

# **МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ**

Методичні рекомендації Робочої групи з проблем  
атеросклерозу та хронічних форм ІХС  
Асоціації кардіологів України

**Київ 2008**

Матеріал надруковано завдяки освітньому гранту, наданому компанією  
«Серв'є Україна» – офіційним партнером Асоціації кардіологів України

**Автори: М. І. Лутай, А. Ф. Лисенко**

**Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС:**

- 1. Лутай М. І. (Київ) – модератор**
- 2. Волков В. І. (Харків)**
- 3. Коваль О. А. (Дніпропетровськ)**
- 4. Коркушко О. В. (Київ)**
- 5. Лисенко А. Ф. (Київ)**
- 6. Рішко М. В. (Ужгород)**
- 7. Маньковський Б. М. (Київ)**
- 8. Мітченко О. І. (Київ)**
- 9. Середюк Н. М. (Івано-Франківськ)**
- 10. Фуркало М. К. (Київ)**
- 11. Целуйко В. Й. (Харків)**
- 12. Смирнова І. П. (Київ)**

**Рецензенти: акад. АМН України, проф. Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ)**

## МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

**Вступ.** Рекомендації підготовані Робочою групою з вивчення атеросклерозу та хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) Української асоціації кардіологів у складі Лутая М. І. – модератор групи (Київ), Волкова В. І. (Харків), Коваль О. А. (Дніпропетровськ), Лисенко А. Ф. (Київ), Маньковського Б. М. (Київ), Мітченко О. І. (Київ), Ришка М. В. (Ужгород), Середюка М. М. (Івано-Франківськ), Смирнвої І. П. (Київ), Целуйко В. Й. (Харків), Фуркала М. К. (Київ).

Українські рекомендації з лікування стабільної стенокардії створено на основі відповідних рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2006 року.

В рекомендаціях використано наступну міжнародну класифікацію доказовості щодо методів лікування.

### **Клас рекомендацій:**

**Клас I.** Існують докази чи узгоджене положення, що лікарський захід є ефективним, має позитивний вплив і приносить хворому користь.

**Клас II.** Існують протиріччя чи розбіжності щодо даних та доказів користі/ефективності лікування.

**Клас II а.** Переважають позитивні оцінки ефективності і користі лікарського засобу.

**Клас II б.** Користь/ефективність лікарського засобу мають менше доказів.

**Клас III.** Існують докази чи консенсус щодо неефективності та нецільності застосування лікарського засобу, в окремих випадках його шкідливості для хворого.

### **Рівень доказаності:**

**Рівень А.** Дані щодо лікарського засобу отримано в числених рандомізованих клінічних дослідженнях або завдяки мета-аналізу.

**Рівень В.** Дані отримано в одному рандомізованому чи великому нерандомізованому дослідженні.

**Рівень С.** Дані щодо застосування лікарського засобу базуються на консенсусі позицій експертів і/чи результатах невеликих досліджень, ретроспективних досліджень та національних реєстрів.

Рекомендації є офіційним документом Української асоціації кардіологів, що був створений з метою стандартизації і покращення медикаментозного лікування хворих на стабільну стенокардію напру-

ження з урахуванням традицій української кардіологічної школи і стану фармацевтичного ринку. Рекомендації призначені для кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів, викладачів вищих навчальних закладів.

### **Загальні рекомендації**

Сучасна кардіологія передбачає тісне співробітництво лікаря, пацієнта і його найближчого оточення при виборі методів діагностики та лікування ІХС. У зв'язку з цим постає потреба детального інформування хворого щодо причин його захворювання, точного діагнозу та можливих методів лікування. Особливу увагу необхідно приділити факторам ризику, які визначаються способом життя пацієнта, впливають на загальний прогноз і піддаються корекції. Мова йде, насамперед, про відмову від куріння, раціональне харчування, адекватну фізичну активність.

### **Рекомендації з раціонального харчування**

Дотримання дієти (таблиця № 1) є ефективним чинником у профілактиці ускладнень хворих з ІХС. Основу раціонального харчування таких хворих складає так звана середземноморська дієта з використанням достатньої кількості свіжих овочів, фруктів, зернових продуктів з великим вмістом клітковини та морської риби, разом з обмеженням тваринного жиру. Раціональний дієтичний режим передбачає вживання морської риби як мінімум 1 раз на тиждень. Рекомендована кількість жиру в раціоні складає до 30 % добового калоражу, при цьому частка насичених жирів не повинна перевищувати третину від загального споживання жиру. Вміст холестерину в їжі має бути нижчим за 300 мг на добу. У низькокалорійній дієті насичений жир рекомендовано частково замінити складними вуглеводами, а також моно- і поліненасиченими жирами, які містяться в рослинній їжі та морепродуктах. Велику кількість омега-3-поліненасичених жирних кислот, зокрема ейкозапентаєнову і докозагексаєнову кислоти, містить риб'ячий жир. Зазначені речовини є корисними для нормалізації ліпідного обміну.

## **Вітаміни**

Результати масштабних клінічних досліджень продемонстрували відсутність позитивного впливу вітамінів-антиоксидантів (вітаміни А, Е і С) на рівень серцево-судинного ризику у пацієнтів з ІХС, що ставить під сумнів доцільність їхнього призначення зазначеній категорії хворих.

## **Тютюнопаління**

Відмова від тютюнопаління є обов'язковою складовою терапевтичних заходів при ІХС. Це важливий фактор, який сприяє покращенню клінічного стану і прогнозу хворих. За необхідності пацієнтам рекомендують спеціальну нікотинозамісну терапію.

## **Гіпертензія, цукровий діабет, інші супутні захворювання**

Супутні захворювання, такі як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром, у пацієнтів з ІХС потребують адекватної корекції, оскільки їх наявність підвищує ризик прогресування коронарної хвороби. Міжнародні настанови щодо попередження серцево-судинних захворювань рекомендують для пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС нижчий, ніж загальнопопуляційний, рівень артеріального тиску – 130/85 мм рт. ст. Наявність супутнього цукрового діабету і/або захворювання нирок також вимагає дотримання більш жорстких цільових показників АТ < 130/80 мм рт. ст. Крім того, цукровий діабет, який за ступенем ризику серцево-судинних ускладнень розглядають як стан, еквівалентний ІХС, потребує адекватного контролю рівня глікемії (цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну < 7 %) і обов'язкового корегування інших наявних факторів серцево-судинного ризику. Серед протидіабетичних засобів заслуговує на увагу препарат піоглітазон. Його використання у складі комбінованої гіпоглікемічної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, за даними дослідження PROactive Study, призводило до зменшення частоти випадків кардіальної смерті, нефатального інфаркту міокарда та інсульту на 16 %. Терапія цукрового діабету з урахуванням усіх зазначених факторів достовірно знижує як серцево-судинні, так і суто діабетичні ускладнення.

### **Фізична активність**

Фізична активність має позитивний вплив на загальний стан пацієнтів, сприяє підвищенню толерантності до фізичних вправ і контролю за вагою тіла, а також нормалізує ліпідний та вуглеводний обмін, артеріальний тиск. Проте для хворих з ІХС слід враховувати індивідуальну переносимість фізичних навантажень. Цей показник складає основу індивідуальних програм для проведення фізичних тренувань хворих з ІХС.

### **Частота серцевих скорочень**

В епідеміологічних дослідженнях доведено зв'язок між підвищенням ЧСС і ризиком загальної та кардіоваскулярної смертності, а також розвитком серцево-судинних захворювань як в загальній популяції, так і у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом та ІХС. Цей зв'язок безпосередньо залежав від рівня ЧСС, а не від інших факторів ризику. Доведена залежність між рівнем ЧСС та тривалістю життя.

Експериментальні дані демонструють вплив ЧСС на розвиток атеросклерозу з доказами зменшення прогресування атеросклерозу при фармакологічному зменшенні ЧСС.

Клінічні дані: переваги щодо покращення виживання у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, та пацієнтів із серцевою недостатністю мали пряму залежність від ступеня зниження ЧСС при лікуванні ЧСС-знижуючими препаратами.

В 2007 р. в новій редакції Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з попередження серцево-судинних захворювань ЧСС вперше була внесена до переліку факторів кардіоваскулярного ризику

### **Психологічні фактори**

Роль стресу в генезі ішемічної хвороби серця залишається невизначеною, проте добре відомо, що психологічні фактори здатні провокувати напади стенокардії, а усвідомлення хворим його діагнозу може призвести до формування стійкого психологічного дискомфорту, а в деяких випадках — до невротичних тривожних розладів. Тому важливими терапевтичними заходами є навчання пацієнтів методикам

стрес-контролю та релаксації. Є підтвердження щодо позитивних результатів застосування таких методик, наприклад, за даними клінічного рандомізованого дослідження, відповідний самоконтроль призводив до суттєвого покращення як психологічного, так і функціонального стану пацієнтів з уперше діагностованою стенокардією.

### ***Гормонозамісна терапія***

На теперішній час немає доказів позитивного впливу гормонозамісної терапії на ризик серцево-судинних ускладнень у жінок, які страждають на ІХС. Застосування гормональних засобів для первинної профілактики супроводжувалось зростанням ризику розвитку серцево-судинних захворювань, а також ризику раку грудей. Тому за звичайних умов використання гормонозамісної терапії не показано.

### ***Допомога при гострому нападі стенокардії:***

Пацієнт має знати, що поява нападу стенокардії вимагає негайного припинення навантаження, яке його спровокувало. Наприклад, у найбільш типовому випадку, коли напад розвивається під час ходьби, рекомендовано негайно зупинитись і залишатись у стані спокою до повного припинення болю. Для лікування нападів стенокардії показані препарати нітрогліцерину у вигляді сублінгвальних таблеток, розчину в желатинових капсулах чи аерозольній упаковці. Можливе також використання ізосорбїду динітрату в спеціальних лікарських формах швидкої дії, сублінгвальні/жувальні таблетки, розчин в аерозольних упаковках. Доцільно поінформувати хворого про можливість головного болю, а також різкого зниження артеріального тиску після прийому нітратів. Для попередження останньої побічної реакції рекомендовано застосовувати нітропрепарати в положенні сидячи, особливо під час перших прийомів. Тривалість нападу стенокардії більше 10-20 хвилин після відпочинку і/або прийому нітратів потребує негайної спеціальної медичної допомоги.

В деяких випадках може бути корисним призначення швидкодійних нітратів з профілактичною метою безпосередньо перед навантаженнями, які звичайно провокують напади стенокардії.

### **Фармакотерапія стабільної стенокардії**

Метою фармакотерапії стабільної стенокардії є покращення прогнозу та якості життя пацієнтів за рахунок усунення симптомів захворювання. Пріоритет надається лікарським засобам з доведеним позитивним впливом на прогноз. Для більшості хворих на стабільну стенокардію в Україні фармакотерапія залишається альтернативою інвазивним втручанням, спрямованим на реваскуляризацію міокарду. Причому, за підрахунками MASS-II Study, фармакотерапія супроводжується меншою кількістю ускладнень, принаймні протягом 1-го року спостережень, порівняно з хірургічними методами лікування. Інвазивні втручання залишаються методом вибору для хворих, які мають дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень чи у випадках, коли адекватна медикаментозна терапія не усуває симптоми захворювання.



## **Фармакотерапія для покращення прогнозу хворих на стабільну стенокардію**

### **АНТИТРОМБОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ**

Призначення антитромбоцитарної терапії попереджає розвиток тромботичних ускладнень і є обов'язковим для всіх хворих на стабільну стенокардію за відсутності протипоказань.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) – АСПІРИН, залишається препаратом вибору для більшості хворих на ІХС. Позитивний терапевтичний ефект аспірину і відносно низький ризик викликаних ним побічних реакцій на сьогодні добре задокументовані. В рандомізованих дослідженнях було доведено беззаперечну перевагу аспірину перед плацебо у хворих на стабільну стенокардію. Наприклад, результати Шведського дослідження SAPAT свідчать про зниження під впливом аспірину (добова доза – 75 мг) частоти інфаркту міокарда і раптової смерті на 34 %;  $p=0,003$ . Класичний мета-аналіз Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC), до якого увійшли результати терапії 2920 хворих на стабільну стенокардію, засвідчив про 33 % зниження вірогідності серйозних судинних ускладнень (інфаркт, інсульт, кардіальна смерть) під впливом АСК у порівнянні з плацебо і групою нелікованих хворих (9,9 % проти 14,1 %, відповідно;  $p<0,001$ ). Особливе значення має антитромботична терапія для пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарду. Так, за даними АТС, 11 багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень за участю майже 19 тисяч хворих з інфарктом міокарду в анамнезі, прийом аспірину зменшував смертність на 31 %, частоту повторного нефатального інфаркту – на 31 %, частоту нефатального інсульту – на 42 %. Механізм дії аспірину полягає в незворотній блоkadі тромбоцитарної циклооксигенази-1 (ЦОГ-1), що супроводжується зменшенням продукції тромбоксану А<sub>2</sub>. АСК інактивує циклооксигеназу на тривалий період – протягом усього періоду життя тромбоцита (7-10 днів). Оптимальними антитромботичними дозами аспірину вважають 75-150 мг на день. Перевищення та зниження зазначених доз може впливати на ефективність аспірину, як це було показано в дослідженні CURE у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Невеликі дози препарату, 100 мг і нижче, виявились більш ефективними з точки зору зниження ризику серцево-судинних

ускладнень, ніж 200 мг і вище. З іншого боку, в дослідженні USPHS в невеликій підгрупі хворих на стенокардію суттєве зниження частоти нефатального інфаркту міокарда спостерігалось при призначенні 325 мг аспірину на добу. Проте контрольованих порівняльних досліджень різних доз аспірину на теперішній час недостатньо.

Серед побічних реакцій, пов'язаних з прийомом аспірину, найбільше практичне значення мають шлунково-кишкові розлади (ульцерогенна дія та геморагічні ускладнення). Слід зазначити, що ризик шлунково-кишкових кровотеч зростає при призначенні будь-яких антитромботичних засобів, причому точних відомостей про частоту цього побічного ефекту при застосуванні, наприклад, клопідогрелю на сьогодні немає. Можливим механізмом кровотечі при застосуванні антитромботичних засобів вважають порушення нормального процесу відновлення слизової оболонки ШКТ. Не виключено, що аспірин викликає дозо-залежне ушкодження слизової оболонки шлунка, чого можна значною мірою уникнути при використанні низьких доз препарату. Противагою ефектам аспірину можуть слугувати засоби, які блокують шлункову секрецію соляної кислоти. Найбільше доказів щодо подібного позитивного впливу мають препарати з фармакологічної групи інгібіторів протонної помпи, зокрема вивчались лансопразол та есомепразол. Ерадикація *Helicobacter pylori* інфекції також зменшує ризик шлунково-кишкових кровотеч, в тому числі на фоні призначення аспірину.

Важливим є питання про можливість підвищення ризику внутрішньочерепних геморагій при призначенні антитромботичних засобів. Проте абсолютний ризик подібних ускладнень для аспірину в дозі >75 мг на день становить менше, ніж 1 на 1000 пацієнто-років лікування, тобто є достатньо низьким. Немає також доказів дозо-залежного зростання ризику внутрішньочерепних крововиливів при призначенні звичайних терапевтичних доз аспірину. Разом з тим, у пацієнтів з церебральним атеросклерозом системний ефект призначення АСК щодо профілактики ішемічного інсульту є вкрай позитивним, що обумовлює доцільність призначення препарату таким хворим.

**Резистентність до аспірину.** Феномен «резистентності до аспірину» констатують при появі серцево-судинних ускладнень, незважаючи на прийом препарату, а також за допомогою лабораторних методів, які підтверджують зниження чи відсутність фармакологічної дії аспірину. Проте на сьогодні немає узгодженого стандарту як для виз-

начення «резистентності до аспірину», так і для її подолання. Подібна проблема стосується також клопідогрелю.

**Селективні ЦОГ-2 інгібітори і нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ).** Обговорення зазначеної групи лікарських засобів у контексті лікування стабільної стенокардії зумовлене їх можливим негативним впливом на ризик серцево-судинних ускладнень і взаємодією з аспірином. Передумовою негативної дії на серцево-судинну систему є зменшення під впливом селективних інгібіторів ЦОГ-2 синтезу простагліцину, речовини, яка забезпечує вазодилаторний і антитромботичний ефекти. Зниження активності простагліцину створює умови для підвищення артеріального тиску, прогресування атеросклерозу та тромбоутворення. Суттєве зростання ризику серйозних коронарних ускладнень, таких як фатальний і нефатальний інфаркт міокарда, було виявлене під час проведення ряду клінічних досліджень з використанням препарату рофєкоксибу (Vioxx). Результати цих досліджень стали причиною відмови від використання в клініці зазначеного препарату. Зростання чисельності серцево-судинних ускладнень на фоні призначення рофєкоксибу мало дозозалежний характер. Наприклад, цей показник становив, відповідно, 2,3 % і 3,4 % для добових доз рофєкоксибу 400 і 800 мг. В плацебо-контрольованому дослідженні з використанням парєкоксибу/валдекоксибу для лікування післяопераційного больового синдрому після аорто-коронарного шунтування зростання кількості серцево-судинних ускладнень було зарєєстроване вже після 10-денної терапії інгібіторами ЦОГ-2.

За результатами клінічних досліджень з використанням ряду селективних інгібіторів ЦОГ-2 було зроблено висновок, що зазначені лікарські засоби здатні підвищувати ризик коронарних ускладнень в загальній популяції хворих. Крім того, призначення інгібіторів ЦОГ-2 асоціювалось з ризиком розвитку інсульту, серцевої недостатності та гіпертензії. Таким чином, призначення інгібіторів ЦОГ-2 (без забезпечення ефективної блокади тромбоцитарної ЦОГ-1) хворим зі стабільною стенокардією є протипоказаним.

Неселективні інгібітори ЦОГ (НПЛЗ) здатні зворотно блокувати продукцію тромбоксану і агрегацію тромбоцитів, як було показано, наприклад, для напроксєну. Проте ефективність НПЛЗ щодо синтезу тромбоксану значно поступаєтьє аспірину. Крім того, процес блокування ЦОГ-1/тромбоксану під впливом НПЛЗ має тимчасовий характер. Разом з тим, є свідчення, що неселективні НПЛЗ також мо-

жуть підвищувати ризик серцево-судинних ускладнень. Тому за необхідності хворим з ІХС рекомендовано призначення найнижчих ефективних доз НПЛЗ, максимально можливими короткими курсами. Препаратом вибору для початку терапії залишається парацетамол. Призначення НПЛЗ хворим на стабільну стенокардію необхідно поєднувати з низькими дозами аспірину (75 мг) для забезпечення адекватного антитромботичного ефекту. Ібупрофен і, можливо, напроксен, здатні зменшувати антиагрегантний ефект аспірину за рахунок конкурентної блокади процесу ацетилювання ЦОГ-1. Комбінації вказаних НПЛЗ з аспірином не рекомендовані. Диклофенак є відносно селективним блокатором ЦОГ-2. Він практично не впливає на функцію тромбоцитів і не взаємодіє з аспірином, тому за необхідності така комбінація може бути використана у пацієнтів з ІХС.

**КЛОПІДОГРЕЛЬ** і тиклопідин відносяться до групи тієнопіридинів, за механізмом дії вони є неконкурентними антагоністами АДФ рецепторів тромбоцитів. Їх результуючий фармакодинамічний ефект подібний до ефекту аспірину. Незважаючи на достатньо тривалу присутність тиклопідину в клінічній практиці, його роль у лікуванні ІХС, як хронічних форм, так і інфаркту міокарда, невизначена. Порівняно з клопідогрелем, тиклопідин характеризується дещо гіршою переносимістю та більшою кількістю побічних реакцій, зокрема щодо впливу на кровотворну функцію кісткового мозку (нейтропенія, тромбоцитопенія). Терапевтичний ефект препарату розвивається повільно.

Основним клінічним дослідженням з вивчення дії клопідогрелю у пацієнтів з хронічною ІХС було дослідження CAPRIE. В ньому взяли участь хворі з перенесеним інфарктом міокарда, інсультом, атеросклерозом периферичних артерій. За результатами дослідження в групі пацієнтів високого ризику клопідогрель, 75 мг/дн, виявився дещо ефективнішим в попередженні серцево-судинних ускладнень, ніж аспірин, 325 мг/дн ( $p=0,043$ ). Проте аналіз результатів дослідження CAPRIE в різних підгрупах хворих виявив, що вірогідні переваги клопідогрелю над аспірином стосовно попередження серцево-судинних ускладнень були виявлені тільки у пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій. Дуже незначними були переваги клопідогрелю і щодо розвитку шлунково-кишкових кровотеч, незважаючи на достатньо високу дозу аспірину. Слід також відзначити дещо завищену за даними літератури оцінку переваг клопідогрелю, враховуючи, що доза аспірину, яку призначали в дослідженні (325 мг/дн)

була не найоптимальнішою. В CAPRIE не включали хворих з непереносимістю до аспірину; немає даних щодо порівняння частоти шлунково-кишкових кровотеч при призначенні клопідогрелю і плацебо. Якщо до цього додати ще й значну вартість клопідогрелю, то призначення цього препарату доцільне за умови непереносимості аспірину та у пацієнтів з високим ризиком артеріального тромбозу. Питання щодо ризику шлунково-кишкових кровотеч на фоні антитромбоцитарної терапії повинно окремо розглядатись для кожного конкретного клінічного випадку. Після коронарного стентування, за наявності гострого коронарного синдрому, при інфаркті міокарду з елевацією сегменту ST, клопідогрель рекомендовано поєднувати з аспірином, проте протягом обмеженого проміжку часу, до 12 місяців. Ефективність зазначеної комбінації недоведена при стабільній стенокардії. Клопідогрель підвищує ризик серйозних кровотеч після аорто-коронарного шунтування.

Невирішеним залишається питання стосовно потенційної взаємодії клопідогрелю з іншими лікарськими засобами, які мають вплив чи спільний шлях метаболізму через систему печінкових трансаміназ CYP3A4. Наприклад, Lau і співавтори показали, що аторвастатин в дозо-залежному режимі блокує вплив клопідогрелю на АДФ-індуковану активацію тромбоцитів. Подібна взаємодія не спостерігалась для правастатину, який метаболізується іншим шляхом. В цій же роботі було показано можливість взаємодії між клопідогрелем і антибіотиками, які блокують (еритроміцин, тролеандоміцин) чи індукують (рифампіцин) CYP3A4. Інші дослідники не виявили взаємодії між клопідогрелем і аторвастатином, проте останній призначали в невисокій дозі (10 мг/дн). Певні протиріччя були знайдені при визначенні ймовірності взаємодії клопідогрелю (навантажувальної дози – 300 мг) і ліпофільних статинів (аторвастатин, симвастатин, ловастатин) у пацієнтів після транслюмінальних втручань. Разом з тим, призначення аторвастатину і симвастатину при збільшенні навантажувальної дози клопідогрелю до 600 мг не впливало на його ефективність. Слід зазначити, що спеціальних проспективних рандомізованих досліджень, присвячених питанню можливого впливу на кінцеві результати комбінованої терапії з використанням клопідогрелю і ліпофільних статинів на теперішній час немає. Проте за наявними даними тривале призначення таких комбінацій в різних інших клінічних дослідженнях не мало негативного впливу на їхні кінцеві результати, включаючи прогностичні показники смерт-

ності і виживання. Більш того, за даними GRACE-реєстру приєднання статинів до терапії клопідогрелем супроводжувалось додатковим, вищим за очікуваний, позитивним впливом на прогноз пацієнтів. Підсумовуючи слід зазначити, що на сьогодні дані щодо можливої взаємодії клопідогрелю і статинів містять багато протиріч і справжня значимість такої взаємодії залишається предметом дискусії.

**ДИПІРИДАМОЛ ТА АНТИКОАГУЛЯНТИ.** Дипіридамол на теперішній час не розглядають в якості антитромботичного засобу для лікування стабільної стенокардії. Вважають, що він характеризується відносно низькою антитромбоцитарною активністю і ризиком розвитку синдрому «обкрадання» з можливим погіршенням клінічної симптоматики стенокардії. Антикоагулянти (варфарин, інгібітори тромбіну) не показані при стабільній стенокардії за відсутності особливих обставин, таких, наприклад, як миготлива аритмія.

### ГІПОЛІПІДЕМІЧНІ ЗАСОБИ

Призначення гіполіпідемічних засобів є одним з найважливіших аспектів лікування хворих з ІХС. Медикаментозні препарати призначають додатково до дієти та заходів щодо модифікації стилю життя, коли останні не призводять до «цільового» зниження ліпідів крові. Ефективність гіполіпідемічних засобів пов'язана з покращенням функції ендотелію, усуненням запалення, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, попередженням прогресування/регресом атеросклеротичного процесу. Лікування дисліпідемій передбачає застосування 4 основних груп лікарських засобів: статинів (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин), фібрatów (гемфіброзил, фенофібрат), нікотинової кислоти (ніацин), секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, холестипол), а також препаратів омега-3-поліненасичених жирних кислот (риб'ячий жир). Основні гіполіпідемічні препарати представлено в таблиці 2.

**Інгібітори 3-гідроксі-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктази (статини).**

В Україні зареєстровано такі препарати-статини: ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин. Статини знижують ризик атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень в середньому на 30 %. Позитивні, щодо прогнозу, можливості терапії були продемонстровані клінічними дослідженнями з

первинної (AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA) і вторинної (4S, LIPID, CARE, HPS) профілактики атеросклерозу та його ускладнень у хворих з різним ступенем серцево-судинного ризику, з різними показниками холестерину, різної статі і віку, з цукровим діабетом (ЦД) та іншими еквівалентами ІХС. Скандинавське дослідження 4S було першим масштабним дослідженням, яке радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемій. В ньому взяли участь 4444 хворих з ІХС та гіперхолестеринемією. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи: плацебо та симвастатина. Початкова доза препарату становила 20 мг на добу, під контролем показників ліпідного обміну у частини хворих її збільшували до 40 мг. Спостереження за хворими продовжувалось в середньому до 5,4 років. Основним результатом дослідження стало зниження під впливом терапії симвастатином показника загальної смертності на 30 %, і показника серцево-судинної смертності на 42 %. Через 10 років після завершення Скандинавського дослідження його автори представили додаткові матеріали за результатами тривалого спостереження за хворими, які взяли у ньому участь. Додатковий період після завершення основного дослідження склав в середньому 2 роки. Виявилось, що 82,2 % хворих, які почали прийом симвастатину під час 4S, в подальшому його продовжили. Понад 70 % пацієнтів з групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Разом з тим показник смертності в основній групі за період після завершення дослідження виявився достовірно нижчим, ніж в контрольній: 3,6 % проти 4,9 %, відповідно. Беззаперчним досягненням у вивченні терапевтичних властивостей статинів стало дослідження HPS (Heart Protection Study). Його результати, окрім розширення доказової бази для використання статинів взагалі і симвастатину зокрема, та масштабності самого дослідження (в ньому взяли участь 20 536 осіб), дали підстави для перегляду сучасних стандартів лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень атеросклерозу. Суттєвою особливістю HPS було те, що дослідження виконувалось під керівництвом Ради медичних наукових досліджень Великої Британії (MCR) і Британського кардіологічного фонду (BNF) і мало незалежні джерела фінансування. До дослідження залучали хворих у віці 40-80 років з високим ризиком ускладнень ІХС, зокрема осіб, які перенесли інфаркт міокарда, пацієнтів з іншими проявами ІХС чи ознаками атеросклеротичного ураження некоронарних артерій, з ЦД 2 типу і артеріальною гіпертензією. Основним показанням для при-

значення симвастатину в HPS був високий ризик серцево-судинних ускладнень, а не гіперхолестеринемія, як у більшості попередніх досліджень. Таким чином, серед учасників HPS виявилось достатньо пацієнтів з відносно низьким рівнем ХС – до 33 % хворих з ІХС. Симвастатин призначали в дозі 40 мг на добу. Пацієнти контрольної групи отримували плацебо. Тривалість терапії склала в середньому 5,5 років. Дослідження продемонструвало достовірну ефективність симвастатину щодо попередження основних судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, потреба в проведенні операцій ревазуляризації). Інтегральний показник частоти розвитку серцево-судинних ускладнень під впливом терапії знизився на 24 %. Причому позитивні результати спостерігались в різних підгрупах хворих, незалежно від статі, віку а також, що є надзвичайно важливим – від початкових показників ХС і ХС ЛПНЩ. Знайшла підтвердження гіпотеза щодо позитивного прогностичного впливу симвастатину у хворих з еквівалентами ІХС, включаючи цукровий діабет і захворювання некоронарних судин. Показовими були результати лікування хворих на діабет, які на момент залучення до дослідження не мали ознак ІХС. В цій підгрупі ризик розвитку перших проявів серцево-судинних ускладнень під впливом терапії зменшувався на третину. На фоні прийому симвастатину знизився ризик розвитку ішемічного інсульту, на 27 %. Статистично вірогідна динаміка під впливом лікування спостерігалася для показників ліпідного обміну: загальний ХС знизився в середньому на 1,2 ммоль/л, ЛПНЩ – на 1,0 ммоль/л. Разом з тим виявилося, що сумарний показник зменшення ризику серцево-судинних ускладнень не залежав ні від початкових показників ХС і ЛПНЩ, ні від чутливості цих показників до терапії статином. Різниця в частоті розвитку ускладнень стала статистично значимою вже протягом 2-го року і збільшувалась впродовж усього періоду дослідження. Дослідження CARE і LIPID були присвячені вивченню ефективності статинів (препарат правастатин) у хворих, які перенесли інфаркт міокарду чи мали в анамнезі нестабільну стенокардію. В першому з них (CARE) взяли участь 4159 хворих з постінфарктним кардіосклерозом віком до 75 років. Всі пацієнти мали помірне підвищення рівня загального холестерину, до 6,2 ммоль/л. В групі активного лікування пацієнтам призначали правастатин 40 мг на добу, в контрольній групі – плацебо, термін спостереження 5 років. Основна кінцева точка дослідження, смерть від ІХС чи нефатальний інфаркт міокарда, спостерігалася у 13,2 % хворих в групі плацебо і у



10,2 % в групі правастатину. Тобто ризик основних серцево-судинних ускладнень в групі активного лікування зменшувався на 24 % ( $p < 0,003$ ), причому в основному за рахунок кількості повторних інфарктів (25 %,  $p < 0,006$ ). Пацієнти основної групи рідше потребували оперативного лікування, зокрема АКШ (різниця 26 %,  $p < 0,005$ ) і балонної ангіопластики коронарних артерій (різниця 23 %,  $p < 0,03$ ). Метою LIPID було вивчення прогностичного впливу правастатину (добова доза 40 мг) щодо хворих, які перенесли нестабільну стенокардію чи інфаркт міокарду і мали помірне підвищення холестерину (в середньому 5,6 ммоль/л). В дослідження було залучено 9014 пацієнтів, запланований термін спостереження – 5 років. Проте дослідження було достроково припинено з етичних міркувань, оскільки в групі пацієнтів, які приймали статин, вже протягом перших 2-х років спостерігалось зниження ризику загальної і коронарної смертності на 23 % і 24 %, відповідно. Кількість інфарктів, фатальних і нефатальних, вірогідно скоротилась на 29 %.

Важливим результатом клінічного вивчення статинів, включаючи ловастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин є вплив на прогресування атеросклерозу. За даними мета-аналізу досліджень різних статинів, попередження прогресування атеросклерозу потребує суттєвого зниження ХС ЛПНЩ, не менше ніж на 45 % від початкового рівня. Для прикладу, «агресивна» гіполіпідемічна терапія з використанням аторвастатину в максимальній добовій дозі (80 мг) виявилась більш ефективною для попередження атеросклеротичних змін коронарних судин у порівнянні з «м'яким» зниженням рівнів ліпідів за допомогою правастатину (40 мг/добу). Збільшення об'єму атеросклеротичних бляшок було призупинено у хворих, які приймали аторвастатин (-0,4 %), на відміну від групи правастатину, в якій спостерігався їхній приріст (+2,7 %,  $p = 0,02$ ). Позитивний вплив на перебіг захворювання і переваги високих доз аторвастатину у порівнянні зі стандартними – правастатину спостерігались і у пацієнтів з гострим коронарним синдромом в дослідженні PROVE IT. Прогностичний вплив аторвастатину у хворих зі стабільною стенокардією і гіперхолестеринемією вивчали в дослідженні AVERT. Загальна кількість учасників дослідження – 341 особа. Всі вони за даними коронарографії мали атеросклеротичне ураження як мінімум однієї коронарної артерії (стеноз  $> 50$  %), при цьому клінічні прояви захворювання (напади стенокардії) були помірними чи навіть відсутніми. Половині хворих призначали аторвастатин в дозі 80 мг на

добу протягом 18 місяців. В паралельній групі пацієнтам була проведена ангіопластика з подальшим призначенням звичайного лікування. Результати AVERT виявили переваги активної гіполіпідемічної терапії у зазначеній категорії хворих і чітку тенденцію до зниження кількості серцево-судинних ускладнень в групі аторвастатину. Сумарна кількість таких ускладнень, як кардиальна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, церебро-васкулярні ускладнення, потреба в повторній ревазуляризації, були зареєстровані у 13 % пацієнтів, які приймали аторвастатин, і у 21 % – в групі звичайної терапії. Розувастатин у максимальній добовій дозі 40 мг вірогідно спричиняв регресію коронарного атеросклерозу в дослідженні ASTEROID. За допомогою внутрішньосудинного ультразвукового обстеження у 349 хворих-учасників зазначеного дослідження визначали динаміку об'єму атероми до та після 24-місячного лікування. Зменшення процентного об'єму атеросклеротичної бляшки під впливом терапії склало 3,15 %,  $p < 0,001$ , а різниця об'ємів у максимально стенозованих сегментах артерій – 9,1 %. Інтегральний показник зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки під впливом лікування становив 6,8 %. Розувастатин, препарат з найпотужнішим серед статинів впливом на показники ХС ЛПНЩ, сьогодні розглядають, як один з перспективних засобів гіполіпідемічної терапії. Окрім того, розувастатин, ймовірно, найбільшою мірою серед сучасних статинів впливає на підвищення ХС ЛПВЩ, до 14,7 %. Триває масштабна програма GALAXY, яка включає 22 багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідження з вивчення ефективності та безпеки розувастатину, його можливості впливу на ризик серцево-судинних ускладнень і прогноз. Остаточне рішення про місце розувастатину серед гіполіпідемічних засобів буде прийнято після завершення зазначеної програми.

Зменшення ризику основних серцево-судинних ускладнень спостерігалось і в плацебо-контрольованому Англо-Скандинавському дослідженні (ASCOT-LLA), в якому вивчались результати первинної профілактики ІХС у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і помірним підвищенням холестерину (до 6,5 ммоль/л). До дослідження було залучено >10 тис. хворих. Окрім артеріальної гіпертензії вони мали додаткові фактори серцево-судинного ризику, причому не менше 3-х. До таких факторів були віднесені: гіпертрофія лівого шлуночка, зміни ЕКГ, цукровий діабет 2 типу, інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі, мікроальбумінурія, протеїнурія, тью-

тионопаління. Пацієнти отримували адекватну антигіпертензивну терапію і додатково — аторвастатин в дозі 10 мг на добу чи плацебо. За результатами дослідження відносний ризик усіх коронарних ускладнень зменшився на фоні призначення аторвастатину на 36 %. Загальний показник серцево-судинних ускладнень і потреба проведення хірургічних втручань з реваскуляризації міокарда склали 7,5 % в групі аторвастатину і 9,5 % — в групі плацебо. З етичних міркувань Наглядний Комітет ASCOT-LLA прийняв рішення про дострокове припинення дослідження вже через 1 рік після його початку, вважаючи неприпустимим відмову від активного лікування хворих, враховуючи його беззаперечні переваги. Треба зазначити, що жодне з проведених досліджень статинів не було присвячене лікуванню хворих, які б мали тільки стабільну стенокардію. Проте такі пацієнти становили значну частку серед учасників усіх досліджень статинів. В дослідженні HPS, в якому взяли участь більше 20 тисяч хворих, стабільну стенокардію було зареєстровано у 41% учасників з постінфарктним кардіосклерозом і ще у 24 % — з іншими формами ІХС.

Основний механізм дії статинів пов'язаний з оборотною блокадою ферменту 3-гідроксі-3-метилглутарил коензим А (ГМГ КоА) редуктази, який забезпечує синтез холестерину. Зниження внутрішньоклітинної концентрації холестерину стимулює функцію клітинних рецепторів і підвищує плазмовий кліренс ХС ЛПНЩ. Терапія статинами супроводжується суттєвим зниженням ХС ЛПНЩ, в середньому на 25-40 %; помірним підвищенням рівнів ХС ЛПВЩ, на 5-15 %; і зниженням ТГ на 15-50 %. Основні фармакологічні властивості препаратів-статинів представлені в таблиці 3.

Існують розрахунки, за якими ризик розвитку ускладнень (смерть та кількість випадків нефатального інфаркту міокарда) зменшується на 7 % за умови зниження загального рівня ХС на кожні 0,6 ммоль/л протягом перших 2-х років терапії статинами, і ще на 22 % — протягом наступних 3-5 років. Водночас, результати великих клінічних досліджень (4S, WOSCOPS, CARE, HPS) свідчать про розбіжності між гіполіпідемічною складовою дії статинів і характером їхнього впливу на прогноз. Наприклад, в дослідженні 4S зменшення кількості серцево-судинних ускладнень спостерігалось раніше, ніж цього можна було б чекати, враховуючи тільки гіполіпідемічну дію симвастатину. В дослідженні MAAS (381 пацієнт/симвастатин 20 мг/добу) відзначалось не тільки вірогідне зниження рівнів ХС і ХС ЛПНЩ, але й суттєвий вплив препарату на процес прогресування

атеросклерозу за даними ангіографії. Так, якщо у пацієнтів з групи плацебо до кінця 4-річного періоду спостереження мало місце збільшення оклюзії коронарних артерій, то за умови терапії симва-статином спостерігалась стабілізація атеросклеротичного процесу. В дослідженні HPS зменшення ризику серцево-судинних ускладнень під впливом довготривалого лікування симвастатином спостерігалось у всіх пацієнтів незалежно від початкового рівня холестерину, включаючи хворих з практично нормальними показниками ліпідо-грами. За даними більшості клінічних досліджень статини попереджають розвиток ішемічних інсультів, що ймовірно не має безпосереднього зв'язку з рівнем холестерину. Певним доказом існування неліпідних механізмів дії статинів є їхня ефективність у хворих з гострим коронарним синдромом, коли позитивна дія статинів, зокрема аторвастатину, спостерігалась вже за кілька тижнів лікування, що недостатньо для максимальної реалізації гіполіпідемічного ефекту (PROVE IT). Навіть короткий курс призначення аторвастатину (7 днів по 40 мг на добу) перед проведенням транслюмінальної ангіопластики забезпечував хворим на стабільну стенокардію менші ушкодження міокарду під час хірургічної процедури у порівнянні з плацебо. Ступінь ушкодження оцінювали за біохімічними показниками. Вважають, що за таких умов в основі кардіопротекції лежать неліпідні механізми.

Додаткові неліпідні механізми дії статинів отримали назву плеотропних. Вони пов'язані з нормалізацією функції ендотелію, гальмуванням проліферації гладеньком'язових клітин судин, впливом на апоптоз, протизапальною, антитромботичною і антиоксидантною активністю препаратів, стабілізацією атероматозних бляшок. Існування плеотропних ефектів пояснюють загальним механізмом блокади 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази. Біохімічним субстратом для них є відмінні від холестерину продукти метаболізму мевалоната. Ці речовини дістали назву ізопреноїдів. Вважають, що вони залучаються до регуляторних процесів проліферації, диференціації, міграції, функціонування (експресія ендотеліальної NO синтази) та апоптозу клітин крові і судинної стінки. Існують дані щодо протидії статинів ефектам ангіотензину II. Під впливом статинів спостерігали зменшення концентрацій фібриногена та інгібітора активатора плазміногена 1, зниження в'язкості крові, хоча антиагрегантні властивості статинів частково пов'язані зі зменшенням вмісту холестерину в фосфоліпідах мембран тромбоцитів. В експериментах

спостерігали медіаторну активність статинів в процесах васкулогенеза, в першу чергу коронарного. Серед додаткових ефектів статинів варто зазначити також підвищення чутливості тканин до інсуліну, що має важливе значення для пацієнтів з ЦД.

Клінічні дослідження останніх років підтвердили, що разом з динамікою ліпідних показників терапія статинами супроводжується зниженням концентрації С-реактивного протеїну (СРП) і прозапальних цитокінів, що достовірно корелює з прогнозом хворих. Ці факти дають підстави вважати, що зниження загального холестерину, ХС ЛПНЩ і СРП є взаємодоповнюючими маркерами ефективності лікування, та підтверджують гіпотезу про клінічне значення неліпідних механізмів дії статинів. Тобто визначення тільки показників ліпідограми не повністю відображає спектр дії статинів. Тому їх призначення повинно базуватись на загальній оцінці серцево-судинного ризику, навіть за умови нормальних показників холестерину.

Таким чином, вважається загальновизнаним, що необхідність призначення статинів визначається, більшою мірою, величиною серцево-судинного ризику, ніж рівнем холестерину (якщо йдеться про нормальні чи помірно підвищені показники).

Лікування статинами необхідно проводити постійно. Оскільки модифікація прогностичних показників смертності та виживання можлива тільки за умови тривалої терапії. Відмова від прийому гіполіпідемічних засобів призводить до повернення початкових показників ліпідограми вже протягом одного місяця. Крім того, сучасна концепція гіполіпідемічної терапії передбачає динамічність та багатогранність фармакологічної дії статинів, що розгортається своєрідним «каскадом» ефектів тільки за умови їх тривалого призначення. Початкова фаза дії статинів реалізується протягом перших тижнів/місяців і проявляється стабілізацією атероматозних бляшок, за рахунок відновлення функції ендотелію, зменшення судинного запалення (зниження С-реактивного протеїну). Результати зазначеного етапу супроводжуються стабілізацією клінічного стану пацієнтів, зменшенням проявів ішемії. Важливою характеристикою початку дії статинів є позитивний прогностичний вплив, який реалізується після першого року лікування, зокрема, щодо показника виживання. Наступний етап статинового каскаду стосується можливості впливу на прогресування атеросклерозу після 2-4 річного періоду постійної терапії. Прикладом антиатеросклеротичної дії статинів можуть бути результати досліджень, в яких активна терапія супроводжувалась не

тільки відсутністю прогресування оклюзії уражених сегментів коронарних артерій (MARS, 1993; CCAIT, 1994; MAAS, 1994; A-PLUS, 2004), але й регресом існуючих атеросклеротичних бляшок (REVESAL, 2004; ASTEROID, 2006). Третій етап дії статинів досягається після тривалого (>4 років) лікування. Це етап досягнення основної стратегічної мети терапії: зменшення кардіальної та загальної смертності, попередження серцево-судинних ускладнень. Нарешті, нині існують відомості про сприятливий вплив статинів щодо некардіологічної патології. Так, в ході лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу відзначено вплив симвастатину не тільки на розвиток серцево-судинних ускладнень, але й на перебіг основного захворювання. Серед хворих, які приймають статини, зареєстровано зменшення частоти розвитку нових випадків цукрового діабету. Перспективною виглядає інформація про застосування статинів для лікування і профілактики хвороби Альцгеймера і судинної деменції. У літніх пацієнтів використання статинів призводило до зменшення остеопорозу і частоти переломів кісток. Є спроби використання імуносупресорного ефекту статинів в трансплантології. Описані позитивні результати застосування симвастатину при біліарному цирозі печінки, а також для розчинення холестеринових каменів в жовчному міхурі.

На сьогодні визначено «цільові» рівні показників загального холестерину і ХС ЛПНЩ, досягнення яких в процесі лікування достовірно супроводжується зниженням серцево-судинних ускладнень і покращенням прогнозу пацієнтів. Для хворих з ІХС та її еквівалентами ці показники становлять <4,5 ммоль/л (175 мг/дл) – для загального холестерину та <2,5 ммоль/л (96 мг/дл) – для ХС ЛПНЩ. Згідно з Європейськими рекомендаціями по профілактиці серцево-судинних захворювань аналогічні значення загального ХС і ХС ЛПНЩ доцільно утримувати і пацієнтам, які мають високий багатofакторний ризик серцево-судинних ускладнень – >5 % протягом 10 років за SCORE.

Дози статинів, що рекомендовані для лікування хворих на стабільну стенокардію, вибрані на основі результатів клінічних досліджень, в яких була доведена ефективність препаратів щодо зниження смертності і нефатальних ускладнень. Для хворих на стабільну стенокардію такими є добові дози для симвастатину – 20-40 мг, для правастатину – 40 мг, для аторвастатину – 10-20 мг. Слід зазначити, що в ряді клінічних досліджень відзначали певні переваги високих доз аторвастатину (80 мг/дн) перед низькими (10 мг/дн) і симваста-

тином (~24 мг/дн) щодо зниження ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на стабільну стенокардію. Так, в дослідженні TNT частота основних ускладнень, до яких відносили коронарну смерть, фатальний і нефатальний ІМ, фатальний і нефатальний інсульт, становила 8,7 % у хворих, що приймали 80 мг аторвастатину і 10,9 % у пацієнтів, що приймали – 10 мг препарату. Тобто призначення високих доз аторвастатину у порівнянні з низькими призводило до зменшення ризику основних серцево-судинних ускладнень на 22 % ( $p < 0,001$ ). Збільшення дози аторвастатину до максимальної, 80 мг/дн, не супроводжувалось суттєвим зростанням кількості випадків міопатії/ міальгії. Разом з тим, використання високих доз аторвастатину супроводжувалось 6-кратним збільшенням кількості випадків гепатотоксичності з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ (від 0,2 % до 1,2 %,  $p < 0,001$ ). Тому, застосування високих доз аторвастатину вважається доцільним у пацієнтів високого ризику, а також за умови значного підвищення показників холестерину, головним чином при тяжких спадкових формах дисліпідемії.

Терапія статинами в цілому характеризується достатньо високою безпечністю і доброю переносимістю. Найчастішими побічними реакціями на прийом статинів були диспептичні розлади (метеоризм, дискомфорт і болі в області шлунка, нудота, констипація, діарея). Як правило, перераховані явища посилювались при підвищенні дози лікарського засобу. У випадках, коли адекватний контроль ліпідних показників неможливий через непереносимість високих доз статинів, в якості перспективної терапії розглядають можливість комбінації статинів з езетімібом. Останній є новаційним препаратом, що блокує всмоктування холестерину в кишечнику. Проте вплив такої комбінації на смертність і перебіг захворювання до кінця не визначені. Рідкими (0,01-0,03 %), але найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними з дією статинів, є міопатії. Їх клінічними проявами є м'язові болі, слабкість, судоми, підвищення рівнів креатинінази, рідко лихоманка, дуже рідко – рабдоміоліз, міоглобінемія і ниркова недостатність. Тяжкі травми і оперативні втручання, виражена артеріальна гіпотензія, тяжкі інфекційні хвороби і метаболічні розлади, неконтрольовані судоми та існуюча ниркова недостатність належать до факторів, які підвищують ймовірність розвитку міопатій при використанні статинів. Ризик міопатій зростає також за умови призначення статинів разом з деякими іншими лікарськими засобами. Серед них найбільше значення мають фібрати, зокрема

гемфіброзил, препарати нікотинової кислоти, антибіотики-макроліди (еритроміцин), антивірусні засоби – інгібітори протеаз (нефазодон), імунодепресанти, циклоспорин. Статини метаболізуються за допомогою системи печінкових цитохромів Р-450. У зв'язку з цим, лікарські засоби (аміодарон, верапаміл, лідокаїн, тарфенадин, лоратадин, діазепам, барбітурати, циметидин, рифампіцин та інші) і навіть деякі харчові продукти (грейпфрутовий сік), які чинять вплив на активність печінкових цитохромів СYP 3A4 і СYP 2C9, можуть значною мірою модифікувати властивості статинів, зокрема біодоступність і тривалість дії, що необхідно брати до уваги, призначаючи комбіновану, часто багатокомпонентну терапію. Гепатотоксичність – стан, що супроводжується підвищенням рівнів печінкових трансаміназ часто, безсимптомним, іноді з появою відповідної клінічної симптоматики, реєструвалась в різних клінічних дослідженнях статинів, з частотою до 1-2 %. Порушення функції печінки найчастіше спостерігались протягом перших місяців лікування, при збільшенні дози препарату, за наявної хронічної патології печінки. Для запобігання можливим реакціям гепатотоксичності статини протипоказані хворим з активними захворюваннями печінки, особам, які зловживають алкоголем, та при стійкому безсимптомному підвищенні рівнів печінкових трансаміназ. Перед початком та впродовж терапії рекомендовано моніторувати лабораторні показники, зокрема печінкові ферменти та креатинкіназу. Підвищення рівнів печінкових ферментів більше ніж у 3 рази, а креатинкінази – більше ніж у 10 разів, порівняно з верхньою межею норми, потребує негайного припинення терапії статинами, відповідних медичних заходів та контролю лабораторних показників до їх нормалізації. Серед інших побічних реакцій при застосуванні статинів реєструвались порушення сну, запаморочення, головний біль, алергічні реакції.

### **Омега-3-поліненасичені-жирні кислоти (ПНЖК)**

Омега-3-поліненасичені-жирні кислоти, які у великій кількості містяться в риб'ячому жирі, мають позитивний вплив на показники ліпідного обміну. Окрім того, за даними дослідження GISSI-Prevenzione, в якому взяли участь більше 11 тисяч хворих з перенесеним протягом попередніх 3-х місяців інфарктом міокарда, тривале призначення додатково до базової терапії омега-3 ПНЖК призвело до зниження на 21 % загальної смертності, в основному за рахунок



випадків раптової коронарної смерті (на 45 %). В дослідженні використовували високоочищені омега-3 ПНЖК в дозі 1 г на добу (препарат Омакор). Позитивний вплив препарату щодо попередження раптової смерті було виявлено вже на ранніх етапах дослідження, протягом перших 3-х місяців, зокрема кількість летальних епізодів у хворих, які приймали ПНЖК була менша, ніж в контрольній групі – 1,1 % проти 1,6 %, відповідно;  $p=0,037$ ). Автори GISSI вважають, що позитивний вплив омега-3-ПНЖК пов'язаний з їх можливою антиаритмогенною дією. Ця позиція узгоджується з експериментальними даними. Ймовірною основою антиаритмогенного ефекту омега-3-ПНЖК може бути взаємодія цих речовин з натрієвими, калієвими і кальцієвими трансмембранними каналами кардіоміоцитів. Підвищення концентрації омега-3-ПНЖК в мембранах гранулоцитів в ході експериментальних спостережень супроводжувалось нормалізацією/підвищенням варіабельності серцевого ритму. Відомо, що низька варіабельність серцевого ритму асоційована зі зростанням ризику раптової смерті. В експериментальному інфаркті міокарда омега-3-ПНЖК підвищували поріг фібриляції шлуночків. При цьому безпосередньо на розмір інфаркту вони не впливали. В ході експериментальних досліджень були виявлені властивості ПНЖК, які можуть мати значення для попередження розвитку атеросклерозу, зокрема активація синтезу протизапальних простагландинів, збільшення продукції простагліну, зниження рівню лейкотриєну В4, блокування міграції нейтрофілів і моноцитів та антиагрегантна дія. Важливим спостереженням, зробленим в ході аналізу результатів дослідження GISSI, було те, що ПНЖК чинили позитивний вплив на виживаємість хворих незалежно від особливостей харчування та інших факторів ризику, таких як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет. Проте особи, які дотримувались рекомендованої дієти, мали достовірно ( $p<0,0001$ ) вищий показник виживання протягом 3,5 років дослідження. Мета-аналіз ряду клінічних досліджень підтверджує позитивні результати використання препаратів омега-3-поліненасичених жирних кислот для попередження раптової і зменшення кардіальної смертності. Насамперед, це стосується пацієнтів з високим ризиком кардіологічних ускладнень після перенесеного інфаркту міокарда. Таким чином, омега-3-ПНЖК можна вважати доцільним доповненням базової терапії з метою вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень, зокрема раптової смерті, у пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда.

Підсумовуючи слід зазначити, що на сьогодні існують беззаперечні докази позитивного впливу статинів і омега-ПНЖК на прогноз пацієнтів ІХС. Інші гіполіпідемічні засоби за результатами клінічних досліджень не мають достовірного достатнього впливу на прогностичні показники. Фібрати теоретично мають численні позитивні ефекти щодо корекції порушень ліпідного обміну, особливо за наявності гіпертригліцеридемії, зниження показників ХС ЛПВЩ, у хворих з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2 типу. Вони мають складний механізм дії, що характеризується впливом на синтез і катаболізм ліпідів, збагачених ТГ. Він полягає в стимуляції нуклеарних рецепторів, які активуються так званим проліфератором пероксисом (РАПП). Фібрати є прямими лігандами підтипу РАПП  $\alpha$ . Активовані РАПП регулюють генну експресію синтезу апоАІ і апоАІІ, основних білків ЛПВЩ. За рахунок активації синтезу ензиму ліпопротеїнази підвищують катаболізм ліпідних частинок, збагачених ТГ. Вплив фібратів на обмін ХС ЛПНЩ багатогранний і залежить від функціональної активності ЛПНЩ-рецепторів і початкових рівнів ТГ. Зокрема, при дисліпідемії II В типу за Фредріксоном у пацієнтів з гіпертригліцеридемією нерідко спостерігаються помірно підвищені чи навіть нормальні рівні ЛПНЩ, проте зростає концентрація субпопуляції частинок дрібних за розміром, підвищеної щільності, збагачених апо В, які мають підвищену атерогенність. В експериментальних та клінічних дослідженнях фібрати сприяли зменшенню концентрації таких атерогенних частинок, а також підвищували афінність клітинних рецепторів до ЛПНЩ. Фібрати, включаючи фенофібрат, сприяють нормальному метаболізму жирних кислот шляхом індукції синтезу ацетил коензим А синтетази та експресії інших генів, які забезпечують їх мітохондріальне  $\beta$ -окислення. Як результат – зменшується концентрація вільних жирних кислот, що є субстратом для синтезу ТГ.

Разом з тим, для фібратів виявлено протилежні тенденції стосовно впливу на кардіальну смертність і можливе збільшення некардіальної смертності, що вимагає подальшого вивчення та уточнення. Проте використання фібратів, секвестрантів жирних кислот, препаратів нікотинової кислоти пролонгованої дії та їхніх комбінацій зі статинами можливе для лікування виражених порушень ліпідного обміну. А також для досягнення «цільових» рівнів холестерину у хворих дуже високого ризику, визначеного як ризик смертності  $>2\%$  на рік. Для фібратів та препаратів нікотинової кислоти в якості показань розгля-

даються особливі варіанти дисліпідемій, що характеризуються зниженням показників ХС ЛПВЩ та підвищенням – тригліцеридів. Фібрати мають певні переваги при лікуванні дисліпідемій такого типу у пацієнтів з цукровим діабетом, що обумовлено, в першу чергу, відсутністю у них впливу на показники глюкози крові. Ізольована гіпертригліцеридемія також залишається одним з показань для призначення фібратів, оскільки їхній максимальний ефект реалізується саме по відношенню до цього показника. Фібрати знижують рівень тригліцеридів на 40-50 %, загальний холестерин і ХС ЛПНЩ – до 25 %, підвищують ХС ЛПВЩ на 10-20 %, за деякими даними на – 30 %. В класичному дослідженні VA-NIT з використанням гемфіброзилу було продемонстровано достовірний позитивний вплив препарату щодо зменшення кількості кардіальних ускладнень у чоловіків, які мали практично нормальний рівень ХС ЛПНЩ і низький – ХС ЛПВЩ. Вважається, що саме підвищення рівнів ХС ЛПВЩ обумовило позитивні результати терапії фібратом-гемфіброзилом.

Для монотерапії фібратами розвиток міопатій не є характерним, проте, як уже згадувалось, поєднання фібратів і статинів може підвищити ризик цього серйозного ускладнення, ймовірно в результаті взаємодії препаратів на спільному етапі катаболізму (глюкуронізації). Для фенофібрату, препарату останньої генерації фібратів, за даними експериментальних досліджень подібна взаємодія не характерна. Тому зростання ризику міопатій при комбінації статинів з фенофібратом при використанні середніх доз лікарських засобів вважається малоймовірним. Протипоказаннями для призначення фібратів є порушення функції печінки і нирок, а також наявність жовчнокам'яної хвороби. Найчастішими побічними реакціями, які викликають фібрати, є диспепсії, до 5 % за різними даними. Проте необхідність відміни ліків у зв'язку з такими розладами виникає рідко. Серед найсерйозніших небажаних реакцій на фібрати – холестаза, підвищення печінкових трансаміназ, порушення функції печінки, описані випадки панкреатиту.

### **Інгібітори АПФ**

До недавнього часу основними показаннями для інгібіторів АПФ (іАПФ) були серцева недостатність, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет, в першу чергу, за наявності супутньої артеріальної гіпертензії чи мікроальбумінурії. Призначення іАПФ хворим на стабільну

стенокардію з метою вторинної профілактики вивчалось в трьох великих дослідженнях — HOPE, EUROPA, PEACE. В дослідженні HOPE взяли участь пацієнти з ІХС чи діабетом і високим ризиком серцево-судинних ускладнень, але без серцевої недостатності. Досліджуваний препарат — раміприл 10 мг на добу, тривалість дослідження — 5 років.

До дослідження EUROPA залучали різних за ступенем серцево-судинного ризику хворих ІХС зі стабільним перебігом та без клінічних ознак серцевої недостатності. Досліджуваний препарат — периндоприл, 8 мг на добу, тривалість дослідження — 4,2 роки. Дослідження PEACE — включали пацієнтів зі стабільною ІХС без серцевої недостатності. Досліджуваний препарат — трандолаприл 4 мг на добу, тривалість дослідження — 4,8 років.

Дослідження HOPE і EUROPA продемонстрували вірогідне зниження серцево-судинного ризику під впливом терапії іАПФ на 22 % і 20 %, відповідно (комбіновані кінцеві точки). За результатами PEACE ефект терапії був недостатнім (статистично невірогідне зниження ризику на 4 %). Суттєва різниця щодо впливу різних іАПФ на показники кардіальної смертності, частоти нефатальних ІМ могла бути обумовлена як деякими відмінностями контингентів учасників і базисної терапії, так і особливостями дії досліджуваних препаратів. Так, якщо в дослідженні PEACE показник річної смертності в групі плацебо становив 1,8 %, а в EUROPA 1,7 %, то в HOPE — 2,2 %. Попередньо реваскуляризаційні втручання мали місце у 72 % пацієнтів в PEACE, тоді як в EUROPA 55 % і 44 % — в дослідженні HOPE.

Гіполіпідемічні засоби отримували 70 % пацієнтів в PEACE, 63 % в EUROPA і тільки 29 % — в HOPE. Антитромботичні препарати — 91, 92 і 76 %, відповідно. Отже, початковий ризик серцево-судинних ускладнень був нижчим в дослідженнях PEACE і EUROPA, а якість базової терапії значно вищою, ніж в дослідженні HOPE, що могло мати певний вплив на результати дослідження. Проте не виключено, що вплив на показники кардіоваскулярного ризику залежить від особливостей кожного препарату, зокрема його тканинних ефектів.

Також важливими результатами досліджень EUROPA і HOPE було вірогідне зменшення під впливом терапії частоти розвитку серцевої недостатності на 39 % та 20 %, відповідно.

Дослідники вважають важливою складовою ефективності іАПФ у пацієнтів зі стабільною стенокардією вплив препаратів на артеріальний тиск, а також тривалість дії, ліпофільність та спорідненість до

тканинного АПФ.

Призначення іАПФ показане всім хворим на стабільну стенокардію з супутніми артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, серцевою недостатністю, безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

Для хворих з ІХС без спеціальних показань для їх призначення інгібітори АПФ можуть бути рекомендовані з урахування співвідношення потенційної користі (позитивний вплив на прогноз захворювання), з одного боку, і ризику щодо побічних реакцій, поліпрагмазії, надмірної вартості лікування з іншої.

Препаратами вибору для лікування хворих на стабільну стенокардію є іАПФ з доведеною ефективністю щодо зазначеного показання і у відповідних дозах (раміприл 10 мг/дн; периндоприлу аргінін 10 мг/дн).

### **Блокатори бета-адренорецепторів**

У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, призначення бета-адреноблокаторів знижує ризик кардіальної смерті/повторного інфаркту міокарда на 30 %. Суттєвим є той факт, що призначення різних бета-адреноблокаторів в гострому періоді ІМ має незначний вплив на показник смертності, в той час як тривале застосування цих препаратів з метою вторинної профілактики зменшує показник смертності на 24 %.

Блокатори бета-адренорецепторів, які мають внутрішню симпатоміметичну активність (ацебутолол), виявились значно менш ефективними відносно впливу на прогноз хворих ІХС. Немає достатніх доказів і щодо зменшення показника смертності після ІМ на фоні призначення атенололу, найбільш вживаного на теперішній час блокатора бета-адренорецепторів. За даними останніх мета-аналізів виникають певні сумніви щодо прогностичних переваг атенололу і у хворих з артеріальною гіпертензією. В той же час, інші блокатори бета-адренорецепторів не відрізняються за прогностичними показниками від рекомендованих антигіпертензивних засобів інших фармакологічних груп. Результати досліджень ефективності блокаторів бета-адренорецепторів після перенесеного інфаркту міокарда були екстрапольовані на хворих зі стабільною стенокардією, хоча це і не підтверджено спеціально спланованими рандомізованими плацебо-контрольованими дослідженнями. Так сталось за історичних обста-

вин, оскільки дослідження бета-блокаторів у хворих з пост-інфарктним кардіосклерозом передували їхньому застосуванню при стабільній стенокардії. В найбільших випробуваннях бета-блокаторів у пацієнтів зі стабільною стенокардією, APSIS і TIBET, порівняння активного лікування з плацебо уже не проводились, з міркувань інтересів хворих і неетичності відмови від симптоматичної терапії тривалого часу. До APSIS було залучено 809 учасників з клінічно підтвердженою стабільною стенокардією, період спостереження 3,4 роки. За результатами дослідження застосування верапамілу SR (240-480 мг/дн) і метопрололу CR (100-200 мг/дн) мали однакову ефективність щодо попередження кардіоваскулярних ускладнень. Причому продовження спостереження за хворими APSIS більше 9 років підтвердило позитивний вплив лікування на їхній прогноз, особливо у жінок без супутнього цукрового діабету. В дослідженні TIBET взяли участь 682 пацієнти зі стенокардією напруження, термін спостереження – 2 роки. Результати лікування ніфедипіном SR (20-40 двічі на день) і атенололом (50 мг двічі на день) не відрізнялись. Проте мала перевага комбінована терапія з застосуванням обох препаратів, зокрема спостерігалось певне зменшення частоти раптової смерті, нефатального інфаркту і нестабільної стенокардії. Подібні результати були отримані в дослідженні IMAGE, в якому порівнювали ефективність метопрололу (200 мг/дн) і ніфедипіну (40 мг/дн) у 280 хворих на стабільну стенокардію. Всі пацієнти мали позитивні результати проб з дозованим навантаженням. Обидва препарати підвищували толерантність/тривалість навантаження, хоча метопролол і більшою мірою. Комбінована терапія виявилась більш ефективною, ніж кожен препарат окремо. В невеликому випробуванні ASIST брали участь хворі з ІХС, які на етапі до лікування мали незначну кількість або й зовсім не мали нападів стенокардії. Призначення цим пацієнтам атенололу (100 мг на добу), на відміну від плацебо, продемонструвало позитивний вплив на комбіновані кінцеві точки, включаючи зменшення кількості нападів чи появу стенокардії. За даними добового моніторування ЕКГ атенолол зменшував кількість як болювих, так і безболювих ішемічних епізодів. В дослідженні TIBBS порівнювали ефективність бісопрололу і ніфедипіну (лікарська форма з уповільненим вивільненням) у 330 хворих зі стабільною стенокардією. Всі учасники дослідження мали ЕКГ-позитивні результати проб з дозованим фізичним навантаженням і >2 епізодів ішемії міокарда протягом 48-годинного холтерівського моніторування.

Бісопролол призначали по 10 мг x 1 раз на добу протягом перших 4-х тижнів і по 20 мг – протягом 4-х наступних. Ніфедипін – по 20 мг і 40 мг x 2 рази на добу, відповідно. Термін загального спостереження 1 рік. Бісопролол виявився більш ефективним щодо попередження серцево-судинних ускладнень, до яких відносили кардіальну смерть, гострий інфаркт та госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії. Відповідно кількість ускладнень складала 22,1 % в групі бісопрололу і 33,1 % в групі ніфедипіну,  $p=0.033$ . Ці дані підтверджують антиангінальну ефективність бета-адреноблокаторів, але не дають достатньо доказів щодо впливу на прогноз хворих зі стабільною стенокардією. Три препарати з фармакологічної групи бета-адреноблокаторів, метопрололу сукцинат, бісопролол і карведілол, довели позитивний вплив на показники виживання і перебігу захворювання у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Небіволол сприяв покращенню прогнозу у хворих з ХСН похилого віку, старших за 70 років.

### **Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію – АК)**

Препарати з фармакологічної групи блокаторів кальцієвих каналів, які уповільнюють частоту серцевих скорочень, здатні покращувати прогноз пацієнтів після інфаркту міокарда, як було показано в дослідженні DAVIT II з верапамілом і у підгрупі хворих без ознак серцевої недостатності у випробуванні MDPIT з ділтіаземом. В дослідженні INTERCEPT спостерігалась тенденція до зменшення серцевої смертності, нефатального реінфаркту і рефракторної ішемії, а також суттєве зниження потреби в реваскуляризації у хворих після ІМ при застосуванні ділтіазему у порівнянні з плацебо. Антагоністи кальцію – ефективні антигіпертензивні засоби, проте вони можуть збільшити ризик розвитку серцевої недостатності.

Немає підтверджень прогностичної ефективності дигідропіридинових антагоністів кальцію у хворих зі стабільною стенокардією. Попередні дослідження короткодійних дигідропіридинових антагоністів кальцію не тільки не показали позитивного впливу щодо попередження тяжких ускладнень ІХС, але навіть виявили зростання їхнього ризику при прийомі високих добових доз (>40 мг ніфедипіну на день). Це викликало у середині 90-х років минулого століття активну дискусію, яка закінчилась визнанням того, що тривале застосування короткодійних вазодилаторів, включаючи дигідропіриди-

нові антагоністи кальцію, може мати негативний вплив на прогноз пацієнтів з ІХС і є протипоказаним. Разом з тим, для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за необхідності можуть бути використані дигідропіридинові АК у вигляді препаратів і лікарських форм тривалої дії, в тому числі і ніфедипін. Причому їх призначення за даними деяких досліджень призводило не тільки до покращення клінічних показників, але й супроводжувалось позитивними тенденціями щодо зниження ризику серйозних серцево-судинних ускладнень. Наприклад, для препарату амлодипін в 2-річному дослідженні CAMELOT за участю 1991 хворого зі стабільною стенокардією. Проте результати, отримані в CAMELOT, не були статистично вірогідними.

Отже, на сьогодні відсутні переконливі докази на користь призначення антагоністів кальцію для покращення прогнозу хворих на стабільну стенокардію. АК, які знижують ЧСС, можуть бути використані як альтернатива, за умови протипоказань чи непереносимості бета-адреноблокаторів, у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, але без серцевої недостатності.

### **Рекомендації з фармакотерапії з метою покращення прогнозу хворих на стабільну стенокардію.**

Таким чином, на теперішній час для покращення прогнозу хворих зі стабільною стенокардією (зменшення смертності та нефатальних серцево-судинних ускладнень) рекомендовані як обов'язкові такі лікарські засоби (клас I – рівень доказовості A):

- Аспірин 75-100 мг один раз на день – всім пацієнтам, які не мають протипоказань (таких як алергія/непереносимість аспірину, наявність шлунково-кишкової кровотечі).
- Статини – всім пацієнтам з доведеною ІХС, за умови відсутності протипоказань.
- Інгібітори АПФ – пацієнтам з такими супутніми захворюваннями: артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, безсимптомна дисфункція лівого шлуночка, попередній ІМ з дисфункцією ЛШ, цукровий діабет, за відсутності протипоказань.
- Бета-адреноблокатори – всім пацієнтам з постінфарктним кардіосклерозом чи серцевою недостатністю, за відсутності протипоказань.

Менше доказів (клас IIa – рівень доказовості B) щодо позитивного



впливу на прогноз мають іАПФ – у решти хворих зі стабільною стенокардією. Клопідогрель може розглядатись як альтернативна антитромботична терапія у пацієнтів, що не можуть приймати аспірин (наприклад, при його непереносимості, алергії). Високі дози статинів можуть бути рекомендовані хворим дуже високого ризику з підтвердженим діагнозом ІХС (ризик кардіо-васкулярної смертності  $>2\%$  на рік).

За особливими показаннями (клас IIb – рівень доказовості В і С) можуть бути призначені фібрати – хворим з низьким рівнем ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією за наявності цукрового діабету чи метаболічного синдрому; а також фібрати чи нікотинава кислота в комбінації зі статинами хворим дуже високого ризику з низьким рівнем ХС ЛПВЩ і гіпертригліцеридемією.

## Антиангінальна терапія

Симптоми стенокардії та ознаки ішемії, включаючи безбольову ішемію, можуть бути усунені за допомогою ліків, які зменшують потребу міокарда в кисні і/чи збільшують кровоток в ішемізованій області. Антиангінальні препарати, які звичайно використовують – це блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію і органічні нітрати.

Нітрати використовують в клінічній практиці більше 100 років. Призначення нітрогліцерину (НГ) для лікування нападів стенокардії розпочато з 1879 року. На сьогодні використовують три препарати з групи органічних нітратів – тринітрат гліцерину або НГ, ізосорбїду динітрат, та ізосорбїду мононітрат. Останній є природним активним метаболітом ізосорбїду динітрату. Всі препарати з групи органічних нітратів мають однаковий механізм дії і відносяться до ендотелій-незалежних вазодилаторів. Антиангінальний ефект нітратів реалізується за рахунок зниження потреби міокарду в кисні і покращення міокардіальної перфузії. Нітрати діють шляхом вивільнення оксиду азоту (NO) – речовини, яка є аналогом ендотелій-залежного релаксуючого фактора. NO активує гуанілатциклазу, в результаті чого утворюється циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), який має властивість розслабляти гладеньком'язові клітини судин.

Вазодилатація, основний гемодинамічний ефект нітратів, має дозозалежний характер. Першочергово, навіть при застосуванні низьких доз, нітропрепарати викликають розширення судин венозного русла. Це призводить до депонування крові у венах і зниження так званого переднавантаження на серце. Зменшення притоку крові до серця за рахунок зазначеного механізму веде до зменшення тиску в камерах серця, зокрема кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку та зниження систолічного напруження його стінок, внаслідок чого потреба міокарду в кисні знижується, а його перфузія покращується, особливо в субендокардіальних відділах, що має важливе значення для хворих на ішемічну хворобу серця. При застосуванні більших доз препарати чинять вплив переважно на великі артерії. В механізмі дії нітратів має значення вазодилатація коронарних артерій і запобігання розвитку вазоспазму. Нітрати перерозподіляють коронарний кровотік до ішемізованих відділів міокарду. Селективна дилатація саме великих коронарних артерій є надзвичайно важливим фактором оп-

тимізації міокардіального кровотоку в ішемізованих зонах, оскільки малі/резистивні судини в цих регіонах і так уже максимально розширені завдяки аденозин-опосередкованим компенсаторним механізмам ауторегуляції. Зазначений вплив нітратів на коронарне русло відрізняється від дії деяких інших вазодилаторів, наприклад, дигіридамолу. Останній розслабляє як великі, так і малі судини, що протидіє ауторегуляторним механізмам усунення ішемії, і перерозподіляє коронарний кровотік в неішемізовані області, завдяки чому можливе виникнення так званого феномену «обкрадання». Органічні нітрати знижують артеріальний тиск. При застосуванні низьких доз, коли максимальний ефект пов'язаний з венодилатацією і зниженням переднавантаження, гіпотензивний ефект пояснюють перерозподілом циркулюючого об'єму крові, тоді як високі дози викликають безпосередню артеріальну вазодилатацію, що призводить до зниження системного периферичного судинного опору і, відповідно, післянавантаження.

Незважаючи на універсальність фармакологічного механізму дії органічних нітратів, між різними препаратами цієї групи існують суттєві відмінності. Фармакологічні особливості стосуються як окремих засобів, так і різних лікарських форм нітратів. До найважливіших фармакологічних характеристик зазначених препаратів належать біодоступність (% активного діючого засобу, який потрапляє в системний кровотік) та період напіввиведення. НГ, ліпофільна речовина, має дуже короткий період напіввиведення (1,0-4,4 хвилини), і характеризується широким діапазоном індивідуальної біодоступності при абсорбції зі шлунково-кишкового тракту, оскільки підлягає активному первинному печінковому метаболізму. Тому найчастіше використовують сублінгвальні/буккальні форми НГ, в яких препарат швидко і практично повністю абсорбується із слизової оболонки ротової порожнини, обминаючи печінку. Відсутність активного печінкового метаболізму забезпечує швидке зростання ефективної концентрації препарату в крові. НГ призначають у вигляді сублінгвальних таблеток, желатинових капсул чи аерозолів. НГ руйнується від контакту з повітрям, тому відкрита упаковка з таблетками не може зберігатись більше 30 днів. Термін зберігання НГ у вигляді аерозолу більш тривалий. Існує НГ в трансдермальних лікарських формах (пластирі, диски). Такі засоби забезпечують дію, час якої може регулювати сам пацієнт. Ізосорбід динітрат після абсорбції зі шлунково-кишкового тракту піддається активному печінковому ме-

таболізму. Його основними метаболітами є ізосорбід-2-мононітрат та ізосорбід-5-мононітрат, останній, ймовірно, має найвищу фармакологічну активність. Період напіввиведення ізосорбиду динітрату складає 1.1-1.3 години, біодоступність 20-25 % при прийомі всередину та до 59 % при сублінгвальному прийомі. Як правило, ізосорбід динітрат призначається 2-4 рази на день. Гідрофільний ізосорбід-5-мононітрат має найдовший серед нітратів час дії (період напіввиведення 4,1-4,9 годин) і високу біодоступність, до 90-100 %, при пероральному застосуванні. Препарат має кілька лікарських форм, деякі з них розраховані на призначення один раз на добу.

В залежності від зазначених фармакологічних характеристик короткодіючі форми нітратів показані для швидкого усунення нападів стенокардії, тоді як препарати тривалої дії використовують для профілактики їх виникнення. Кількісні показники щодо потреби в НГ можуть слугувати простим і надійним критерієм ефективності антиангінальної терапії з використанням інших препаратів.

Нітрати застосовують для лікування практично всіх форм ІХС, в тому числі стабільної і вазоспастичної стенокардії. Наявність клінічного синдрому стенокардії залишається основним показанням для включення нітратів у схему лікування таких пацієнтів. Висока антиангінальна ефективність дозволяє використовувати нітрати для профілактики та усунення ангінальних нападів у хворих зі стабільною стенокардією напруження. Після їх прийому значно скорочується кількість нападів стенокардії і збільшується толерантність до фізичних навантажень, включаючи тривалість навантаження до появи стенокардії та/чи ішемічних змін на ЕКГ. За даними літератури, тільки 10 % хворих зі стабільною стенокардією не реагують на терапію нітратами, і ще у 10 % – розвиваються побічні реакції. В цілому, антиангінальна ефективність нітратів при стабільній стенокардії напруження відповідає ефективності інших антиангінальних засобів (бета-блокаторів, антагоністів кальцію). Позиція стосовно використання нітратів в якості симптоматичної терапії нападів стенокардії знайшла відображення у вітчизняних та міжнародних рекомендаціях з лікування ІХС. Переконливих доказів позитивного впливу нітратів на смертність/виживаємість пацієнтів та перебіг захворювання як при гострих, так і при хронічних формах ішемічної хвороби серця на теперішній час немає. Відсутність достовірної інформації щодо прогностичного впливу нітратів пов'язана не тільки з суперечливими результатами наявних клінічних досліджень, але й з тим, що до сьогодні

не проведені рандомізовані проспективні дослідження стосовно об'єктивізації такого впливу, зокрема для хворих зі стабільною стенокардією. Разом з тим, NO, основний ефекторний субстрат нітратів, забезпечує в організмі важливі фізіологічні функції, такі як регуляція судинного тонуусу і антикоагулянтних властивостей крові, вплив на адгезію лейкоцитів, проліферацію гладеньком'язових судинних елементів, апоптоз. Існують експериментальні докази антиатеросклеротичної дії NO. В експериментах нітрати нормалізували ендотеліальну функцію, зменшували ушкодження інтими судин та перешкождали оксидації ЛПНЩ.

Протипоказаннями до призначення нітратів є підвищена чутливість до них, шок; гострий інфаркт міокарда з низьким тиском наповнення лівого шлуночка; артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст.); токсичний набряк легень, крововилив у мозок або нещодавно перенесена черепно-мозкова травма (можливе підвищення тиску спинномозкової рідини), закритокутова форма глаукоми з високим внутрішньоочним тиском, тяжка анемія.

Відносними протипоказаннями до призначення нітратів вважають обструктивну форму гіпертрофічної кардіоміопатії та виражений аортальний стеноз. Разом з тим, при появі у таких хворих синдрому стенокардії НГ може бути корисним для його усунення.

Відсутність доказів щодо позитивного впливу на прогноз ІХС та перебіг захворювання робить недоцільним застосування нітратів у хворих без стенокардії. З цієї ж причини немає підстав призначати нітрати хворим з підозрою чи факторами ризику ІХС.

Взаємодія нітратів з іншими ліками. Принципове значення має взаємодія нітропрепаратів з інгібіторами фосфодіестерази, зокрема з силденафілом (віагрою), оскільки така комбінація створює ризик потенційно небезпечної артеріальної гіпотензії. Використання силденафілу можливе тільки за умови як мінімум 24-годинної перерви після прийому нітратів, включаючи НГ. Посилення гіпотензивної дії спостерігається при поєднанні нітратів з барбітуратами, опіїдними анальгетиками, трициклічними антидепресантами, алкоголем, а також іншими засобами, які знижують артеріальний тиск. Ослаблення ефекту вазодилатації можливе при одночасному застосуванні нітратів з карбахоліном, альфа-адреноміметиками (норадреналіном, мезатоном), гістаміном, ангіотензином, кортикостероїдами, стимуляторами ЦНС, М-холіноблокаторами (атропіном). Фенобарбітал активує печінковий метаболізм нітратів, що може значно зменшити

бідоступність пероральних лікарських форм.

Одною з основних проблем, пов'язаних з тривалим застосуванням нітратів, вважають розвиток толерантності до них. Під толерантністю до нітратів розуміють зниження клінічної ефективності лікарського засобу при регулярному його застосуванні. Відомості про те, що ефективність нітратів може з часом зменшуватись, з'явилися ще в кінці XIX сторіччя, коли нітрати тільки почали використовувати в клінічній практиці. Проте тривалий час висловлювались сумніви щодо клінічного значення цього феномену. Сьогодні є очевидним, що регулярна терапія нітратами у ряді випадків супроводжується ослабленням чи цілковитим зникненням їх гемодинамічних ефектів і клінічної дії. Механізм цього явища залишається до кінця не визначеним. Існуючі гіпотези пояснюють розвиток толерантності за рахунок зниження концентрації сульфгідрильних (SH) радикалів, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищення внутрішньосудинного об'єму у зв'язку з порушенням трансваскулярного градієнту, утворення вільних радикалів з підвищенням деградації оксиду азоту. Розвиток толерантності до нітратів значною мірою варіює у різних пацієнтів. Наприклад, постійний прийом звичайних таблеток ізосорбиду динітрату по 10-20 мг – 4 рази на добу протягом 1 місяця супроводжується повною втратою антиангінального ефекту у 10-15 % хворих зі стабільною стенокардією. У 60-70 % пацієнтів – ефективність ліків суттєво зменшується, а у 10-15 % хворих дія препарату залишається стабільною. Для запобігання розвитку толерантності рекомендовано режим призначення нітратів з обов'язковим «вільним від нітратів» проміжком часу протягом доби. Вважають, що цілком достатнім для попередження розвитку толерантності буде «безнітратний» період тривалістю 8-12 годин на добу за умови постійного прийому нітропрепаратів.

Для нітратів характерні дозозалежні побічні реакції, пов'язані з вазодилатацією. Найчастіше це головний біль, почервоніння обличчя, запаморочення. У деяких хворих головний біль носить виражений характер і є основною причиною відмови від прийому препаратів. В окремих випадках головний біль носить транзиторний характер і зникає, незважаючи на продовження терапії, антиангінальний ефект при цьому зберігається. Можливі ортостатична гіпотензія і рефлекторна активація симпатичної нервової системи з тахікардією і появою «парадоксальної» стенокардії. Рідко прийом нітратів супроводжувався розвитком пресинкопальних та синкопальних станів.

### **Блокатори бета-адренорецепторів.**

Бета-блокатори мають високу антиангінальну ефективність. Механізм дії бета-блокуючих агентів полягає у взаємодії з відповідним рецепторним апаратом ( $\beta_1$  та  $\beta_2$  – адренорецепторами). Блокада  $\beta_1$ -адренорецепторів призводить до уповільнення частоти серцевих скорочень (ЧСС) та зменшення скоротливості міокарду. Обидва ефекти зумовлюють зменшення потреби міокарду в кисні та вираженості ішемії. Препарати уповільнюють ЧСС як у стані спокою, так і під час навантаження. Виключення складають бета-блокатори з частковою агоністичною активністю, для яких характерне зниження ЧСС, переважно під час фізичних навантажень. Позитивний вплив бета-блокаторів на перфузію ішемізованого міокарду пов'язаний з подовженням діастоли (тобто періоду перфузії) за рахунок зниження ЧСС, а також з перерозподілом коронарного кровотоку завдяки зростанню судинного опору в неішемізованих областях. Бета-блокатори є препаратами першого ряду для лікування артеріальної гіпертензії. Препарати зменшують збудливість міокарда, підвищують поріг фібриляції шлуночків під час ішемії, перешкоджають розвитку аритмій. Відомо, що бета-адреноблокатори мають універсальну антиішемічну дію і попереджають появу епізодів ішемії, як больових, так і безсимптомних. Доведено ефективність бета-адреноблокаторів у запобіганні нападів стенокардії/ішемії, спровокованої фізичними навантаженнями.

Бета-блокатори розрізняють за селективністю взаємодії з  $\beta_1$ -адренорецепторами, за тривалістю дії, за наявністю власної симпатоміметичної активності і додаткових властивостей (наприклад, здатністю викликати вазодилатацію). Не дивлячись на практично рівнозначну антиангінальну ефективність різних бета-адреноблокаторів, в сучасній терапії стабільної стенокардії надають перевагу кардіоселективним препаратам. Це обумовлено тим, що саме блокада  $\beta_1$ -адренорецепторів перешкоджає впливу симпатичного нейротрансмітера норадреналіна, який є основною мішенню в антиангінальній терапії. Крім того, кардіоселективність зумовлює зменшення кількості побічних реакцій, забезпечує кращу переносимість і безпечність тривалого лікування, особливо за наявності супутньої патології. Найчастіше використовують метопролол, атенолол, бісопролол. Проте за необхідності можливе використання інших бета-блокаторів, бетаксолулу, карведилолу, небіволулу. В загальній практиці певна перевага надається препаратам, які, відповідно до їхніх фармакологічних

властивостей, можуть призначатись 1 раз на добу. Таку довготривалу дію мають: бісопролол і бетаксоллол за рахунок періоду напіввиведення, а також лікарські форми метопрололу з уповільненим вивільненням активної речовини. Атенолол, враховуючи його період напіввиведення, 6-9 годин, доцільно призначати двічі на день. При підвищенні дози може зростати тривалість дії препарату, що необхідно враховувати при виборі режиму його призначення. Стандартними антиангінальними дозами найбільш вживаних бета-блокаторів вважають:

- для атенололу – 100 мг один раз на день чи 50 мг двічі на день
- для бетаксоллолу – 20 мг один раз на день
- для бісопрололу – 10 мг один раз на день
- для карведилолу – 25 мг двічі на день
- для метопрололу тривалої дії - 200 мг один раз на день.

Основні фармакологічні особливості блокаторів бета-адренорецепторів стенокардії представлені в таблиці 4.

Індивідуальний вибір дози бета-блокатора визначається негативним хронотропним ефектом лікарського засобу. Для стабільної стенокардії найпростішим клінічним критерієм оптимальної фармакологічної дії препарату є уповільнення ЧСС в стані спокою до 55-60 за хвилину. Бета-блокатори обмежують підвищення ЧСС під час фізичних навантажень. В зв'язку з цим «ідеальна» доза препарату повинна утримувати під час навантажень ЧСС на рівні до 75 % від порогової, тобто такої, що асоційована з появою стенокардії. В такий спосіб вираженість бета-блокади може оцінюватись за результатами тестів з фізичним навантаженням. Ефективність антиангінальної терапії з використанням бета-блокаторів вважається достатньою за умови зростання толерантності до навантаження та зменшення кількості нападів стенокардії і потреби в прийомі короткодійних нітратів (НГ).

Погіршення клінічної симптоматики під впливом бета-блокаторів може спостерігатись у хворих, вазоспастичною стенокардією. Серед побічних реакцій, викликаних бета-блокаторами, зустрічаються похолодіння кінцівок і симптоматична брадикардія, яка може супроводжуватись запамороченням. Рідше реєструвалась артеріальна гіпотензія. Можливі поява чи посилення респіраторних симптомів (задишка), особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою/хронічними легеневиими захворюваннями. Кардіоселективні засоби в останньому випадку мають певні переваги. Проте селективність прямо пропорційно залежить від дози препарату і зменшується або зникає при



її підвищенні. Бета-блокатори можуть викликати слабкість і підвищену втомлюваність, проте тільки 0,4 % хворих за результатами клінічних досліджень були змушені припинити лікування з цієї причини. Серед інших побічних явищ реєструвались розлади AV-провідності, поява/посилення проявів серцевої недостатності, головний біль, рідко – відчуття тривоги, дистимії, порушення сну, сплутаність свідомості (особливо у хворих похилого віку). Немає достатніх даних щодо ризику зростання частоти депресії при призначенні бета-блокаторів. Описані випадки впливу бета-блокаторів на показники ліпідного обміну, зокрема підвищення рівнів тригліцеридів, але говорити про клінічне значення подібних змін немає підстав. Бета-блокатори можуть провокувати появу чи загострення псоріазу, алергічних реакцій. Сексуальні розлади при використанні бета-блокаторів реєструвались з частотою 5/1000 пацієнто-років. В цілому, за профілем побічних реакцій бета-блокатори мають добру переносимість і щодо її впливу на якість життя не відрізняються від інших антиангінальних засобів. Наприклад, в дослідженні APSIS оцінки якості життя, враховуючи побічні реакції, при застосуванні метопрололу і верапамілу були аналогічними.

Протипоказаннями до призначення бета-блокаторів є підвищена чутливість до препаратів; передсердно-шлуночкова блокада II та III ступенів; синдром слабкості синусового вузла; брадикардія (пульс у спокої менше 50 ударів за хв. до початку лікування); гіпотензія (систолический тиск менше ніж 90 мм рт. ст.); бронхіальна астма; пізні стадії розладів периферичного кровообігу; одночасне застосування інгібіторів моноаміноксидази (MAO). За наявності хронічних захворювань бронхо-легеневої системи призначення бета-блокаторів вимагає обережності, необхідно застосовувати тільки кардіоселективні засоби. Наявність цукрового діабету не є протипоказанням для призначення бета-блокаторів, але необхідно враховувати, що препарати здатні модифікувати дію гіпоглікемічних засобів і маскувати ознаки гіпоглікемії, (тремор і тахікардію), особливо при застосуванні разом з інсуліном.

При раптовому припиненні терапії бета-блокаторами можливий розвиток синдрому «відміни», що проявляється тахікардією, появою чи посиленням симптомів стенокардії/ішемії, негативною динамікою на ЕКГ, підвищенням артеріального тиску, в крайніх випадках можливі такі серйозні серцево-судинні ускладнення, як інфаркт міокарда і навіть раптова смерть. Поява синдрому «відміни» тим віро-

гідніша, чим довшим був період лікування і вищою дозою препарату. В деяких випадках синдром може розвинути після різкого припинення кількадечного прийому бета-блокатору. Як правило, синдром «відміни» виникає протягом перших 7 днів після завершення лікування, але можлива його поява на 1-21 день. Ймовірним механізмом, відповідальним за розвиток синдрому «відміни», вважають збільшення щільності бета-рецепторів, що виникає на фоні прийому препаратів, і активізацію вивільнення катехоламінів. Ще один механізм може бути пов'язаний з тим, що бета-блокатори пригнічують секрецію реніна через ниркові бета-рецептори. Підвищення їх чутливості під час прийому бета-блокаторів може у випадку відміни викликати гіперренінемію, що обумовлює ймовірність розвитку артеріальної гіпертензії. При синдромі «відміни» спостерігається підвищення агрегації тромбоцитів, вивільнення тромбоксану А<sub>2</sub>, що може провокувати ішемічні реакції. Тому відміна бета-блокаторів повинна відбуватися з поступовим зниженням дози, під наглядом лікаря, з урахуванням індивідуальних реакцій пацієнта. Вважається достатнім 14-денний період поступового зменшення дози і медичного нагляду до повної відміни бета-блокатора.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендуються і вимагають особливої обережності комбінації бета-блокаторів з недигідропіридиновими антагоністами кальцію (верапаміл, дилтіазем, бепридил), у зв'язку із зростанням негативного впливу на інотропну функцію міокарду, АВ-провідність і артеріальний тиск. Препарати, що містять клонідин, резерпін, альфа-метилдопу, не слід використовувати разом з бета-блокаторами внаслідок того, що може виникнути значне уповільнення частоти серцевих скорочень. Вимагають медичного контролю комбінації бета-блокаторів з антиаритмічними препаратами, серцевими глікозидами. Призначення рентгенконтрастних йодовмісних засобів на фоні бета-блокаторів підвищує ризик рефрактерних до лікування анафілактичних реакцій. Циметидин може зменшити кліренс бета-адреноблокаторів, які метаболізуються в печінці та, відповідно, збільшити їх біодоступність. Терапевтичні ефекти бета-блокаторів можуть зменшуватись при одночасному призначенні ксантинів (амінофілін, теофілін).

### **Антагонисти кальцію.**

АК — неоднорідна група препаратів з відомими антиангінальними властивостями. Основою фармакологічної дії АК є здатність блокувати транспорт іонів кальцію всередину клітини через потенціал-залежні, «повільні» L-кальцієві канали. Як відомо, іони кальцію забезпечують взаємодію електричних та механічних процесів в кардіоміоцитах, гладеньком'язових клітинах судин та скелетних м'язів. Проникаючи всередину клітин через повільні канали, іони кальцію стимулюють ряд біохімічних процесів, які призводять до вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо і забезпечують скорочення міофібрил. Для процесу м'язового скорочення витрачається 85-90 % внутрішньоклітинного кальцію та 10-15 % кальцію, що надходить ззовні. Різні види м'язових клітин неоднаково залежать від позаклітинного кальцію. Найбільше від нього залежить скоротлива функція кардіоміоцитів та гладеньком'язових клітин артерій і артеріол. Цим пояснюється відсутність впливу препаратів з групи антагоністів кальцію на скелетну мускулатуру та незначний вплив — на гладеньку мускулатуру бронхів і шлунково-кишкового тракту. Всі АК мають достатньо виражений вазодилатуючий ефект, включаючи безпосередній вплив на коронарні артерії серця. АК, які здатні уповільнювати ЧСС, верапаміл і ділтіазем, чинять також негативний інотропний ефект та уповільнюють АВ-провідність. Основні фармакодинамічні властивості дигідропіридинових похідних (ніфедипін, амлодипін, фелодипін) пов'язані з їх системним судинним ефектом — вазодилатацією. В терапевтичних дозах їх вплив на скоротливість та провідну систему міокарду дуже незначний. Існуючий вплив з боку цих препаратів на скоротливість міокарду врівноважується рефлекторною активацією симпатичної нервової системи, що проявляється, як правило, незначним прискоренням ЧСС. З часом, незважаючи на прийом дигідропіридинових АК, ЧСС може повертатись до початкових значень. Проте ознаки симпатoadреналової активації в деяких випадках спостерігаються протягом тривалого лікування дигідропіридинами і створюють передумови для небажаних ефектів.

АК тривалої дії (такі як амлодипін) чи лікарські форми з повільним вивільненням активної субстанції (такі форми існують для ніфедипіну, фелодипіну, верапамілу, ділтіазему) мають при застосуванні певні переваги. Оскільки створюють стабільну концентрацію діючої речовини в плазмі крові, забезпечуючи постійний терапевтичний

ефект. Основні фармакологічні особливості АК представлені в таблиці 5.

Механізм антиангінальної дії АК пов'язаний з розвантаженням серця за рахунок системної вазодилатації, а також з безпосереднім впливом на коронарні артерії і попередженням вазоспазму. Серед додаткових потенційно позитивних ефектів АК слід назвати покращення діастолічної функції лівого шлуночка. Були продемонстровані антитромботичні та антиатерогенні властивості АК. Особливим показанням для призначення АК є вазоспастична або варіантна стенокардія (стенокардія Принцметала). Для ніфедипіну вазоспастична стенокардія була першим зареєстрованим показанням для призначення. Верапаміл і ділтіазем мають антиаритмічні властивості щодо суправентрикулярних аритмій. Проте їх не слід призначати при синдромі слабкості синусового вузла, порушеннях атріо-вентрикулярної провідності. В останніх випадках препаратами вибору можуть бути дигідропіридини.

Антиангінальна ефективність АК була продемонстрована в ряді клінічних досліджень. Наприклад, амлодипін 10 мг/дн призначали учасникам дослідження CAMELOT. Порівняно з плацебо, амлодипін суттєво зменшував потребу в госпіталізації з приводу стенокардії та потребу в ревазуляризації протягом 2-річного терміну спостереження. В дослідженні CAPЕ амлодипін, 10 мг/дн, ефективно зменшував кількість епізодів ішемії під час холтерівського моніторингу ЕКГ після 7 тижнів лікування. Пацієнти повідомляли про зменшення кількості нападів стенокардії і потреби в НГ. Порівняно з ізосорбідом мононітратом (25-50 мг/дн) амлодипін (5-10 мг/дн) виявився більш ефективним для лікування стабільної стенокардії в подвійному сліпому паралельному 28-тижневому дослідженні за участю хворих похилого віку. Дослідження CASIS було невелике за обсягом – у ньому взяли участь 315 хворих зі стабільною стенокардією. Порівнювали антиішемічну ефективність амлодипіну, 10 мг/дн, та атенололу, 100 мг/дн. Вплив амлодипіну був більш вираженим стосовно толерантності до фізичного навантаження (тест на тредмілі), атенолол мав переваги щодо зменшення кількості епізодів ішемії міокарда під час холтерівського моніторингу. Важливим результатом зазначеного випробування було те, що антиангінальна ефективність комбінації дигідропіридину з атенололом значно перевищувала активність кожного препарату окремо. Подібні результати щодо вищої ефективності комбінованої терапії спостерігались в дослідженнях з

ніфедипіном. Зокрема, в дослідженні IMAGE бета-блокатор мето пролол виявився дещо ефективнішим, ніж ніфедипін щодо показників толерантності до фізичного навантаження. Але результати одночасного призначення обох досліджуваних препаратів перевищували ефективність кожного з них. У випробуванні TIBET динаміка клінічних показників (толерантності до фізичного навантаження) та частота ускладнень ІХС – нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда та раптової смерті – не мали вірогідних розбіжностей в групах хворих, які лікувались і ніфедипіном, і атенололом. Проте кількість ускладнень дещо зменшувалась під впливом комбінованої терапії. Разом з тим, найбільше рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження АСТІОН, метою якого було оцінити вплив ніфедипіну на перебіг захворювання у пацієнтів зі стабільною стенокардією, засвідчило про відсутність такого впливу. В дослідженні взяли участь 7665 хворих зі стабільною стенокардією без ознак серцевої недостатності (ФВ > 40 %) (3825 в групі ніфедипіну і 3840 в групі плацебо). Ніфедипін GITS призначали в дозі 30-60 мг один раз на день. Термін спостереження – 4,9 років. Незважаючи на антиангінальний ефект ніфедипіну, комбіновані показники, які включали смертність від усіх причин, гострий інфаркт, рефракторну стенокардію, появу серцевої недостатності, інсульт, в групах активного лікування і плацебо не мали вірогідної різниці. Єдиний показник, з яким відбулись позитивні зміни – потреба в проведенні АКШ.

Побічні реакції на призначення АК дозозалежні і в основному обумовлені вазодилатацією. Найчастіше спостерігались головний біль, почервоніння шкіри, серцебиття, запаморочення, набряки гомілок. Останні не пов'язані з затримкою в організмі рідини, носять доброякісний характер та, як правило, зменшуються чи зникають після корекції дози препарату. Ці реакції найбільш виразні при застосуванні дигідропіридинів. Верапаміл може викликати констипацію. Рідко при призначенні АК реєструвались аритмії, посилення стенокардії, гіпотензія, порушення з боку ШКТ. Призначення дигідропіридинів в деяких випадках супроводжується незначним збільшенням добового діурезу. При схильності до артеріальної гіпотензії, ризику розвитку серцевої недостатності, гемодинамічно значущих аортального та мітрального стенозах, обструктивній формі гіпертрофічної кардіоміопатії застосування АК не рекомендоване. Якщо подібні призначення необхідні, то вони мають здійснюватись з особливою обережністю за умов постійного клінічного контролю. Оскільки всі

АК мають печінковий метаболізм, при порушеннях її функції подовжується період напіввиведення і зростає біодоступність цього класу препаратів, що потребує корекції режиму дозування та постійного клінічного нагляду. В таких випадках слід уникати призначення максимальних доз АК. Верапаміл накопичується в організмі при регулярному прийомі, що може призвести до посилення як терапевтичного, так і побічних ефектів. Для ділтіазему також характерна кумуляція, хоча й меншою мірою. Ділтіазем і амлодипін можуть використовуватись у хворих з порушеннями функції нирок. Амлодипін визнано достатньо безпечним засобом, який за необхідності може застосовуватись у хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Слід мати на увазі можливість взаємодії АК з іншими лікарськими засобами. Верапаміл суттєво (до 40 %) підвищує концентрацію дигоксину в плазмі крові. Ділтіазем і ніфедипін також взаємодіють з дигоксином, але значно меншою мірою. Недигідропіридинові АК не рекомендовано комбінувати з бета-блокаторами, враховуючи їх синергічний вплив на інотропну, хронотропну, батмотропну функції міокарду. Призначення бета-блокаторів з дигідропіридинами є раціональним з точки зору доповнення терапевтичного і попередження побічних ефектів, зокрема рефлекторної активації симпатичної нервової системи. Проте така комбінація підвищує ризик розвитку серцевої недостатності особливо у пацієнтів, які мають скомпрометовану функцію міокарду.

Всі три групи антиангінальних препаратів (бета-блокатори, нітрати, АК), які рекомендовані для симптоматичної терапії стабільної стенокардії, мають достатньо високу ефективність. Проте клінічні дослідження, присвячені порівнянню антиангінальної дії різних препаратів, свідчать про особливості та певні розбіжності результатів їхнього застосування. Так, в уже згадуваному дослідженні IMAGE 280 хворих зі стабільною стенокардією приймали метопролол CR 200 мг/дн чи ніфедипін SR 20 мг x 2 рази на день протягом 6 тижнів. Обидва препарати підвищували толерантність до фізичних навантажень, але метопролол більшою мірою ( $p < 0,05$ ). В дослідженні APSIS верапаміл SR (240-480 мг/дн) після першого місяця лікування виявився дещо ефективнішим, ніж метопролол CR (100-200 мг/дн) щодо збільшення ТФН, хоча за результуючими показниками щодо впливу на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень препарати не розрізнялись. В дослідженні TIBBS порівнювали антиангінальні та антишемічні ефекти бісопрололу і ніфедипіну. Бісопролол вияви-

вся більш ефективним. Атенолол, ніфедипін та їх комбінація вивчались в дослідженні ТІВЕТ за показниками ТФН та холтерівського моніторингу ЕКГ. Обидва препарати, і в якості монотерапії, і в комбінації, покращували параметри навантаження та зменшували ішемічну активність, за даними добового моніторингу ЕКГ, у порівнянні з плацебо. Причому жоден варіант активного лікування не мав щодо зазначених показників статистично вірогідних переваг перед іншими. Проте монотерапія ніфедипіном супроводжувалась більшою кількістю побічних реакцій, в тому числі і таких, що вимагали відміни препарату. Мета-аналіз порівняльних досліджень бета-блокаторів і АК у хворих зі стабільною стенокардією свідчить, що бета-блокатори більш ефективні щодо попередження ангінальних нападів, тоді як вплив на параметри дозованих навантажень для обох груп препаратів не відрізнялись. Було проведено всього кілька порівняльних досліджень антиангінальних і антиішемічних ефектів нітратів пролонгованої дії з бета-блокаторами і АК. В жодному з них не було виявлено впливу нітратів на показник смертності у хворих зі стабільною стенокардією. За даними мета-аналізу бета-блокатори і АК у порівнянні з нітратами пролонгованої дії мали незначні переваги щодо антиішемічних ефектів.

Незважаючи на позитивні зміни клінічних параметрів, які спостерігались у всіх перерахованих дослідженнях, слід зазначити, що їх результати стосувались короткого терміну спостереження, і тому не можуть розглядатись з точки зору впливу на довгостроковий прогноз. Тобто необхідно розрізняти симптоматичне лікування стенокардії і терапію, яка забезпечує позитивні зміни основних прогностичних показників. Цьому є обґрунтоване пояснення, оскільки вираженість стенокардії/ішемії, яку фіксують на початку будь-якого клінічного дослідження, обумовлена наявними змінами коронарних артерій. В той же час, прогноз хворого з ІХС залежить не тільки від них, але й від швидкості прогресування атеросклерозу, стабільності чи дестабілізації бляшок, розвитку тромботичних ускладнень. Можливості традиційної антиангінальної терапії щодо вказаних факторів залишаються недостатньо визначеними і в цілому обмеженими. Разом з тим, вважається, що для хворих зі стабільною стенокардією препаратами першого вибору є бета-блокатори, враховуючи їх антиангінальний ефект і беззаперечний позитивний вплив на прогноз після перенесеного ІМ. За наявності протипоказань для їх призначення чи інших індивідуальних потреб хворого рекомендовані АК і нітрати.

При недостатній ефективності монотерапії можливе використання комбінацій, наприклад, бета-блокаторів з дигідропіридинами чи нітратами пролонгованої дії.

### Інгібітори If-току

Першим представником групи інгібіторів If-току є препарат івабрадин, який інгібує If канали синусового вузла, знижуючи таким чином його пейсмейкерну активність і забезпечуючи селективний негативний хронотропний ефект. Селективне уповільнення ЧСС під впливом івабрадину спостерігається як в стані спокою, так і під час фізичних навантажень. В діапазоні доз 5-7,5 мг двічі на день доведена антиангінальна ефективність івабрадину.

На відміну від інших антиангінальних препаратів, івабрадин не впливає на судинний тонус, включаючи коронарні артерії, і не пригнічує скоротливу функцію міокарда. Шляхом селективного зменшення ЧСС івабрадин покращує перфузію та функцію міокарда завдяки зменшенню роботи серця та покращенню коронарного кровопостачання в діастолу. Препарат більш ефективно подовжує діастолу в порівнянні з  $\beta$ -адреноблокаторами, забезпечуючи відсутність негативної інотропної дії та покращуючи розслаблення міокарда в фазу ізвольюмічної релаксації.

Слід зазначити, що незважаючи на те, що ЧСС визнано однією з найважливіших детермінант потреби міокарда в кисні, і сучасна тактика лікування стенокардії передбачає зниження цього показника до **55-60 ударів за хвилину**, в реальній клінічній практиці виникають певні труднощі щодо реалізації вказаних рекомендацій. Так, за даними Європейського Реєстру за 2006 рік щодо лікування стабільної стенокардії, 33 % хворих на стенокардію не отримували бета-блокатори, причому 20 % з них мали прями протипоказання щодо їхнього прийому. В Україні в 2006 році було проведено епідеміологічне дослідження REALITY за участю майже 1 500 хворих, яке було присвячене вивченню стану питання щодо терапії стабільної стенокардії в амбулаторних умовах і моніторингу ЧСС у таких пацієнтів. 84 % хворих приймали ББ, проте лише у 5 % з них було досягнуто ЧСС < 60 ударів за хвилину, а у 40 % хворих зазначений показник перевищував 80 ударів за хвилину. Препарат івабрадин показаний для лікування стенокардії з метою зниження ЧСС у хворих, що не можуть приймати  $\beta$ -адреноблокатори через протипоказання та непереносимість. На-



приклад, за наявності реакцій гіперчутливості, бронхіальної астми тощо. Проведені дослідження щодо ефективності та безпечності одночасного призначення івабрадину та  $\beta$ -адреноблокаторів. Зменшуючи ЧСС, одну з основних детермінант потреби міокарда у кисні, івабрадин теоретично може впливати на прогноз хворих стабільною стенокардією. Прогностичне значення такого впливу на даний час вивчається в міжнародних багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях у пацієнтів з ІХС і серцевою недостатністю (дослідження BEAUTIFUL, SHIFT).

### **Активатори калієвих каналів**

Основний препарат – нікорандил. Має подвійний механізм дії: по-перше, активує АТФ-залежні калієві канали, по-друге, має нітратоподібну дію. Завдяки системній і коронарній вазодилатації забезпечує зменшення перед- і післянавантаження. В експериментальних дослідженнях в умовах ішемії і реперфузії активація К-АТФ каналів супроводжувалась кардіопроекторними ефектами. Добова доза нікорандила для попередження нападів стенокардії становить 20 мг двічі на день. При тривалому використанні до препарату може розвиватись толерантність, подібно до того як це відбувається з нітратами. Проте перехресна толерантність з нітратами не зареєстрована. В невеликих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю хворих зі стабільною стенокардією нікорандил покращував результати проб з дозованими навантаженнями. В дослідженні IONA нікорандил приєднували до традиційної терапії пацієнтів, які були госпіталізовані у зв'язку з ангінозним болем. Порівняно з плацебо препарат мав суттєвий клінічний ефект. Проте продовження терапії протягом 1,6 років не мало вірогідного впливу на показники кардіальної смерті і частоту нефатального ІМ. Найчастішим побічним ефектом на призначення нікорандилу був головний біль. Дуже рідко повідомлялось про можливість появи виразок слизової оболонки ротової порожнини на фоні призначення нікорандилу. Європейським кардіологічним товариством препарат рекомендовано як додатковий засіб для симптоматичного лікування стабільної стенокардії. В 90-х роках в Україні була вироблена партія препарату, але на теперішній час нікорандил відсутній на українському фармацевтичному ринку.

### **Інші кардіологічні засоби**

**Триметазидин і ранолазін** – вважають метаболічними антиангінальними препаратами. Механізм дії таких лікарських засобів безпосередньо зв'язаний з енергозабезпеченням міокарду. Триметазидин є першим представником нового фармакологічного класу – інгібіторів ферменту 3-кетואцил коензим А тілази (3-КАТ). Блокування ферменту 3-КАТ в умовах ішемії оптимізує енергетичне забезпечення міокарда через переключення клітинного метаболізму з окислення жирних кислот на окислення глюкози, що допомагає зберегти в кардіоміоцитах необхідний рівень АТФ, попередити розвиток внутрішньоклітинного ацидозу і накопичення іонів кальцію. Ранолазін, як було показано нещодавно, додатково блокує натрієві канали, що активуються в умовах ішемії і призводять до перевантаження міокарду кальцієм. Обидва препарати мають антиангінальні властивості. За рахунок метаболічного механізму дії триметазидин і ранолазін можна комбінувати з традиційними антиангінальними «гемодинамічними» засобами (бета-адреноблокаторами, антагоністами кальцію, нітратами), підвищуючи ефективність терапії при збереженні її переносимості. Слід зазначити, що ранолазін є менш вивченим препаратом, ніж триметазидин і не має ліцензії Європейської агенції ЕМЕА. В Україні препарат не зареєстрований. Можливий вплив метаболічних препаратів на прогноз хворих зі стабільною стенокардією не визначено.

**Молсидамін** – вазодилататор, профіль гемодинамічної дії якого подібний до нітратів. У відповідному дозовому режимі 2-8 мг на добу може використовуватись як антиангінальний та антиішемічний засіб. Вплив препарату на прогноз при стабільній стенокардії не вивчався.

### **Загальні рекомендації з фармакотерапії стабільної стенокардії**

Призначення антиангінальної терапії повинно бути підпорядковане потребам та індивідуальним особливостям кожного пацієнта. Необхідний також індивідуальний контроль результатів терапії. Короткодійні нітрати рекомендовані всім хворим для термінового купірування нападів стенокардії. Хоча різні лікарські засоби і показали в клінічних дослідженнях достатньо високу антиангінальну ефек-

тивність, проте це ще не означає, що вони будуть такою ж мірою ефективні у кожного конкретного хворого. Необхідно використовувати оптимальні антиангінальні дози монопрепаратів перед прийняттям рішення щодо призначення комбінованої терапії. Доцільно випробувати різні комбінації двох антиангінальних препаратів перед призначенням третього. Слід також зазначити, що використання трьох антиангінальних препаратів, за даними ряду досліджень, не мало переваг перед двокомпонентною терапією. Призначення інтенсивного лікування, наприклад, комбінацій з кількох препаратів у великих дозах, може створити хворому додаткові проблеми, викликавши побічні реакції. Як важливий фактор успішності терапії, слід враховувати також дисциплінованість і прихильність пацієнта до лікування. Алгоритм ведення хворого зі стабільною стенокардією включає обов'язкове визначення і можливу модифікацію всіх факторів ризику, а також призначення лікарських засобів, які мають позитивний вплив на прогноз і усувають клінічні симптоми захворювання. Неefективність медикаментозної терапії та побажання хворого передбачають можливість використання хірургічних методів лікування.

***Рекомендації з фармакотерапії з метою усунення симптомів та попередження ішемії у пацієнтів зі стабільною стенокардією***

Враховуючи доказову базу, для лікування нападів стенокардії та їх ситуативної профілактики всім хворим показане призначення короткодійних форм нітратів (НГ) з відповідними інструкціями щодо їх використання (клас I – рівень доказовості B).

Призначення блокаторів бета-адренорецепторів рекомендоване всім хворим зі стабільною стенокардією за відсутності протипоказань і з урахуванням їх ефективності у кожного конкретного пацієнта. Дозу вибраного препарату необхідно титрувати до оптимальної, враховуючи ЧСС та переносимість терапії. Важливим фактором успішного лікування є забезпечення цілодобової дії препарату щодо попередження ішемії (клас I – рівень доказовості A).

У випадках, коли призначення бета-блокаторів протипоказане чи неефективне, рекомендована монотерапія антагоністами кальцію (клас I – рівень доказовості A) чи нітратами тривалої дії (клас I – рівень доказовості C).

У випадках недостатньої ефективності монотерапії бета-блокатора-

ми можливе приєднання до них дигідропіридинових антагоністів кальцію. (клас I – рівень доказовості B).

У випадках непереносимості бета-блокаторів, з метою зниження ЧСС, доцільним буде призначення блокаторів синусового вузла (івабрадин), (клас IIa – рівень доказовості B).

При неефективності монотерапії АК чи комбінованої терапії АК+бета-блокатор може виявитись доцільною заміна АК на нітрати пролонгованої дії чи нікорандил. Регулярний прийом нітратів пролонгованої дії вимагає контролю режиму їх призначення для попередження розвитку толерантності (клас IIa – рівень доказовості C).

Метаболічні препарати (триметазидин) можуть бути використані як допоміжні чи альтернативні засоби за умови протипоказань чи непереносимості традиційних антиангінальних препаратів. (клас IIb – рівень доказовості B).

За умови неефективності двокомпонентної антиангінальної терапії, з використанням оптимальних доз препаратів, може розглядатись питання про приєднання третього антиангінального засобу. Використання багатоконпонентного лікування потребує контролю щодо ризику появи побічних реакцій. Неефективність комбінації з двох антиангінальних препаратів є підставою для вирішення питання про доцільність проведення реваскуляризації міокарду. Підставою для вибору хірургічних методів лікування може бути побажання хворого. Проведення втручань з реваскуляризації міокарду не виключає продовження прийому препаратів, які чинять позитивний вплив на прогноз ІХС, зокрема антитромботичних препаратів, статинів тощо.

### **Терапія кардіального синдрому X**

Основною метою терапії кардіального синдрому X є усунення клінічних проявів захворювання. Нітрати ефективно знімають больовий синдром приблизно у половини таких хворих, тому рекомендовано починати лікування з цієї групи препаратів. У випадках, коли симптоматика зберігається незважаючи на прийом нітратів, доцільно призначати антагоністи кальцію чи бета-блокатори. Є повідомлення про ефективність при синдромі X інших антиангінальних засобів, таких як нікорандил і триметазидин. Корисними для пацієнтів з синдромом X можуть бути інгібітори АПФ і статини, оскільки є дані, що їх призначення супроводжується зменшенням вираженості ішемії, індукованої фізичними навантаженнями, а та-

кож враховуючи здатність вказаних препаратів протидіяти ендотеліальній дисфункції. Разом з тим, іАПФ і статини розглядають при синдромі X скоріше як частину лікування, що стосується модифікації факторів ризику. Статини показані хворим з дисліпідемією. ІАПФ рекомендовані за наявності артеріальної гіпертензії. Для досягнення стійких позитивних результатів у деяких пацієнтів з синдромом X необхідне забезпечення багатодисциплінарного підходу, включаючи застосування анальгезуючих засобів, іміпраміну чи амінофіліну, психотерапії, електростимуляції, фізичних тренувань. В деяких випадках виявилось корисним застосування гормонозамісної терапії у жінок в постменопаузальному періоді. Проте, враховуючи негативні наслідки такої терапії щодо кардіо-васкулярних ускладнень, які спостерігались в клінічних дослідженнях останніх років, необхідна виважена оцінка співвідношення користі і ризику використання гормональних засобів у кожному конкретному випадку.

### ***Лікування вазоспастичної стенокардії***

Основними препаратами для лікування вазоспастичної стенокардії є нітрати і антагоністи кальцію. Причому нітрати мають високу ефективність для усунення гострих нападів вазоспастичної стенокардії і значно меншу – для їх профілактики. АК більш ефективні для полегшення симптомів і попередження коронарного вазоспазму, але лікування вимагає призначення високих доз препаратів. Наприклад, рекомендована добова доза верапамілу становить до 480 мг, ділтіазему – до 260 мг, ніфедипіну – до 120 мг. В невеликих дослідженнях ефективність ніфедипіну стосовно скорочення частоти нападів та впливу на ЕКГ показники ішемії становила близько 70 %. Аналогічні результати були отримані при лікуванні спонтанної стенокардії амлодипіном: 70 % хворих повністю позбавились больових нападів на фоні терапії, у 20 % пацієнтів частота та інтенсивність больового синдрому також зменшились.

Разом з тим, повне усунення симптомів захворювання під впливом монотерапії АК спостерігається в середньому у 38 % пацієнтів. Призначення АК у комбінації з нітратами пролонгованої дії покращує стан більшості хворих. У випадку резистентної до лікування вазоспастичної стенокардії може виявитись корисним використання 2-х АК різних класів, наприклад, дигідропіридину і верапамілу. Ймовірно, що пацієнти жіночої статі і особи з елевацією сегменту ST,

що виникає в умовах провокаційних тестів, краще піддаються медикаментозному лікуванню. Доцільність призначення альфа-блокаторів хворим зі вазоспастичною стенокардією залишається сумнівною, проте є повідомлення про позитивні результати такої терапії. Описані випадки успішного лікування вазоспастичної стенокардії нікорандилом. У пацієнтів з резистентною до медикаментозної терапії вазоспастичною стенокардією спостерігалось покращення клінічного стану після стентування скомпromетованої коронарної артерії. АКШ не показане у таких випадках, оскільки є загроза спазму ділянок артерії, що знаходяться дистальніше анастомозу. Під впливом тривалої, не менше 1 року, медикаментозної терапії приблизно у половини хворих зі вазоспастичною стенокардією можна досягти стійкої ремісії. Через 6-12 місяців після зникнення стенокардії вважається можливим поступове скорочення обсягів та навіть відміна медикаментозного лікування. Поява вазоспазму у хворих з гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій вимагає проведення всіх заходів, які звичайно рекомендовані для лікування ІХС, включаючи терапію, спрямовану на покращення прогнозу і усунення симптомів захворювання. Обов'язковим для оптимізації лікування вазоспастичної стенокардії є усунення провокуючих факторів, таких як тютюнопаління.

### ***Принципи терапії хворих після операцій з реваскуляризації міокарда***

Всі пацієнти після оперативного лікування ІХС потребують постійного призначення препаратів (статинів і антитромботичних засобів) для попередження прогресування атеросклерозу і розвитку тромботичних ускладнень. Обов'язковою умовою щодо позитивних результатів терапії є модифікація способу життя, дотримання гіполіпідемічної дієти, корекція маси тіла, відмова від тютюнопаління, заняття фізичними тренуваннями, враховуючи індивідуальні можливості пацієнта. Оскільки морфологічною основою стенокардії є атеросклероз коронарних артерій, навіть успішна реваскуляризація не гарантує повної ліквідації симптомів коронарної недостатності, особливо в умовах фізичного і психологічного перевантаження. Поява стенокардії у хворих після оперативних втручань з реваскуляризації міокарда потребує додаткового обстеження як для уточнення параметрів ішемії, так і для диференційної діагностики больового

синдрому. Основні принципи симптоматичного лікування стенокардії є спільними для всієї популяції хворих з ІХС, в тому числі і після оперативних втручань.

	Рекомендовані продукти	Продукти, які слід уживати в помірній кількості	Продукти, які дозволено вживати у виняткових випадках
<b>Крупи</b>	Цільнозерновий хліб, готові цільнозернові сніданки, вівсянка, крупи, цільнозернові макаронні вироби та рис, хрусткі хлібці, маца	Білі макарони та рис	Круасани, булочки
<b>Молочні продукти</b>	Знежирене молоко, сири з низьким вмістом жиру, свіжоприготований незжирений сир або квार्к, незжирений йогурт, яєчний білок, яєчні заміники	Напівжирне молоко, сири зі зниженим і низьким вмістом жиру, наприклад, «Камамбер», «Едам», фета, рикотта, йогурт з низьким вмістом жиру. Два цільних яйця на тиждень	Цільне молоко, згущене молоко, вершки, штучне молоко, жирні сорти сиру, наприклад, «Брі», «Гауда», жирні йогурти
<b>Супи</b>	Консервовані, овові супи		Курячі супи, супи з вершками
<b>Риба</b>	Будь-яка біла й жирна риба (печена, варена, копчена). Уникайте вживання шкіри (наприклад, сардини або анчоуса)	Риба, смажена в придатній олії	Ікра, риба, смажена в невідомій чи непридатній олії або жири
<b>Морепродукти</b>	Устриці, ескалопи	Мідії, лобстери, креветки з часниковим соусом, креветки, кальмари	
<b>М'ясо</b>	Індичка, курка, телятина, дичина, кролик, молода баранина, дуже пісна яловичина, шинка, бекон, ковбаса з телятини чи курки	Качка, гуска, усі на вигляд жирні сорти м'яса, звичайна ковбаса, саламі, м'ясні пиріжки, паштет, шкіра курки	Ягня, печінка
<b>Жири</b>	Поліненасичені жирні кислоти, наприклад, соняшникова, кукурудзяна, горіхова, сафлорова олія. Мононенасичені жири (оливкова олія, рапсове сім'я). М'які (негідрогенізовані) маргарини, багаті на мононенасичені або поліненасичені жири, паштети з низьким вмістом жиру		Масло, внутрішнє сало, свинє сало, жир, що виділяється з м'яса при смаженні, пальмова олія, важкі сорти маргарину, гідрогенізовані жири

Табл. 1. Рекомендації з харчування (продовження на с. 6)



<b>Фрукти й овочі</b>	Будь-які свіжі й заморожені овочі, особливо бобові: боби, сушені боби, сочевиця, турецький горох, солодка кукурудза, варена чи варена в лушпинні картопля, всі свіжі чи сушені фрукти, консервовані фрукти (не підсолоні)	Смажена картопля, приготована в придатній олії	Смажена картопля чи картопля фрі, овочі або рис, обсмажені в невідомій чи непридатній олії або жири, хрустка картопля, чіпси, солоні консервовані овочі
<b>Солодощі</b>	Щербет, желе, пудинги на знежиреному молоці, фруктові салати, безе		Морозиво, пудинги, галушки, соуси на основі вершків або масла
<b>Випічка</b>		Випічка, печиво, приготоване на ненасиченому маргарині або маслі	Покупна випічка, печиво, покупні пірижки, снеки й пудинги
<b>Кондитерські вироби</b>	Рахат-лукум, нуга, карамель	Марципан, халва	Шоколад, іриски, вершкова помадка, кокосові батончики, батерскотч
<b>Горіхи</b>	Волоські горіхи, мигдаль, каштани	Бразильський горіх, кешью, арахіс, фісташки	Кокос, солоні горіхи
<b>Напої</b>	Чай, натуральна чи розчинна кава, вода, некалорійні безалкогольні напої	Алкоголь, шоколадні напої з низьким вмістом жиру	Шоколадні напої: Ірландська кава, незнежирені солодові напої, кип'ячена кава, звичайні безалкогольні напої
<b>Приправи</b>	Перець, гірчиця, трави, спеції	Заправки для салату з низьким вмістом жиру	Надлишкова сіль, салатні заправки, салатні вершки, майонез

*Продовження табл. 1*

Фармакологічна група препаратів	Секвестранти жовчних кислот (resins)	Інгібітори гідроксиметилглутарил (ГМГ) коензим А редуктази (статини)	Нікотинова кислота (ніацін)	Похідні фібрової кислоти (фібрати)
<b>Лікарські засоби/ дозові дози</b>	Холестирамін 4-16 мг Колестипол 5-20 мг	Ловастатин 20-80 мг Правастатин 20-40 мг Флювастатин 20-80 мг Симвастатин 20-80 мг Аторвастатин 10-80 мг Розувастатин 10-40 мг	Кристалічна нікотинова кислота 1,5-3 г Ретардні форми нікотинової кислоти 1-2 г	Клофібрат 1000 мг Гемфіброзил 600 мг Фенофібрат 200 мг
<b>Вплив на основні показники ліпідного обміну</b>	ХС-ЛПНЩ ↓ 15-30 % ХС-ЛПВЩ ↑ 3-5 % ТГ ↔ чи ↑	ХС-ЛПНЩ ↓ 18-55 % ХС-ЛПВЩ ↑ 5-15 % ТГ ↓ 7-30 %	ХС-ЛПНЩ ↓ 5-25 % ХС-ЛПВЩ ↑ 15-35 % ТГ ↓ 20-50	ЛПНЩ ↓ 5-20 % ЛПВЩ ↑ 10-20 % ТГ ↓ 20-50
<b>Протипоказання</b>	Обструкція жовчних шляхів Сімейна дисбеталіпопротеїнемія ТГ > 500 мг/дл	Захворювання печінки в гострій фазі, ниркова недостатність	Захворювання печінки, подагра, виразкова хвороба, з обережністю - при цукровому діабеті	Печінкова і ниркова недостатність, біліарний цироз, калькульозний холецистит
<b>Побічна дія</b>	Диспепсії, закрепи, зниження абсорбції інших ліків, підвищення ТГ	Міопатія, гепатотоксичність	Гіперемія шкіри, гепатотоксичність, гіперурікемія/подагра, диспепсії, некомпенсований цукровий діабет	Диспепсії, посилення біліарного літогенезу, гепатотоксичність, міопатія

Табл. 2. Гіполіпідемічні препарати

Показники	Аторвастатин	Ловастатин	Правастатин	Розувастатин	Симвастатин	Флювастатин
$T_{max}$ (години)	2-3	2-4	0,9-1,6	3-5	1,3-2,4	4
$C_{max}$ (нг/мл)	27-66	10-20	45-55	37	10-34	55
Біодоступність	12	5	18	20	5	6
Зв'язування з білками (5)	80-90	>95	43-55	88-90	94-98	>99
Метаболіти	Активні	Активні	Неактивні	Активні (мінімально)	Активні	Неактивні
Метаболізм за участю Р-450 (СУР)	Так	Так	Ні	Так	Так	Так
Ліпофільність	+	+	-	-	+	+
$T_{1/2}$ (години)	15-30	2,9	1,3-2,8	20,8	2-3	4,7
Екскреція з сечею (%)	2	10	20	10	13	6
Екскреція з калом (%)	70	83	71	90	58	90

$T_{max}$  – час до досягнення максимальної концентрації  
 $C_{max}$  – максимальна концентрація  
 $T_{1/2}$  – період напіввиведення

Табл. 3. Фармакологічні властивості препаратів-статинів

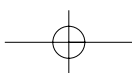
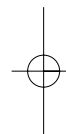
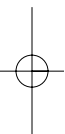
Препарат	Селективність	Біодоступність (%)	T <sub>1/2</sub> (години)	Печінкова біотрансформація	Елімінація
<b>Атенолол</b>	Так	45-50	6-7	Мінімальна	Переважно ниркова в незмінному вигляді до 90 %
<b>Ацebutолол</b>	Так	20-60	3-4	Так	ШКТ (до 80 %)
<b>Бетаксоллол</b>	Так	90	14-22	Так	Ниркова 75-80 %
<b>Бісопролол</b>	Так	90	10-12	Так	Подвійний шлях елімінації по 50 %
<b>Карведілол</b>	Ні	25	7-10	Так	Переважно через ШКТ > 70 %
<b>Метопролол</b>	Так	50	3-4	Так	ШКТ до 100 %
<b>Надоллол</b>	Ні	30-40	12	Ні	Ниркова до 100 %
<b>Пропранолол</b>	Ні	30	2-5	Так	ШКТ до 100 %
<b>Небіволол</b>	Так	12 % – у швидких метаболізаторів, майже 100 % – у повільних метаболізаторів	20	Так	Переважно ШКТ

**Табл. 4.** Фармакологічні властивості блокаторів бета-адренорецепторів

Препарат	Доза, режим призначення	Біодоступність (%)	T <sub>1/2</sub> (години)	Печінкова біотрансформація	Елімінація
<b>Верапаміл:</b> повільного вивільнення звичайний	120-480 мг x 1 р/дн 80-160 мг x 3 р/дн	20-35	4,5-12	Так	Переважно ниркова (>70 %)
<b>Ділтiazем:</b> повільного вивільнення звичайний	120-320 мг x 1 р/дн 60-80 мг x 3 р/дн	40	5-7	Так	Ниркова/ШКТ
<b>Ніфедипін</b> повільного вивільнення	30-60 мг x 1-2 р/дн	45-50	2	Так	Переважно ниркова (>80 %)
<b>Амлодипін</b>	5-10 мг x 1 р/дн	60-80	35-50	Так	Переважно ниркова 50 %
<b>Фелодипін</b>	5-10 мг x 1 р/дн	20	11-16	Так	Переважно ниркова (>70 %)
<b>Лерканідипін</b>	10 мг x 1 р/дн	10	2,8-4,4 – разова доза, до 10 – систематичний прийом	Так	Ниркова/ ШКТ по 50 %

Табл. 5. Антагоністи кальцію: основні фармакологічні параметри і дози

## Содержание



## Обязаловка