

Роль нитратов в комплексном лечении стенокардии в эпоху «агрессивной» терапии коронарного атеросклероза

Д.М. Аронов, В.П. Лупанов¹

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава,
¹НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Nitrates in complex angina management during the age of aggressive coronary atherosclerosis treatment

D.M. Aronov, V.P. Lupanov¹

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development,
¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia.

В статье рассматривается дифференцированный подход к лечению больных стабильной стенокардией. Показаны возможности основных групп антиангинальных и антиишемических препаратов. Особое внимание уделено клиническим аспектам применения нитратов в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Обсуждаются возможности современных нитратов у больных с различными формами ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, лечение, нитраты.

The article focuses on differential treatment of stable angina patients. Effects of main antianginal and anti-ischemic medication groups are discussed. Clinical aspects of nitrate therapy in coronary heart disease (CHD) management are emphasized. Nitrates' potential in treating various CHD forms is discussed.

Key words: Coronary heart disease, stable angina, treatment, nitrates.

В последние годы усиливается тенденция, направленная на решение стратегических целей менеджмента (ведения) больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. со стенокардией [1-3]. Речь идет о длительной вторичной профилактике, включающей медикаментозную, комбинированную терапию — аспирин, β-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), статины, и немедикаментозные методы вмешательства — контроль факторов риска (ФР), диета, физические тренировки. Длительная вторичная профилактика направлена против причинных механизмов развития и прогрессирования коронарного атеросклероза на восстановление нарушенной функции эндотелия и предотвращение тромбообразования [6]. Увеличивается в стране число производимых реконструктивных операций на коронарных артериях (КА), шире применяется интервенционная реваскуляризация у больных ИБС. В этой обстановке у врачей может сложиться ложное впечатление, что сравнительно недавно золотой фонд кардиологии —

нитраты, теряют свою актуальность и могут быть вытеснены из практики более современными средствами (таблица 1).

Среди используемых в настоящее время медикаментозных и немедикаментозных методов самое быстрое и выраженное воздействие на стенокардию оказывают органические нитраты. Положительное влияние на стенокардию других препаратов и методов проявляется медленно и выражено слабо, за исключением эффекта ББ, АК и хирургических вмешательств.

Следует также иметь в виду, что антиангинальное действие ББ, АК не всегда бывает полным и часто требует привлечения к терапии нитратов. Даже при успешных вмешательствах на сосудах сердца до 40% больных в течение определенного времени нуждаются в назначении нитратов.

Немаловажную роль играет «человеческий фактор». Анализ деятельности поликлинических врачей показывает, что назначаемое ими лечение больным стенокардией в значительной степени не соответс-

Влияние медикаментозных и немедикаментозных методов лечения и профилактики на атеротромбоз, эндотелиальную дисфункцию и стенокардию

| Метод лечения | Атерогенез | Тромбогенез | ДЭ | АГ | СД | Стенокардия |
|-----------------------|------------|-------------|------|-----|----|-------------|
| Аспирин | | ОБ+ | | | | |
| ББ | | | | ОБ+ | | ОБ+ |
| ИАПФ | | | М+ | ОБ+ | | |
| Статины | Д+ | Д+ | М+ | М+ | Д+ | М+ |
| Нитраты | | | ОБ?+ | ОБ+ | | |
| АК | Д+ | | М+ | ОБ+ | | ОБ+ |
| Диета | Д+ | | Д+ | Д+ | Д+ | |
| Физические тренировки | Д+ | Д+ | М+ | М+ | М+ | М+ |
| АКШ, стентирование | | | | | | ОБ+ |

Примечание: + означает наличие терапевтического воздействия; АК – антагонисты кальция; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДЭ – дисфункция эндотелия. Наступление эффекта: ОБ – очень быстрое, М – медленное (в течение нескольких недель), Д – долгое (в течение многих месяцев или лет).

твует современным стандартам и рекомендациям международных кардиологических обществ ВНОК. Особую проблему в России составляют сами больные. Они испытывают недоверие к лечению и не имеют желания по рекомендации врача длительно принимать лечение из-за явно недостаточной мотивации.

При встрече с больным стенокардией врач должен сосредоточиться на 2 направлениях:

- подобрать быстродействующее лечение для предупреждения приступов стенокардии, эта задача сугубо тактическая; необходимо признать, что для ее решения используется симптоматическое лечение;
- оценить тяжесть индивидуального прогноза по таблицам SCORE Европейского общества кардиологов и составить программу вторичной профилактики с целью предотвращения прогрессирования коронарного атеросклероза и развития его осложнений – внезапной смерти (ВС), фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН), аритмии.

Следует также признать, что врачи не только не выполняют эту задачу, но они не в состоянии решать ее из-за неподготовленности и отсутствия мотивации. Именно этим обстоятельством можно объяснить то, что Россия занимает первое место в мире по смертности от ССЗ!

В решении первой задачи первостепенное значение приобретают нитраты, обладающие немедленным терапевтическим эффектом, а затем другие антиангинальные средства – ББ, АК. Симптоматическое лечение стенокардии следует сразу сочетать с назначением средств и методов, используемых для вторичной профилактики. Врач не должен откладывать «на потом» назначение антиагрегантов, статинов, ББ и других лекарственных средств. С первого контакта с больным ему необходимо заниматься обучением больного вторичной профилактике, в т.ч. применению известных немедикаментозных методов.

Цель статьи – в первую очередь, познакомить врачей с общей идеологией о двуединстве тактической и стратегической задач в ведении (менеджменте) больных ИБС со стабильной стенокардией. Для начала остановимся на роли антиангинальных средств.

Антиангинальная терапия стабильной стенокардии

Антиангинальная терапия стабильной стенокардии осуществляется с помощью органических нитратов, ББ, АК. Вспомогательную роль при этом играют так называемые цитопротективные средства.

Лечение больных со стабильной стенокардией, должно быть комплексным и включать в себя: воздействие на ФР и образ жизни пациента, в т.ч. нейрорпсихологический статус, физическую активность, сопутствующие заболевания [6,7]. Необходимо использовать индивидуально подобранное лечение с учетом эффективности разовой и суточной доз лекарства, возможных побочных эффектов препаратов, развития толерантности или синдрома отмены. Обязателен динамический контроль эффективности и безопасности лечения и своевременная его коррекция – отмена или замена препарата, титрование дозы. Оценка лечения должна основываться на клинических показателях и результатах объективных инструментальных методов – пробы с физической нагрузкой (ФН), амбулаторное холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и др., в связи с возможной безболевым ишемией миокарда (ББИМ) [4,5,9]. При наличии высокоэффективных, но дорогостоящих препаратов, и низкой платежеспособности большинства больных, необходимо учитывать экономический фактор, т.е. возможность приобретения либо замены дорогого лекарства аналогичным, но недорогим и эффективным, что особенно важно для пенсионеров и пациентов с низким достатком.

Медикаментозное лечение стенокардии

Первоочередной задачей клиницистов является, по возможности более быстрое снижение частоты и выраженности приступов стенокардии и их полное устранение. Лечение считается успешным в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности – стенокардия < I функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, когда болевые приступы возникают только при значительных ФН при минимальных побочных эффектах лечения [7].

Нитраты

Оптимально решают эти задачи нитраты. В последние годы количество их увеличилось. Появились новые лекарственные формы, расширился спектр их назначения, найдены способы преодоления толерантности к нитратам [12,13].

Механизм действия и фармакологические эффекты. Нитраты сами по себе не активны, т.к. являются пролекарствами. Активными они становятся после ряда метаболических превращений, в результате которых высвобождается оксид азота (NO) – вещество, структурно идентичное эндотелий-зависимому фактору релаксации (ЭЗФР). В гладкомышечной клетке (ГМК) нитраты сначала превращаются в диоксид азота (NO₂), а затем в нитрозотиол (R=SNO), который служит посредником для образования NO. Далее органические нитраты превращаются в NO ферментами на внешней стороне клеточной мембраны. При этом ферментативном превращении кофакторами служат сероводородные доноры. Образовавшийся NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в ГМК и тромбоцитах, что ведет к повышению в этих клетках циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение содержания цГМФ в клетках сопровождается снижением внутриклеточной концентрации ионов Ca⁺⁺, что приводит к расслаблению ГМК и снижению функциональной способности тромбоцитов.

Нитраты и эндотелий. ДЭ является ведущим патогенетическим компонентом развития ИБС и многих ее клинических симптомов. Она проявляется недостаточной продукцией вазодилатирующих (NO) и антитромботических (простациклины) эндотелиальных факторов и избыточным выделением вазоконстрикторных, протромботических факторов из группы эндотелинов. ДЭ – это нарушенная эндотелий-зависимая релаксация сосудов – способность расширяться и обеспечивать увеличение кровотока, и повышенная адгезивность – способность привлекать элементы крови, эндотелиальной выстилкой сосуда. Повреждение эндотелия при коронарном атеросклерозе и гиперхолестеринемии сопровождается снижением выработки ЭЗФР в КА. Органические нитраты способны частично восполнить недостаток NO, образующегося из L-аргинина под

влиянием NO-синтазы при наличии ДЭ. NO принимает участие в поддержании тонуса ГМК, предотвращении нарушения проницаемости эндотелия для макромолекул, адгезии и агрегации тромбоцитов, пролиферации и миграции ГМК. В настоящее время доказанным является факт возможности коррекции и нормализации функции эндотелия под влиянием различных препаратов, в т.ч. нитратов, что служит одним из показателей адекватности медикаментозного лечения больных ИБС.

У больных ИБС со стенокардией органические нитраты приводят к расширению системных вен, артерий и артериол за счет частичного возмещения недостатка ЭЗФР.

Показания к назначению нитратов: купирование приступов стенокардии, длительное лечение ИБС с целью профилактики приступов, в т.ч. после перенесенного ИМ, лечение тяжелой хронической СН (ХСН) в комбинации с сердечными гликозидами, ИАПФ и диуретиками.

Противопоказания. Следует с осторожностью назначать нитраты людям с пониженным артериальным давлением (АД), при повышенном внутричерепном давлении, кровоизлиянии в мозг. При выраженном пролабировании митрального клапана, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии из-за возможности усиления митральной регургитации и увеличения обструкции выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) возможно развитие предобморочных и обморочных состояний. Совместное применение нитратов с силденафилом (виагра) может привести к значительному снижению АД, развитию ишемии миокарда из-за уменьшения кровотока в стенозированных КА. Больные, получающие нитраты, должны быть предупреждены о возможности развития серьезных осложнений при приеме силденафила в течение 24ч после приема нитратов, включая использование нитроглицерина (НГ) сублингвально.

Применение нитратов в России. В России в 2001г под эгидой ВНОК было выполнено эпидемиологическое, фармакоэпидемиологическое, клиническое исследование ATP survey (Angina Treatment Pattern – Особенности лечения стенокардии) [14]. В нем приняли участие 167 врачей из 17 разных регионов Российской Федерации (РФ). В исследование были включены 1653 больных стабильной стенокардией. При анализе частоты использования антиангинальных препаратов было показано, что самой широко применяемой группой в РФ являются пролонгированные нитраты (87,3%). В качестве монотерапии врачи России отдают предпочтение пролонгированным нитратам (11,9%). При комбинированном лечении стенокардии чаще использовалась комбинация нитратов + ББ (43,4%), далее – нитратов + АК (16,2%) и комбинация трех указанных групп препаратов (15,6%). Средние суточные дозы изосорбида динитратов (ИСДТ) и изосорбида-5-мононитратов

(ИС-5-МН) составляли 40 мг, т.е. применялись неадекватные дозы.

По продолжительности действия нитраты делят: на таблетки и аэрозоли короткой продолжительности (до 1 часа); обычные таблетки умеренно пролонгированного действия (1-6 часов) и специальные таблетки или капсулы, а также пластыри с НГ значительно пролонгированного действия (до 24 часов).

Существуют нитраты для любой клинической ситуации. Разнообразие лекарственных форм нитратов дает возможность выбрать для больного индивидуальную схему лечения, которая, с одной стороны, позволяет максимально использовать их терапевтические свойства, а с другой — свести к минимуму риск побочных эффектов. Например, лекарственные средства короткого действия — НГ в виде сублингвальных таблеток или аэрозоля, используется для быстрого купирования приступа стенокардии. Эффект обычно наступает быстро (через 1-3 мин), продолжительность действия до 30 мин. Если одна таблетка НГ приступ не сняла, то можно повторить его прием приблизительно с 5-минутными интервалами. Не рекомендуется в течение 15 мин принимать > 1,2 мг НГ. Если в течение 15 минут после повторных приемов НГ приступ не снимается или нарастает, то существует вероятность развития ИМ, и требуется срочная госпитализация больного.

Для купирования приступов стенокардии используют и аэрозольную форму НГ: Нитроспрей-ICN, Нитроминт, Нитролингвалспрей и др. Аэрозоль выпускается в баллончике, содержащем 0,2-0,4 мг препарата в одной дозе; во флаконе для ингаляции 200 доз.

Препараты ИСДН. В отличие от препаратов НГ они наиболее эффективны для прекращения приступов стенокардии, оказывая купирующий и профилактический эффекты. Из препаратов ИСДН с успехом применяется Кардикет аэрозоль для ликвидации приступов стенокардии. Препарат выпускается в стеклянных флаконах, содержит 300 доз по 1,25 мг ИСДН.

У больных ИБС улучшение систолической функции миокарда при приеме ИСДН обусловлено его антиишемическим эффектом путем снижения потребности миокарда в кислороде, уменьшения преднагрузки и улучшения перфузии субэндокардиальных отделов миокарда. Нежелательным свойством ИСДН является низкая и непостоянная биодоступность, т.е. полнота попадания лекарственного средства в системный кровоток; при приеме внутрь она равна 20-25%. В настоящее время рекомендуются препараты ИСДН пролонгированного действия: Кардикет ретард в таблетках по 20, 40, 60 и 120 мг; Изомак ретард в капсулах по 20, 40, 60 и 120 мг; Изосорб-ретард в капсулах по 40, 60 и 120 мг.

Кардикет ретард в капсулах назначается в дозе 120 мг 1 раз в сутки. Препарат не повышает риска артериальной гипотензии и имеет преимущества перед

обычными препаратами ИСДН в таблетках, назначаемыми 3 раза в сутки [15].

Кардикет в дозе 120 мг высокоэффективен в наиболее опасные ранние утренние часы для профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС — приступов стенокардии, ББИМ, ИМ, ВС. При подборе оптимальной дозы Кардикета ретард необходимо учитывать реакцию АД через 2 часа после его приема — снижение на 10-15 мм рт.ст. соответствует максимальной дозе для данного пациента. При наличии головной боли или избыточном снижении АД необходимо перейти на прием меньшей дозы препарата.

ИС-5-МН. Вместо ИСДН в последние годы более широко используют различные лекарственные формы ИС-5-МН, т.к. его эффект более продолжителен, чем ИСДН, однако несколько слабее [16]. Поэтому для получения достаточного антиангинального действия требуются более высокие дозы ИС-5-МН, но при этом применять препарат можно реже. Преимуществами назначения препаратов ИС-5-МН перед другими нитратами являются: быстрое и полное всасывание после приема, отсутствие эффекта «первого прохождения», наличие только одного активного вещества, четкая корреляция между дозой, концентрацией в крови и фармакологическим эффектом.

При использовании лекарственных форм нитратов пролонгированного действия не происходит резкого спада концентрации препарата в крови, соответственно, на фоне их приема развитие синдрома отмены наименее вероятно. Синдром отмены не наблюдается, или его появление не так выражено у пациентов, получающих комбинированную терапию. В отличие от ИСДН, ИС-5-МН в обычных таблетках по 20 мг (Эфокс, Моносан и др.) назначают 2 раза в сутки с интервалом между первой и второй дозами не более 7-8 часов. Пролонгированные формы ИС-5-МН (Эфокс Лонг 50 мг и др.) назначаются 1 раз в сутки утром.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлена новая форма ИС-5-МН (Эфокс Лонг в капсулах) в виде бифазных гранул, заключенных в капсулу. Дозировка каждой капсулы 50 мг. Эта современная форма характеризуется двумя фазами высвобождения активной субстанции (двумя фазами действия), т.к. содержит две фракции активного вещества в каждой грануле: 30%-фракцию быстрого высвобождения, обеспечивающую наступление эффекта через 20 мин после приема капсулы, и 70%-медленно высвобождающуюся фракцию с антиангинальным эффектом в течение 14-16 часов, что создает надежный контроль ишемии в течение большей части суток и достаточный безнитратный период (8 часов).

Учитывая, что эффективность комбинаций антиангинальных препаратов примерно одинакова, при индивидуальном подборе такого лечения не-

обходимо принимать во внимание переносимость и приемлемость для больного того или иного сочетания препаратов. Например, установлен синергизм антиангинальных эффектов нитратов с ББ и с уменьшающими частоту сердечных сокращений (ЧСС) АК (верапамил, дилтиазем). У больных ИБС со стенокардией напряжения III-IV ФК, особенно у перенесших ИМ, нитраты целесообразно комбинировать с ББ, обладающими кардиопротективным действием. Они способны усиливать антиангинальный эффект нитратов, поскольку снижают степень увеличения ЧСС во время ФН.

В последнее время показано, что ИАПФ усиливают действие нитратов. Взаимодействие между нитратами и ИАПФ проявляется, прежде всего, в усилении гемодинамического эффекта нитратов, в первую очередь, их вазодилатирующего действия. Это действие клиницист может оценить по степени снижения систолического АД (САД). Вследствие потенцирующего эффекта, результирующее действие при совместном назначении нитратов и ИАПФ может оказаться больше суммы действия каждого из этих препаратов в отдельности. Однако это действие может быть нежелательным, в частности привести к значительному снижению АД, а в редких случаях к развитию коллаптоидного состояния.

Слабыми сторонами нитратов являются развитие к ним толерантности, особенно при длительном приеме, а также побочные эффекты, затрудняющие их использование (головная боль, сердцебиение, головокружение), вызванные рефлекторной синусовой тахикардией. Головная боль обычно уменьшается или исчезает через несколько дней после начала лечения, при этом клиническая эффективность препарата не ослабевает. Гипотензия и синкопальные состояния встречаются гораздо реже.

Привыкание (толерантность) к нитратам. Под толерантностью к препаратам понимают ослабление эффекта лекарственного средства при регулярном его назначении. Толерантность к нитратам возникает при их регулярном приеме у 60-75% больных, при этом только у 10-15% больных может наблюдаться полное отсутствие эффекта препаратов. Толерантность распространяется не только на антиангинальный и гемодинамический эффекты, но также на антиагрегантное действие. Привыкание к нитратам явление обратимое, и после отмены препарата чувствительность к нему, как правило, восстанавливается.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам увеличивают дозу препарата, уменьшают, если это возможно, кратность приема; отменяют нитраты на 3-5 дней; обеспечивают прерывистый прием нитратов в течение суток. Прерывистый способ назначения нитратов заключается в том, что в течение суток существуют периоды, свободные от действия нитрата (безнитратные периоды) на 8-12 часов. Например, таблетированные формы нитратов назначают не 3-4, а 1-2 раза в сутки. Например, в тех

случаях, когда суточная доза ИСДН ≥ 120 мг, лучше использовать его ретардные таблетки, содержащие 120 мг активного вещества – например, Кардикет-ретард 120 мг 1 раз в сутки в утренние часы. Препараты ИС-5-МН с дозированным высвобождением активного вещества (Эфокс Лонг, Оликард® и др.) позволяют: длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в сыворотке крови; исключить нежелательные колебания концентрации вещества в течение суток; обеспечить плавное снижение концентрации к моменту окончания действия препарата, тем самым предупредить появление толерантности. У больных стенокардией после перенесенного ИМ или с сопутствующей АГ одновременное применение нитратов с ИАПФ предупреждает развитие толерантности.

Передозировка нитратов требует устранения симптомов артериальной гипотонии – приподнятый головной конец кровати, внутривенное введение жидкостей и вазопрессорных средств.

Влияние нитратов на качество жизни (КЖ). Установлено, что у больных стенокардией по сравнению со здоровыми КЖ снижено за счет нехватки энергии, недостаточного сна, снижения физической активности, психических расстройств. В исследованиях, посвященных сравнению ИС-5-МН с ИСДН, было показано, что ИС-5-МН значительно улучшают показатели КЖ: физическую и психическую активность, удовлетворение жизнью [10].

Влияние нитратов на прогноз больных ИБС точно не установлено. Выживаемость больных может быть оценена только в широкомасштабных, проспективных исследованиях. Длительных, многоцентровых исследований нитратов для вторичной профилактики ИБС у больных хронической стенокардией не проводилось. Больным ИБС чаще назначают комплексное лечение, включающее кроме нитратов антитромботическую терапию, ББ, ИАПФ, гиполипидемическую терапию. При таком лечении, направленном на снижение риска смерти больных ИБС и атеросклерозом, «вычленив» роль нитратов в прогнозе довольно трудно.

Применение нитратов у различных групп больных ИБС

Нитраты как антиангинальные лекарственные средства используют для лечения нестабильной стенокардии, вазоспастической стенокардии. В виде внутривенных (в/в) лекарственных форм (например, Перлинганит – стабильный раствор НГ 0,1% – 10 мл, не содержащий спирта, или Изокет – стабильный раствор ИСДН 0,1% – 10 мл, не содержащий спирта) нитраты обычно назначают при остром ИМ, для гемодинамической коррекции и купирования неотложных состояний; однако их влияние на прогноз этих событий доказать не удалось. Внезапное прекращение введения НГ у больных нестабильной стенокардией сопровождается усилением ишеми-

ческих изменений на ЭКГ, поэтому при этом состоянии следует постепенно снижать дозу вводимых в/в нитратов или вести больных на растворе ИСДН, при прекращении введения которого вазодилатирующее действие прекращается плавно.

В некоторых работах показано положительное влияние нитратов на эпизоды ББИМ [17, 18].

ИС-5-МН эффективны у больных ИБС в сочетании с СД, особенно принимая во внимание выраженные нарушения эндотелиальной функции у этих больных и некоторые опасения, существующие в связи с применением ББ.

У лиц пожилого возраста нитраты в силу присутствующего им гипотензивного действия, особенно выраженного у данной категории больных, следует строго контролировать уровень АД. Терапию следует начинать с небольших доз и учитывать наличие заболеланий печени, почек, а также сопутствующее лечение.

Ранее нитраты использовали для лечения больных ХСН, однако в последнее время они были практически полностью вытеснены ИАПФ.

Успешная реваскуляризация миокарда не означает, что большая свобода от приема лекарственных препаратов. По меньшей мере ~40% пациентов после коронарной ангиопластики нуждаются в нитратах.

Большим стабильной стенокардией I-II ФК возможно спорадическое назначение нитратов перед ситуациями, способными вызвать приступы стенокардии. Больным с более тяжелым течением стенокардии (III-IV ФК) нитраты следует назначать регулярно; у таких больных надо стремиться поддерживать эффект в течение дня. При стенокардии IV ФК, когда приступы стенокардии могут возникать в ночное время, нитраты следует использовать таким образом, чтобы обеспечить антиангинальный эффект в течение всех суток [12].

Во многих случаях нитраты применяются большими в периоды ухудшения состояния или при увеличении нагрузок.

Из препаратов наиболее изученными с доказанной эффективностью являются Кардикет (20, 40, 60 и 120 мг/сут), Нитросорбид (40-80 мг/сут), Эфокс Лонг (50 мг/сут), Оликард® (40 мг/сут) и др.

Во врачебной практике не редкость гипердиагностика ИБС и применение антиангинальных препаратов, чаще всего нитратов, по принципу «на всякий случай». По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных Хронической сердечной недостаточностью в реальной практике) [19], частота применения различных нитратов в репрезентативной выборке российских больных с сердечно-сосудистой патологией достигала 55%. Одновременно в Европейских исследованиях в аналогичной выборке больных частота применения нитратов составляет лишь 30-32%.

В настоящее время при лечении стабильной стенокардии в основном ориентируются на ретардные формы ИС-5-МН (Эфокс Лонг, Оликард®, Моносан

и др.), которые удобны для пациента, т.к. их можно применять 1 раз в сутки, сохраняя устойчивый клинический эффект [20-22].

Трансдермальные формы нитратов в виде мазей, пластырей и дисков в силу трудности их дозирования и быстрого развития к ним толерантности не нашли широкого применения, поэтому в последнее время сокращается их использование. Однако трансдермальная терапевтическая система депо НГ (Депонит) может применяться при невозможности орального назначения нитратов у соматически тяжелых больных.

Нитраты можно рассматривать как препараты выбора в тех случаях, когда терапия ББ противопоказана, или на фоне их приема регистрируются побочные эффекты.

Бета-блокаторы

ББ являются основными в лечении стенокардии, однако, до сих пор практически врачи неохотно назначают новые более эффективные ББ и не используют их в достаточных дозах.

В РФ ситуация с лечением ББ остается неудовлетворительной. При назначении различных ББ одно из первых мест занимает пропранолол, препарат эффективный, но устаревший и вытесненный во многих странах другими современными ББ. Правильно выбрать эффективное средство помогает откровенная беседа с больным, объяснение причины болезни и ее осложнений, необходимости дополнительных неинвазивных методов исследования для оценки эффекта терапии.

Эквивалентными считаются такие дозы ББ, которые способствуют одинаковому уменьшению прироста ЧСС во время ФН – пропранолол 100 мг, атенолол 100 мг, метопролол 100 мг, окспренолол 100 мг, ацебуталол 200 мг, бисопролол 10 мг.

Согласно результатам исследования АТР-survey (Angina Treatment Pattern), при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение в России отдается нитратам (11,9%), затем ББ (7,8%) и АК (2,7%) [14]. Однако при комбинированном лечении ББ назначаются значительно чаще – в 75% случаев.

Показаниями к применению ББ служат: наличие стенокардии напряжения, стенокардия при сопутствующей АГ, сопутствующая СН, ББИМ, ишемия миокарда при нарушениях ритма. При отсутствии прямых противопоказаний, ББ назначают всем больным ИБС, особенно после ИМ. Основная цель терапии – улучшение отдаленного прогноза больного ИБС, что является одной из основных проблем вторичной профилактики [23].

Мета-анализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект ББ не зависит от наличия или отсутствия у них β_1 -селективности, но отчетливо зависит от таких дополнительных свойств, как внутренняя симпатомиметическая

активность (ВСА) и липофильность.

У больных, перенесших ИМ, наиболее выраженное кардиопротективное действие оказывают липофильные препараты (в среднем на 30%) – бетаксол, карведилол, метопролол, пропранолол, тимолол и др., и ББ без ВСА (в среднем на 28%) – метопролол, пропранолол и тимолол [7]. В то же время ни ББ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные ББ (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой группы больных.

Дозы ББ: пропранолол – 80-320 мг/сут., атенолол – 25-100 мг/сут., метопролол – 50-200 мг/сут., карведилол – 25-50 мг/сут., бисопролол – 5-20 мг/сут., небиволол – 5 мг/сут. Препараты, обладающие кардиоселективностью (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксол), оказывают преимущественно блокирующее влияние на β_1 -адренорецепторы. При длительной терапии немаловажное значение имеет лучшая переносимость β_1 -селективных блокаторов.

Бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает КЖ больных и снижает тревожность, утомление [8].

Неблагоприятные эффекты ББ связаны с блокадой β_2 -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Необходимость контроля за назначением ББ и встречающиеся побочные эффекты – брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков СН, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, чувство усталости, бессонница, приводят к тому, что врач не всегда использует этот действенный класс препаратов.

Антагонисты кальция

АК, наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами, могут оказывать дополнительное антиатерогенное действие – стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению свободного холестерина в стенку сосуда, что позволяет назначать их чаще больным стабильной стенокардией с поражением артерий различной локализации [24].

В настоящее время АК рассматриваются препаратами второго ряда у больных стенокардией напряжения вслед за ББ. В качестве монотерапии они позволяют добиться столь же выраженного антиангинального эффекта, как и ББ. Однако безусловным преимуществом ББ перед АК является их способность снижать смертность больных, перенесших ИМ. Исследования по применению АК после ИМ

показали, что наибольший эффект достигается у лиц без выраженной дисфункции ЛЖ, страдающих АГ, перенесших ИМ без зубца Q.

Несомненными достоинствами АК является широкий спектр их фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности – антиангинальный, антигипертензивный, антиаритмический. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течении атеросклероза. Верапамил и дилтиазем следует использовать в тех случаях, когда ББ больному противопоказаны (обструктивный бронхит, бронхиальная астма) или имеют побочные действия – выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, общая слабость, замедление атриовентрикулярной проводимости, импотенция и др. По данным контролируемых исследований у больных ИБС со стабильной стенокардией рекомендуемые эквивалентные дозы АК составляют: для нифедипина 30-60 мг/сут., верапамила 240-480 мг/сут., дилтиазема 90-120 мг/сут., амлодипина 5-10 мг/сут.

Миокардиальные цитопротекторы.

В настоящее время доказана антиишемическая и антиангинальная эффективность триметазидина (Предуктала® МВ). Показания к назначению триметазидина: профилактика приступов стенокардии при длительном лечении. Препарат назначается как вспомогательный компонент комбинированной антиангинальной терапии.

Комбинированная антиангинальная терапия

При недостаточном эффекте монотерапии необходимо использовать комбинированное лечение.

Можно назначать различные комбинации препаратов: ББ + нитраты, ББ + АК (дигидропиридины), нитраты + АК.

Заключение

Правильное использование современных форм нитратов для купирования и профилактики приступов стенокардии в адекватных дозах индивидуально подобранном для больного режиме в виде монотерапии или в составе комбинированного антиангинального лечения позволяет эффективно решать задачи, стоящие перед кардиологами при ведении больных ИБС.

Литература

1. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] *Circulation* 2003; 107: 149-58.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва 2004; 28 с.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Москва «Здоровье» 2003; 62 стр.
4. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения. Клинические исследования сердечно-сосудистых средств 2001; 1: 2-4.
5. Карпов Ю.А. Лечение стенокардии: поиск оптимального решения. РМЖ 2003; 11(19): 1080-2.
6. O'Rourke RA. Optimal medical management of patients with chronic ischemic heart disease. *Curr Probl in Cardiol* 2001; 26(3): 193-238.
7. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina (Gibbons RJ, et al.) *JACC* 1999; 33(7): 2092-197.
8. Сидоренко Б.А., Затеишиков Д.А., Евдокимова М.А. β-адреноблокаторы в практике кардиолога: место бисопролола. РМЖ 2005; 11: 775-80.
9. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Роль нитратов в лечении больных со стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2003; 8: 84-96.
10. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. *Сердце* 2005; 4(1): 36-41.
11. Гиляревский С.З. Применение нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях: границы доказанного и реальная практика. *Сердце* 2004; 3(3): 150-5.
12. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники (пособие для врачей). Москва 2001; 16 с.
13. Лупанов В.П. Применение нитратов при стабильной стенокардии. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(1): 92-102.
14. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9-15.
15. Лупанов В.П., Алексеева И.А., Васильева Н.Н. и др. Сравнение ретардных форм изосорбида динитрата у больных со стабильной стенокардией напряжения. *Тер архив* 2000; 9: 33-6.
16. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П., Кутишенко Н.П. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм - обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбида-5-мононитрата пролонгированного действия у больных стабильной стенокардией напряжения. *Кардиоваск тер профил* 2003; 2(2): 53-7.
17. Наумов В.Г., Лупанов В.П., Матвеева М.А. и др. Опыт 3-х месячного применения депо препарата изосорбид-5-мононитрата у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2000; 6: 35-9.
18. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Наумов В.Г. и др. Применение препарата изосорбида-5- мононитрата эфокс лонг у больных стабильной стенокардией напряжения и безболевого ишемией миокарда. *Атмосфера. Кардиология* 2002; 4(5): 7-10.
19. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *Серд недост* 2003; 4(3): 116-20.
20. Thadani U. Secondary preventive potential of nitrates in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996; 17: 30-6.
21. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 10: 95-101.
22. Лупанов В.П., Казачкина С.С., Наумов В.Г. Различные формы мононитратов при лечении больных стенокардией напряжения. *Тер архив* 2003; 1: 40-5.
23. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β-blockers. *Progress in Cardiovas Dis* 2004; 47(1): 11-33.
24. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists *Progress in Cardiovas Dis* 2004; 47(1): 34-57.

Поступила 04/10-2005