pain associated with high long-term mortality: results from the primary prevention study in Goteborg, Sweden. *Clin Cardiol* 1998;21(7):477–82.
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. ВНОК. Рекомендации. М., 2009. 37 с.
- Глезер М.Г., Киселева И.В., Шокина Т.В., Новикова М.В. Стабильная стенокардия. Учебное пособие. М., 2010. 120 с.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782–88.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145–53.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Фармакологическая коррекция частоты сердечных сокращений при ишемии миокарда // *Тер архив* 2012. № 4. С. 68–73.
- Rehqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS) *Eur Heart J* 1996;17(1):76–81.
- Глезер М.Г., Асташкин Е.И. Предуктал — новое направление в цитопroteкции миокарда // *Клиническая геронтология* 1998. № 1. С. 1–9.
- Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011. 120(2):59–72.
- Глезер М.Г. Предуктал МВ в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований. М., 2009. 20 с.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизм действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца. Вып. 3, М., 2010. 12 с.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006. № 5. С. 112–23.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Гибель клеток при ишемии/реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению. Энергетический обмен сердца. Вып. 4. М., 2012. 12 с.
- IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359(9314):1269–75.
- Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern) // *Кардиология* 2003. № 5. С. 9–15.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. от имени исследователей. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010. № 6. С. 47–56.
- Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):20–4.
- Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005;331:869–72.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Приверженность больных со стабильной стенокардией к лечению триметазидином МВ и ее связь с частотой обращений за медицинской помощью по экстренным показаниям: результаты исследования ЭФФЕКТ // *Кардиология* 2012. № 11. С. 4–11.
- Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления — успех в лечении ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная профилактика и терапия* 2006. № 5. С. 53–60.
- Глезер М.Г. от лица участников программы. ЛИНКОР: результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Кардиология* 2013. № 5. С. 109–17.
- Andrikopoulos G, Pastromas S, Kartalis A, et al. Inadequate heart rate control is associated with worse quality of life in patients with coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. The RHYTHMOS study. *Hellenic J Cardiol* 2012;53(2):118–26.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30(5):540–48.
- Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ // *Кардиология* 2010. № 11. С. 65–75.
- Werdan K, Ebelt H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symp-

- toms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012;101(5):365–73
26. Карпов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011. № 10. С. 83–9.
 27. Akas F, Jakson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991;338(8774):1036–39.
 28. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET) effect of atenolol nifedipin SR and their combination on the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:96–103.
 29. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise IMAGE study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311–16.
 30. Dunselman P, Liem AH, Verdel G, et al. Addition of felodipine to metoprolol vs replacement of metoprolol by felodipine in patients with angina pectoris despite adequate beta-blockade. Results of the Felodipine ER and Metoprolol CR in Angina (FEMINA) Study. Working Group on Cardiovascular Research, The Netherlands (WCN). *Eur Heart J* 1997;18(11):1755–64.
 31. Ferguson JD, Ormerod O, Lenox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000;54(6):360–63.
 32. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, et al. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23(10):763–70.
 33. Manchanda SC, Krishnaswami S. Combination treatment with trimetazidine and diltiazem in stable angina pectoris. *Heart* 1997;78(4):353–57.
 34. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Group of South of France Investigators. *Am J Cardiol* 1995;76(6):12B–16B.
 35. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine–propranolol compared with isosorbide dinitrate–propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997;13:8–14.
 36. Szwed H, Pachocki R, Domzal-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study. *Presse Med* 2000;29(10):533–38.
 37. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001;22(24):2267–74.
 38. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбид динитрата при стабильной стенокардии // Кардиология 2007. № 3. С. 4–13.
 39. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Кудряков О.Н., Куликов К.Г. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА // Кардиология 2010. № 4. С. 45–9.
 40. Spertus JA, Jones P, McDonnell M, et al. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43–9.