

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.Р. Гиляревский^{1*}, В.А. Орлов², И.М. Кузьмина¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

² Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца

С.Р. Гиляревский^{1*}, В.А. Орлов², И.М. Кузьмина¹

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² Российская медицинская академия последипломного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Обсуждается проблема выбора оптимальной лекарственной терапии при лечении больных со стабильным течением ИБС. Приводится мнение экспертов относительно противо-ишемических препаратов первого ряда, о современных подходах к выбору дополнительных противоишемических препаратов. Также обсуждается практическое применение оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: оптимальная лекарственная терапия, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2012;8(3):457–462

The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease

S.R. Gilyarevskiy^{1*}, V.A. Orlov², I.M. Kuz'mina¹

¹ Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

The problem of the "optimal pharmacotherapy" choice in patients with stable coronary artery disease is discussed. Expert's opinions are presented concerning first-line antiischemic drugs and about current approaches to the choosing additional (adjuvant) antiischemic drugs. The practical application of optimal pharmacotherapy in patients with stable angina pectoris is also discussed.

Key words: optimal pharmacotherapy, coronary heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):457–462

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilyarevsky@rambler.ru

«Оптимальная лекарственная терапия» как необходимое условие лечения больного со стабильным течением ишемической болезни сердца

Понятие «оптимальная лекарственная терапия — ОЛТ» из субъективного и довольно неопределенного представления отдельного врача о наилучшей тактике лекарственной терапии в конкретной клинической ситуации постепенно становится научно обоснованным термином, отражающим основанную на доказанных фактах тактику лечения многих заболеваний. Поскольку в течение последних 30 лет было получено много доказательств эффективности или неэффективности применения определенных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), больше чем для каких-либо других, использование термина ОЛТ в кардиологии можно считать наиболее обоснованным. В связи с этим представляется вполне закономерным, что в последнем варианте клинических рекомендаций по тактике лечения больных со ста-

бильной стенокардией, принятых в 2011 г. в Великобритании [1], ОЛТ становится ключевым понятием, которое используют при обсуждении современных подходов к лечению больных с такой распространенной формой ишемической болезни сердца (ИБС). Следует подробнее остановиться на том, что в настоящее время понимают эксперты под ОЛТ больных со стабильной стенокардией.

Мнение экспертов об оптимальной противоишемической лекарственной терапии

На основании тщательного обзора литературы эксперты установили наиболее эффективные подходы к применению противоишемических средств, а также средств, используемых с целью вторичной профилактики ИБС. В соответствии с рекомендациями, все больные со стабильной стенокардией должны применять ОЛТ, включающую один или два препарата с противоишемическим действием в сочетании с препаратами для вторичной профилактики развития осложнений ССЗ (в частности, статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента — АПФ) [1].

Какие же препараты в настоящее время относятся к противоишемическим препаратам первого ряда? Очевидно, что при выборе такого препарата учитывают, что его использование в первую очередь должно предотвращать развитие приступов стенокардии за счет

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор, руководитель 3 кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда НИИ СП им Н.В. Склифосовского

Орлов Владимир Аркадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна — к.м.н., ведущий научный сотрудник 3 кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда НИИ СП им Н.В. Склифосовского

уменьшения потребности миокарда в кислороде (снижение частоты сердечных сокращений — ЧСС, артериального давления, нагрузки на миокард или сократимости миокарда) и/или за счет увеличения доставки кислорода к миокарду (улучшение коронарного кровотока). Имеется согласованное мнение экспертов [2] о том, что бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) эффективны для лечения больных со стабильной стенокардией [3, 4], но некоторые эксперты считают, что в качестве препаратов первого ряда в таких случаях следует использовать БАБ [4, 5]. Следует отметить, что в ходе выполнения небольшого исследования TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [6], включавшего 330 больных со стабильной стенокардией, прием бисопролола по сравнению с нифедипином приводил к статистически более выраженному уменьшению продолжительности периодов ишемии миокарда по данным мониторинга ЭКГ в течение 48 ч. Кроме того, только применение бисопролола существенно влияло на суточный ритм развития эпизодов ишемии миокарда со снижением частоты утренних эпизодов преходящей ишемии миокарда.

Тем не менее, в ходе подготовки рекомендаций эксперты проанализировали результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) по сравнительной оценке эффективности монотерапии БАБ или АК у больных со стабильной стенокардией [7–14]. На основании обобщенного анализа РКИ был сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий между приемом БАБ или АК по смертности от осложнений ССЗ, а также частоте развития инфаркта миокарда или инсульта у больных со стабильной стенокардией. В ходе выполнения нескольких небольших РКИ сравнивали эффективность сочетанного приема БАБ и АК с эффектами монотерапии препаратами, относящимися к таким классам. Результаты этих исследований свидетельствовали об умеренном увеличении продолжительности переносимости физической нагрузки по данным тестов с физической нагрузкой, но влияние указанной терапии на симптомы стенокардии было лишь слабовыраженным. Кроме того, клинические испытания комбинированной терапии имели недостаточную статистическую мощность для выявления различий между группами по влиянию на смертность или частоту развития других тяжелых неблагоприятных клинических исходов.

Следует отметить, что доказательная база, которая служит основанием для применения стандартной противоишемической терапии, считается относительно слабой и включает исследования, в ходе которых применялись «старые» лекарственные средства, относящиеся к каждому из классов препаратов (например, пропранолол, атенолол, метопролол, нифедипин, дилтиазем или верапамил). Следует также отметить ограниченность данных о результатах длительного наблюдения за больными, принимающими указанные ле-

карственные препараты. Так, точно неизвестно, приводит ли прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения к улучшению прогноза больных со стабильной стенокардией, поскольку РКИ у таких больных не обладали достаточной статистической мощностью.

В связи с этим могут представлять интерес результаты недавно опубликованного мета-анализа РКИ, который был посвящен оценке клинических эффектов длительного приема БАБ [15]. В ходе его выполнения использовали результаты РКИ, опубликованные до июня 2010 г. В целом были проанализированы данные 6108 больных со стабильной стенокардией, включенных в 26 исследований. Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием БАБ приводит к статистически значимому снижению общей смертности по сравнению с отсутствием терапии [отношение шансов (ОШ) 0,40 при 95% доверительном интервале (ДИ от 0,20 до 0,79)], но не по сравнению с применением плацебо (ОШ=0,93 при 95% ДИ от 0,62 до 1,38) или приемом АК (ОШ=0,84 при 95% ДИ от 0,49 до 1,44). Сходные данные были получены и для риска развития смертельного и несмертельного инфаркта миокарда при сравнении приема БАБ с применением плацебо (ОШ=0,82 при 95% ДИ от 0,57 до 1,17) или использованием АК (ОШ=1,08 при 95% ДИ от 0,71 до 1,66), а также для частоты реваскуляризации и влияния на качество жизни. Прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения приводил к снижению частоты развития нестабильной стенокардии (ОШ=0,14 при 95% ДИ от 0,07 до 0,29), но сопровождался увеличением частоты развития нестабильной стенокардии по сравнению с плацебо (ОШ=3,32 при 95% ДИ от 1,50 до 7,36). Потребность в дополнительном использовании нитратов статистически значимо уменьшалась при применении БАБ по сравнению с АК, но не по сравнению с применением плацебо или триметазидина. На основании выполненного мета-анализа авторы сделали выводы о том, что у больных со стабильной стенокардией прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения может приводить к снижению риска смерти или развития нестабильной стенокардии, но для профилактики развития ишемии миокарда он не более эффективен, чем использование других противоишемических препаратов.

Как бы там ни было, эксперты считают, что больной со стабильной стенокардией в качестве противоишемического средства первого ряда должен принимать БАБ или АК.

При выборе конкретного препарата учитывают сопутствующие заболевания, наличие противопоказаний и предпочтения больного. Если первый назначенный препарат больной не переносит или его прием не приводит к достаточному уменьшению выраженности симптомов, следует поменять его на препарат, относящийся к другому классу или использовать сочетанный прием пре-

паратов, относящихся к обоим классам. Следует отметить, что, по мнению экспертов, дигидропиридиновые АК могут использоваться для лечения больного со стабильной стенокардией только в сочетании с БАБ.

Каковы современные подходы к выбору дополнительных противоишемических препаратов? Длительно действующие органические нитраты широко применяют для лечения больных со стабильной стенокардией [16], но доказательная база для такого использования нитратов явно недостаточна. В ходе выполнения небольшого и непродолжительного РКИ добавление изосорбида мононитрата или фелодипина к БАБ оказывало сходное влияние на общую продолжительность переносимости физической нагрузки и продолжительность периода до развития стенокардии [17]. Следует отметить, что возможность длительного приема нитратов ограничена из-за развития толерантности, которая связана с увеличением свободнорадикального окисления, нарушением функции эндотелия и повышением активности симпатической нервной системы, что становится основанием для сомнений в безопасности использования препаратов этого класса [18].

Ивабрадин — селективный ингибитор каналов I_f синусоватриального (синусного) узла [19]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при достижении терапевтических концентраций ивабрадин не влияет на другие ионные каналы сердца или сосудов. В отличие от БАБ, ивабрадин не влияет на сократимость миокарда и внутрисердечную проводимость даже у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка [20]. Результаты непродолжительных исследований свидетельствуют о том, что прием ивабрадина по сравнению с атенололом или амлодипином приводит к сходному увеличению продолжительности периода переносимости физической нагрузки и уменьшению числа приступов стенокардии [21, 22]. В ходе выполнения другого исследования добавление ивабрадина к монотерапии атенололом приводило к небольшому увеличению общей продолжительности переносимости нагрузки (на 17 сек), но не сопровождалось уменьшением числа приступов стенокардии [23].

Никорандил относится к производным никотинамида и состоит из остатка амида никотиновой кислоты и нитратной группы, поэтому обладает свойствами активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов и органических нитратов. Результаты непродолжительных исследований по сравнительной оценке применения в виде монотерапии никорандила и другого противоишемического препарата (дилтиазема, амлодипина или пропранолола) свидетельствовали о сходном уменьшении числа приступов стенокардии и увеличении общей продолжительности переносимости физической нагрузки в обеих группах [24–27]. В ходе выполнения исследования IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) [28] до-

бавление никорандила по сравнению с плацебо к стандартной противоишемической терапии в течение 1,6 года наблюдения приводило к снижению на 17% риска развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, как смерть от осложнений ИБС, инфаркт миокарда и незапланированная госпитализация по поводу болей в грудной клетке, но отдельные компоненты такого комбинированного показателя статистически не различались между группами. К концу исследования прием никорандила не приводил к изменению функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, но сопровождался увеличением частоты прекращения терапии из-за развития таких побочных эффектов, как головная боль и нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

Прием ранолазина приводит к селективному подавлению поздней фазы натриевого потока в натриевых каналах сарколеммы, что уменьшает выраженность патологических изменений реполяризации желудочков и нарушений сократимости миокарда, связанных с ишемией. В ходе выполнения одного РКИ добавление ранолазина к стандартной противоишемической терапии в течение 12 нед приводило к увеличению продолжительности переносимости физической нагрузки на 20–30 сек по данным стандартного нагрузочного теста [29]. Результаты другого РКИ [30] свидетельствовали о том, что добавление ранолазина к амлодипину сопровождается уменьшением потребности в использовании нитроглицерина, но не к снижению частоты развития приступов стенокардии в течение недели.

В некоторых странах, в частности в России, в качестве дополнительного противоишемического препарата используется триметазидин. Применение триметазидина улучшает переносимость ишемии миокардом за счет подавления метаболизма жирных кислот, которое сопровождается стимуляцией метаболизма глюкозы. Учитывая отсутствие сообщений о неблагоприятном взаимодействии триметазидина с другими лекарственными средствами, его можно применять у больных, которые уже получают различные препараты.

Среди РКИ эффективности применения триметазидина при стабильном течении ИБС наиболее крупным было исследование TRIMPOL II (TRIMetazidine in POLand) [31], включавшего 426 больных со стабильной стенокардией напряжения, которых распределяли в группы приема триметазидина по 20 мг 3 раза в сутки или плацебо, которые применялись в сочетании с метопрололом по 50 мг 2 раза в сутки. Через 12 нед в группе триметазидина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм ниже изоэлектрической линии, общего объема выполненной работы, времени до развития сте-

нокардии и максимального снижения сегмента ST, а также уменьшение среднего числа приступов стенокардии за неделю и среднего количества применяемого нитроглицерина и интенсивности боли в грудной клетке при приступе стенокардии. В ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [32] оценивали эффективность применения триметазидина в сочетании со стандартными противоишемическими препаратами (БАБ и нитраты) при стабильной стенокардии, устойчивой к лечению нитратами или БАБ. В исследование были включены 177 больных со стабильной стенокардией, у которых применение стандартных противоишемических препаратов было недостаточно эффективно. Больных распределяли в группы приема триметазидина по 20 мг 3 раза в сутки или плацебо. Через 12 нед в группе триметазидина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимо более выраженное увеличение продолжительности переносимости нагрузки: в группе триметазидина она увеличилась с $417,7 \pm 14,2$ до $506,8 \pm 17,7$ с, а в группе плацебо с $435,3 \pm 14,8$ до $458,9 \pm 16,2$ с ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Время переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм в группе триметазидина увеличивалось с $389,0 \pm 15,3$ до $479,6 \pm 18,6$ с, а в группе плацебо с $411,8 \pm 15,2$ до $428,5 \pm 17,3$ с ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Время до развития стенокардии в группе триметазидина увеличивалось с $417,0 \pm 16,9$ до $517,3 \pm 21$ с, а в группе плацебо с $415,1 \pm 16,5$ до $436,4 \pm 18,5$ с ($p < 0,005$ для сравнений между группами). Среднее число приступов стенокардии в неделю при приеме триметазидина уменьшалось с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$ приступов, а в группе плацебо с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ приступов ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Таким образом, добавление триметазидина по сравнению с плацебо к терапии БАБ или длительно действующими нитратами приводило к улучшению переносимости физических нагрузок и уменьшению симптомов стенокардии.

Каковы подходы к выбору дополнительного препарата для лечения стенокардии? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение нитратов и относительно новых противоишемических средств эффективно при непродолжительном использовании, но имеющихся данных недостаточно для того, чтобы вполне обоснованно рекомендовать выбор определенного противоишемического препарата, если неприемлемо использование в качестве препаратов первого ряда БАБ или АК [2].

Эксперты делают заключение о том, что длительно действующие нитраты или относительно новые противоишемические препараты (ивабрадин, никорандил или ранолазин) могут использоваться в качестве монотерапии или в сочетании с другими противоишеми-

ческими средствами, если больной не переносит прием препаратов первого ряда или такие препараты противопоказаны. При решении вопроса об использовании определенного противоишемического препарата следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, предпочтения больного и стоимость препарата [2]. Имеется недостаточно данных об эффективности добавления третьего противоишемического препарата, и возможность трехкомпонентной терапии должна учитываться только при сохранении клинических симптомов стенокардии. В таких случаях следует ставить вопрос о выполнении реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что врачи далеко не всегда используют терапевтические возможности применения БАБ. В ходе выполненного в США обсервационного исследования были получены данные о том, что из 300 больных, которые выписывались по поводу острого коронарного синдрома, лишь у 53% достигалась желаемая ЧСС в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, причем средняя доза метопролола в момент госпитализации в среднем составляла лишь 58 мг/сут, а перед выпиской увеличивалась незначительно, достигая 88 мг/сут [33].

При выборе БАБ для лечения больных со стабильной стенокардией большую роль играет наличие определенных сопутствующих заболеваний и, в частности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Результаты рандомизированного перекрестного исследования, в ходе которого сравнивали эффекты метопролола сукцината, карведилола и бисопролола у больных ХОБЛ, свидетельствовали о том, что объем форсированного выдоха за 1 сек был наименьшим в группе карведилола и наибольшим в группе бисопролола [34]. Такой показатель в группе карведилола достигал 1,85 л/с при 95% ДИ от 1,73 до 2,14 л/сек, а в группе бисопролола — 2,0 л/с при 95% ДИ от 1,79 до 2,22 л/сек ($p < 0,001$). Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность использования в терапии больных с сопутствующим ХОБЛ наиболее селективного β_1 -адреноблокатора.

Практическое применение оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильной стенокардией

Несмотря на клинические рекомендации, в которых четко обозначены современные подходы к лекарственной терапии, применяемой с целью вторичной профилактики ИБС, в реальной жизни далеко не всегда тактика лекарственной терапии соответствует общепринятым подходам и научно доказанным фактам.

Известно, что большая часть осложнений ССЗ развивается в странах с низким или средним доходом населения. Однако до последнего времени было мало известно о качестве лекарственной терапии больных с ИБС

в таких странах, т.е. частоте применения антиагрегантов, БАБ, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также статинов. В связи с этим представляют интерес результаты обсервационного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological) [35], в которое были включены 153 996 жителей городов и сельской местности, расположенных в странах с разным уровнем экономического развития. Возраст участников исследования составлял 35–70 лет. В ходе выполнения исследования оценивали частоту ранее диагностированной ИБС или перенесенного инсульта, а также частоту применения соответствующих лекарственных средств с доказанной эффективностью для вторичной профилактики осложнений ССЗ или инсульта. О ранее диагностированной ИБС сообщили 5 650 участников исследования.

Результаты исследования PURE свидетельствовали о низкой частоте применения средств для вторичной профилактики у таких больных в целом: антиагреганты, БАБ, ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и статины принимали 25,3%; 17,4%; 19,5% и 14,6% больных, соответственно. В странах с низким уровнем дохода на душу населения частота приема препаратов, относящихся к таким классам, была еще ниже, и составляла 8,8%; 9,7%; 5,2% и 3,3%, соответственно. Причем, отмечена линейная зависимость между уровнем дохода населения и частотой применения лекарственных средств с целью вторичной профилактики ($p < 0,0001$ для каждого класса препаратов). В странах с высоким уровнем доходов гораздо меньшее число больных с ИБС вообще не принимали лекарственных препаратов по сравнению со странами со средним или низким доходом (11,2%; 45,1% и 80,2% больных, соответственно). Таким образом, по мнению авторов исследования PURE и, в частности, профессора S. Yusuf, необходим системный подход к улучшению качества вторичной профилактики ССЗ, особенно в странах с невысоким доходом населения.

Использование не менее эффективных, чем оригинальные препараты, но менее дорогостоящих генерических лекарственных препаратов, представляется наиболее приемлемым решением проблемы улучшения качества лечения больных с ССЗ, причем не только в странах с низким доходом. Результаты обсервационного исследования, выполненного в США, свидетельствовали о том, что в целом более широкое использование дженериков позволит сократить расходы на здравоохранение примерно на 5,9 млрд долларов США, что составляет примерно 11% расходов на лекарственные препараты в этой стране [36].

Несмотря на то, что формально для использования дженериков в клинической практике не требуется подтверждение их терапевтической эквивалентности, выполнение исследований по сравнительной оценке

оригинальных препаратов и их генерических аналогов по влиянию хотя бы на косвенные показатели представляется обоснованным, особенно в случае применения соответствующих препаратов у больных с высоким риском развития неблагоприятного исхода. В связи с этим представляют интерес результаты выполненного в России многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН [37], цель которого состояла в сравнении эффективности и безопасности современной терапии больного с хроническим течением ИБС, которая основывалась на применении оригинальных препаратов или «дженериков». В качестве оригинальных препаратов использовали Аспирин кардио® (Bayer), Арифон® ретард (Servier/Сердикс ООО), Ренитек® (Merck Sharp & Dohme B.V.), Липримар® (Pfizer), Конкор® (Merck KGaA), Предуктал® MB (Servier), Плавикс® (Sanofi-Aventis), Норваск® (Пфайзер). В качестве генерических препаратов применяли соответствующие препараты компании ЗАО «Канонфарма продакшн»: КардиАСК®, Индапамид ретард, Эналаприл, Аторвастатин, Арител®, Депренорм® MB, Клопидогрел, Амлодипин.

В ходе выполнения исследования оценивали частоту достижения целевого уровня артериального давления, ЧСС, концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, а также изменение частоты развития приступов стенокардии, потребности в использовании короткодействующих нитратов и функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между эффективностью применения оригинальных препаратов и генерических препаратов компании ЗАО «Канонфарма продакшн». По имеющимся у нас данным, это первое в России исследование по сравнительной оценке комплексного фармакологического вмешательства, которое основано на применении либо оригинальных препаратов, либо соответствующих дженериков для лечения больных со стабильным течением ИБС.

Заключение

Таким образом, применение ОЛТ у больных со стабильной стенокардией считается необходимым условием улучшения качества жизни и прогноза. Такая терапия включает применение современных противоишемических препаратов, а также антиагрегантов, статинов и ингибиторов АПФ (или БРА при непереносимости последних). К сожалению, в настоящее время во всех странах мира, и особенно в странах со средним и низким доходом на душу населения, сохраняется существенный разрыв между возможностями ОЛТ, эффективность которой доказана в ходе выполнения многих крупных РКИ, и недостаточно частым исполь-

зованием такой терапии в условиях реальной клинической практики. Очевидно, что более широкое использование дженериков с доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам становится одним из важных подходов к преодолению такого разрыва. Если для дженериков имеются также данные о тера-

певтической эквивалентности, это может служить дополнительным основанием к их применению в соответствующей клинической ситуации.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. The management of stable angina. NICE clinical guideline 126, published on 27 July 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55660/55660.pdf>. Date of access: 15.06.2012.
2. Henderson R.A., O'Flynn N. Guideline Development Group. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–507.
3. Sculpher M.J., Petticrew M., Kelland J.L., et al. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technol Assess* 1998;2:1e175.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Stable Angina. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2007.
5. Fox K.M., Garcia M.A., Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
6. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231–238.
7. van Dijk R.B., Lie K.I., Crijns H.J. Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:1194–1199.
8. O'Hara M.J., Khurmi N.S., Bowles M.J., et al. Diltiazem and propranolol combination for the treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 1987;10:115–123.
9. Kawanishi D.T., Reid C.L., Morrison E.C., et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409–417.
10. Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K., et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311–316.
11. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
12. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E., et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76–81.
13. Dargie H.J., Ford I., Fox K.M. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:104–112.
14. Hjemdahl P., Eriksson S.V., Held C., et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177–182.
15. Shu D.F., Dong B.R., Lin X.F., et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012;19:330–341.
16. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L.L., et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005;26:1011–1022.
17. de Vries R.J., Dunselman P.H., van Veldhuisen D.J., et al. Comparison between felodipine and isosorbide mononitrate as adjunct to beta blockade in patients >65 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:1201–1206.
18. Gori T., Parker J.D. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:251–254.
19. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 2006;53:399–406.
20. Savelieva I., Camm A.J. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf* 2008;31:95–107.
21. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
22. Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., et al. 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;67:393–405.
23. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T., et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–548.
24. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;(20 Suppl 3):S59–66.
25. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;(20 Suppl 3):S67–73.
26. Guernonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl B):S30–34.
27. Chatterjee T., Fleisch M., Meier B., et al. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:213–217.
28. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
29. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309–316.
30. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A., et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566–575.
31. Szew H., Sadowski Z., Elikowski W., et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J* 2001;22:2267–2274.
32. Chazov E.I., Lepachkin V.K., Zharova E.A., et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35–42.
33. Herman M., Donovan J., Tran M., et al. Use of beta-blockers and effects on heart rate and blood pressure post-acute coronary syndromes: are we on target? *Am Heart J* 2009;158:378–385.
34. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M., et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780–1787.
35. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231–1243.
36. Haas J.S., Phillips K.A., Gerstenberger E.P., Seger A.C. Potential Savings from Substituting Generic Drugs for Brand-Name Drugs: Medical Expenditure Panel Survey, 1997–2000. *Ann Intern Med* 2005;142:891–897.
37. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacother Card* 2012;8(2):179–184. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(2):179–184).

Поступила: 09.06.2012

Принята в печать: 13.06.2012