

ПРИМЕНЕНИЕ β -БЛОКАТОРОВ И МИОКАРДИАЛЬНЫХ ЦИТОПРОТЕКТОРОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е.В. Константинова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

Лечение больного ишемической болезнью сердца должно быть индивидуальным и включать в себя воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, а также корректироваться с учетом сопутствующей патологии. Знание теоретических аспектов действия препаратов различных групп и результатов клинических исследований позволяет адекватно назначать β -блокаторы и миокардиальные цитопротекторы в эффективных дозах, с учетом возможных побочных эффектов, развития толерантности или синдрома отмены. Применение на практике новых современных препаратов в достаточных дозах позволит оптимизировать комплексную терапию каждого больного.

Ключевые слова: терапия ишемической болезни сердца, β -блокаторы, триметазидин

β -BLOCKERS AND MYOCARDIAL CYTOPROTECTORS USE IN COMPLEX THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE

E.V. Konstantinova

Faculty therapy department, Russian state medical university, Moscow

Ischemic heart disease patient treatment must be individual and consist of risk factors and patient way of life affect; as well as be corrected according to concomitant pathology. Knowledge of theoretical aspects of action of the drugs of different groups and results of clinical researches allows to prescribe appropriately β -blockers and myocardial cytoprotectors of effective doses taking into account the possible side effects, tolerance development and withdrawal syndrome. Use of the new modern drugs in sufficient doses will allow to optimize complex therapy for each patient.

Key words: ischemic heart disease therapy, β -blockers, trimethazidine

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в состав которых входит ишемическая болезнь сердца (ИБС), — главная причина смертности в большинстве стран мира, в том числе и в нашей стране [1].

В Российской Федерации почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, среди женщин в возрасте от 35 до 64 лет смертность от ИБС составляет 40,7% общего количества смертей от ССЗ, а у мужчин такого же возраста этот показатель достигает 56,6% [2].

Разнообразие клинических форм ИБС, множество вариантов течения, возможность осложнений определяют трудности в лечении данного заболевания.

К препаратам, улучшающим качество жизни и снижающим частоту приступов стенокардии, от-

носятся: нитраты, β -блокаторы, антагонисты кальция и миокардиальные цитопротекторы (триметазидин).

β -Блокаторы в терапии ИБС

Показаниями к назначению β -блокаторов при ИБС являются: «немая» (безболевая) ишемия, стенокардия напряжения, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тахикардиями. При отсутствии противопоказаний β -блокаторы назначают при острых формах ИБС (нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда), а также всем больным, перенесшим инфаркт миокарда; оправдано и назначение липофильных β -блокаторов при выраженном состоянии тревоги [3].

Механизм благоприятного действия β -блокаторов при ИБС обусловлен возможностью понижать потребность миокарда в кислороде (за счет умень-

шения силы и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ослаблять цитотоксическое и аритмогенное действие катехоламинов на кардиомиоциты и другими эффектами.

Фармакологические свойства β -блокаторов — селективность, липофильность и др. — имеют существенное клиническое значение при выборе препарата в каждой конкретной ситуации [4].

β -Адреноблокаторы служат конкурентными ингибиторами связывания медиатора симпатической нервной системы с β -адренорецепторами. Прочность связи лекарственного средства с рецептором определяет концентрацию медиатора, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора. Если принять силу связывания со специфическим рецептором у пропранолола за 1, то сходной она будет и у атенолола, и у метопролола, в то время как у бисопролола она будет равна 10. Как следствие, бисопролол применяют в меньших дозах, чем пропранолол, атенолол и метопролол.

На терапевтическую дозу лекарственного препарата для перорального приема оказывает влияние и его липо- или гидрофильность, так как от этого зависит метаболизм в печени. По сравнению с водорастворимым атенололом, который мало метаболизируется в печени, высоколипофильные пропранолол и метопролол метаболизируются в ней соответственно на 60 и 95%. У препаратов с очень быстрым метаболизмом в печени в системный кровоток попадает лишь небольшая часть всосавшегося в кишечнике препарата, что отражается на дозе приема его внутрь. У жирорастворимых β -блокаторов (метопролол и карведилол) существует генетически предопределенная вариабельность фармакокинетики, что диктует необходимость более тщательного подбора терапевтической дозы. Высоколипофильные β -блокаторы проникают через гематоэнцефалический барьер. Это, с одной стороны, приводит к блокаде центральных β_1 -рецепторов (следовательно, повышается тонус блуждающего нерва), а с другой — к увеличению побочных эффектов, таких как сонливость, депрессии. Гидрофильность препарата также может ограничивать применение β -блокатора, например при почечной недостаточности. Умеренно липофильные β -блокаторы, в том числе бисопролол, имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени.

Селективность β -адреноблокаторов отражает способность в разной степени блокировать специфические β -рецепторы в тканях. Несмотря на то что в высоких дозах любые β -блокаторы могут блокировать и β_1 - и β_2 -адренорецепторы, в низких дозах эффект селективных препаратов выражен преимущественно в блокаде β_1 -рецепторов, в частности миокарда. Среди селективных β -блокаторов можно

отметить высокую селективность бисопролола. Данное свойство позволяет применять его у больных с бронхолегочной патологией, при заболеваниях периферических сосудов, декомпенсации сахарного диабета (СД). Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития побочных эффектов. Кардиоселективность бисопролола превышает селективность атенолола, метопролола и бетаксалола.

При длительной терапии немаловажное значение имеет лучшая переносимость β_1 -селективных блокаторов.

Об эффективности бисопролола свидетельствуют результаты исследования TIBBS [5], в котором сравнивали эффективность бисопролола и нифедипина замедленного высвобождения. После месяца лечения указанными препаратами число эпизодов ишемии в группе бисопролола снизилось на 60%, в то время как в группе нифедипина — на 29%. Применение бисопролола способствовало также значительному уменьшению количества эпизодов ишемии в ранние утренние часы. По результатам наблюдения за этими больными в течение года в группе пациентов, получавших бисопролол, частота смерти, инфаркта миокарда, необходимости реваскуляризации миокарда оказалась ниже, чем в группе больных, получавших нифедипин. Частота указанных сердечно-сосудистых событий составила соответственно 22,1 и 33,1%.

У пациентов с инфарктом миокарда назначение β -блокаторов способно улучшить прогноз на 30—35% [6]. Во время острой фазы инфаркта миокарда β -блокаторы должны назначаться всем больным при отсутствии противопоказаний. β -Блокаторы ограничивают размер инфаркта миокарда, сокращают частоту жизнеугрожающих аритмий, уменьшают клиническую выраженность стенокардитических болей и снижают смертность.

Результаты ряда крупных исследований показали, что β -блокаторы значительно сокращают вероятность внезапной смерти, развития повторного инфаркта миокарда и увеличивают общую продолжительность жизни и при вторичной профилактике инфаркта миокарда. При этом наиболее эффективными оказались липофильные препараты в отличие от гидрофильных (атенолол и соталол) и β -блокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (альпренолол, окспренолол, пиндолол) [7].

β -Блокаторы способны положительно влиять на прогноз и качество жизни у больных ИБС в сочетании с ХСН. Негативные последствия имеющейся при ХСН гиперактивации симпатoadrenalовой системы максимально проявляются в результате стимуляции β_1 -адренорецепторов, поэтому применение β_1 -адреноблокаторов обосновано и эффективно [8]. Исследование CIBIS-II (включавшее более 2600



КАНОНФАРМА
продакшн

**ЗАО "Канонфарма продакшн" -
отечественный производитель
современных препаратов для
профилактики и лечения ИБС**

Не рвите свое сердце!

Рег. уа: № 003825 от 20.12.2004 г.
www.CardiASK.ru



КардиАСК®

(ацетилсалициловая кислота в кардиодозировках)

Первый российский кишечнорастворимый препарат АСК
для антиагрегантной терапии

Арител®

(бисопролол)

Кардиоселективный β -блокатор
продолжительного действия для лечения
артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической
сердечной недостаточности, сердечных аритмий

Рег. уа.: № АС-002540 от 29.12.2006



Рег. уа: № АС — 001706 от 23.06.2006

Депренорм® МВ

(триметазидин МВ)

Миокардиальный цитопротектор –
первый российский триметазидин с
модифицированным высвобождением
действующего вещества

www.canonpharma.ru



больных) показало, что назначение бисопролола в комплексной терапии ХСН приводит к снижению риска смерти на 34% [9].

Основные врачебные ошибки при назначении β -блокаторов — использование малых доз и отмена препаратов при снижении ЧСС. Необходимо назначать β -блокаторы в дозах, обеспечивающих отчетливое урежение ЧСС в покое и предотвращающих чрезмерную тахикардию во время нагрузок. Дозу подбирают таким образом, чтобы достигнуть уменьшения ЧСС в покое до 55—60 уд/мин и примерно до 75% ЧСС, провоцирующих приступ стенокардии при нагрузке [4]. В лечении больного ХСН терапию β -блокатором начинают с крайне малой дозы и медленно титруют под клиническим и инструментальным контролем.

Миокардиальные цитопротекторы в терапии ИБС

При стенокардии, устойчивой к монотерапии, используют комбинацию β -блокатора с пролонгированным блокатором кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, пролонгированными нитратами или триметазидином.

Триметазидин, в отличие от других антиангинальных препаратов (нитратов, β -блокаторов и антагонистов кальция), имеет метаболический механизм действия, не влияя на гемодинамику, что значительно расширяет возможности лечения ИБС.

Точкой воздействия триметазидина в условиях ишемии является изменение метаболизма кардиомиоцитов. Механизм антиишемического действия триметазидина основан на его способности ингибировать β -окисление свободных жирных кислот (СЖК) за счет подавления активности последнего фермента, участвующего в этом процессе — длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы [10]. При этом значительно возрастает активность ключевого фермента окисления глюкозы — пируватдегидрогеназы, что усиливает окисление глюкозы — более энергетически выгодный процесс по сравнению с окислением СЖК. Следовательно, препарат «переключает» энергетический метаболизм миокарда с жирнокислотного на углеводный путь и ингибирует β -окисление СЖК, вторично стимулируя окисление глюкозы.

В результате повышается ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [11], снижается перегрузка клетки ионами кальция. Под действием триметазидина уменьшается содержание СЖК, что предотвращает их неблагоприятное воздействие на функцию кардиомиоцитов.

В клинических исследованиях были доказаны эффективность и безопасность триметазидина как в сравнении, так и в комбинации с другими антиангинальными препаратами.

В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании TEMS было показано, что триметазидин по эффективности не уступает пропранололу, а его воздействие на суточный профиль ишемии оказалось даже благоприятнее, чем у данного β -блокатора [12]. Проведенное в другом исследовании сравнение триметазидина и дигидропиридинового антагониста кальция — нифедипина — продемонстрировало их сходную эффективность, а по безопасности нифедипин даже уступил триметазидину [13].

В ряде рандомизированных клинических исследований выявлена высокая эффективность комбинации триметазидина с препаратами других групп в лечении ИБС. Комбинированная терапия пропранололом и триметазидином оказалась эффективнее терапии пропранололом и изосорбидом динитратом [14]. В другом клиническом исследовании было показано, что совместное назначение триметазидина и дилтиазема приводит к усилению антиангинального эффекта [15].

Результаты исследования TRIMPOL-I позволили сделать вывод о безопасности и высокой эффективности триметазидина у больных стабильной стенокардией и СД [16]. Наличие СД повышает риск развития ИБС за счет различных механизмов, в частности вследствие микроангиопатии и нарушений энергетического метаболизма миокарда [17,18], поэтому цитопротекторное воздействие может быть особенно важным при сочетании указанных патологий.

Эффективность триметазидина при остром инфаркте миокарда была изучена в многоцентровом рандомизированном исследовании EMIR-FR [19]. Исследование показало, что внезапная смертность больных инфарктом миокарда, получавших триметазидин, но у которых не проводилось экстренное восстановление коронарного кровотока тромболитической терапией, оказалась достоверно ниже по сравнению с группой плацебо (на 10%). Показатели госпитальной сердечно-сосудистой смертности на фоне приема препарата также были достоверно ниже. В этом же исследовании триметазидин подтвердил свою антиангинальную активность — было достигнуто статистически значимое снижение частоты затяжных ангинозных приступов и рецидивов инфаркта миокарда у больных, получавших тромболитическую терапию в сочетании с триметазидином.

Доказана способность триметазидина улучшать сократимость миокарда в условиях его ишемической дисфункции. При ишемической кардиомиопатии было показано, что препарат может положительно влиять на размеры полостей сердца, его систолическую функцию и клиническое течение заболевания [20]. Повышение сократительной

способности левого желудочка на фоне терапии триметазидином было также продемонстрировано у больных с иными клиническими формами ИБС [21, 22]. С. Lu и соавт. [21] наблюдали улучшение систолической функции левого желудочка в покое и снижение тяжести его стрессиндуцированной дисфункции на фоне приема препарата, что объяснялось авторами улучшением метаболизма миокарда и восстановлением сократительной способности «спящего» (гибернированного) миокарда. Другим исследованием, в котором была отмечена способность триметазидина восстанавливать сократимость «спящего» миокарда и улучшать его ответ на инотропную стимуляцию, стала работа R. Belardinelli и A. Purcaro [22]. Ими выявлено, что пероральный прием препарата в течение 2 мес достоверно улучшает сократимость левого желудочка как в покое, так и во время инфузии добутамина.

Эффективность триметазидина была подтверждена и результатами его применения у российской популяции больных ИБС. Проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование ПАРАЛЛЕЛЬ представляло собой программу по выявлению пациентов со стабильной стенокардией, у которых терапия β -адреноблокаторами оказалась недостаточно эффективной; сопоставлены клиническая эффективность проводимого лечения и его влияние на качество жизни. К базовой терапии β -адреноблокаторами добавляли триметазидин или изосорбид динитрат. Результаты исследования показали, что к 12-й неделе лечения эффект триметазидина достоверно превосходит эффект изосорбида динитрата по показателям частоты приступов стенокардии и потребности в приеме нитроглицерина. Триметазидин обеспечивал наиболее выраженный антиангинальный эффект по сравнению с изосорбидом динитратом у пациентов старше 60 лет, страдающих СД или перенесших инсульт [23].

Суммируя данные клинических исследований, в настоящее время можно выделить следующие клинические ситуации, при которых триметазидин наиболее эффективен в лечении ИБС: у больных стенокардией пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, синдроме слабости синусового узла, непереносимости антиангинальных средств гемодинамического действия, а также при ограничениях или противопоказаниях к их применению.

В настоящее время в России перед врачами, назначающими своим пациентам терапию миокардиальными цитопротекторами и β -адреноблокаторами, стоит выбор между дорогостоящими оригинальными препаратами и дженериками. Среди последних предпочтение следует отдавать препаратам

с доказанной биоэквивалентностью и подтвердившим свою эффективность и безопасность в клинической практике. К таким лекарственным средствам относят препараты производства ЗАО «Канон-фарма продакшн» Депренорм МВ (триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества) и Арител® (бисопролол). Данные препараты при доказанной эффективности и безопасности продаются по гораздо более низкой цене и являются в настоящее время реальной альтернативой оригиналам.

Заключение

В комплексном лечении больного ИБС определенные трудности связаны с разнообразием клинических форм данной патологии, множеством вариантов течения, возможностью осложнений.

β -Блокаторы — один из основных классов лечения больного ИБС. Согласно результатам исследования ATP-survey (Angina Treatment Patterns) [24] при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии в России предпочтение отдается нитратам (11,9%), затем — β -блокаторам (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%).

Назначать β -блокаторы следует при наличии четкой связи между нагрузкой и приступом стенокардии, сопутствующей ХСН, артериальной гипертензии и тахикардии, перенесенном инфаркте миокарда, а также при комплексной терапии острого коронарного синдрома.

Необходимо знание и применение на практике новых современных препаратов в достаточных дозах. Ошибочны назначение малых доз β -блокаторов и отмена препаратов при возникновении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Важно помнить о возможности развития синдрома отмены и при необходимости отменять лекарственное средство постепенно.

Триметазидин, в отличие от других антиангинальных препаратов для лечения ИБС (нитратов, β -блокаторов и антагонистов кальция), имеет метаболический механизм действия, не влияя на такие параметры гемодинамики, как ЧСС, артериальное давление, общее периферическое сопротивление. Клиническая эффективность триметазидина была продемонстрирована как при монотерапии, так и в сочетании его с другими препаратами.

Лечение каждого больного ИБС должно быть комплексным и включать в себя воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, а также корректироваться с учетом сопутствующей патологии. При назначении любого лекарственного средства необходим индивидуальный подход с учетом эффективности разовой и суточной доз, возможных побочных эффектов, развития толерантности или синдрома отмены.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. The World Health Report 2002. WHO, Geneva; 2002.
2. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Стенокардия. М.; 2006.
3. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006;27(11):1341—81.
4. Фармакотерапия. В кн.: Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М., ГЕОТАР-Медиа; 2007. с. 377—95.
5. Von Arnim T. Prognostic significans of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Result TIBBs follow-up. J Am Coll Cardiol 1996;28(1):20—4.
6. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute miocardial infarction. Eur Heart J 2003;24(1):28—66.
7. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. Progr Cardiovas Dis 2004;47(1):11—33.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. М.; 2007.
9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). Lancet 1999;353:9—13.
10. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl-coenzyme a thiolase. Circ Res 2000;86:580—8.
11. Lopaschuk G.D., Kozak R. Trimetazidine inhibits fatty acid oxidation in the heart. J Moll Cell Cardiol 1998;30:112—3.
12. Detry J.M., Leclercq P.J. Trimetazidine versus propranolol in stable angina pectoris: contribution of Holter electrocardiographic ambulatory monitoring. Am J Cardiol 1995;76:8—11.
13. Dalla-Volta S., Maraglino G., Della-Valentina P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina. A double-blind crossover study. Cardiovasc Drugs Therap 1990;4:853—60.
14. Michaelides A.P., Spiropoulos K., Dimopoulos K. Antianginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate-propranolol in patients with stable angina. Clin Drugs Invest 1997;13:8—14.
15. Levy S. Combination therapy of trimetazidine with diltiazem in patients with coronary artery disease. Group of South of France Investigators. Am J Cardiol 1995;76:12—6.
16. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochelska M. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-I. Cardiovasc Drug Ther 1999;13:215—20.
17. Kannel W.B. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. Am Heart J 1985;110:1100—7.
18. Nesto R.W., Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Circulation 1998;97:12—5.
19. The EMIR-FR GROUP. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy. Eur Heart J 2000;21:1537—46.
20. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990;11:207—12.
21. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Cherchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1998;82(1):898—901.
22. Belardinelli R., Purcaro A. Trimetazidine improves the contractile response of hibernating myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Circulation 1998;98(Suppl):701—9.
23. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ. Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология 2007;47(3):4—13.
24. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Диагностика и лечение стабильной стенокардии в Российской Федерации (International study — Angina Treatment Patterns). Кардиология 2003;43(5):9—15.

Н О В Ы Е К Н И Г И

У В А Ж А Е М Ы Е Ч И Т А Т Е Л И !

В Издательском доме «АБВ-пресс» вышла книга «РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ — НОВЫЕ ДАННЫЕ О СТАРОЙ БОЛЕЗНИ».

Авторы — Н.А. Шостак, А.Ю. Потанин, Т.К. Логинова, А.А. Мурадянц, А.А. Клименко, Д.А. Аничков, В.Т. Тимофеев, Е.Ф. Махнырь.

Ревматоидный артрит — центральная проблема современной ревматологии, что обусловлено его значительной распространенностью, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частым инвалидизированием, особенно в молодом, трудоспособном возрасте. Раннее назначение базисной противовоспалительной терапии способно значительно улучшить исходы заболевания. В книге рассматриваются этиология и патогенез ревматоидного артрита, вопросы клиники и диагностики, основы современного лечения, приводятся примеры формулировки клинических диагнозов.

Книга предназначена для ревматологов, неврологов, физиотерапевтов и терапевтов стационаров и поликлиник, аспирантов, ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги — 150 руб., с почтовыми расходами — 160 руб.
Заказать книгу можно на сайте www.abvgrp.ru
и по тел. (495) 252-96-19.

