



Проф. О.М. Корж

Харківський національний медичний університет

Сучасна антиангінальна фармакотерапія: вибір оптимального вирішення проблеми

Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику хірургічних та ендovasкулярних методів відновлення кровопостачання серця, залишається висока потреба у лікарських засобах з антиішемічними властивостями.

Фармакологічна антиангінальна терапія показана в основному до групи хворих на стенокардію, яким з різних причин, у т.ч. і технічним, неможливо провести ревазуляризацію міокарда. У зв'язку з цим слід відзначити дедалі більшу кількість пацієнтів з цукровим діабетом [1], стенокардія у яких, крім атеросклеротичного ураження епікардіальних артерій, може бути обумовлена наявністю діабетичної мікроангіопатії міокарда. Слід також наголосити, що більш ніж у 25% хворих після успішної ангіопластики коронарних артерій протягом 5 років знову з'являються напади ангінозних болів у грудній клітці [2].

Таким чином, клінічний інтерес до антиангінальної медикаментозної терапії зберігається. Певною мірою це підтверджується увагою до цього розділу, яке приділено в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому [3].

Зміни, що відбулися протягом останніх десятиліть у розумінні патогенетичних особливостей деяких захворювань, використання методів об'єктивної оцінки ефективності лікарських препаратів, впровадження в клінічну практику принципів доказової медицини істотно вплинули на лікувальну тактику в кардіології, в т.ч. і фармакотерапії хронічного коронарного синдрому. Лікування стенокардії передбачає скорочення числа, тривалості та тяжкості нападів ангінозного болю в грудній клітці та поліпшення прогнозу — попередження серцево-судинних ускладнень.

У цьому огляді увага зосереджена на медикаментозній терапії ішемії міокарда, спрямованій на полегшення стану хворих. У зв'язку з цим певний інтерес представляє аналіз формування наших уявлень про

механізми дії лікарських препаратів, що зумовлюють антиішемічний ефект у хворих на стенокардію, що дозволить встановити основні тенденції у розвитку фармакології серцево-судинної патології.

Розвиток медикаментозної антиангінальної терапії

Перший препарат, який мав справжню антиангінальну дію, увійшов до медицини емпірично. Ним виявився нітрогліцерин. Незважаючи на те, що нітрогліцерин був відкритий Асканіо Собреро в 1847 р., як лікарський засіб від грудної жаби він став використовуватися лише з 1876 завдяки дослідженням У. Мюррелла. Антиангінальний ефект нітрогліцерину пов'язували з його здатністю розширювати судини, проте тільки в 1977 р. Ф. Мурад встановив, що механізм судинорозширювальної дії цієї хімічної сполуки пов'язаний з вивільненням оксиду азоту (NO), що релаксує вплив на гладкі м'язи судинної стінки. Безумовний антиангінальний ефект цієї хімічної сполуки спонукав дослідників до створення пролонгованих його форм, придатних не тільки для усунення, але і для профілактики нападів стенокардії. Так з'явилися ериніт, нітросорбід, а надалі сустак, нітронг.

Пошук нових антиангінальних лікарських засобів йшов у напрямку розробки препаратів, що посилюють коронарний кровотік. Наслідуючи цю тенденцію, у 70-х роках минулого століття для лікування коронарної недостатності були запропоновані та широко використовувалися препарати з судинорозширювальними властивостями.

Велику популярність серед клініцистів здобув карбокромон (інтенсаїн, інтенкордин), який, крім здатності посилювати коронарний кровотік, на думку дослідників, справляв стимулюючий ефект на колатеральний кровообіг і перешкоджав агрегації тромбоцитів [4, 5].

Не меншого поширення набув препарат дипіридабол (курантил, персантин, антистенокардин). Крім судинорозширювальної дії, у нього було виявлено також антитромботичні властивості [6]. Однак у міру накопичення клінічного досвіду почали з'являтися суперечливі дані. Так, відзначено появу нападів стенокардії при його швидкому внутрішньовенному введенні, що трактувалося як розвиток «синдрому обкрадання» ішемізованої зони міокарда. Ця обставина виключала застосування дипіридаболу як антиангінального засобу. Натомість з'явилася можливість використовувати його з діагностичною метою — у т. зв. «курантилової проби» для виявлення ішемії міокарда. До дуже популярних лікарських речовин 2-ї половини минулого століття можна віднести дифрил (коронтин, фалікор). Однак клінічні дослідження поставили під сумнів його ефективність у хворих на стенокардію [7]. До цієї ж фармакологічної групи входили такі препарати, як лідофлазин, дитрімін, похідне фенотіазину — хлорацизин, близький до синестролу діетифен [4, 8].

З судинорозширювальних засобів використовувалися похідні пурину — еуфілін, теофілін. Слід, проте, відзначити, що застосування еуфіліну було пов'язане з низкою серйозних побічних ефектів, зумовлених його здатністю викликати тахікардію, збільшувати роботу серця та підвищувати споживання міокардом кисню. Описано випадки смерті після внутрішньовенного введення препарату при гострому інфаркті міокарда [4]. У 70-ті роки ХХ ст. не втратили свого значення як антиангінальні засоби похідні ізохіноліну — папаверин, но-шпа, які застосовувалися у плановому порядку *per os* для попередження ангінозних нападів та парентерально для усунення нападів стенокардії.

Антиангінальні властивості приписували аміодарону [9]. Дуже скромні, якщо не сказати сумнівні, антиішемічні властивості, але безумовний антиаритмічний ефект став підставою перевести аміодарон до групи антиаритмічних засобів, де він знаходиться в даний час. У описуваний період робилися спроби застосування стимуляторів бета-адреноструктур з метою збільшення коронарного кровотоку. До такого роду речовин належали оксифедрін (ільдамен) і ноахлазин, що володіє кращою переносимістю, застосування яких рекомендувалося для лікування тяжких форм ішемічної хвороби серця [10].

У рекомендаціях щодо лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) 70-х років можна знайти згадку холінолітика платифіліну та гангліоблокатора кватерону [11]. Серед медикаментів, яким приписувалися антиангінальні властивості, ми знаходимо інгібітори моноаміноксидази, що впливають на адренергічну іннервацію серця, — іпразид, ніаламід, антидепресантна дія яких поєднується з дилатацією коронарних судин [4]. З 60-х років минулого століття до арсеналу антиангінальних засобів входять антагоністи кальцію. Першим представником цієї групи став верапаміл (ізоптин), що має не тільки коронаророзширювальну, але й антиаритмічну дію.

Аналізуючи медикаментозні засоби, що використовуються для лікування хронічної коронарної недо-

статності у 2-й половині минулого століття, звертає увагу велика кількість препаратів рослинного походження: сальсолін — алкалоїд, виділений із середньоазіатської солянки, келлін — екстрагований з насіння амі зубної, пастицин — що міститься в насінні пастернаку, орангелін — отриманий з коренів гірничника гірського, димідин, виділений з коренів здригувача сибірського, даукарин — препарат з насіння моркви, анетин — з кропу пахучого [11]. Всі вони тією чи іншою мірою мають спазмолітичну дію і помірно розширюють коронарні артерії. Однак не було знайдено об'єктивного підтвердження їхньої здатності викликати антиішемічний ефект у хворих на ІХС.

Атеросклеротичне звуження в'язових артерій обмежує можливості зростання коронарного кровотоку. Разом з тим, відомо, що при виникненні ішемії міокарда внаслідок невідповідності між метаболічними запитами міокарда та його кровопостачанням негайно включаються потужні механізми саморегуляції, спрямовані на збільшення кровотоку. У цих умовах роль фармацевтичних препаратів, які мають судинорозширювальну дію, мінімальна, принаймні у тих випадках, коли в патогенезі ішемії міокарда домінує вазоспазм. Розуміння цього призвело до перегляду традиційного уявлення про те, що коронаророзширюючі лікарські засоби повинні становити основу терапії хронічної коронарної недостатності та змінили напрям фармакологічного впливу. Увага дослідників сфокусувалося на міокарді: зміні його метаболізму, кардіодинаміки, що супроводжуються більш економічним споживанням кисню.

Незважаючи на деякі негативні сторони фармакодинаміки (зменшення коронарного кровотоку, зниження інотропної функції міокарда, обмеження серцевого викиду, розвиток брадикардії і т. д.), все ширше поширення стали набувати бета-адреноблокатори (пропранолол), не займаючи, однак, передових позицій у лікуванні стенокардії. Широкий спектр фармакологічної дії, що включає вплив на систему гемостазу, дезагрегантний, фібринолітичний, антисклеротичний та антиангінальний ефекти антибрадикінінового засобу — ангініну, сприяв його популярності при лікуванні стенокардії напруги, особливо у поєднанні з облітеруючим атеросклерозом периферичних артерій [12, 13].

З метою впливу на метаболізм міокарда рекомендувалося застосування анаболічних стероїдів — метандростенолона, ретаболила. Вважалося, що анаболічні препарати перешкоджають розвитку гіперхолестеринемії, покращують баланс калію в організмі, збільшують вміст глікогену, АТФ, креатиніну [4, 7]. У практичних рекомендаціях того часу можна знайти згадки про лікарські засоби, здатні внаслідок впливу на обмінні процеси серцевого м'яза оптимізувати його енергетичний баланс і, принаймні теоретично, знизити частоту нападів болю в грудній клітці у хворих на стенокардію. До препарату із зазначеною дією належав активатор анаеробного гліколізу піридоксинал-глюкозилат, більш відомий під назвою гліосиз [7].

Вищевикладене призводить до висновку про те, що серед характерних особливостей консервативної терапії хронічної коронарної недостатності 2-ї половини минулого століття можна виділити значну кількість використовуваних лікарських засобів, здебільшого зі спазмолітичними, коронаророзширювальними властивостями, з різних фармакологічних груп, що мають різну хімічну структуру та механізм дії.

З впровадженням у клінічну практику методів об'єктивної оцінки ефективності лікарських препаратів, значну кількість їх, що продемонстрували свою неефективність, було виключено із клінічного застосування. До методів об'єктивної оцінки ефективності медикаментозного лікування хворих на стенокардію належать: парні велоергометричні проби, повторне холтеровське моніторування ЕКГ, ізотопні дослідження перфузії міокарда, стрес-ехокардіографія.

Крім того, на скорочення арсеналу антиішемічних препаратів, мабуть, вплинула переорієнтація стратегії терапії стенокардії — поширення методів ре-васкуляризації міокарда, які безпосередньо відновлюють коронарний кровотік. У результаті на даний час у нашому розпорядженні є порівняно обмежена кількість лікарських засобів з доведеною протиішемічною дією.

Основні сучасні представники антиангінальних лікарських препаратів

Однією з перших антиангінальних фармакологічних груп, які ведуть свій початок з XIX ст., є група органічних нітратів. Вона представлена препаратом короткої дії нітрогліцерином у вигляді сублінгвальних таблеток та аерозолем для усунення нападів стенокардії та пролонгованими формами (іzosорбід-динітрат, іzosорбід-5-мононітрат та ін), що використовуються для попередження стенокардії.

Сприяючи утворенню NO, вони знижують тонус коронарних артерій, периферичних судин (переважно вен), викликають зменшення перед- та постнавантаження, що полегшує роботу серця та обмежує потребу міокарда в кисні. Незважаючи на виразний коронаророзширювальний ефект, який, до речі, поступається за вираженістю папаверину, хлоразину, еуфіліну, но-шпе, коронтину [8], що вийшли сьогодні з клінічного застосування, в механізмі антиішемічної дії нітратів першорядне значення належить їхньому впливу на периферичну гемодинаміку. Підтвердженням цьому може бути той факт, що внутрішньокоронарне введення нітрогліцерину не забезпечує усунення стенокардії, викликану стимуляцією передсердь, на відміну від сублінгвального його застосування [14]. При регулярному прийомі у 60–75% хворих розвивається толерантність. Найбільш поширеними побічними ефектами нітратів є гіпотонія, біль голови та тахікардія. Описано синдром відміни [15].

Молсидомін синтезовано у ФРН у 70-х роках минулого століття. За хімічною структурою відрізняється від нітратів, проте дуже близький до них за

механізмом дії, але поступається за антиішемічною ефективністю. З сучасної точки зору представники пролонгованих форм нітратів слід розглядати як засоби терапії стенокардії другої лінії, коли з будь-яких причин не можна використовувати бета-адреноблокатори та блокатори кальцієвих каналів [3].

Як препарати першої лінії в лікуванні хронічної коронарної недостатності рекомендується використовувати бета-адреноблокатори або блокатори кальцієвих каналів. Перший блокатор бета-адренорецепторів — пропранолол застосовується для лікування стенокардії з 1964 р. Протиішемічний ефект бета-адреноблокаторів пояснюють комбінацією наступних основних механізмів [14]: зменшення потреби в кисні за рахунок зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та скоротливості міокарда, збільшення коронарного кровотоку завдяки збільшенню часу діастолічної перфузії при зниженні частоти серцевих скорочень, поліпшенням коронарного колатерального кровотоку, зменшенням мікросудинних пошкоджень міокарда, стабілізацією клітинних та лізосомальних мембран, зсувом кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо та збільшенням екстракції кисню в капілярах, гальмуванням агрегації тромбоцитів. Сьогодні найбільш популярні препарати 2-го (метопролол, атенолол, бісопролол) та 3-го (карведилол, небівалол) покоління, що відрізняються високою кардіоселективністю (за винятком карведилолу), більш тривалим періодом напіввиведення, вазодилатуючими властивостями.

Серед незаперечних переваг бета-адреноблокаторів, крім антиішемічної дії, є їхній антигіпертензивний та антиаритмічний ефект. Прийом представників цієї фармакологічної групи асоціюється зі зниженням смертності у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда [16]. Основними побічними ефектами бета-адреноблокаторів є втома, депресія, брадикардія, можливість розвитку атріовентрикулярної блокади, бронхоспазм, периферична вазоконстрикція, гіпотензія постуральна, імпотенція. До протипоказань відносяться: виражена брадикардія, синоаурикулярна та атріовентрикулярна блокади II–III ст., бронхіальна астма.

Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію), як і бета-адреноблокатори, зараховані до першої лінії терапії пацієнтів ІХС зі стенокардією. Перший представник антагоністів кальцію — верапаміл був синтезований у 1961 р. Через 5 років, у 1966 р., було отримано ніфедипін, а 1971 р. — дилтіазем. Усі антагоністи кальцію поділяються на 2 групи. Перша група — недигідропіридинові — верапаміл, дилтіазем діють переважно на серці. Для них характерно пригнічення автоматизму синусового вузла, уповільнення атріовентрикулярної провідності, зниження скоротливості міокарда, частоти серцевих скорочень, антиаритмічні властивості.

Друга група — похідні дигідропіридину — ніфедипіни, діють головним чином на тонус резистивних судин і є ефективними антигіпертензивними засобами. Проте, короткодійні представники цієї групи підвищують ризик розвитку інфаркту міокарда та

летальності. Препарати 2-го і 3-го покоління, що використовуються в даний час, — амлодипін і леркадипін, позбавлені цих недоліків. Антиангінальна дія антагоністів кальцію обумовлена наступними механізмами: зменшенням постнавантаження на серце внаслідок їхнього периферичного вазодилатуючого ефекту та зниженням опору системних судин, а також завдяки прямій негативній дії на іотропну функцію міокарда (верапаміл та дилтіазем) та поліпшенню перфузії спазму коронарних артерій. Для лікування стенокардії антагоністи кальцію призначають у тих випадках, коли неможливо використовувати бета-адреноблокатори.

Івабрадин — синтезований у 1980 р. та включений до Європейських рекомендацій щодо лікування стенокардії у 2006 р. В основі антишемічної дії препарату лежить ізольована блокада Іf-рецепторів синусового вузла, що призводить до зниження частоти серцевих скорочень. При цьому немає зниження скорочувальної функції міокарда. За деякими даними [17, 18], івабрадин не поступається атенололу та амлодипіну при лікуванні стенокардії. Проте терапія івабрадином вимагає ретельного контролю зниження ризику вираженої брадикардії. За існуючими рекомендаціями може використовуватися як лікарський препарат другої лінії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом при неможливості прийому бета-адреноблокаторів. Допускається його поєднання з бета-адреноблокаторами при недостатньому пульсзнижуючому ефекті останніх.

Як додаткову терапію або терапію другої лінії у хворих на стенокардію рекомендовано активатор АТФ-залежних калієвих каналів — нікорандил. Препарат був синтезований та запатентований у 1976 р. в Японії; в Європі використовується як антиангінальний засіб з 1994 р. Відкриття калієвих каналів в кінцевому підсумку призводить до вазодилатації артерій та вен, тобто супроводжується зниженням перед-і постнавантаження. Будучи нітратним похідним нікотинамідю, має схожість антиангінального впливу з таким у нітратів [19].

У низці досліджень показано його антиаритмічну, дезагрегаційну дію [20], здатність стабілізувати коронарну бляшку [21]. Нікорандил може бути альтернативою нітратам при розвитку до них толерантності. У нього немає синдрому відміни, не розвивається толерантність при тривалому прийомі, він не впливає на частоту серцевих скорочень, незначно знижує артеріальний тиск. В даний час нікорандил рекомендується при непереносимості бета-адреноблокаторів та антагоністів кальцію або за їх недостатньої ефективності.

Є велика кількість клінічних досліджень, де продемонстрована антиангінальна ефективність інгібітору пізніх натрієвих каналів ранолоазина. Цей препарат запатентований у 1986 р. та з 2006 р. застосовується в США для лікування хворих на стабільну стенокардію. Запобігаючи перевантаженню внутрішньоклітинним кальцієм, ранолоазин знижує скоротливість міокарда та його жорсткість, покращуючи гемоперфузію серця. Продемонстровано еквівалентну антиангінальну ефективність ранолоазину та атенололу

[22]. Клінічна ефективність підтверджена у низці інших досліджень [23, 24]. Найчастіші побічні ефекти — запаморочення, головна біль, нудота, астенія. Оскільки ранолоазин подовжує інтервал QT, це необхідно брати до уваги і проводити регулярний ЕКГ-контроль.

Незважаючи на те, що триметазидин був уперше схвалений як серцево-судинний лікарський засіб у 1965 р., спроба впливу з його допомогою на внутрішньоклітинний метаболізм серця з метою оптимізації енергопродукції та зменшення наслідків гіпоксії — порівняно новий напрямок у лікуванні стенокардії. Триметазидин — єдиний препарат із цієї групи з доведеним клінічним ефектом. Він пригнічує бета-окислення жирних кислот за рахунок блокади ферменту 3-кетואцил-КоА-тіолази. В результаті активується гліколіз та збільшується синтез АТФ у кардіоміоцитах. Перемикаючи енергетичного метаболізму з окиснення жирних кислот на окиснення глюкози лежить в основі фармакологічних (антиангінальних) властивостей триметазидину. Його антишемічний ефект при лікуванні пацієнтів зі стенокардією продемонстровано у численних дослідженнях [25]. Як гемодинамічно нейтральний, триметазидин може застосовуватися спільно з усіма антиангінальними препаратами. Протипоказаний при хворобі Паркінсона, рухових розладах, ригідності м'язів. Рекомендований як лікарський препарат другої лінії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом.

Особливості сучасної антиангінальної фармако-терапії

Важливою особливістю сучасної антиангінальної фармако-терапії є відмова від значної кількості не-ефективних лікарських засобів, звільнення від «баластних» медикаментів, що характеризуються низькою протишемічною активністю та нерідко великою кількістю побічних явищ.

Уточнення деяких механізмів антиангінальної дії лікарських препаратів призвело до зміщення акценту зі спроб збільшення коронарного кровотоку, використовуючи судинорозширюючі препарати [8], на переважно екстракардіальні фактори, спрямовані на активацію різних ланок кисневотранспортної системи організму. Подібні впливи ведуть до функціонального розвантаження серця та обмеження його енерговитрат, у результаті забезпечується можливість доставки додаткової кількості кисню працюючим органам [26, 27]. Це знаходить підтвердження в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [3], в яких першу лінію в терапії стенокардії займають бета-адреноблокатори. Привертає увагу той факт, що всі вищезазначені препарати, в т. ч. і ті, які увійшли до клінічної практики порівняно недавно, були синтезовані і запатентовані як антиангінальні ще в минулому столітті, і лише через кілька десятиліть їх ефективність була підтверджена і застосування схвалено Європейським товариством кардіологів.

Аналіз особливостей медикаментозного лікування хронічної коронарної недостатності з нападами сте-

нокардії дає підстави говорити про те, що розвиток фармакології в даному розділі кардіології йде не шляхом створення принципово нових груп препаратів, а в напрямку вдосконалення, перш за все, у фармакокінетичному аспекті вже відомих лікарських засобів. Так, лікарські препарати останніх поколінь відрізняються більшою тривалістю дії, меншою кількістю побічних ефектів, кращою переносимістю, обмеженим впливом на функцію нирок, більшою селективністю до органів та судинних регіонів та нерідко поєднанням додаткових позитивних антигіпертензивних, антиаритмічних властивостей.

Аналізуючи особливості сучасної фармакології хронічного коронарного синдрому, не можна оминати той факт, що паралельно зі скороченням кількості груп антиангінальних засобів прогресивно збільшується кількість генеричних форм у кожній групі, що досягає за деякими препаратами кілька десятків. Висока вартість оригінальних препаратів компенсується створенням доступніших генериків — копій оригінальних препаратів. І це, безперечно, перспективний факт за умови збереження ними основних властивостей оригінального препарату.

Ще однією характерною рисою сучасної фармакології є використання комбінованих форм, до складу

яких входять лікарські засоби, що поєднують антигіпертензивну та антиішемічну дію та/або мають позитивний вплив на ендотелій судин: престанс (периндоприл + амлодипін), екватор (лізиноприл + амлодипін), логімакс (метопролол + фелодипін), престилол (бісопролол + периндоприл) та ін.

Висновки

Таким чином, становлення антиангінальної фармакотерапії пройшло тривалий шлях, що характеризується пошуком основних факторів ефективної фармакодинаміки. До особливостей сучасної антиангінальної фармакотерапії можна віднести наступне:

- скорочення кількості фармакологічних груп за рахунок виключення препаратів із недоведеним чи низьким ефектом;
- покращення фармакологічних властивостей відомих лікарських засобів;
- перегляд антиангінальної значущості та клінічної цінності використовуваних препаратів;
- суттєве збільшення генеричних форм;
- широке застосування комбінованих лікарських форм, що поєднують кілька лікарських засобів із різним механізмом дії.

Список використаної літератури

1. Корж О.М. Діагностика і лікування стабільної ішемічної хвороби серця в практиці сімейного лікаря // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. — 2019. — №2. — С.63–68.
2. Berger P. Ranolazine and Other Antianginal Therapies in the Era of the Drug-Eluting Stent. *JAMA*. 2004;291(3):365–367. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.365>.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Грицюк А.И. (ред.). Лекарственные средства в клинической кардиологии. Киев: Здоровье; 1977. 296 с.
5. Franchi F, Padeletti L. Evaluation of the clinical electrophysiological effects of antianginal drugs without specific antiarrhythmic properties. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1981;3(1):17–27.
6. Kim NH, Liao JK. Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):s39–s42.
7. Balakumar P, Nyo YH, Renushia R, et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel?. *Pharmacol Res*. 2014;87:144–150.
8. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. М.; 2007. 462 с.
9. Heger JJ, Prystowsky EN, Miles WM, Zipes DP. Clinical use and pharmacology of amiodarone. *Med Clin North Am*. 1984;68(5):1339–1366.
10. Kaverina N.V., Markova G.A., Chichkanov G.G., Chumburidze V.B., Basaeva A.I. Nonachlasine — a new drug for treatment of ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1975;15(7):43–48.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.; 1977. 1184 с.
12. Pavasini R, Camici PG, Crea F, et al. Anti-anginal drugs: Systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol*. 2019;283:55–63.
13. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. The risk of cardiovascular side effects with anti-anginal drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(12):1609–1623.
14. Bertero E, Heusch G, Münzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(12):838–852.
15. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate with drawal. *Int J Cardiol*. 1994;45(2):89–96. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)90262-3](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)90262-3).
16. Hwang D, Lee J.M., Kim H.K., Choi K.H., Rhee T.M., Park J. et al. Prognostic Impact of β -Blocker Dose After Acute Myocardial Infarction. *Circ J*. 2019;83(2):410–417. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0662>.
17. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., Bourassa M.G., Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2529–2536. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586>.
18. Ruzyllo W, Tendera M., Ford I., Fox K.M. Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris. A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. *Drugs*. 2007;67(3):393–405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005>.
19. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X., Li H., Tang B. et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016;224(183):183–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305>.
20. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S., Kojima S., Sugiyama S., Yoshimura M., Ogawa H. Effects of Nicorandil on Endogenous Fibrinolytic Capacity in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J*. 2004;68(3):232–256. <https://doi.org/10.1253/circj.68.232>.

21. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S., Araki S., Usuku H., Matsubara J. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011;2014(2):415–421. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.032>.
22. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G., Wolff A.F. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2005;95(3):311–316. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.09.025>.
23. Manolis A, Kallistratos M, Poulimenos L, Zamfir T, Thomopoulos C. Effects of ranolazine on various outcomes in patients with stable angina: an updated meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2022;S1109-9666(22)00176-2.
24. Kosiborod M., Arnold S.V., Spertus J.A., McGuire D.K., Li Y., Yue P. et al. Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(20):2038–2045. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.011>.
25. Peng S., Zhao M., Wan J., Fang Q., Fang D., Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2014;177(3):780–785. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>.
26. Balla C, Pavasini R, Ferrari R. Treatment of Angina: Where Are We?. *Cardiology*. 2018;140(1):52–67.
27. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(7):837–848.

Сучасна антиангінальна фармакотерапія: вибір оптимального вирішення проблеми

Проф. О.М. Корж

Харківський національний медичний університет

Становлення антиангінальної фармакотерапії пройшло тривалий шлях, що характеризується пошуком основних факторів ефективної фармакодинаміки. У статті представлений аналіз використання лікарських засобів з різними фармакологічними властивостями у пацієнтів, які страждають на стенокардію, в історичному аспекті, показано еволюцію уявлень дослідників про механізм антиангінальної дії, дана коротка характеристика сучасних антиангінальних препаратів. Аналіз особливостей медикаментозного лікування хронічної коронарної недостатності з нападами стенокардії дає підстави говорити про те, що розвиток фармакології в даному розділі кардіології йде в напрямку вдосконалення, перш за все, у фармакокінетичному аспекті вже відомих лікарських засобів.

Ключові слова: антиангінальні лікарські препарати, стенокардія, історія розвитку, механізм дії.

Contemporary antianginal pharmacotherapy: choosing the optimal solution to the problem

Prof. O.M. Korzh

Kharkiv National Medical University

The formation of antianginal pharmacotherapy has gone a long way, characterized by the search for the main factors of effective pharmacodynamics. The article presents an analysis of the use of drugs with different pharmacological properties in patients suffering from angina pectoris in a historical aspect, shows the evolution of researchers' ideas about the mechanism of antianginal action, and gives a brief description of modern antianginal drugs. Analysis of the features of drug treatment of chronic coronary insufficiency with angina attacks gives reason to say that the development of pharmacology in this section of cardiology is in the direction of improvement, first of all, in the pharmacokinetic aspect of already known drugs.

Key words: antianginal drugs, angina pectoris, history of development, mechanism of action.

Контактна інформація: Корж Олексій Миколайович — зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини Харківського національного медичного університету, м. Харків, 61022, пр. Науки, 4, доктор медичних наук, професор, (050) 615-71-95, e-mail: kaf.zpsm@knmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 08.04.2023 р.