

Формирование антиангинальной фармакотерапии в историческом аспекте. От теоретических предпосылок к практическому эффекту

А.П. Васильев, <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>, vasiljev@infarkta.net

Н.Н. Стрельцова , <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>, sss@infarkta.net

Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Резюме

Стенокардия – наиболее часто встречающаяся форма хронической коронарной недостаточности, лечение которой заключается в уменьшении числа, продолжительности и тяжести приступов ангинозных болей, а также улучшении прогноза: предупреждение развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый инфаркт миокарда, жизнеугрожающие нарушения ритма и хроническая сердечная недостаточность. Лечение ИБС в последнее время претерпело существенные изменения. Это связано, прежде всего, с широким внедрением в клиническую практику хирургических и эндоваскулярных методов восстановления кровотока в миокарде, которые отодвинули использование фармакологических антиангинальных средств на второй план. Несмотря на это, клиника продолжает испытывать потребность в лекарственных препаратах с антиишемическими свойствами. Это обусловлено тем, что существует группа пациентов, которым по разным причинам невозможно провести реваскуляризацию сердца. К их числу относятся лица с морфологическими особенностями венечного русла, с техническими препятствиями к проведению операции, все возрастающее число случаев диабетической микроангиопатии как причины возникновения ишемии миокарда, нередкие рецидивы стенокардии после коронарной ангиопластики. Наконец, сегодня мы еще не можем удовлетворить все потребности в реваскуляризации миокарда. Таким образом, клинический интерес к антиангинальной терапии сохраняется. В настоящем обзоре представлен анализ использования лекарственных средств с различными фармакологическими свойствами у пациентов, страдающих стенокардией, в историческом аспекте, начиная со 2-й половины XIX в., показана эволюция представлений исследователей о механизме антиангинального действия, объем применяемых медикаментозных средств. Дана краткая характеристика современных антиангинальных препаратов, представленных в рекомендациях Европейского кардиологического общества последнего пересмотра за 2019 г.

Ключевые слова: стенокардия, медикаментозная терапия, антиангинальные лекарственные препараты, история развития, механизм действия

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Формирование антиангинальной фармакотерапии в историческом аспекте. От теоретических предпосылок к практическому эффекту. *Медицинский совет.* 2022;16(17):27–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-27-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Formation of antianginal pharmacotherapy in the historical aspect. From theoretical background to practical effect

Alexander P. Vasiliev, <https://orcid.org/0000-0002-4931-5383>, vasiljev@infarkta.net

Nina N. Streltsova , <https://orcid.org/0000-0001-8675-9103>, sss@infarkta.net

Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

Abstract

Angina pectoris is the most common form of chronic coronary insufficiency, treatment of which consists in reducing the number, duration and severity of anginal pains, as well as improving the prognosis: preventing the development of cardiovascular complications such as acute myocardial infarction, life-threatening rhythm disturbances and congestive heart failure. The treatment of coronary artery disease (CAD) has recently undergone significant changes. This is primarily due to the wide introduction into clinical practice of surgical and endovascular methods of myocardial blood flow restoration, which have moved the use of pharmacological of antianginal agents to the background. Despite this, the clinic continues to feel the need for drugs with anti-ischemic properties. This is due to the fact that there is a group of patients who, for various reasons, cannot undergo revascularization of the heart. This is due to the fact that there is a group of patients who, for various reasons, cannot undergo cardiac revascularization. These include individuals with morphological features of the coronary bed, technical obstacles to surgery, increasing number of cases of diabetic microangiopathy as a cause of myocardial ischemia, frequent recurrence of angina after coronary angioplasty. Finally, today we are not yet able to meet all the needs for myocardial revascularization. Thus, the clinical interest

in antianginal therapy remains. The present review shows analysis of usage medications with various pharmacological properties in patients with angina in the historical aspect since the second half of the IX century, evolution of the researchers' ideas about the mechanism of antianginal action, the amount of drugs used. A brief characteristic of modern antianginal drugs presented in the recommendations of the European Society of Cardiologists last revision (2019) is given.

Keywords: angina pectoris, drug therapy, antianginal drugs, history of development, mechanism of action

For citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Formation of antianginal pharmacotherapy in the historical aspect. From theoretical background to practical effect. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(17):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-27-33>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Впечатляющие успехи лечения ИБС в последнее время, обусловленные, прежде всего, широким внедрением в клиническую практику хирургических и эндоваскулярных методов восстановления кровоснабжения сердца, отодвинули использование фармакологической антиангинальной терапии на второй план. Тем не менее клиника продолжает испытывать потребность в лекарственных средствах с антиишемическими свойствами. В основном это относится к группе больных стенокардией, которым по разным причинам, в т. ч. и техническим, невозможно провести реваскуляризацию миокарда. В этой связи следует отметить все увеличивающееся число пациентов с сахарным диабетом [1], стенокардия у которых, помимо атеросклеротического поражения эпикардальных артерий, может быть обусловлена наличием диабетической микроангиопатии миокарда. Следует также подчеркнуть, что более чем у 25% больных после успешной ангиопластики коронарных артерий в течение 5 лет вновь появляются приступы ангинозных болей в грудной клетке [2]. Кроме того, сегодня мы еще не можем полностью удовлетворить все потребности в реваскуляризации миокарда. Таким образом, клинический интерес к антиангинальной медикаментозной терапии сохраняется. В определенной мере это подтверждается тем вниманием к данному разделу, которое уделено в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома [3]. Изменения, произошедшие за последние десятилетия в понимании патогенетических особенностей некоторых заболеваний, использование методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины оказали существенное влияние на лечебную тактику в кардиологии, в т. ч. и фармакотерапии хронического коронарного синдрома. Лечение стенокардии предполагает сокращение числа, продолжительности и тяжести приступов ангинозных болей в грудной клетке и улучшение прогноза – предупреждение сердечно-сосудистых осложнений. Не останавливаясь на вопросах вторичной профилактики ИБС, в настоящем обзоре мы сосредоточили внимание на медикаментозной терапии преходящей ишемии миокарда, направленной на облегчение состояния больных. В этой связи определенный интерес представляет анализ формирования наших представлений о механиз-

мах действия лекарственных препаратов, обуславливающих антиишемический эффект у больных стенокардией, что позволит установить основные тенденции в развитии фармакологии сердечно-сосудистой патологии.

РАЗВИТИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Как пытались лечить грудную жабу во времена У. Гебердена, впервые давшего ее клиническое описание и выделившего в отдельную нозологию, мы не знаем. Можем лишь предполагать, что сколько-нибудь эффективных средств терапии коронарной недостаточности в то время не было. Первый препарат, оказавший подлинное антиангинальное действие, вошел в медицину эмпирически. Им оказался нитроглицерин. Несмотря на то что нитроглицерин был открыт Асканио Собrero в 1847 г., как лекарственное средство от грудной жабы он стал использоваться лишь с 1876 г. благодаря исследованиям У. Мюррелла. Антиангинальный эффект нитроглицерина связывали с его способностью расширять сосуды, однако только в 1977 г. Ф. Мурад установил, что механизм сосудорасширяющего действия этого химического соединения связан с высвобождением оксида азота (NO), оказывающего релаксирующее влияние на гладкие мышцы сосудистой стенки. Безусловный антиангинальный эффект данного химического соединения побудил исследователей к созданию пролонгированных его форм, пригодных не только для купирования, но и для профилактики приступов стенокардии. Так появились эринит, нитросорбид, а в дальнейшем сустак, нитронг.

Поиск новых антиангинальных лекарственных средств шел в направлении разработки препаратов, усиливающих коронарный кровоток. Следуя этой тенденции, в 70-х годах прошлого века для лечения коронарной недостаточности были предложены и широко использовались препараты с сосудорасширяющими свойствами. Большую популярность среди клиницистов снискал карбоксимон (интенсин, интенкордин), который, кроме способности усиливать коронарный кровоток, по мнению исследователей, оказывал стимулирующий эффект на коллатеральное кровообращение и препятствовал агрегации тромбоцитов [4, 5]. Не меньшее распространение получил препарат дипиридабол (курантил, персантин, антистенокардин). Помимо сосудорасширяющего действия, у него были обнаружены

также антитромботические свойства [6]. Однако по мере накопления клинического опыта стали появляться разноречивые данные. Так, отмечено появление приступов стенокардии при его быстром внутривенном введении, что трактовалось как развитие синдрома «обкрадывания» ишемизированной зоны миокарда. Данное обстоятельство исключало применение дипиридамола в качестве антиангинального средства. Зато появилась возможность использовать его в диагностических целях – в т. н. «курантиловой пробе» для выявления ишемии миокарда. К числу весьма популярных лекарственных веществ 2-й половины прошлого столетия можно отнести дифрил (коронтин, фаликор). Однако клинические исследования Л.А. Мясникова с соавт. поставили под сомнение его эффективность у больных стенокардией [7]. В эту же фармакологическую группу входили такие препараты, как лидофлазин, дитримин, производное фенотиазина – хлорацизин, близкий к синестролу диэтифен [4, 8]. Из сосудорасширяющих средств использовались производные пурина – эфиллин, теofilлин. Следует, однако, отметить, что применение эфиллина было сопряжено с рядом серьезных побочных эффектов, обусловленных его способностью вызывать тахикардию, увеличивать работу сердца и повышать потребление миокардом кислорода. Описаны случаи смерти после внутривенного введения препарата при остром инфаркте миокарда [4]. В 70-е годы XX в. не потеряли своего значения как антиангинальные средства производные изохинолина – папаверин, но-шпа, которые применялись в плановом порядке *per os* для предупреждения ангинозных приступов и парентерально для купирования приступов стенокардии. Антиангинальные свойства приписывали амиодарону [9]. Весьма скромные, если не сказать сомнительные, антиишемические свойства, но безусловный антиаритмический эффект послужил основанием перевести амиодарон в группу антиаритмических средств, где он находится в настоящее время. В описываемый период времени делались попытки применения стимуляторов бета-адреноструктур с целью увеличения коронарного кровотока. К такого рода веществам относились оксифедрин (ильдамен) и обладающий лучшей переносимостью нонахлазин, применение которых рекомендовалось для лечения тяжелых форм ишемической болезни сердца [10]. В рекомендациях по лечению ИБС 70-х годов можно найти упоминание холинолитика платифиллина и ганглиоблокатора кватерона [11]. В числе медикаментов, которым приписывались антиангинальные свойства, мы находим ингибиторы моноаминоксидазы, воздействующие на адренергическую иннервацию сердца, – ипразид, ниаламид, антидепрессантное действие которых сочетается с дилатацией коронарных сосудов [4]. С 60-х годов прошлого века в арсенал антиангинальных средств входят антагонисты кальция. Первым представителем этой группы стал верапамил (изоптин), обладающий не только коронарорасширяющим, но и антиаритмическим действием.

Анализируя медикаментозные средства, используемые для лечения хронической коронарной недостаточности во 2-й половине прошлого века, обращает внимание большое число препаратов растительного происхож-

дения: сальсолин – алкалоид, выделенный из среднеазиатской солянки, келлин – экстрагированный из семян амми зубной, пастицин – содержащийся в семенах пастернака, орангелин – полученный из корней горчичника горного, димидин, выделенный из корней вздутоплодника сибирского, даукарин – препарат из семян моркови, анетин – из укропа пахучего [11]. Все они в той или иной степени обладают спазмолитическим действием и умеренно расширяют коронарные артерии. Однако не было найдено объективного подтверждения их способности вызывать антиишемический эффект у больных ИБС.

Атеросклеротическое сужение венечных артерий ограничивает возможности роста коронарного кровотока. Вместе с тем известно, что при возникновении ишемии миокарда в результате несоответствия между метаболическими запросами миокарда и его кровоснабжением немедленно включаются мощные механизмы саморегуляции, направленные на увеличение кровотока. В этих условиях роль фармацевтических препаратов, оказывающих сосудорасширяющее действие, минимальна, по крайней мере, в тех случаях, когда в патогенезе ишемии миокарда не доминирует вазоспазм. Понимание этого привело к пересмотру традиционного представления о том, что коронарорасширяющие лекарственные средства должны составлять основу терапии хронической коронарной недостаточности и изменило направление фармакологического воздействия. Внимание исследователей сфокусировалось на миокарде: изменении его метаболизма, кардиодинамики, сопровождающимся более экономным потреблением кислорода.

Несмотря на некоторые негативные стороны фармакодинамики (уменьшение коронарного кровотока, снижение инотропной функции миокарда, ограничение сердечного выброса, развитие брадикардии и т. д.), все более широкое распространение стали получать бета-адреноблокаторы (пропранолол), не занимая, однако, передовых позиций в лечении стенокардии. Широкий спектр фармакологического действия, включающий влияние на систему гемостаза, дезагрегантный, фибринолитический, антисклеротический и антиангинальный эффекты антибрадикининового средства – ангицина, способствовал его популярности при лечении стенокардии напряжения, особенно в сочетании с облитерирующим атеросклерозом периферических артерий [12, 13]. С целью воздействия на метаболизм миокарда рекомендовалось применение анаболических стероидов – метандростенолона, ретаболила. Считалось, что анаболические препараты препятствуют развитию гиперхолестеринемии, улучшают баланс калия в организме, увеличивают содержание в нем гликогена, АТФ, креатинина [4, 7]. В практических рекомендациях того времени можно найти упоминания о лекарственных средствах, способных в результате воздействия на обменные процессы сердечной мышцы оптимизировать ее энергетический баланс и, по крайней мере теоретически, снизить частоту приступов болей в грудной клетке у больных стенокардией. К препаратом с указанным действием относился активатор анаэробного гликолиза пиридоксинил-гликоксилат, более известный под названием глиосиз [7].

Вышеизложенное приводит к выводу о том, что в числе характерных особенностей консервативной терапии хронической коронарной недостаточности 2-й степени прошлого века можно выделить значительное количество используемых лекарственных средств, большей частью со спазмолитическими, коронарорасширяющими свойствами, из разных фармакологических групп, имеющих различное химическое строение и отличающихся по механизму действия. В этой связи невольно приходит на ум высказывание А.П. Чехова: «Если против какой-нибудь болезни предполагается очень много средств, то, значит, болезнь неизлечима».

С внедрением в клиническую практику методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, значительное число их, продемонстрировав свою неэффективность, было исключено из клинического применения. К методам объективной оценки эффективности медикаментозного лечения больных стенокардией относятся: парные велоэргометрические пробы, повторное холтеровское мониторирование ЭКГ, изотопные исследования перфузии миокарда, стресс-эхокардиография. Кроме того, на сокращение арсенала антиишемических препаратов, по-видимому, оказало влияние переориентация стратегии терапии стенокардии – распространение методов реваскуляризации миокарда, непосредственно восстанавливающих коронарный кровоток. В итоге к настоящему времени в нашем распоряжении имеется сравнительно ограниченное количество лекарственных средств с доказанным противоишемическим действием.

ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ (КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Одной из самых «старых» антиангинальных фармакологических групп, ведущих свое начало с XIX в., является группа органических нитратов. Она представлена препаратом короткого действия нитроглицерином в виде сублингвальных таблеток и аэрозоля для купирования приступов стенокардии и пролонгированными формами (изосорбид-динитрат, изосорбид-5-мононитрат и др.), используемыми для предупреждения стенокардии. Способствуя образованию NO, они снижают тонус коронарных артерий, периферических сосудов (преимущественно вен), вызывают уменьшение пред- и постнагрузки, что облегчает работу сердца и ограничивает потребность миокарда в кислороде. Несмотря на отчетливый коронарорасширяющий эффект, который, кстати, уступает по выраженности папаверину, хлорацизину, эуфиллину, но-шпе, коронтину [8], вышедших сегодня из клинического применения, в механизме антиишемического действия нитратов первостепенное значение принадлежит их влиянию на периферическую гемодинамику. Подтверждением этому может служить тот факт, что внутрикоронарное введение нитроглицерина не обеспечивает купирования стенокардии, вызванной стимуляцией предсердий, в отличие от сублингвального его применения [14]. При регулярном приеме у 60–75% больных развивается толе-

рантность. Наиболее распространенными побочными эффектами нитратов являются гипотония, головная боль и тахикардия. Описан синдром отмены [15]. Молсидомин синтезирован в ФРГ в 70-х годах прошлого века. По химической структуре отличается от нитратов, однако очень близок к ним по механизму действия, но уступает по антиишемической эффективности. С современной точки зрения представители пролонгированных форм нитратов следует рассматривать как средства терапии стенокардии второй линии, когда по каким-либо причинам нельзя использовать бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов [3].

В качестве препаратов первой линии в лечении хронической коронарной недостаточности рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов. Первый блокатор бета-адренорецепторов – пропранолол применяется для лечения стенокардии с 1964 г. Противоишемический эффект бета-адреноблокаторов объясняют комбинацией следующих основных механизмов [14]: уменьшением потребности в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократимости миокарда, увеличением коронарного кровотока благодаря увеличению времени диастолической перфузии при снижении частоты сердечных сокращений, улучшением коронарного коллатерального кровотока, уменьшением микрососудистых повреждений миокарда, стабилизацией клеточных и лизосомальных мембран, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличением экстракции кислорода в капиллярах, торможением агрегации тромбоцитов. Сегодня наиболее популярны препараты 2-го (метопролол, атенолол, бисопролол) и 3-го (карведилол, небивалол) поколения, которые отличаются высокой кардиоселективностью (за исключением карведилола), более продолжительным периодом полувыведения, вазодилатирующими свойствами. Среди неоспоримых достоинств бета-адреноблокаторов, помимо антиишемического действия, является их антигипертензивный и антиаритмический эффект. Прием представителей этой фармакологической группы ассоциируется со снижением смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [16]. Основными побочными эффектами бета-адреноблокаторов являются усталость, депрессия, брадикардия, возможность развития атриовентрикулярной блокады, бронхоспазм, периферическая вазоконстрикция, постуральная гипотензия, импотенция. К противопоказаниям относятся: выраженная брадикардия, синоаурикулярная и атриовентрикулярная блокады II–III ст., бронхиальная астма.

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция), как и бета-адреноблокаторы, причислены к первой линии терапии пациентов ИБС со стенокардией. Первый представитель антагонистов кальция – верапамил был синтезирован в 1961 г. Через 5 лет, в 1966 г., был получен нифедипин, а в 1971 г. – дилтиазем. Все антагонисты кальция подразделяются на 2 группы. Первая группа – недигидропиридиновые – верапамил, дилтиазем действуют преимущественно на сердце. Для них характерно угнете-

ние автоматизма синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, снижение сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений, антиаритмические свойства. Вторая группа – производные дигидропиридина – нифедипины, действуют главным образом на тонус резистивных сосудов и являются эффективными антигипертензивными средствами. Как показали исследования Furberg, короткодействующие представители этой группы повышают риск развития инфаркта миокарда и летальности. Используемые в настоящее время препараты 2-го и 3-го поколения – амлодипин и леркадипин, лишены этих недостатков. Антиангинальное действие антагонистов кальция обусловлено следующими механизмами: уменьшением постнагрузки на сердце вследствие их периферического вазодилатирующего эффекта и снижением сопротивления системных сосудов, а также благодаря прямому отрицательному действию на инотропную функцию миокарда (верапамил и дилтиазем) и улучшению перфузии миокарда при ишемии вследствие купирования и/или предупреждения спазма коронарных артерий. Для лечения стенокардии антагонисты кальция назначают в тех случаях, когда невозможно использовать бета-адреноблокаторы.

Ивабрадин – синтезирован в 1980 г. и включен в Европейские рекомендации по лечению стенокардии в 2006 г. В основе антиишемического действия препарата лежит изолированная блокада I_f -рецепторов синусового узла, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений. При этом не наблюдается снижения сократительной функции миокарда. По некоторым данным [17, 18], ивабрадин не уступает атенололу и амлодипину при лечении стенокардии. Однако терапия ивабрадином требует тщательного контроля для снижения риска выраженной брадикардии. По существующим рекомендациям может использоваться в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с хроническим коронарным синдромом при невозможности приема бета-адреноблокаторов. Допускается его сочетание с бета-адреноблокаторами при недостаточном пульсурежающем эффекте последних.

В качестве дополнительной терапии или терапии второй линии у больных стенокардией рекомендован активатор АТФ-зависимых калиевых каналов – никорандил. Препарат был синтезирован и запатентован в 1976 г. в Японии; в Европе используется как антиангинальное средство с 1994 г. Открытие калиевых каналов в конечном итоге приводит к вазодилатации артерий и вен, т. е. сопровождается снижением пред- и постнагрузки. Являясь нитратным производным никотинамида, имеет сходство антиангинального действия с таковым у нитратов [19]. В ряде исследований показано его антиаритмическое, дезагрегационное действие [20], способность стабилизировать коронарную бляшку [21]. Никорандил может служить альтернативой нитратам при развитии к ним толерантности. У него отсутствует синдром отмены, не развивается толерантность при длительном приеме, он не влияет на частоту сердечных сокращений, незначительно снижает артериальное давление. В настоящее время

никорандил рекомендуется при непереносимости бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция или при их недостаточной эффективности.

Имеется большое число клинических исследований, в которых продемонстрирована антиангинальная эффективность ингибитора поздних натриевых каналов ранолозина. Этот препарат запатентован в 1986 г. и с 2006 г. применяется в США для лечения больных стабильной стенокардией. Предотвращая перегрузку внутриклеточным кальцием, ранолозин снижает сократимость миокарда и его жесткость, улучшая гемоперфузию сердца. В исследовании M.F. Rousseau et al. [22] продемонстрирована эквивалентная антиангинальная эффективность ранолозина и атенолола. Клиническая эффективность подтверждена в ряде других исследований [23, 24]. Наиболее частые побочные эффекты – головокружение, головная боль, тошнота, астения. Поскольку ранолозин удлиняет интервал QT, это необходимо принимать во внимание и проводить регулярный ЭКГ-контроль.

Несмотря на то что триметазидин был впервые одобрен в качестве сердечно-сосудистого лекарственного средства в 1965 г., попытка воздействия с его помощью на внутриклеточный метаболизм сердца с целью оптимизации энергопродукции и уменьшения последствий гипоксии – сравнительно новое направление в лечении стенокардии. Триметазидин – единственный препарат из этой группы с доказанным клиническим эффектом. Он ингибирует бета-окисление жирных кислот за счет блокады фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы. В результате активируется гликолиз и увеличивается синтез АТФ в кардиомиоцитах. Переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе фармакологических (антиангинальных) свойств триметазидина. Его антиишемический эффект при лечении пациентов со стенокардией продемонстрирован в многочисленных исследованиях¹ [25]. Являясь гемодинамически нейтральным, триметазидин может применяться совместно со всеми антиангинальными препаратами. Противопоказан при болезни Паркинсона, двигательных расстройствах, ригидности мышц. Рекомендован в качестве лекарственного препарата второй линии у пациентов с хроническим коронарным синдромом.

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Важной особенностью современной антиангинальной фармакотерапии является отказ от значительного числа неэффективных лекарственных средств, освобождение от «балластных» медикаментов, характеризующихся низкой противоишемической активностью и нередко большим количеством побочных явлений.

Уточнение некоторых механизмов антиангинального действия лекарственных препаратов привело к смещению акцента с попыток увеличения коронарного кровотока, используя сосудорасширяющие препараты [8],

¹ Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. Procedure number: EMEA/H/A-31/1305. 3 September 2012. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.

на преимущественно экстракардиальные факторы, направленные на активацию различных звеньев кислороднотранспортной системы организма. Подобные воздействия ведут к функциональной разгрузке сердца и ограничению его энергозатрат, в результате чего обеспечивается возможность доставки дополнительного количества кислорода работающим органам [26, 27]. Это находит подтверждение в последних рекомендациях ESC [3], в которых первую линию в терапии стенокардии занимают бета-адреноблокаторы. Обращает на себя внимание тот факт, что все вышеназванные препараты, в т. ч. и те, которые вошли в клиническую практику сравнительно недавно, были синтезированы и запатентованы в качестве антиангинальных еще в прошлом веке, и лишь спустя несколько десятилетий их эффективность была подтверждена и применение одобрено Европейским обществом кардиологов. Анализ особенностей медикаментозного лечения хронической коронарной недостаточности с приступами стенокардии дает основание также говорить о том, что развитие фармакологии в данном разделе кардиологии идет не по пути создания принципиально новых групп препаратов, а в направлении совершенствования, прежде всего, в фармакокинетическом аспекте уже известных лекарственных средств. Так, лекарственные препараты последних поколений отличаются большей продолжительностью действия, меньшим числом побочных эффектов, лучшей переносимостью, ограниченным влиянием на функцию почек, большей селективностью к органам и сосудистым регионам и нередко сочетанием дополнительных положительных свойств – антигипертензивных, антиаритмических.

Анализируя особенности современной фармакологии хронического коронарного синдрома, нельзя обойти тот факт, что параллельно с сокращением количества групп антиангинальных средств прогрессивно увеличивается число генерических форм в каждой группе, достигающее по некоторым препаратам несколько десятков. Высокая стоимость оригинальных препаратов компенсируется

созданием более доступных генериков – копий оригинальных препаратов. И это, безусловно, перспективный факт при условии сохранения ими основных свойств оригинального препарата. Но возникает вопрос: зачем их так много? Понятно, что это обстоятельство имеет минимальное отношение к запросам медицины и характеризуется прежде всего коммерческими интересами.

Еще одной характерной чертой современной фармакологии является использование комбинированных форм, в состав которых входят лекарственные средства, сочетающие антигипертензивное и антиишемическое действие и/или оказывающие положительное влияние на эндотелий сосудов: престанс (периндоприл + амлодипин), экватор (лизиноприл + амлодипин), логимакс (метопролол + фелодипин), престилол (бисопролол + периндоприл) и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, становление антиангинальной фармакотерапии прошло длительный путь, характеризующийся поиском основных факторов эффективной фармакодинамики. К числу особенностей современной антиангинальной фармакотерапии можно отнести следующее:

- сокращение количества фармакологических групп за счет исключения препаратов с недоказанным или низким эффектом;
- улучшение фармакологических свойств известных лекарственных средств;
- пересмотр антиангинальной значимости и клинической ценности используемых препаратов;
- существенное увеличение генерических форм;
- широкое применение комбинированных лекарственных форм, сочетающих несколько лекарственных средств с различным механизмом действия.

Поступила / Received 25.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 06.12.2021

Принята в печать / Accepted 07.12.2021

Список литературы / References

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;(10):4–13. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;(10):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>.
2. Berger P. Ranolazine and Other Antianginal Therapies in the Era of the Drug-Eluting Stent. *JAMA*. 2004;291(3):365–367. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.365>.
3. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;(2):119–182. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;(2):119–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3757>.
4. Грицюк А.И. (ред.). *Лекарственные средства в клинической кардиологии*. Киев: Здоровье; 1977. 296 с. Gritsyuk A.I. (ed.). *Drugs in clinical cardiology*. Kiev: Health; 1977. 296 p. (In Russ.)
5. Метелица В.И. Профилактика ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 1974;(1):14–18. Metelitsa V.I. Prevention of coronary artery disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1974;(1):14–18. (In Russ.)
6. Глезер Г.А. *Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний*. М.; 1974. 216 с. Glezer G.A. *Handbook of pharmacotherapy for cardiovascular diseases*. Moscow; 1974. 216 p. (In Russ.)
7. Мясников Л.А., Метелица В.И. *Дифференцированное лечение хронической ишемической болезни сердца*. М.; 1974. 120 с. Myasnikov L.A., Metelitsa V.I. *Differential treatment of chronic coronary artery disease*. Moscow; 1974. 120 p. (In Russ.)
8. Вотчал Б.Е. *Очерки клинической фармакологии*. М.; 2007. 462 с. Votchal B.E. *Essays on clinical pharmacology*. Moscow; 2007. 462 p. (In Russ.)
9. Metelitsa V.I., Matveeva L.S. Cordarone and nonachlazine in the treatment of patients with congestive heart failure. *Kardiologiya*. 1975;15(7):48–51. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1570>.
10. Kaverina N.V., Markova G.A., Chichkanov G.G., Chumburidze V.B., Basaeva A.I. Nonachlazine – a new drug for treatment of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1975;15(7):43–48. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1569>.

11. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.; 1977. 1184 с. Mashkovskij M.D. *Medicinal products*. Moscow; 1977. 1184 p. (In Russ.)
12. Yanushekevichus Z.I., Bluzhas I.N., Misunene N. Some clinical and biochemical results of 2,6 pyridinedimethanol bis (N methylcarbamate) (pyridinolcarbamate) treatment of patients with ischemic heart disease. Some clinical and biochemical results of pyridinol carbamate treatment of patients with coronary artery disease. *Kardiologiya*. 1973;13(9):20–25. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4775807>.
13. Lyusov V.A., Belousov Yu.B. Treatment with anginine (pyridinol carbamate) for coronary atherosclerosis and obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Kardiologiya*. 1972;12(11):40–45. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4655879>.
14. Метелица В.И. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. М.; 2002. 926 с. Metelitsa V.I. *Handbook on clinical pharmacology of cardiovascular drugs*. Moscow; 2002. 926 p. (In Russ.)
15. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate with drawal. *Int J Cardiol*. 1994;45(2):89–96. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90262-3).
16. Hwang D., Lee J.M., Kim H.K., Choi K.H., Rhee T.M., Park J. et al. Prognostic Impact of β -Blocker Dose After Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2019;83(2):410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0662>.
17. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529–2536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586>.
18. Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., Fox K.M. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. *Drugs*. 2007;67(3):393–405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005>.
19. Jiang J., Li Y., Zhou Y., Li X., Li H., Tang B. et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016;224(183):183–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305>.
20. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S., Kojima S., Sugiyama S., Yoshimura M., Ogawa H. Effects of Nicorandil on Endogenous Fibrinolytic Capacity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2004;68(3):232–236. <https://doi.org/10.1253/circj.68.232>.
21. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S., Araki S., Usuku H., Matsubara J. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011;204(2):415–421. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.032>.
22. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G., Wolff A.F. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;95(3):311–316. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.025>.
23. Лупанов В.П. Ранолозин при ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;1(1):103–109. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-103-109>.
24. Lupanov V.P. Ranolazine in ischemic hear disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;1(1):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2012-8-1-103-109>.
25. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P. et al. Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011>.
26. Peng S., Zhao M., Wan J., Fang Q., Fang D., Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780–785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>.
27. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Влияние пропранолола на аэробно-гемодинамическое обеспечение физической нагрузки у больных стенокардией напряжения с положительным антиангинальным действием препарата и отсутствием клинического эффекта после его приема. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;1(1):118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>.
28. Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Effect of Propranolol on Aerobic-Hemodynamic Support of Physical Activity in Patients with Effort Angina, Positive Antianginal Action and the Absence of Clinical Effect after Propranolol-Based Treatment. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;1(1):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-1-118-123>.
29. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Аэробно-гемодинамические механизмы увеличения переносимости физических нагрузок у больных стенокардией под влиянием антиангинальных препаратов. *Российский кардиологический журнал*. 2017;1(2):55–61. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>.
30. Vasilyev A.P., Streltsova N.N. Hemodynamic aerobic mechanisms of exercise tolerance increase in stable angina patients on antianginal treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;1(2):55–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-55-61>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Васильев А.П.

Написание текста – Васильев А.П.

Сбор и обработка материала – Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.

Обзор литературы – Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.

Редактирование – Васильев А.П., Стрельцова Н.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander P. Vasiliev

Text development – Alexander P. Vasiliev

Collection and processing of material – Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova

Literature review – Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova

Editing – Alexander P. Vasiliev, Nina N. Streltsova

Информация об авторах:

Васильев Александр Петрович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; vasiljev@infarkta.net

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; sss@infarkta.net

Information about the authors:

Alexander P. Vasiliev, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; vasiljev@infarkta.net

Nina N. Streltsova, Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of the Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; sss@infarkta.net