

8. Косачева, Т.И. / Т.И. Косачева, В.И. Свидовый, В.Н. Алексеев, В.И. Коваленко // Медицина труда и пром. экология. - 2001. - № 6. - С. 34-38.
9. Косачева, Т.И. Клиническая и морфофункциональная оценка органа зрения при сочетанном воздействии инфразвука и шума: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 1999. - 21 с.
10. Ларионов, Е.Н. Влияние шума на, сосудистую систему глаза / Е.Н. Ларионов // Вопросы сердечно-сосудистой патологии в клинике профессиональных болезней. - Л., 1969. - С. 106-109.
11. Матвеева, С.Г. Состояние сосудов глаза при вибрационной болезни в условиях Заполярья / С.Г. Матвеева // Шум и вибрация на производстве.- Мурманск, 1967. - С. 42-46.
12. Можеренков, В.П. / В.П. Можеренков, А.Б. Чемный // Офтальмол. журн. -1982. - № 3. - С. 180-183.
13. Нехорощее, А.С. // Медицина труда и пром. экология. - 1998. - № 5. - С. 26-30.
14. Новожилова, А.П. Ультраструктурная организация сетчатки после воздействия инфразвука / А.П. Новожилова, Т.И. Косачева, В.Н. Алексеев // Актуальные вопросы общей и военной патол. анатомии: Матер, науч. конф., посвящ. 140-летию каф. патол. анатомии Воен.-мед. акад. - СПб.:ВмедА, 1999. -С. 110-111.
15. Петров, Ю.П. Влияние факторов полета на зрительные функции / Ю.П. Петров // Физиология зрения в норме и экстремальных условиях. - Л.: АН СССР, 1969. - С. 124-127.
16. Свидовый, В.И. / В.И. Свидовый, О.И. Куклина // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1985.-№ 6.-С. 51-52.
17. Сидоренко, Е.И. Влияние инфразвука на синтез РНК в сетчатой оболочке глаза / Е.И. Сидоренко // Физиология и патология внутриглазного давления. - М., 1987. - С. 94-98.
18. Сидоренко, Е.И. / Е.И. Сидоренко, С.А. Обрубков, А.А. Древаль, А.Р. Тумасян // Вестн. офтальмол. - 1996. - Т. 112, № 3. - С. 17-19.
19. Тумасян, А.Р. Профилактика и лечение прогрессирующей близорукости методом инфразвукового пневмомассажа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1997. - 23 с.
20. Филатов, В.В. Инфразвуковой фонофорез в лечении бактериальных кератитов и язв роговицы: автореф. дис.... канд. мед. наук. - М, 1995. - 20 с.
21. Шамшинова, А.М. Электроретинография в диагностике заболеваний сетчатой оболочки: метод, реком. / А.М. Шамшинова, О.И. Щербатова // Моск. НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.-М., 1985.-22 с.
22. Bergqvist, U. / U. Bergqvist, I.E. Wahlberg // Contact-Dermatitis. - 1994. - Vol. 30, № 4. - P. 197-204.
23. Celesia, G.G. / G.G. Celesia, R.F. Daly // Neurology. - 1977. - Vol. 27, № 27.- P. 637-641.
24. Chauhan, K. / K. Chauhan, W.N. Charman, A.M. Hainan [et al.] // Ophthalm. and Physiol. Optics. - 1992. - Vol. 12, № 3. - P. 327-334.
25. Dockery, D.W. / D.W. Dockery, C.A. Pope, J.D. Spengler [et al.] //The New England Journal of Medicine. - 1993 - Vol. 329, № 24. - P. 1753-1759.
26. Garey, L. // Hum. Neurobiol. -1984. - Vol. 3, № 2. - P. 75.

УДК 615.22.03:616.127-005.8-085

© Б.Н. Гарифуллин

Б.Н. Гарифуллин

**КАРВЕДИЛОЛ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФАРКТА МИОКАРДА**  
**ГОУВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», Уфа**

Описаны механизмы действия бета-блокаторов при инфаркте миокарда. Проведено сравнение клинико-фармакологических эффектов бета-блокатора III поколения карведилола и других препаратов данной группы лекарственных средств. Рассмотрены клинические ситуации острого периода инфаркта миокарда, при которых предпочтительно использование карведилола.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, бета-блокатор, карведилол.

B.N. Garifullin

**TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH CARVEDILOL**

The mechanisms of action of beta-blockers in case of myocardial infarction are described. Clinical and pharmacological effects of the third generation beta-blocker carvedilol and other medicines of this group are compared. Clinical situations of acute myocardial infarction then it is preferably to use carvedilol are examined.

*Key words:* myocardial infarction, beta-blocker, carvedilol.

Бета-адреноблокаторы занимают ключевые позиции в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, что нашло отражение, как в национальных, так и в зарубежных рекомендациях по лечению различных клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1,2, 14]. Бета-блокаторы третьего, последнего по времени появления поколения, обладающие рядом существенных преимуществ перед препаратами предыдущих поколений, широко применяются в клинической практике. Основным свойством этих препаратов, позволившим сформировать из них отдельное поколение бета-блокаторов, является дополнительное вазодилатирующее действие вне зависимости от наличия или отсутствия селективности в отношении бета-1 адренорецепторов [6].

Карведилол - неселективный бета-блокатор третьего поколения, обладающий альфа-1-блокирующим действием, которое во многом обуславливает сосудорасширяющий эффект препарата [19]. Определенный вклад в вазодилатирующее действие карведилола вносит также его модулирующее влияние на синтез оксида азота (NO) эндотелиальными клетками и кардиомиоцитами, что роднит его с другим бета-блокатором третьего поколения небивололом [10, 13]. Препарат обладает более выраженными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами по сравнению с селективными бета-блокаторами, в частности метопрололом и атенололом [9, 22]. Карведилолу свойственны отсутствующие у большинства бета-блокаторов антипролиферативные свойства, вследствие чего он препятствует делению и последующей миграции гладкомышечных клеток в интиму сосудов, в том числе и за счет снижения синтеза эндотелина-1 [5]. Кроме того, карведилол из-за более accentуированной стимуляции альфа-2-адренорецепторов циркулирующими катехоламинами имеет преимущество в отношении других бета-блокаторов по выраженности антиаритмического действия, в частности по профилактике возникновения желудочковых нарушений ритма [8]. Блокада бета-адренорецепторов препаратами первых двух поколений может усугубить периферическую вазоконстрикцию посредством гиперактивации интактных к ингибции альфа-1-рецепторов, в случае использования карведилола данный эффект невозможен [15]. Карведилол снижает агрегацию тромбоцитов в ряде случаев более выражено, чем другие неселек-

тивные бета-блокаторы, в частности пропранолол [17].

Следовательно, существуют все предпосылки для использования карведилола при нестабильных формах ИБС в качестве альтернативы традиционным, указанным в европейских рекомендациях, бета-блокаторам благодаря существенному влиянию на различные патогенетические звенья данного заболевания [14].

Применение любых бета-блокаторов в ранние сроки от развития инфаркта миокарда (ИМ) - наиболее значимой клинической формы ИБС в плане развития фатальных осложнений - преследует следующие цели: максимальное уменьшение зоны некроза миокарда за счет снижения потребности миокарда в кислороде, препятствие прямому кардиотоксическому действию высокого уровня катехоламинов в крови, снижение частоты развития опасных для жизни желудочковых нарушений ритма, в том числе за счет Повышения порога развития фибрилляции желудочков, снижение частоты развития повторной ишемии миокарда [2, 7].

В отношении снижения массы инфарктированного миокарда, определяемого по косвенным признакам, в частности ферментам-маркерам некроза сердечной мышцы, карведилол гораздо более эффективен в сравнении как с неселективными бета-блокаторами (пропранолол, целипролол), так и антагонистами кальция (дилтиазем) [16].

При развитии ИМ плотность бета-1-адренорецепторов на единицу площади возрастает в среднем на 25-30%. Применение карведилола в отличие от метопролола, вследствие свойственных только ему характеристик связывания с бета-1-адренорецепторами, не приводит к возрастанию плотности блокируемых рецепторов, что обеспечивает более выраженное ингибирование Действия катехоламинов на подверженный ишемии миокард [18].

Негативный инотропный эффект бета-блокаторов ограничивает их использование в остром периоде ИМ, особенно у пациентов со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ). Из трех бета-блокаторов, по которым собрана наибольшая доказательная база в отношении положительного влияния на клиническую и прогностическую картины у больных ХСН, два - метопролол пролонгированного действия и бисопролол - в большей степени показаны при дилатационной кардиомиопатии, и только карведилол, в том числе вводимый внутривенно, может рассматриваться как от-

носителем безопасное и эффективное средство у больных со значительно сниженной фракцией выброса ЛЖ в острой фазе ИМ [1, 11, 12, 21]. Это наиболее ярко продемонстрировало исследование SHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study), в которое были включены пациенты с острым ИМ и ХСН П-Ш функционального классов [4]. Согласно дизайну исследования, основная группа пациентов в течение первых 24 часов от развития болевого синдрома получала карведилол в дозе 2,5 мг внутривенно с последующим приемом per os 6,25 мг через 4 часа от момента инъекции. В течение следующих двух дней пациент получал по 6,25 мг препарата дважды в сутки с дальнейшим увеличением дозы до 25-50 мг в сутки в течение шести месяцев. Группа контроля получала плацебо. Выяснилось, что в группе карведилола частота развития повторных ИМ, ранней постинфарктной стенокардии снизилась на 42% в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо. По данным эхокардиографии в группе карведилола по сравнению с контрольной группой достоверно увеличилась фракция выброса и ударный объем. Подобные различия появлялись на шестой день терапии и сохранялись в ходе всего периода наблюдения за пациентами. Примечательно, что прекращение 6-месячного приема карведилола с назначением вместо него атенолола или дилтиазема приводило в отдаленном периоде к конвергенции кривых, отражающих частоту возникновения новых сердечно-сосудистых событий у двух групп пациентов. Это еще раз подтверждает наличие у карведилола дополнительных антиоксидантных и антипролиферативных

свойств.

Возможно, эффект карведилола недооценен в отношении краткосрочного положительного влияния на процесс ремоделирования ЛЖ, так как эхокардиографическое исследование обычно проводится на 5-6-е сутки от момента дебюта ИМ. Поэтому карведилол должен рассматриваться как препарат выбора при иницировании терапии бета-блокаторами у больных острым ИМ, относящихся к группе риска [3,4].

В настоящее время подавляющему большинству пациентов с острым ИМ выполняются мероприятия, направленные на восстановление кровотока в коронарной артерии, подвергшейся тромботической окклюзии. В этой связи интересны данные, полученные Basu и соавт. [20]. Они продемонстрировали, что проведение тромболитика после назначения карведилола достоверно снижает риск новых сердечно-сосудистых событий в течение шести месяцев в сравнении с плацебо. Экспериментальные данные свидетельствуют о значительном снижении числа кардиомиоцитов, подвергающихся апоптозу в зоне реперфузии миокарда при использовании карведилола, при этом данный эффект не зависит от степени блокады бета-адренорецепторов [23].

В заключение хочется повторить, что карведилол как бета-блокатор третьего поколения ни в чем не уступает, а по некоторым свойствам значительно превосходит бета-блокаторы, традиционно назначаемые в стационаре больным ИМ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (второй пересмотр) / В.Ю. Мареев, В.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2007, - № IV- С. 4-42.
2. Antman, E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology / E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. - 2004. - Vol. 110 (5). - P. 588-636.
3. Apostolovic, S. The advantages of carvedilol in coronary artery disease / S. Apostolovic // Medicine and Biology. -2001. - Vol. 8. - P. 11-18.
4. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction / S. Basu, R. Senior, U. Raval, R. van der Does, T Bruckner, A. Lahiri // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 183-191.
5. Beta-blockers of the third-generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells / B.R. Brehm, D. Bertsch, J. von Fallois, S.C. Wolf// J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2000. -Vol. 36 (5 Suppl. 1). - S 401-403.
6. Brehm, B.R. Beta-blockers of the third-generation // Perfusion. - 1998. - Vol. 11. - P. 475-484.
7. Burton, E. Management of patients with acute myocardial infarction // Medical management of heart disease.-N.Y., 1996.

8. Cai, J.  $\alpha_2$ -Adrenergic stimulation is protective against ischemia reperfusion-induced ventricular arrhythmias in vivo / J. Cai, D. Morgan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2002. - Vol. 283.-H2606-H2011.
9. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway / R. Francesco, Li. Dayuan, S. Min, L.M. Jawahar // *Cardiovasc. Res.*-2000. - Vol. 45. - P. 788-794.
10. Carvedilol stimulates nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular* / K. Kurosaki, U. Ikeda, Y. Maeda, K. Shimada // *Cardiology.* - 2000. - Vol. 32 (2). - P. 333-339.
11. Das, Gupta P. The effects of intravenous carvedilol, a new multiple action vasodilatory ( $\beta_3$ -blocker in congestive heart failure / Gupta P. Das, P. Broadhurst, A. Lahiri // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1991. - Vol. 18 (suppl 4). - S12-S16.
12. Hjalmarson, A. MERIT-HF Group. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being on Patients With Heart Failure. The Metoprolol CR/XL randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF) / A. Hjalmarson, S. Goldstein, B. Fagerberg // *JAMA.* - 2000. - Vol. 283. - P. 1295-1302.
13. Kalimowski, L. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action / L. Kalimowski, L.W. Dobrucci, M. Szczepanska-Konkel // *Circulation.* - 2003. - Vol. 107 (21). - P. 2747-2752.
14. LopezSendon, J. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task force on betablockers of the European Society of Cardiology / J. LopezSendon, K. Swedberg [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1341-1362.
15. Maqueda, G. Treatment of chronic stable angina with carvedilol: a multiple-action neurohormonal antagonist. A review of controlled clinical trials // *The journal of International Medical Research.* - 1998.-Vol. 26.-P. 107-119.
16. Myocardial protection with carvedilol / G.Z. Feuerstein, S.A. Hamburger, E.F. Smith, A. Brill, R.R. Ruffolo // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* -1992. -Vol. 19. - S 138-141.
17. Petrikova, M. Antiplatelet activity carvedilol in comparison to propranolol // *Platelets.* - 2002. - Vol. 13 (8).-P. 479-485.
18. Reciprocal in vivo regulation of myocardial G-protein coupled receptor kinase expression by  $\beta$  adrenergic receptor stimulation and blockade / G. Iaccarino, E.D. Tomhave, R.J. Lefkowitz, W.J. Koch // *Circulation.* - 1998. -98. - P. 1783-1789.
19. Sponer, G. Studies on the mode of vasodilating action of carvedilol / G. Sponer, K. Strein, Mueller-Beckmann [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1987. - Vol. 10 (Suppl. 11). - P. 42-48
20. The association between cardiac events and myocardial ischemia following thrombolysis in acute myocardial infarction and the impact of carvedilol / S. Basu, R. Senior, E.B. Raftery, A. Lahiri // *Eur. Heart. J.* - 1996. - Vol. 17 (Suppl F). - P. 43-47.
21. The OBIS II Scientific Committee: Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (OBIS II) // *Fundam. Clin. Pharmacol.* - 1997.- Vol. 11. - P. 138-142.
22. Yue, T.L. Carvedilol, a new vasodilator and beta, adrenoreceptor antagonist, inhibits oxygen radical mediated lipid peroxidation in swine ventricular membranes / T.L. Yue, T. Liu, G. Feuerstein // *Pharmacol. Comm.* - 1992. - Vol. 1. - P. 27-35.
23. Yue, T.L. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol // *Circ. Res.* - 1998. - Vol. 82. - P. 166-174.