

# **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**



**Хабаровск, 2016**

# Классификация препаратов для лечения ИБС

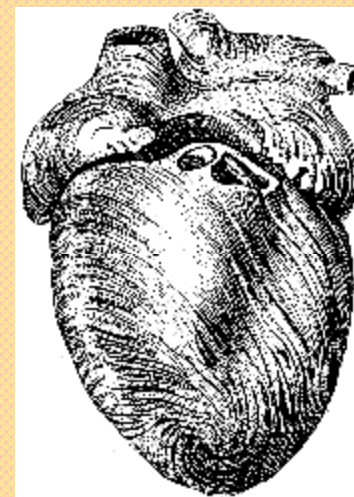
Антиангинальные препараты.

Антитромботические препараты.

Гиполипидемические препараты.

Препараты, улучшающие метаболизм сердечной мышцы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).



# АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

**ингибиторы циклооксигеназы**  
():

аспирин, ацетилсалициловая кислота  
(аспирин).

**блокаторы АДФ -рецепторов**  
(тиопиридины):

клопидин (Тиклид).

гранидоксиприл (Плавикс).

**блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов:**

Моноклональные антитела:

абциксимаб (Рео-Про).

энонафрам (Фрамон).

3.2. Циклические пептиды:

- Эптифибатид (Интегрилин).

3.3. Непептидные блокаторы

- Тирофибан (Агростат).

4. Блокаторы фосфодиэстеразы  
(ФДЭ) и потенциаторы аденозин

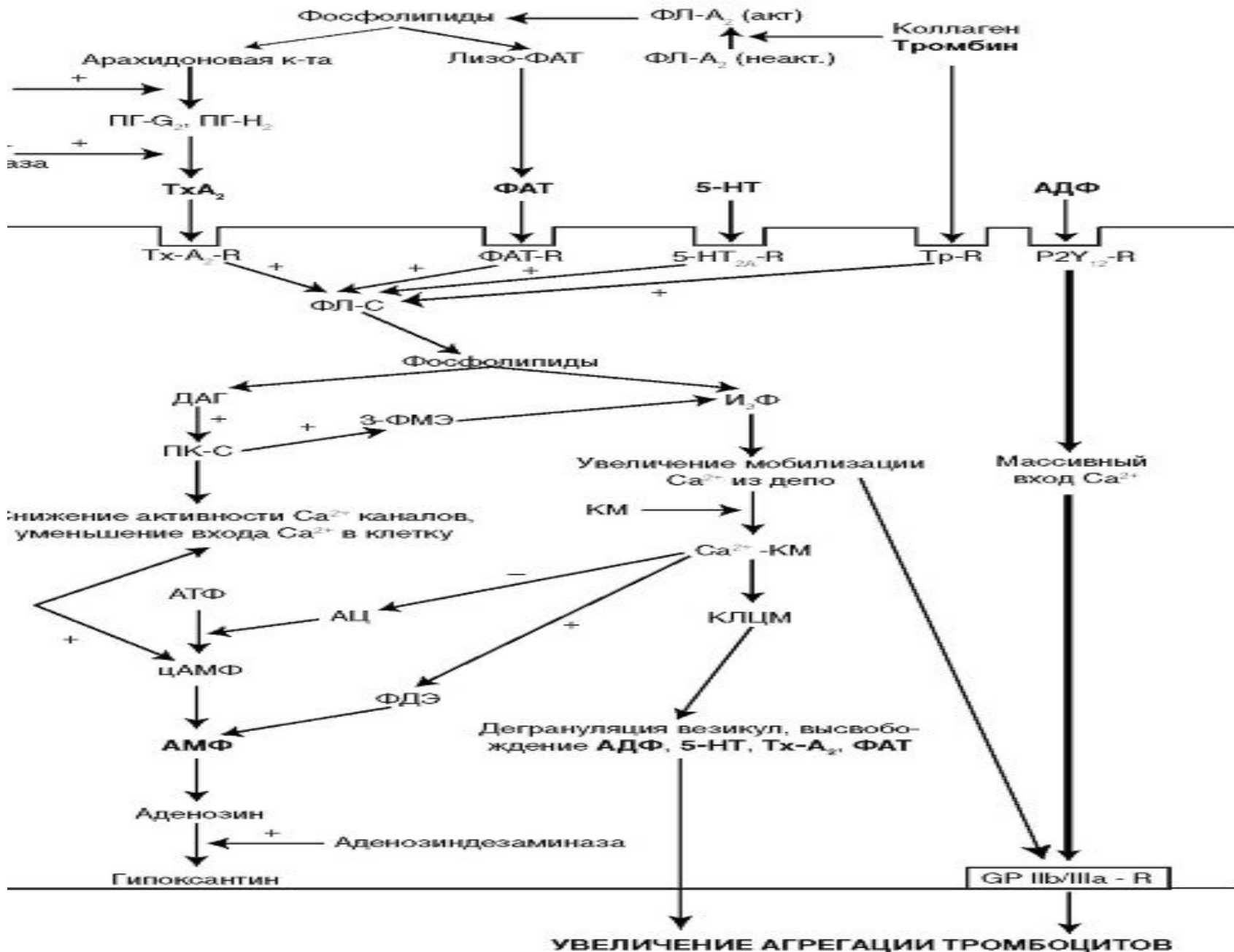
- Дипиридамомол (Курантил).

# АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Одной из причин развития ИБС является изменение функции тромбоцитов (Тц), активация синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> и снижение образования простациклина. Общим финальным механизмом активации тромбоцитов является повышение экспрессии гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa-R) на поверхности тромбоцита, что приводит к образованию межтромбоцитарных связей, усилению агрегации тромбоцитов и, как следствие, - формированию тромба.

Следовательно, активная, целенаправленная и длительная антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованным компонентом лечения больных с острым коронарным синдромом.

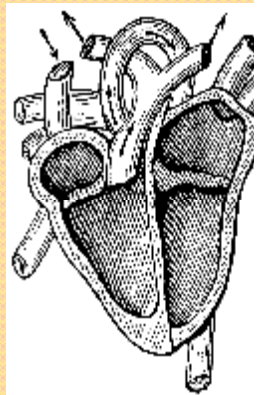
# Каскадная активация тромбоцитов



- ФЛ - фосфолипаза;
- TxA<sub>2</sub> - тромбоксан A<sub>2</sub>;
- 5-НТ - серотонин;
- ФАТ – фактор активации тромбоцитов;
- Тр - тромбин;
- R - рецептор;
- ДАГ - диацилглицерол;
- 3-ФМЭ - 3-фосфомоноэстераза;
- КМ - кальмодулин;
- И<sub>3</sub>Ф - инозитолтрифосфат;
- АЦ - аденилатциклаза;
- ФДЭ - фосфодиэстераза;
- ПК - протеинкиназа;
- КЛМЦ - киназа легких цепей;
- GP IIb/IIIa-R - гликопротеиновый рецептор;
- P2Y<sub>12</sub>-R - пуриновый рецептор;

# Общие показания к назначению антиагрегантов

- Стабильная стенокардия II-IV функционального класса.
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда.
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий.
- Постинфарктный кардиосклероз.
- Профилактика тромбозов при интракоронарных вмешательствах.



# Антитромбоцитарные препараты

ацетилсалициловая кислота, Клопидогрел.

Аспирин должен быть назначен всем больным ИБС (А)

Регулярный прием АСК больными стенокардией, перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 30%.

При лечении высокой эффективностью как средних (325 мг), так и низких доз (75-100 мг) АСК.

В случае невозможности по каким-либо причинам назначения АСК может использоваться клопидогрел как средство с доказанной эффективностью и безопасностью.



## Ацетилсалициловая кислота (АСК)

селективный необратимый ингибитор ЦОГ, что приводит к нарушению синтеза циклических эндоперекисей и их метаболитов (тромбоксана и простаглицлина).

Тромбоксан ( $\text{Tx-A}_2$ ), являющийся одним из самых мощных агрегационных факторов, синтезируется преимущественно в тромбоцитах, длительность жизни которых составляет 7-10 дней. При введении АСК происходит необратимая блокада ЦОГ1, ресинтез которой невозможен, так как тромбоциты являются безъядерными клетками.

В эндотелии сосудов под влиянием ЦОГ происходит преимущественно синтез простаглицлина ( $\text{Pgl}_2$ ), являющегося функциональным антагонистом  $\text{Tx-A}_2$ . АСК блокирует этот процесс в эндотелиоцитах, но так как они являются ядерными клетками, в них быстро происходит ресинтез фермента и восстанавливается продукция простаглицлина.



# Ацетилсалициловая кислота (АСК)

тиагрегантный эффект при применении АСК достигается уже в малых дозах (30-325 мг/сут) и сохраняется в течение нескольких дней.

при стабильном течении ИБС АСК назначают по 75-125 мг внутрь 1 раз в сутки, при обострении заболевания - по 250-325 мг 1 раз в сутки.

в тех же дозах препарат назначают при кардиохирургических вмешательствах.

следует учитывать, что у женщин АСК менее эффективна в отношении первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда, чем у мужчин.

## Антитромбоцитарные препараты

лительное применение антиагрегантов оправдано у всех больных,  
е имеющих очевидных противопоказаний к препаратам данного ряда  
язвенной болезни желудка, болезней системы крови,  
перчувствительности и др.

рофилактическое назначение ингибиторов протонного насоса или  
итопротекторов, используемых обычно для лечения язвы желудка  
венадцатиперстной кишки, больным, принимающим АСК в дозах 7  
50 мг/сут, не рекомендуется.

## Антитромбоцитарные препараты

<b>Действующее вещество</b>	<b>Препарат</b>	<b>Обычная дозировка</b>
<b>Ацетилсалициловая кислота, в т.ч.:</b>	<b>Аспирин, Ацетилсалициловая кислота</b>	<b>75-150 мг/сут</b>
<b>- покрытая кишечнорастворимой оболочкой</b>	<b>Аспирин кардио, Тромбо АСС</b>	<b>75-150 мг/сут</b>
<b>- АСК + гидроксид магния</b>	<b>Кардиомагнил</b>	<b>75-150 мг/сут</b>
<b>Клопидогрель</b>	<b>Плавикс</b>	<b>75 мг/сут</b>

## Применение АСК ограничивается при:

венной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (вследствие снижения продукции цитопротекторных простагландинов в слизистой оболочке);

бронхоспастических состояниях (вследствие активации липооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты и возможного увеличения продукции триенов, в том числе входящих в состав медленно реагирующей танции анафилаксии - МРСА);

повышенной кровоточивости;

неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) или ее кризовом течении (вследствие возрастания риска фатальных геморрагических осложнений).

Кроме того, определенную осторожность следует соблюдать при назначении АСК с целью первичной профилактики ИМ и ишемического инсульта пациентам старше 70 лет, у которых на фоне препарата отмечается увеличение числа случаев желудочно-кишечных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний.

## Блокаторы АДФ (P2Y<sub>12</sub>)-рецепторов

Тиклопидины (тиклопидин, клопидогрел) преимущественно подавляют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, снижая количество функционирующих АДФ (P2Y<sub>12</sub>) - рецепторов (пуриновых рецепторов) и блокируя связывание с ними АДФ. Вследствие этого ограничивается вход АДФ в тромбоциты и понижается экспрессия GP IIb/IIIa-рецепторов.

Антиагрегантный эффект **тиклопидина** примерно равен АСК и развивается постепенно, поэтому препарат не годится для использования в неотложных ситуациях.

Максимальный эффект на АДФ стимулированную агрегацию тромбоцитов достигается на 8-11 день и сохраняется в течение 10 дней после отмены препарата. Тиклопидин назначают по 500 мг/сут в 1-2 приема, при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 750 мг.

Побочные эффекты включают лейко- и нейтропению, диспепсические расстройства, аллергические реакции и гепатотоксичность.

Тиклопидин не входит в рекомендации, в т.ч. из-за миелотоксичности и отсутствия данных РКИ

## Блокаторы АДФ (P2Y<sub>12</sub>)-рецепторов

опидогрел, являющийся одним из метаболитов тиклопидина, при применении в дозе 75 мг/сут по активности и безопасности значительно превосходит тиклопидин и АСК, но имеет более высокую стоимость.

может использоваться в комбинации с АСК при остром коронарном синдроме, включая инфаркт миокарда, и чрескожных вмешательствах в коронарных артериях, когда необходима комбинированная терапия с помощью антиагрегантами.

доза клопидогрела в этом случае составляет 75 мг/сут (после загрузки в 300 мг/сут), а длительность комбинированной терапии достигает 12 мес.

комбинированная терапия может быть показана в течение длительного срока больным группы высокого риска и ишемическим инсультом.

# Антиагреганты: клопидогрел

значается при невозможности  
пользоваться АСК (В)

Механизм действия: подавляет  
вызываемое АДФ с рецепторами  
агрегацию тромбоцитов

доза 75 мг 1 р/сут

эффективность доказана в  
исследовании CAPRIE (на 19185  
пациентах)



## Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов

Специфические блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов, независимо от своей природы, способны полностью блокировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную всеми известными физиологическими индукторами. Кроме того, они способны ингибировать дегрануляцию Тц и Тц-зависимое образование тромбина. Препараты этой группы действуют значительно эффективнее, чем все реально используемые антиагреганты.

В настоящее время 4 блокатора GP IIb/IIIa-рецепторов разрешены для применения в клинике (**абциксимаб, монафрам, эптифибатид, клофибан**) и более 10 находятся на различных стадиях клинических испытаний.

Большая эффективность этих препаратов показана при инвазивном лечении больных с кардиологической патологией, а их место в основной терапии ИБС требует дальнейшего изучения.



## **Блокаторы GP IIb/IIIa-рецепторов**

**показания к применению блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов**

при выполнении эндоваскулярных вмешательств.

в «остром» периоде у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q.

в качестве средств вторичной профилактики больным с высоким риском повторных и сосудистых событий.

в сочетании с тромболитической и антикоагулянтной терапией у больных с трансмуральным инфарктом миокарда с целью предотвращения ретромбоза.

**Побочные эффекты блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов**

Побочные эффекты препаратов данной группы включают тромбоцитопению и кровотечения.

## Противопоказания к применению блокаторов GP IIb/IIIa-рецепторов

утреннее кровотечение, в том числе недавнее (до 6 недель) или зрение на него.

ширные оперативные вмешательства (до 6 недель).

желая травма (до 6 недель).

рушения мозгового кровообращения (до 2 лет), остаточные явления нарушения мозгового кровообращения независимо от давности.

желая АГ.

окачественные новообразования.

# Блокаторы ФДЭ и потенциаторы аденозина

**пиридамол** является блокатором ФДЭ и аденозиндезаминазы. Ингибирование ФДЭ в тромбоцитах приводит к накоплению цАМФ и через активацию ряда промежуточных звеньев к снижению концентрации  $Ca^{2+}$  в клетке. В результате уменьшается  $Ca^{2+}$ -зависимый процесс агрегации тромбоцитов. Кроме того, блокада ФДЭ в сосудах (в том числе коронарных) приводит к повышению уровня цАМФ, и, соответственно, их расширению.

Ингибирование аденозиндезаминазы дипиридамолом предотвращает разрушение аденозина, реализующего свои эффекты через аденозиновые рецепторы 1-го или 2-го типа. **Активация  $A_1$ -аденозиновых рецепторов** в миокарде приводит к снижению уровня цАМФ (через ингибирование аденилатциклазы) и развитию кардиодепрессивного эффекта со снижением потребности миокарда в кислороде. **Активация  $A_2$ -аденозиновых рецепторов** в гладкой мускулатуре сосудов способствует повышению активности аденилатциклазы, накоплению цАМФ и расширению сосудов (в том числе коронарных). Дипиридамолом способен усиливать **синтез простаглицина и Эндотелии сосудов**. При длительном применении (не менее 6 месяцев) препарат способен **улучшать коллатеральное кровообращение в сердце**.

## Блокаторы ФДЭ и потенциаторы аденозина

ежные суточные дозы дипиридамола составляют 75-600 мг (в 3- 4 приема).

По антиагрегантной активности препарат значительно уступает АСК и тенопиридинам.

**Побочные эффекты** включают тахикардию (за счет ингибирования ФДЭ), феномен «обкрадывания» (перераспределение кровотока из зоны ишемии в неишемизированную зону).

# Сравнительная характеристика эффектов некоторых антиагрегантов

Эффект	Тикло- пидин	АЦСК	Дипирида- мол
Подавление адгезии тромбоцитов	+	0	+
Подавление агрегации тромбоцитов	+	+	0
Увеличение выживаемости тромбоцитов	+	+	0
Увеличение длительности кровотечения	+	+	0

# ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

жнейшим аспектом комплексного медикаментозного лечения больных ИБС является применение гиполипидемических препаратов.

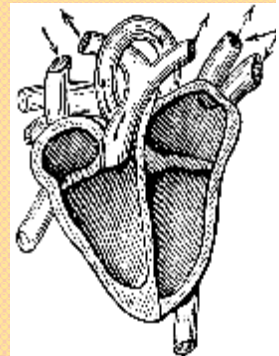
Они назначаются в тех случаях, когда строго соблюдаемая диета (с ограничением насыщенных жиров) и коррекция образа жизни (снижение веса, прекращение курения, повышение физической активности) не приводят в течение 1,5-2 месяцев к тем целевым показателям липидного обмена, которые желательны для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Применение препаратов этой группы при ИБС приводит к уменьшению частоты и коронарной смертности, основных коронарных событий, потребности в инвазивных вмешательствах на сердце, инсультов. При этом следует ориентироваться на уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП)

# Гиполипидемические препараты

азначаются в тех случаях, когда строго соблюдаемая диета и коррекция образа жизни **не приводят** к тем целевым показателям липидов крови, которые желательны для больных стабильной стенокардией

о данным динамического ангиографического контроля при длительном лечении доказано свойство этих препаратов приостанавливать прогрессирование атеросклероза и вызывать **частичное обратное развитие** атеросклеротических бляшек



# Классификация уровней ХСЛПНП, ОХС и ХСЛПВП

Показатель	Размерность		Оценка показателя
	мг/дл	ммоль/л	
Холестерин липопротеидов низкой плотности	<100*	<2,5*	Оптимальный*
	100–129	2,5–3,34	Близкий к оптимальному/выше оптимального
	130–159	>3,34–4,12	Погранично повышенный
Показатель	Размерность		Оценка показателя
	мг/дл	ммоль/л	
Холестерин липопротеидов низкой плотности	160–189	4,14–4,9	Высокий
	>190	>4,9	Очень высокий
Общий холестерин	<200*	<5,17*	Желательный*
	200–239	5,17–6,18	Погранично повышенный
	>240	>6,2	Высокий
Холестерин липопротеидов высокой плотности	<40	<1,04	Низкий
	≥60*	≥1,55*	Высокий*

Примечание: \* - первичная цель тера



# Классификация гиполипидемических препаратов

статины.

фиbrates.

никотиновая кислота.

секвестранты желчных кислот.

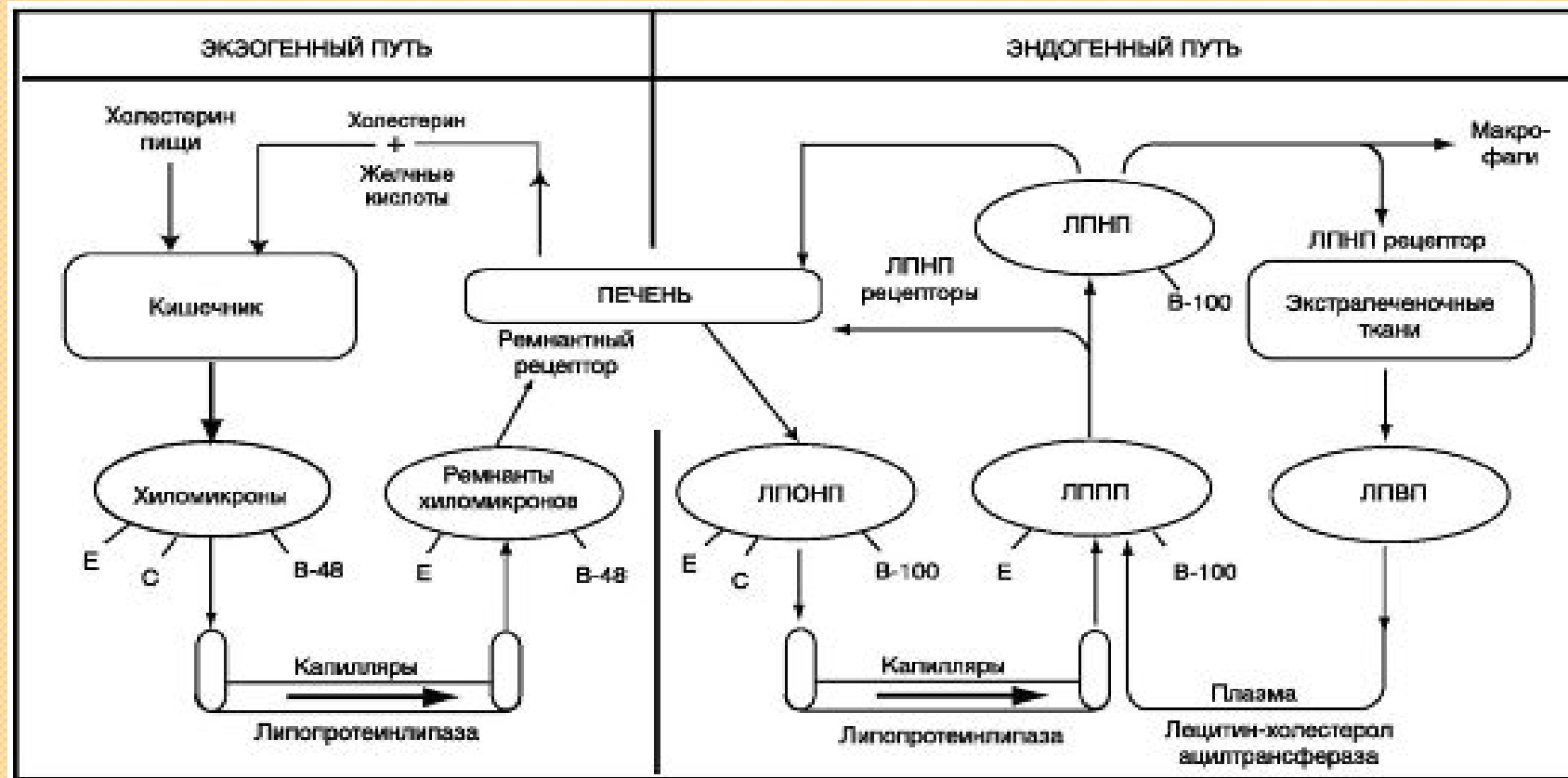
ингибиторы абсорбции холестерина.

препараты разных групп. Антиоксиданты (пробукол).

препараты полиненасыщенных жирных кислот (омakor).

препараты, повышающие уровень ЛПВП (липостабил).

# Система транспорта липопротеидов в организме человека



(по Goldstein J. L. et al., 1983; Ganond W. F., 1989): E, C, B-48, B-100 - апопротеиды

# Влияние гиполипидемических препаратов на уровень ЛИПИДОВ

Группа препаратов	Изменение соотношения липидных фракций				
	общий ХС	ХС липопротеидов			ТГ
		ОНП	НП	ВП	
Статины	↓↓↓	↓	↓↓↓	↑	↓/↓↓
Фибраты	↓↓	↓↓↓	0↑↓	↑	↓↓↓
Никотиновая кислота	↓	↓↓	↓	↑↑	↓↓
Секвестранты желчных кислот	↓↓	↑	↓↓	0	↑
Блокаторы абсорбции холестерина	↓↓	↓↓	↓	↑	↓

Примечание: ТГ - триглицериды; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

# СТАТИНЫ

## **родные:**

ловастатин (Мевакор).

правастатин (Липостат).

симvastатин (Зокор).

## **синтетические:**

### **ролеиние:**

розувастатин (Лескол, Лескол форте).

### **ролеиние:**

рорвастатин (Липримар).

### **ролеиние:**

розувастатин (Крестор).

роставастатин (Нисвастатин).



**Monascus ruber – грибок, из которого в 1979 г. выделен ловастатин**

# Статины

вызывают наиболее выраженный гипохолестеринемический эффект

безопасны при длительном применении

хорошо переносятся

удобно принимать (один раз в день)

показан антиатерогенный эффект статинов, и отмечено снижение смертности от ССЗ при их назначении как средства для первичной вторичной профилактики

увеличивают продолжительность жизни, улучшая при этом КЖ.

# СТАТИНЫ

и более активными гипохолестеринемическими препаратами являются статины. Их механизм действия связан с блокадой ключевого фермента синтеза холестерина - 3-гидрокси-3-метил-глутарил КоА-редуктазы (ГМГ-А-редуктазы).

В результате снижения содержания в печени холестерина повышается активность рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к значительному уменьшению в крови ХС ЛПНП и общего ХС. Одновременно происходит умеренное снижение липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ).

Ввиду учета биологических ритмов синтеза холестерина в организме (синтез осуществляется преимущественно в ночное время), все статины, как правило, назначают в 19-20 ч во время ужина.

# СТАТИНЫ

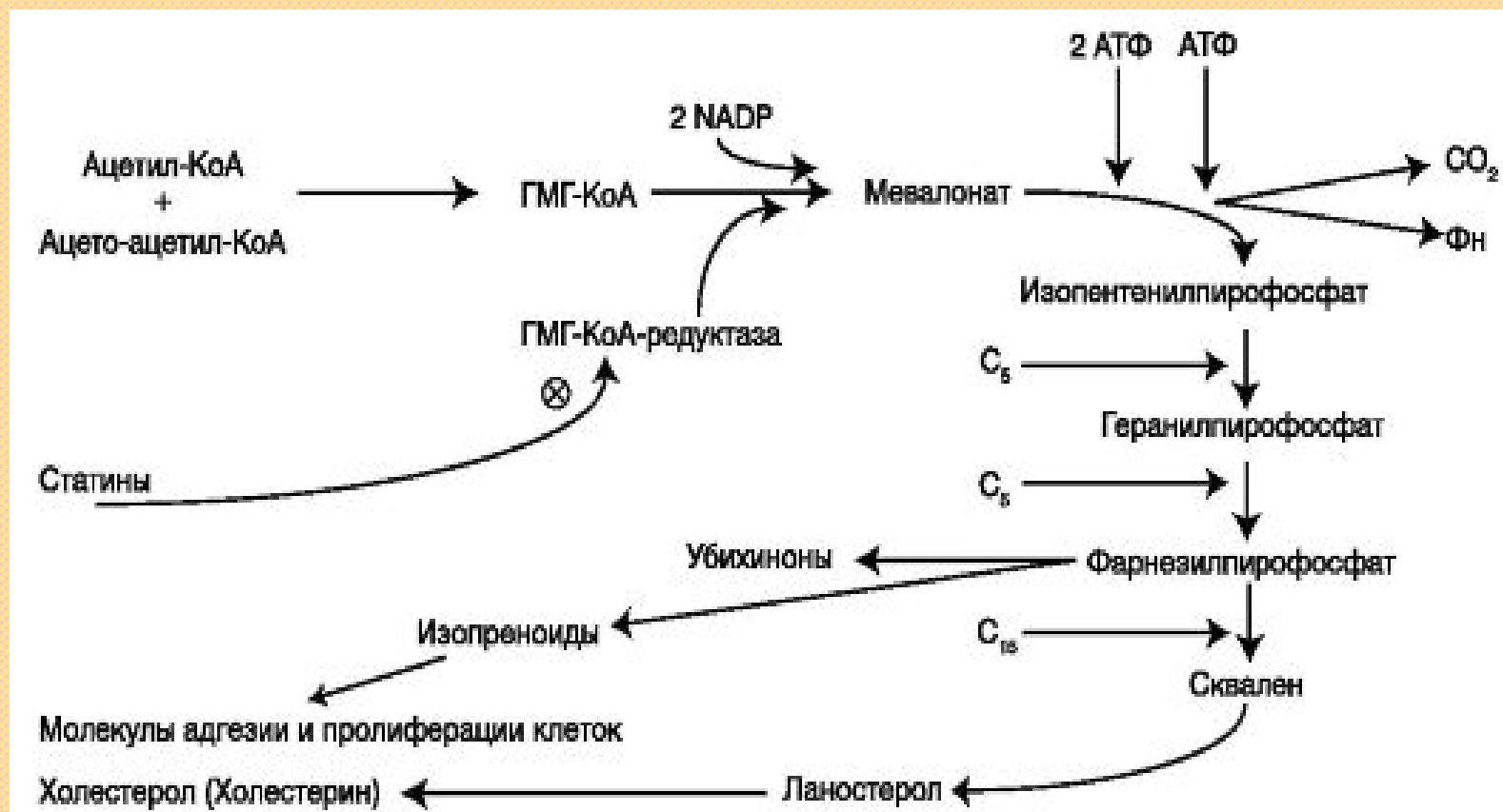
Эффективность статинов доказана в ходе долгосрочных мультицентровых рандомизированных исследований. Они снижают ОХС на 20-40%, ХСЛНП на 25-45%, ЛПВП - на 10-20%, несколько повышают ХСЛВП - на 5-8%.

Крупные исследования, проведенные с применением различных статинов, показали, что длительный (свыше пяти лет) прием препаратов приводит к снижению частоты возникновения инфаркта миокарда соответственно на 30-40%; риска смерти от ИБС - на 28-42%. Они оказывают также антиишемическое действие у больных ИБС при приеме в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами и нитратами.

По данным разных авторов, статины снижают ОХС на 40-60%, ХСЛНП - на 25-45%, ТГ - на 25-43%, умеренно повышают ХСЛВП в среднем на 8%.

При лечении больных ИБС гиполипидемическими средствами целевой уровень ОХС составляет  $< 180$  мг/дл ( $< 5,0$  ммоль/л), целевой уровень ХСЛНП -  $< 130$  мг/дл ( $3,4$  ммоль/л). Начинать медикаментозную терапию надо с минимальной дозы препарата, а повышать дозу при отсутствии желаемого эффекта (целевого уровня ХСЛНП) следует не ранее, чем через один-два месяца лечения. Дозу препарата можно снизить, если ОХС  $< 140$  мг/дл ( $3,6$  ммоль/л) или ХСЛНП  $< 75$  мг/дл ( $1,94$  ммоль/л).

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ



Фн - фосфат неорганический; C<sub>5</sub> - изопентенилпирофосфат; C<sub>10</sub> - фарнезилпирофосфат



# Рекомендуемые дозы и кратность назначения статинов при ишемической болезни сердца

Препарат	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения	Примечание
Ловастатин	10–40	80	1 раз в сутки	Пролекарство
Симвастатин	10–40	40	1 раз в сутки	Пролекарство
Флувастатин	20–40	80	1 раз в сутки	—
Препарат	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения	Примечание
Правастатин	10–20	40	1 раз в сутки	—
Аторвастатин	10–40	80	1 раз в сутки	Заметное снижение уровня ТГ
Розувастатин*	10–40	80	1 раз в сутки	Наибольшее повышение ЛПВП среди статинов
Питавастатин	2	4	1 раз в сутки	—

Примечание: \* - при назначении розувастатина представителям азиатской концентрации в плазме крови превышают таковые в крови европеоидов и поэтому у таких больных доза препарата должна быть снижена.

# СТАТИНЫ

Лечение статинами должно проводиться постоянно, так как уже через месяц после прекращения приема препарата уровень липидов крови возвращается к исходному. Обычно терапия препаратами данной группы начинается с небольших доз (для большинства препаратов 5- 10 мг/сут) с постепенным повышением до дозы, позволяющей достичь целевого уровня ЛПНП. Величина относительного (в процентах) уменьшения этого уровня не зависит от исходного значения показателя, но зависит от дозы препарата.

Повышать дозу любого из статинов следует, соблюдая интервал в 1 месяц, так как именно за это время, как правило, достигается наибольший эффект препарата. Максимальные дозы статинов назначают при тяжелых гиперлипидопроteinемиях, главным образом при семейной гиперхолестеринемии.

# СТАТИНЫ

Использование статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС снижает сердечно-сосудистую смертность, достоверно понижает общую смертность, количество инсультов любой этиологии независимо от возраста, пола, предыдущего медицинского анамнеза, исходного уровня холестерина.

Синтетические статины на сегодняшний день дают наиболее мощный липидемический эффект и имеют высокий профиль безопасности, что обусловлено особенностями их фармакокинетики и фармакодинамики (высокая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, большой период выведения, наличие феномена «первого прохождения»).

Синтетические статины I-II поколений снижают уровень ХС ЛПНП в среднем на 35%, в то время как препараты III поколения (розувастатин) способны понижать этот показатель до 50-65% от исходного уровня, что сопоставимо с эффектом экстракорпоральных процедур. Максимальный эффект отмечается на 10-е сутки. Уровень триглицеридов понижается примерно на 25-45%, а ЛПНП возрастают на 5-10% (независимо от препарата и дозы, за исключением розувастатина).

Аторвастатин и розувастатин способны вызывать регресс явлений атеросклероза, уменьшая объем атеросклеротических бляшек.

# СТАТИНЫ

В дополнение к основному гиполипидемическому действию, статинам присущ ряд дополнительных (плейотропных эффектов), благодаря которым улучшается морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки у больных с атеросклерозом.

Известны данные о противодействии статинов эффектам ангиотензина II. Уменьшается уровень фибриногена, ингибитора активатора плазминогена I, снижается вязкость крови (частично за счет уменьшения содержания холестерина в фосфолипидах мембран тромбоцитов).

Статины способны ингибировать пролиферацию клеток, индуцируемую тромбоцитарным фактором роста в ответ на повреждение эндотелия различными факторами. Способность к подавлению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток наиболее выражена у симвастатина и флувастатина, а наименее - у розувастатина.

Положительные результаты лечения статинами также могут быть связаны со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением их размеров (только у розувастатина и розувастатина) и способности к разрыву, а также с устранением под действием препаратов эндотелиальной дисфункции.

Холестеринемические эффекты статинов, обусловленные собственно гиполипидемическим действием, развиваются относительно медленно (иногда в течение 5 лет), то плейотропные эффекты реализуются достаточно быстро (от нескольких дней до нескольких месяцев).

# СТАТИНЫ

е статины, в целом, хорошо переносятся.

**Побочные эффекты** включают **увеличение активности трансаминаз**, уровня креатинфосфокиназы, поражения мышц (**рабдомиолиз**, миозит, миалгии, мышечная слабость). Есть сообщения, что статины могут вызывать нарушения сна (укорочение), головную боль, запоры. Частота побочных реакций небольшая - 5%.

При приеме статинов необходим контроль функциональных проб печени и активности креатинфосфокиназы. Если активность креатинфосфокиназы превышает норму в 2 раза, то препарат следует сменить.

# ФИБРАТЫ

**1-е поколение:**

клофибрат (Мисклерон).

**2-е поколение:**

фенфиброзил (Гевилон).

безафибрат (Безамидин).

**3-е поколение:**

эторифибрат (Липантил).

аципрофибрат (Липанор).

Самым близким производным фиброевой кислоты относятся гипополипидемические средства, понижающие в крови преимущественно уровень триглицеридов.

Продолжителем данной группы является клофибрат (мисклерон), усовершенствованный в дальнейшем другими фибратами.

## Механизм действия

связан с активацией пероксисомальных пролифератор-активируемых ядерных рецепторов (PPAR), играющих важную роль в обмене жирными кислот, эфиров холестерина, углеводном обмене, регуляции продукции факторов воспаления, стимуляции липопротеинлипазы и многих других важных метаболических процессах.

Фибраты, активируя PPAR $\alpha$ -рецепторы, преимущественно локализованные в печени и бурой жировой ткани, способствуют увеличению продукции апобелка апо-А-1 (основного белка ЛПВП) и активации липопротеинлипазы, расщепляющей ЛПОНП, что приводит к уменьшению содержания в крови ЛПОНП и, соответственно, триглицеридов.

Кроме того, фибраты, подобно статинам, блокируют активность ГМГ-Кoа-синтазы, уменьшая синтез холестерина и несколько понижая содержание в крови ХС ЛПНП. Однако этот эффект выражен значительно большей степени, чем у статинов.

# ФИБРАТЫ

епараты данной группы способны снизить уровень ТГ на 50% при одновременном повышении ЛПВП в среднем на 15% (до 18-20%).

мфиброзил может быть успешно использован при лечении больных перенесших аортокоронарное шунтирование.

нофибрат дает не только заметный гиполипидемический эффект, но успешно комбинируется со многими статинами, способствуя замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза.

иболее слабый эффект среди фибратов имеет безафибрат, что не позволяет использовать его в монотерапии ИБС.



## Показания к применению

новным показанием к их назначению служит гипертриглицеридемия особенно в сочетании с пониженным уровнем ЛПВП при гиперхолестеринемии и без нее.

и лечении больных ИБС фибраты могут использоваться как препараты второго ряда, так как для них пока не получено убедительных данных о снижении сердечно-сосудистой и общей смертности.

## Рекомендуемые дозы и кратность назначения фибра

Препарат	Средняя терапевтическая доза	Кратность назначения
Гемфиброзил	600 мг (пролонгированная форма — 900 мг)	2 раза в сутки (пролонгированная форма — 1 раз в сутки)
Безафибрат	200 мг (пролонгированная форма — 400 мг)	2–3 раза в сутки (пролонгированная форма — 1 раз в сутки)
Цирофибрат	100 мг	1–2 раза в сутки
Фенофибрат	100 мг (микроионизированная форма — 200 мг)	3 раза в сутки (микроионизированная форма — 1 раз в сутки)

## Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (ниацин) подавляет липолиз (за счет блокады тканевых рецепторов) и мобилизацию свободных жирных кислот, из которых синтезируются ЛПНП.

В результате этого в печени уменьшается образование ЛПОНП и снижается содержание в крови ХС ЛПОНП и ТГ. Вторично происходит уменьшение уровня ЛПВП и общего ХС. Одновременно с этим замедляется разрушение ЛПВП.

При приеме никотиновой кислоты (2-6 г/сут) уровни ТГ снижаются на 35-50%, максимальный эффект достигается через 4-7 сут. В дозе 4,5-6 г/сут она может вызывать снижение уровня холестерина ЛПНП на 25%, но для достижения максимального эффекта требуется 3-6 недель.

Лечение с секвестрантами желчных кислот может снижать уровень ЛПНП на 20-30%.

Уровень ЛПВП повышается в среднем на 15-35%, однако при исходно низком показателе увеличение может быть и большим.

## Никотиновая кислота

препарат назначают во время приема пищи, начиная со 100 мг 3 раза в день, постепенно в течение месяца увеличивая дозу до 3-4 г/сут в 3 приема.

Большие дозы препарата, в которых он проявляет гиполипидемический эффект, и связанные с этим неприятные ощущения (тошнота, сыпь, вредная кожная вазодилатация, чувство жара в период начала приема или повышения дозы) заставляют многих больных отказаться от лечения. Эти симптомы можно уменьшить, назначая 0,25-0,3 г ацетилсалициловой кислоты за 30 мин до приема никотиновой кислоты.

препарат вызывает зуд, снижение толерантности к глюкозе, повышение уровня мочевой кислоты, нарушение функции печени, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

# Секвестранты желчных кислот

## коление:

олестирамин (Вазозан).

олестипол (Холестипол).

юаровая смола (Гуарем).

## коление:

олесевелам (Велхол).

олестимид (Холебин).

## Секвестранты желчных кислот

Секвестранты (сорбенты) желчных кислот представляют собой ионообменные смолы, нерастворимые в воде и не всасывающиеся в печени.

Они обладают способностью связывать желчные кислоты в просвете кишечника, что уменьшает реабсорбцию последних и усиливает их выведение из организма.

Для восполнения потери желчных кислот в печени активизируется их синтез из холестерина.

В результате этого является компенсаторное повышение активности рецепторов гепатоцитов, захватывающих ЛПНП, и понижение уровня холестерина. Одновременно наблюдается небольшое повышение уровня ХС ВП. Содержание триглицеридов либо не изменяется, либо несколько увеличивается с последующей нормализацией.

## Секвестранты желчных кислот

Снижение уровня общего холестерина для этих препаратов (при длительном применении) составляет в среднем 13%.

Снижение ЛПНП уменьшается на 12-19% в средних терапевтических дозах и может достигать 25% в максимальных дозах уже через 1-2 недели.

Однако высокие дозы препаратов плохо переносятся больными.

В комбинации со статинами или никотиновой кислотой снижение ЛПНП может достигать 40-60%.

Уровень ЛПВП возрастает на 3-8%.

## Рекомендуемые дозы и кратность назначения секвестрантов желчных кислот

Препарат	Средняя терапевтическая доза, г	Максимальная доза, г/сут	Кратность назначения
Колестипол	5	30	2 раза в сутки
Холестирамин	4	24	2–3 раза в сутки
Хьюаровая смола	5	25	2–5 раз в сутки
Колесевелам	3,75	4,375	В 1–2 приема



## Показанием к назначению анионообменных смол

является **тяжелая гиперхолестеринемия**, рефрактерная к рекомендуемым статическим мероприятиям. Крупными исследованиями доказано, что длительное применение этих препаратов в качестве монотерапии, в комбинации с диетой или другими гиполипидемическими средствами предотвращает прогрессирование атеросклероза и достоверно снижает смертность ИБС.

Секвестранты желчных кислот не всасываются в кишечнике, поэтому не вызывают системных побочных эффектов.

Однако препараты этой группы неприятны на вкус, вызывают запоры, боли в животе, тошноту, рвоту, диарею. Желудочно-кишечный дискомфорт является основным фактором, ограничивающим их прием. Препараты II поколения отличаются несколько более высокой эффективностью и лучшей переносимостью. Улучшить переносимость секвестрантов желчных кислот можно путем постепенного повышения дозы препаратов. При длительном регулярном приеме эффект препаратов снижается.

# Блокаторы абсорбции холестерина



эзетимиб (Эзетрол).

Этот препарат после попадания в тонкую кишку локализуется на границе щеточной ворсинки и замедляет всасывание холестерина (в том числе холестерина растительных жиров), что приводит к уменьшению поступления из кишечника в печень и компенсаторному повышению активности ГМТ-Ко-А-редуктазы, снижению уровня ХС ЛПНП, ТГ и повышению концентрации ХС ЛПВП в плазме крови.

После 2-недельного применения эзетимиб снижает абсорбцию холестерина в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

## Блокаторы абсорбции холестерина

епараты этой группы могут использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации со статинами или секвестрантами желчных кислот. Доза препарата в этом случае составляет 10 мг 1 раз в день (не позднее, чем за 2 ч до приема секвестранта желчных кислот, и не ранее, чем через 4 ч после него).

При одновременном назначении со статинами эзетимиб проявляет аддитивный эффект (в дозе 10 мг/сутки в комбинации с любым статином обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛПНП на 17-22%).

Блокаторы абсорбции холестерина обычно хорошо переносятся. **Побочные эффекты** включают головную боль и диспепсические расстройства, при комбинировании со статинами возможно усиление утомляемости и миалгий.

# Препараты полиненасыщенных жирных кислот

**жирные кислоты (Омакор).**

иненасыщенные жирные кислоты класса ( $\omega$ -3-ПНЖК)-  
запентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) - незаменимые  
энциальные) жирные кислоты, оказывающие активное воздействие  
иды плазмы (понижают уровень ЛПОНП), на гемостаз и АД.

олипидемическое действие реализуется за счет задержки  $\omega$ -3-ПНЖ  
еза триглицеридов в печени, поскольку ЭПК и ДГК угнетают  
ификацию других жирных кислот.

и снижают уровень ТГ и способствуют уменьшению количества  
одных жирных кислот, участвующих в их синтезе (за счет увеличени  
оксисом  $\beta$ - окисления жирных кислот).

езультате снижается уровень ЛПОНП.

зремя лечения препаратом снижается синтез тромбоксана  $A_2$  и  
ачительно увеличивается время свертывания крови.

## Препараты полиненасыщенных жирных кислот

значение препаратов  $\omega$ -3-ПНЖК (1 г/сут) пациентам с ИБС позволяет значительно сократить комбинированный показатель, включающий смертность от всех причин, развитие инфаркта миокарда, а также приступов стенокардии без смертельного исхода. При использовании ПНЖК (Омакор) после первичного инфаркта миокарда на 20% снижается общая смертность, на 30% - смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и на 45% - риск внезапной смерти.

Препараты  $\omega$ -3-ПНЖК рассматриваются в настоящее время как средство дополнительной терапии для вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда, а также при эндогенной гипертриглицеридемии: тип IV (монотерапия); типы IIb/III (в комбинации со статинами). Дозы препарата в этом случае составляют 2 г/сут с возможным увеличением до 4 г/сут при недостаточной эффективности.

# ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

овые позитивного клинического эффекта иАПФ при ИБС лежат следующие механизмы:

**гиангинальное действие**, опосредуемое расширением периферических сосудов (снижением пост- и преднагрузки), что сопровождается уменьшением энергетического запроса миокарда. Кроме того, происходит непосредственное расширение коронарных сосудов и улучшение коронарного кровотока. Такая дилатация обусловлена снижением вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II и повышением синтеза ЭРФ в эндотелии сосудов.

**прямой профибринолитический эффект**, развивающийся за счет блокады активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1).

**гиатерогенное действие**, обусловленное нормализацией эндотелиальной функции, антимиотогенным, антиоксидантным и непрямым профибринолитическими эффектами.

**снижение гипертрофии левого желудочка** независимо от снижения АД, связано с уменьшением активности РААС и САС.

# Ингибиторы АПФ

снижают заболеваемость, общую и сердечно-сосудистую смертность, также необходимость реваскуляризации миокарда.

значительно снижают риск смерти от сердечно-сосудистых причин, фатального ОИМ и остановки сердца, а также риск развития ХСН.

АПФ + антиагреганты +  $\beta$ -адреноблокаторы + гиполипидемические средства – должны применяться у всех больных стенокардией для улучшения прогноза.

# Применение ингибиторов АПФ при ИБС

оказаны всем больным ИБС, особенно при:

- ХСН<sup>(А)</sup>,
- дисфункции левого желудочка<sup>(А)</sup>,
- сахарном диабете<sup>(А)</sup>.

оказано, что ИАПФ снижают:

- частоту инфаркта миокарда,
- потребность в реваскуляризации миокарда.



# ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

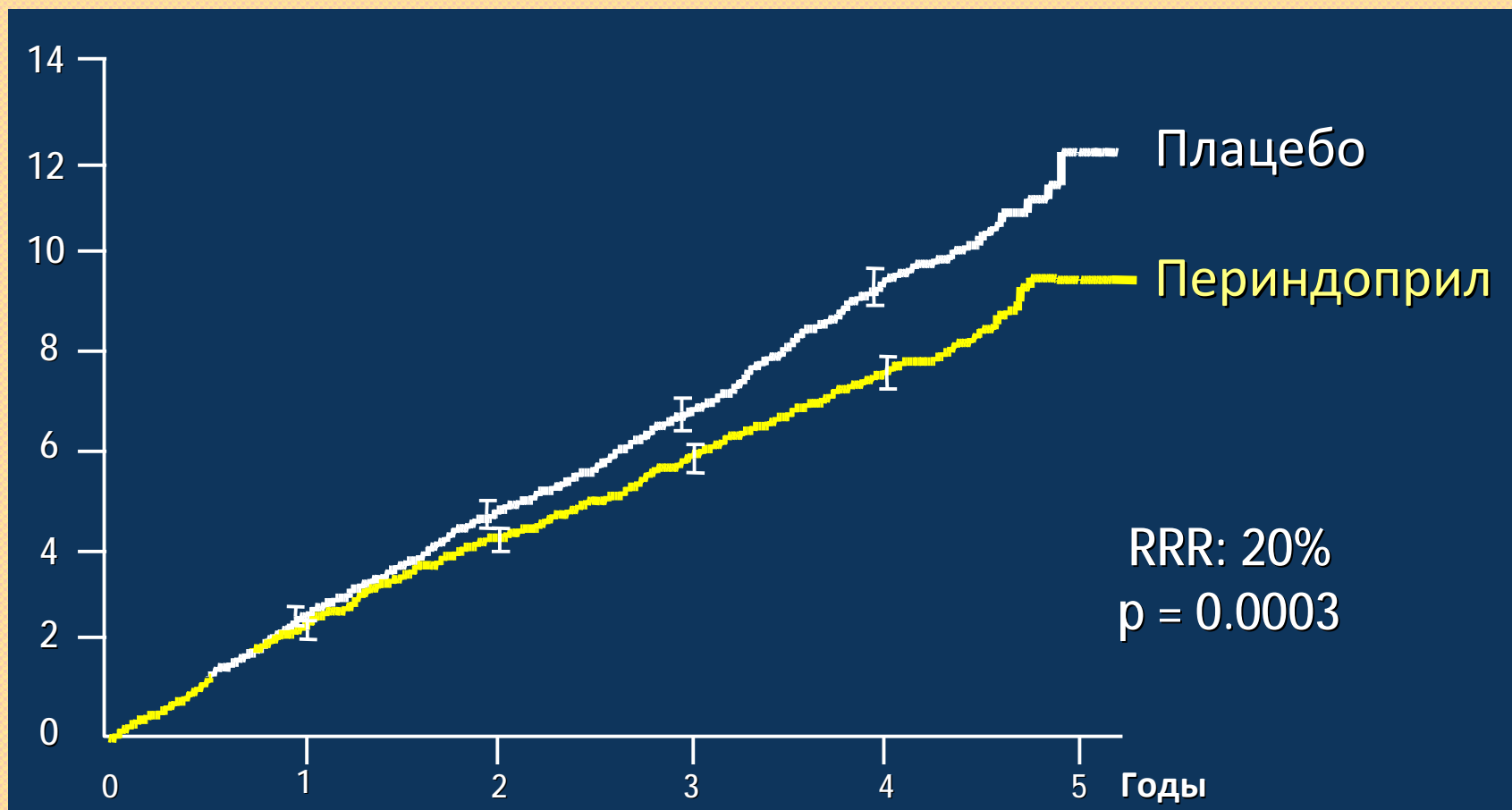
этому показанию наиболее изучены рамиприл и периндоприл, обладающие общими свойствами, несколько отличающимися их от остальных ИАПФ (выраженное сродство к тканевому компоненту ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), большая длительность действия).

Включение ИАПФ в комплексную терапию ИБС позволяет оказывать благотворное влияние на сердце, сосуды, почки, улучшая отдаленные исходные исходы (снижение риска инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смертность).

Рекомендуемая доза периндоприла составляет 8 мг/сут, рамиприла - 10 мг/сут. Максимальный эффект от применения ИАПФ у больных ИБС будет наблюдаться у пациентов со средним и высоким риском, имеющих неконтролируемые факторы риска (курение, гиперхолестеринемия) и другие показания к приему ИАПФ (ишемическая болезнь сердца, гипертония, перенесенный инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, и/или дисфункция левого желудочка, гипертония, диабет).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, назначение этих препаратов является обязательным при сочетании ИБС с сахарным диабетом и обязательным при выраженном атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей.

**% внезапной смерти, инфаркта миокарда  
или остановки сердца**



**Конечные точки в год при применении плацебо: 2.4%**

# Метаболическая терапия

Лечение ИБС длительное время рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики. Действие традиционных лекарственных средств направлено в основном на снижение потребности миокарда в кислороде и увеличение поступления кислорода. Препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от ишемических изменений.

Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии.

Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах представляет собой весьма перспективный подход к лечению больных ИБС. Одним из препаратов, обладающих цитопротекторным действием, является триметазидин (предуктал), реализующий свое действие на клеточном уровне и действующий непосредственно на ишемизированные кардиомиоциты. Высокая эффективность триметазида в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием.

# СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Основная категория больных, у которых могут применяться метаболические препараты в рамках терапии ИБС - это пациенты с резистентной формой заболевания, когда:

возможности базовой терапии исчерпаны;

атеросклероз коронарных артерий не обратим (по различным причинам);

миокард имеет III-IV функциональный класс;

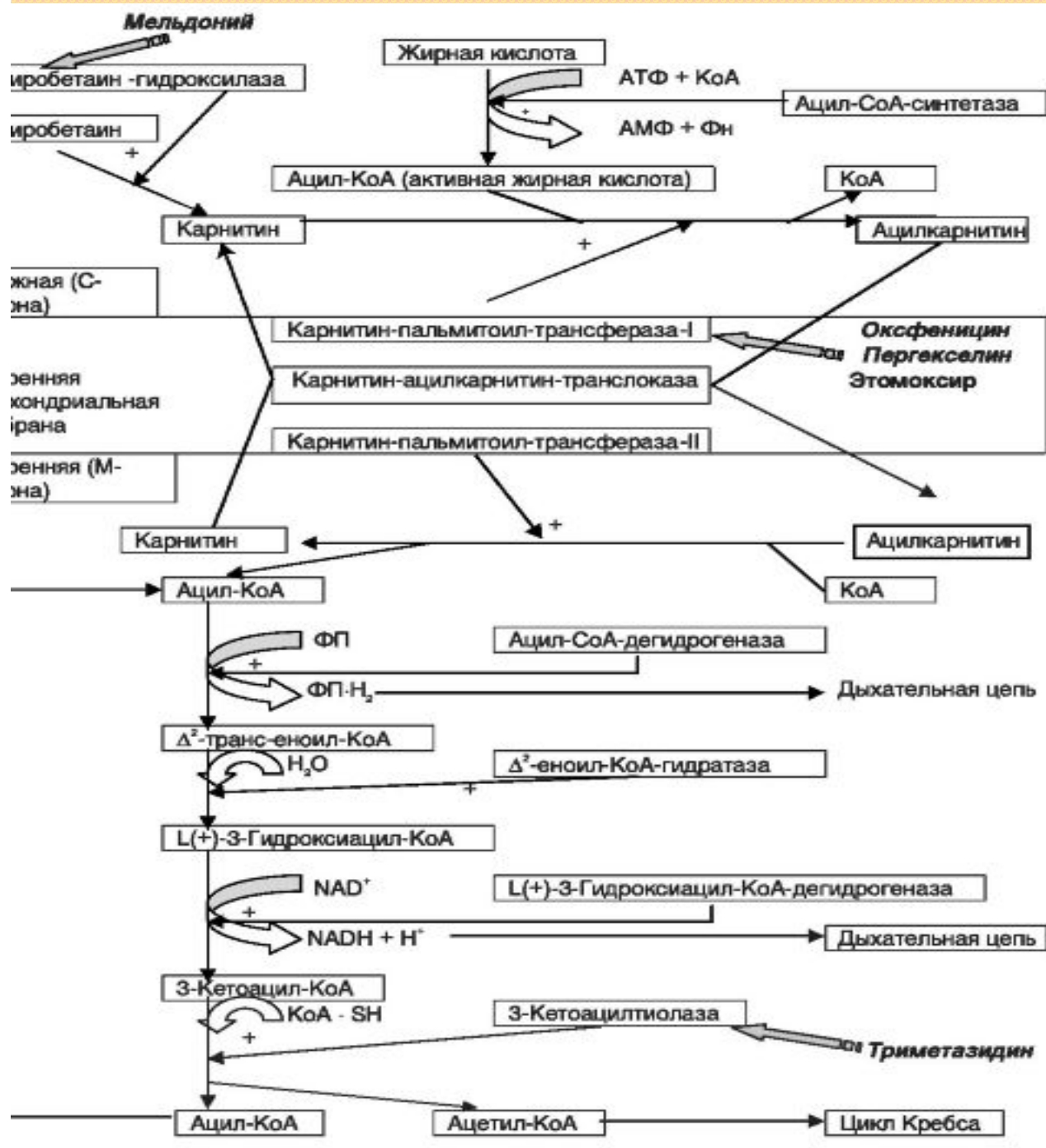
возможности применить ни один метод лечения резистентности.

Эффекты метаболической терапии не имеют доказанного действия на основные твердые точки, но иногда могут давать определенный клинический эффект.

# ИНГИБИТОРЫ ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

- Триметазидин (Предуктал).
- Мельдоний (Милдронат).
- Карнитин (Карнитен).

Ингибиторы окисления жирных кислот, используются в настоящее время преимущественно в комплексной терапии ишемической болезни сердца.



# $\beta$ -окисление жирных кислот и некоторые то приложения лекарственных препаратов

(адаптировано из Wolff A. A. [et al.], 2002)

# Триметазидин (Предуктал)

ингибирует 3-кетотиацетилкоа-синтазу, один из ключевых ферментов окисления жирных кислот.

в результате тормозится окисление в митохондриях всех жирных кислот, как длинноцепочечных (количество атомов углерода больше 8), так и короткоцепочечных (количество атомов углерода меньше 8).

уменьшается окисление пирувата и гликолитическая продукция АТФ, уменьшается концентрация АМФ и АДФ, тормозятся накопление лактата, развитие ацидоза, подавляется свободнорадикальное окисление.

уменьшает скорость проникновения нейтрофильных гранулоцитов в миокард после реперфузии, вследствие чего уменьшается вторичное повреждение клеточных мембран продуктами перекисного окисления липидов.

оказывает антитромбоцитарное действие и предупреждает агрегацию тромбоцитов.

# Триметазидин (Предуктал)

В европейском многоцентровом исследовании (TEMS) у больных со стабильной стенокардией применение препарата способствовало уменьшению частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда на 50%, что сопровождалось повышением толерантности больных к физической нагрузке.

Значение триметазида в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами и кальциевыми каналами способствует некоторому повышению эффективности антиангинальной терапии.

Применяется при ишемической болезни сердца, при резистентной стенокардии в комплексной терапии. При других заболеваниях, в основе которых лежит ишемия (например, при вестибулокохлеарной и ретинопатии).

В комплексном лечении ИБС препарат назначается в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением в разовой дозе 35 мг 2 раза в день. Продолжительность курса может достигать 3 месяцев.



# Триметазидин (Предуктал)

в клинической практике прямое цитопротекторное действие, которое вызывает триметазидин, позволяет широко назначать его практически всем больным стенокардией напряжения, среди них:

больные со впервые выявленной стенокардией напряжения;

пациенты, у которых не удается достигнуть терапевтического эффекта традиционными антиангинальными препаратами;

больные, у которых традиционные антиангинальные препараты вызывают побочные эффекты: триметазидин позволяет уменьшить дозы препаратов, оказывающих побочные воздействия, улучшая общую переносимость лечения.

## Триметазидин (Предуктал)

**Побочные эффекты** при приеме препарата - дискомфорт в области желудка, тошнота, головная боль, головокружения, бессонница, аллергические реакции; развиваются редко.

**Противопоказания:** беременность, период лактации (не изучено).

**Лекарственные взаимодействия:** повышение антиангинального эффекта нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов.

## Мельдоний (милдронат)

ратимо ограничивает скорость биосинтеза карнитина из его единственного предшественника -  $\gamma$ -бутиробетаина. Вследствие этого нарушается цитин-опосредованный транспорт длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий без воздействия на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот.

актически не способен оказывать токсического действия на дыхание митохондрий, так как не может полностью блокировать окисления вс жирных кислот.

стичная блокада окисления жирных кислот включает альтернативную систему производства энергии - окисление глюкозы, которая значительно эффективнее (на 12%) использует кислород для синтеза АТФ.

вышается концентрация  $\gamma$ -бутиробетаина, способного индуцировать образование NO, что приводит к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

# Основные показания к применению и схемы назначения мельдония

Нозологическая форма	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ применения	Кратность назначения	Длительность применения	Примечания
Ишемическая болезнь сердца	250 мг	Капсулы по 250 мг	Перорально	3 раза в сутки	3–4 сут	При резистентной стенокардии в комплексной терапии; с последующим переходом ↓
	250 мг	Капсулы по 250 мг	Перорально	3 раза в сутки	2 раза в нед.	Курс 1–1,5 мес
Нарушения мозгового кровообращения	500 мг (5 мл)	Ампулы по 5 мл 10% раствора	Внутривенно	1 раз в сутки	10 сут	С последующим переходом ↓
	250 мг	Капсулы по 250 мг	Перорально	2 раза в сутки	2–3 нед.	–
Сосудистая патология и дистрофические заболевания сетчатки	50 мг	Ампулы по 5 мл 10% раствора	Парабульбарно	1 раз в сутки	10 сут	–
Умственные и физические перегрузки у спортсменов	250 мг	Капсулы по 250 мг	Перорально	4 раза в сутки	10–14 сут	При необходимости курс повторяют через 2–4 нед.
	или 500 мг	Ампулы по 5 мл 10% раствора	Внутривенно	1 раз в сутки	10–14 сут	

## Мельдоний (милдронат)

Мельдоний при стабильной стенокардии уменьшает частоту приступов стенокардии, повышает толерантность больных к физической нагрузке и уменьшает среднее суточное потребление нитроглицерина.

**Побочные эффекты:** кожный зуд, тахикардия, диспепсические явления, головное возбуждение, снижение АД.

**Противопоказания:** возраст до 18 лет, повышение внутричерепного давления. Беременность и период лактации (не изучено).

**С осторожностью** назначают при патологии печени и почек.

**Лекарственные взаимодействия:** нитраты, нифедипин,  $\beta$ -адреноблокаторы, антигипертензивные препараты, вазодилататоры – усиление эффекта.

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Лечение стенокардии преследует две основные цели.

**Первая** - улучшить прогноз и предупредить возникновение инфаркта миокарда и внезапной смерти, и, соответственно, увеличить продолжительность жизни.  
**Вторая** - уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии и улучшить качества жизни.

Кардиостатические препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией, рекомендуются всем пациентам с ангинозными приступами при отсутствии противопоказаний.

В первую очередь: антиагреганты (АСК),  $\beta$ -адреноблокаторы (препараты выбора для пациентов с приступами стенокардии), гиполипидемические препараты (гиполипидемия дислипидемий), а также иАПФ.

Контроль за эффективностью лечения у больных стабильной стенокардией проводят на основании динамики стенокардического синдрома (оценивая количество приступов стенокардии и потребность в короткодействующих препаратах), динамики количества болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, динамики толерантности к физической нагрузке по данным нагрузочных тестов.

# Согласно современным рекомендациям, ЛС можно классифицировать по достижению целей лечения

(в скобках дан уровень доказательности предлагаемой группы препаратов):

**лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных ишемической болезнью сердца**

**класс I**

Аспирин (АСК) 75–150 мг/сут у всех больных при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия на АСК или его непереносимость) (А).

Статины у всех больных с коронарной болезнью сердца (А).

β-адреноблокаторы внутрь больным после инфаркта миокарда в раннем периоде или с сердечной недостаточностью (А).

Ингибиторы АПФ или БРА при наличии АГ, сердечной недостаточности, нарушении функции левого желудочка, перенесенного инфаркта миокарда с нарушением функции левого желудочка или сахарного диабета (А).

## Согласно современным рекомендациям, ЛС можно классифицировать по достижению целей лечения

(в скобках дан уровень доказательности предлагаемой группы препаратов):

### сс II а

агонисты АПФ или БРА у всех больных со стенокардией и подтвержденным диагнозом коронарной болезни сердца (B).

клопидогрел как альтернатива АСК у больных стабильной стенокардией, которые не могут принимать АСК, например, из-за аллергии (B).

статины в высоких дозах при наличии высокого риска (сердечно-сосудистая смертность более 2% в год) у больных с доказанной коронарной болезнью сердца (B).

### сс II б

фиbrates при низком уровне ЛПВП или высоком содержании триглицеридов у больных сахарным диабетом или метаболическим синдромом (B).



## Согласно современным рекомендациям, ЛС можно классифицировать по достижению целей лечения

(в скобках дан уровень доказательности предлагаемой группы препаратов):

### Медикаментозная терапия, направленная на купирование симптомов I

Скоротечнодействующий нитроглицерин для купирования стенокардии и профилактической профилактики (пациенты должны получить адекватные инструкции по применению нитроглицерина) (B).

Оценить эффективность  $\beta_1$ -адреноблокатора и титровать его дозу до максимальной терапевтической; оценить целесообразность применения альтернативного действующего препарата (A).

При плохой переносимости или низкой эффективности  $\beta$ -адреноблокатора назначить монотерапию БМКК (A), длительно действующим нитратом (C).

Если монотерапия  $\beta$ -адреноблокатором недостаточно эффективна, добавить дигидропиридиновый БМКК (B).

## Согласно современным рекомендациям, ЛС можно классифицировать по достижению целей лечения

(в скобках дан уровень доказательности предлагаемой группы препаратов):

### сс II а

При плохой переносимости  $\beta$ -адреноблокатора назначить ингибиторы синусового узла – ивабрадин (B).

Если монотерапия БМКК или комбинированная терапия БМКК и  $\beta$ -адреноблокатором оказывается неэффективной, заменить БМКК на длительно действующий нитрат. Избегать развития толерантности к нитратам.

### сс II б

Препараты метаболического действия (триметазидин МВ) могут быть использованы в дополнение к стандартным средствам или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (B)

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

В отношении к антиангинальным средствам у больных стабильной стенокардией справедливы следующие положения:

антиангинальные препараты устраняют или уменьшают симптомы болевания;

антиангинальная комбинированная терапия несколько эффективнее, чем монотерапия;

увеличение продолжительности жизни при применении

антиангинальных препаратов требует дополнительных доказательств

частые ишемические эпизоды предотвращают ацетилсалициловая кислота,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ.

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Лечение пациентов со стабильной стенокардией следует проводить с учетом ее функционального класса (ФК).

**Больных с I ФК** купирование приступа стенокардии при тяжелых физических нагрузках - нитроглицерин сублингвально (прерывистое применение).

Основнейшая терапия складывается из мероприятий, связанных с нормализацией режима труда и отдыха, устранения психоэмоциональных стрессов, факторов риска.

Для лечения стенокардии I ФК возможно назначение антиагрегантов и липидемических средств (в случае наличия дислипидемий).

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

**больных II ФК** можно использовать антиангинальные препараты, принадлежащие к одной из следующих групп:  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты - либо в качестве монотерапии, либо в комбинации.

Именно в такой последовательности рекомендуется назначать эти классы лекарственных средств для лечения стабильной стенокардии. Также использовать их различные комбинации.

Препаратами выбора в этом случае являются  $\beta$ -адреноблокаторы, при неэффективности или выраженных побочных эффектах которых следует назначать нитраты или БКК.

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

и сопутствующими заболеваниями являются артериальная гипертензия или тахикардия, целесообразно назначение  $\beta$ -адреноблокаторов или фенилалкиламиновых БКК.

В наличии бронхиальной астмы препаратами выбора являются БКК короткого действия.

Если стабильная стенокардия протекает на фоне сердечной недостаточности, предпочтение следует отдавать  $\beta$ -адреноблокаторам и нитратам, а назначение фенилалкиламиновых БКК не рекомендуется.

Наличие у больных ИБС сахарного диабета делает необходимым дополнительное введение в терапию иАПФ. Кроме того, больным со II степени показана антиагрегантная терапия и назначение гиполипидемических средств (в случае наличия дислипидемий).

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

1 монотерапия неэффективна, то используют комбинированную ангинальную терапию.

**азаниями к ее проведению являются:**

эффективность монотерапии у больных II ФК;

переносимость стандартных доз препаратов;

С с частыми нарушениями сердечного ритма (II-IV ФК);

С, протекающая с сердечной недостаточностью (IV ФК) или другими сопутствующими заболеваниями;

коррекция неблагоприятных гемодинамических сдвигов, возникающих при монотерапии.

# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

более часто используют следующие комбинации:

**β-адреноблокаторы и нитраты.** Выраженный антиангинальный эффект и благотворное влияние на гемодинамические показатели. Комбинация предпочтительнее у больных с нарушениями сердечного ритма и АГ и у пациентов с наличием ИБС и ХСН.

**β-адреноблокаторы кальциевых каналов и нитраты.** По данным ряда исследователей при добавлении БКК к нитратам можно получить более выраженный антиангинальный эффект, чем при монотерапии. Наряду с этим показано, что добавление к изосорбида динитрату нифедипина или верапамила не приводит к усилению антиангинального эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами. Дополнительное назначение БКК (фенилалкиламинов и дигидропиридинов), безусловно, целесообразно для профилактики резистентности к нитратам (в безнитратный период).

**β-адреноблокаторы и БКК (производные дигидропиридинов)** - комбинация препаратов не превосходит лечение каждым из этих препаратов в отдельности и назначается при плохой переносимости нитратов. β-адреноблокатор в этой комбинации способен нивелировать рефлекторную тахикардию, вызываемую дигидропиридиновыми БКК (Конкор АМ (бисопролол/амлодипин 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг).



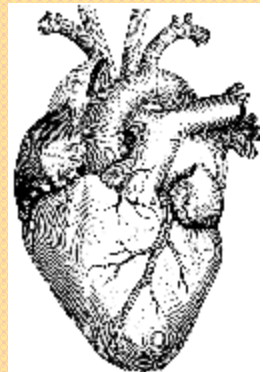
# Комбинированная антиангинальная терапия

-адреноблокаторы + нитраты

-адреноблокаторы + БМКК (дигидропиридины)

нитраты + АК

риметазидин МВ следует назначать по мере необходимости в любой комбинации для усиления антиангинальной эффективности.



# ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

лечении больных ИБС важные задачи решаются в рамках вторичной профилактики.

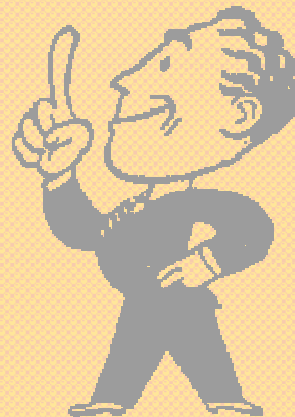
им относятся: предотвращение преждевременной смерти, торможение прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, предупреждение клинических осложнений и обострений, уменьшение частоты и сроков госпитализаций, особенно срочных. Для этого используют антиагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ и статины.

Пациентам целесообразно избегать нагрузок, вызывающих стенокардию, и иметь под рукой нитроглицерин под язык для ее купирования. Также принципиальным является адекватное лечение сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, гипо- и гипертиреоза и др. У больных ИБС уровень АД необходимо снижать до целевого значения 130/85 мм рт. ст. У больных сахарным диабетом и/или заболеванием почек целевой уровень АД должен составлять менее 130/85 мм рт. ст. Особого внимания требуют такие состояния, как анемия, гипертиреоз.

# Рациональная фармакотерапия стабильной стенокардии.

препараты, которые должны получать все больные без противопоказаний (B):

- Антиагреганты
- Статины или другие гиполипидемические препараты
- Бета-адреноблокаторы
- Ингибиторы АПФ



• Препараты, назначаемые по определенным показаниям:

- Нитраты и молсидомин
- Блокаторы медленных кальциевых каналов
- Ивабрадин
- Миокардиальные цитопротекторы