

В.П. ЛУПАНОВ, д.м.н., профессор,
НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

ВТОРИЧНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Рассматриваются современные направления медикаментозной терапии больных стабильной ишемической болезнью сердца. Описаны механизмы действия препаратов разных групп, приводятся данные об эффективности различных лекарственных средств в уменьшении клинических проявлений заболевания и снижении сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда и риска смертности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, медикаментозное лечение, прогноз

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной госпитализаций, потерь трудоспособности и смерти населения в России. Смертность от ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране продолжает расти в отличие от США и стран Западной Европы, где эти показатели снижаются, что связывают с повышением эффективности лечения и устранением основных факторов риска.

Стратегическими целями при лечении больных ИБС является предотвращение преждевременной смерти, профилактика прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, снижение количества осложнений и обострений заболевания, частоты и длительности госпитализации. Все эти задачи решаются в рамках программы вторичной профилактики ИБС, которая включает медикаментозный и немедикаментозный компоненты.

Современное медикаментозное лечение ИБС, помимо приема антиангинальных и антиишемических препаратов, должно включать применение антитромботических, гиполипидемических (статины) средств, ингибиторов АПФ и метаболических средств. Для вторичной профилактики используются лекарственные средства, эффективность которых доказана результатами крупных международных исследований. Рассмотрим основные группы препаратов, применяющиеся с целью предупреждения прогрессирования ИБС и развития инфаркта миокарда (ИМ).

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одним из ведущих направлений в фармакотерапии ИБС и профилактике ИМ больных является рациональное использование оральных дезагрегантов, и прежде всего ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела. Антитромбоцитарные препараты снижают общую сердечно-сосудистую смертность, частоту нефатального повторного ИМ и нефатального мозгового инсульта и улучшают прогноз у пациентов с неста-

бильной стенокардией, острым ИМ, мозговым инсультом, транзиторными ишемическими атаками и клинически выраженным атеросклерозом других локализаций.

Препаратом выбора у большинства пациентов является АСК (класс показаний I, уровень доказанности А; табл. 1). При отсутствии противопоказаний АСК должна быть рекомендована всем пациентам с ССЗ, обусловленными атеросклерозом, включая больных с сахарным диабетом [1].

■ Смертность от ССЗ и ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране продолжает расти в отличие от США и стран Западной Европы, где эти показатели снижаются, что связывают с повышением эффективности лечения и устранением основных факторов риска.

Механизм действия АСК (аспирина) основан на необратимом подавлении циклооксигеназы-1 тромбоцитов и снижении выработки тромбоксана. Больным ИБС рекомендуется пожизненная терапия АСК в низких дозах (75–100 мг/сут).

Клопидогрел. Препарат назначается в случаях истинной непереносимости АСК. Рекомендуемая доза 75 мг/сут (класс показаний IIa, уровень доказанности B). Механизм действия клопидогрела заключается в ингибировании АТФ-зависимой агрегации тромбоцитов путем необратимого связывания с белковым рецептором мембраны P2Y12. Клопидогрел представляет собой пролекарство, поэтому для подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов необходимо его превращение в активный метаболит под действием печеночных цитохромов. Процесс подобного превращения требует времени, а скорость его, как и проявление антитромбоцитарного эффекта препарата, определяется множеством факторов, среди которых немаловажное значение имеет доза клопидогрела [2]. Положительные эффекты клопидогрела, возможно, выходят за рамки его влияния на агрегационную способность тромбоцитов. Так, у больных с хроническими формами ИБС при лечении клопидогрелом увеличивается биодоступность эндотелиального оксида азота и уменьшается содержание

биомаркеров оксидативного стресса, что приводит к снижению эндотелиальной дисфункции, причем этот эффект носит дозозависимый характер [3]. Обычно клопидогрел применяется в сочетании с малыми или средними дозами аспирина, поскольку существует синергизм действия этой комбинации в подавлении цикла арахидоновой кислоты и АДФ-индуцированной активации тромбоцитов, а также в уменьшении коллаген- и тромбин-индуцированной агрегации [4].

В настоящее время интервенционная кардиология является одной из основных сфер применения клопидогрела. Все больные, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), должны получать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ). Важность ее назначения обусловлена тем, что при проведении ЧКВ происходит неизбежная активация тромбоцитов из-за повреждения эндотелия и более глубоких слоев сосудистой стенки. При использовании нагрузочной дозы препарата 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 часа и достигает пика через 48 часов. ДАТ (аспирин + клопидогрел) позволила в 90-х гг. во многом справиться с острыми и подострыми осложнениями ангиопластики и коронарного стентирования, снизив частоту развития тромбоза стента до уровня менее 1% [5, 6]. При имплантации стентов с лекарственным покрытием клопидогрел необходимо принимать не менее 12 месяцев.

Преждевременное прекращение ДАТ заметно увеличивает риск тромбоза стента — катастрофического события, которое часто приводит к ИМ и/или смерти. Если пациент по экономическим или другим причинам не сможет соблюдать прием ДАТ в течение 12 месяцев, это должно рассматриваться как серьезный аргумент в пользу отказа от применения стентов с лекарственным покрытием. После ЧКВ перед выпиской необходимо предупредить больных о риске преждевременного прекращения приема аспирина и клопидогрела. Если необходимы плановые операции, при которых существует значительный риск пери- или послеоперационного кровотечения, то они должны быть отложены до того момента, когда больной закончит 12-месячный курс приема клопидогрела. У пациентов с непереносимостью аспирина после ЧКВ единственной альтернативой является клопидогрел. Необходимо, чтобы врачи общей практики, хирурги и анестезиологи не прекращали антитромбоцитарную терапию (в т. ч. прием аспирина). Вопросы прекращения приема антитромбоцитарных препаратов у больных с имплантированными стентами требуют тщательного обсуждения с участием кардиологов, анестезиологов, хирургов и врачей общей практики.

В декабре 2012 г. в Journal of the American College of Cardiology были опубликованы новые американские практические рекомендации по диагностике и лечению больных стабильной ИБС [7]. В перечень препаратов, рекомендованных в качестве дополнительной медикаментозной терапии для предотвращения ИМ и смерти у больных стабильной ИБС, обязательно включается антитромбоцитарная терапия:

1) лечение аспирином в дозе 75–162 мг ежедневно должно быть продолжено на неопределенный срок в отсутствие противопоказаний у пациентов со стабильной ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказанности A);

2) лечение клопидогрелом является разумным в тех случаях, когда аспирин противопоказан пациентам со стабильной ИБС (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Бета-адреноблокаторы (БАБ) применяются в лечении больных ССЗ более 50 лет. Антиангинальный эффект препаратов обусловлен следующими механизмами [8, 9]:

- снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения артериального давления (АД) и сократительной способности миокарда;
- увеличение доставки кислорода к миокарду благодаря усилению коллатерального кровотока, перераспределению его в пользу ишемизированных слоев миокарда (субэндокарда);
- антиаритмическое и антиагрегационное действие;
- уменьшение накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах.

В настоящее время БАБ рассматриваются как основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда [10].

БАБ обеспечивают устранение симптомов ишемии миокарда и повышение переносимости физических нагрузок. Основные показания к применению БАБ: стенокардия напряжения, немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), сердечная недостаточность и нарушения ритма сердца. При отсутствии прямых противопоказаний БАБ назначают всем больным ИБС, особенно после ИМ. При приеме БАБ после ИМ снижается общая смертность, смертность от ИБС и частота повторных ИМ. Основной целью терапии является улучшение отдаленного прогноза больного ИБС (одна из основных задач вторичной профилактики).

В таблице 1 представлены благоприятные эффекты БАБ с указанием класса рекомендаций и уровня доказанности.

Таблица 1. Применение бета-блокаторов при вторичной профилактике после ИМ*

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Все пациенты при отсутствии противопоказаний	I	A
Улучшение выживаемости	I	A
Предупреждение повторного ИМ	I	A
Первичная профилактика внезапной сердечной смерти	I	A
Профилактика/лечение поздних желудочковых аритмий	IIa	B

Примечание. Класс I — польза и эффективность лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны, класс IIa — противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения. Уровень доказанности: A — результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализа; B — результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.

Важным свойством БАБ является кардиоселективность – способность избирательно блокировать бета₁-адренорецепторы миокарда. К кардиоселективным БАБ относятся бисопролол, небиволол, метопролол, атенолол, бетаксол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения. Следует отметить, что кардиоселективность БАБ может снижаться при назначении высоких доз препаратов и зависит от функционального состояния миокарда.

При лечении больных ИБС со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным БАБ, которые не обладают собственной симпатомиметической активностью и характеризуются значительным периодом полувыведения. Такие препараты оказывают все положительные эффекты БАБ, при их назначении снижается риск побочных явлений по сравнению с неселективными БАБ; препараты можно принимать 2 или 1 раз в сутки (табл. 2).

Бисопролол. Бисопролол фумарат является высокоселективным БАБ. Избирательность его действия существенно превосходит таковую у метопролола и атенолола – наиболее известных селективных БАБ (табл. 2).

Бисопролол не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом. Благодаря липофильным свойствам препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за длительного периода полувыведения (10–12 часов) бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола наблюдается через 2–4 часа после приема, продолжительность эффекта составляет 24 часа. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами, которые применяются для лечения ССЗ. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. На концентрацию препарата в крови практически не оказывает влияния нарушение функции; коррекция дозы препарата требуется лишь при выраженной почечной недостаточности. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [11].

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 раз в

сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), патология периферических артерий [12, 13].

В каких ситуациях следует отдавать предпочтение БАБ в лечении ИБС:

- 1) при наличии явной связи между развитием приступа стенокардии и физической нагрузкой;
- 2) при перенесенном ИМ;
- 3) при сопутствующей АГ;
- 4) при наличии нарушений ритма сердца (суправентрикулярной или желудочковой аритмии).

Данные проведенных исследований показали, что применение бисопролола и карведилола не только уменьшает выраженность симптоматики, но и существенно улучшает прогноз. У больных со стенокардией количество и продолжительность проходящих эпизодов ишемии могут быть значительно уменьшены. Кроме того, лечение сопровождается снижением таких показателей, как летальность и заболеваемость, улучшение общего состояния больных. Бисопролол способствует повышению толерантности к нагрузке. Было показано, что бисопролол в значительно большей степени, чем атенолол и метопролол, улучшает качество жизни больных. Очень важно, что бисопролол уменьшает сердечно-сосудистую летальность и риск развития фатального ИМ у больных высокого риска, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

При сердечной недостаточности (СН) доказана эффективность Бисопролола, Карведилола, Метопролола сукцината, Небиволола (для пациентов в возрасте 70 лет и более). Пациенты с фракцией выброса ЛЖ ≤ 40% при наличии клинически выраженной СН II–V функционального класса по NYHA или бессимптомной дисфункции ЛЖ, принимающие ингибиторы АПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов II в оптимальных дозах, должны получать БАБ с доказанной эффективностью (класс показаний I, уровень доказанности А).

Бисопролол эффективен и безопасен для больных сахарным диабетом, не влияет на уровень глюкозы крови, не тре-

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики и дозы селективных БАБ [10]

Препарат	Биодоступность (%)	Абсорбция (%)	Связь с белками (%)	Липофильность	Период полувыведения (ч)	Доза (мг), кратность приема (раз/сут)
Атенолол	40–50	45–60	< 5–15	0	5–8	25–100 мг 1 раз/сут
Ацебутолол	30–50	40–70	10–25	++	3–4 (до 8)	200–800 мг 1–2 раза/сут
Бевантолол*	50–60	90	95	++	~2	100–200 мг 1–2 раза/сут
Бетаксол	80	> 90	50	++	12–22	5–20 мг 1 раз/сут
Бисопролол	80	> 90	30	+	9–12	2,5–10 мг 1 раз/сут
Метопролол	40–50	> 95	10	++	3–4	50–100 мг 1–2 раза/сут
Целипролол*	30	30	25–30	0	4–10	200–600 мг
Небиволол*	85–95	> 95	95	++	14–4	2,5–5 мг 1 раз/сут

* Препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами.

бует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов, не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреоидных состояниях, не вызывает развития гипокалиемии. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на липидный спектр у пациентов, принимающих бисопролол в течение длительного времени.

Таким образом, БАБ считаются обязательным компонентом терапии всех форм ИБС и вторичной профилактики ИМ. Было продемонстрировано 25%-ное снижение повторных ИМ и смертности у больных ИБС на фоне применения БАБ. Препараты этой группы являются средствами первого выбора для лечения больных со стенокардией, особенно у больных, перенесших ИМ, т. к. они приводят к доказанному уменьшению смертности. Назначение БАБ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце и сосудах. Так, было показано, что назначение бисопролола во время и после таких операций достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и вероятность нефатального ИМ у тех больных, которые имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [14]. Высокая селективность бисопролола определяет низкую частоту побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению. Препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмены.

Оригинальный препарат Бисопролол фумарат широко представлен на отечественном фармацевтическом рынке и хорошо зарекомендовал себя в современной терапии больных с ССЗ. В последнее время появились воспроизведенные препараты бисопролола, которые выпускаются несколькими фармацевтическими компаниями. Использование таких препаратов позволяет существенно снизить затраты на лечение. Бисопролол, выпускаемый компанией «Тева» (Бисопролол-Тева), производится в соответствии с требованиями стандарта GMP и характеризуется полной фармакокинетической эквивалентностью оригинальному препарату. Бисопролол включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и Федеральную программу льготного лекарственного обеспечения больных.

Небиволол. Небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор III поколения. Индекс β_1 -селективности небиволола (соотношение β_2 - и β_1 -блокирующей активности) составляет 1:293, в то время как у бисопролола — 1:75, атенолола и бетаксола — 1:35, метопролола — 1:20. Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение оксида азота — эндогенного вазодилатирующего фактора в эндотелии сосудов (endothelial L-arginine/nitric oxide (NO) system), который играет важную роль эндогенного регулятора сосудистого тонуса [15, 16]. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе и ИБС, ангиопатиях, АГ приводят к снижению выработки NO, что может являться причиной вазоконстрикции, повышения АД, нару-

шения кровотока и развития ишемии. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза ССЗ, включая ИБС, гипертонию и сердечную недостаточность, поскольку способствует повышению сосудистого сопротивления, ухудшению микроциркуляции и развитию атеросклероза.

Особенности метаболизма небиволола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокую безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ХОБЛ, патология периферических артерий [17].

■ Антитромбоцитарные препараты снижают общую сердечно-сосудистую смертность, частоту нефатального повторного ИМ и нефатального мозгового инсульта и улучшают прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией, острым ИМ, мозговым инсультом, транзиторными ишемическими атаками и клинически выраженным атеросклерозом других локализаций.

Таким образом, селективный β_1 -адреноблокатор небиволол по своей химической структуре значительно отличается от классических БАБ и обладает выраженной вазодилатирующей активностью, обусловленной способностью небиволола стимулировать высвобождение оксида азота в эндотелии сосудов. Большинство исследователей полагают, что в основе этого феномена лежат следующие механизмы: активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) посредством связывания метаболита небиволола с β_2 -адренорецепторами, активация β_3 -адренорецепторов, а также стимуляция выделения эндотелием аденозинтрифосфата [18].

Небиволол является липофильным соединением. Он быстро адсорбируется вне зависимости от приема пищи. Биодоступность препарата составляет 10–90%, причем 98% находится в плазме крови в связанном с белками состоянии. При приеме внутрь максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается через 0,5–2 часа. Период полувыведения составляет 10 часов, его метаболитов — 20 часов. Препарат экскретируется с желчью через кишечник (60%), в виде метаболитов с мочой (40%).

В отличие от других БАБ (пропранолола, атенолола и др., за исключением карведилола), концентрация в плазме небиволола не увеличивается при нагрузке, т. е. не происходит сопутствующего высвобождения из адренергических клеток адреналина и норадреналина. Небиволол обладает дезагрегационными и антиоксидантными свойствами, а длительная стимуляция β_3 -адренорецепторов сердца оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард и способствует активации NO-синтазы.

Лечение БАБ, в т. ч. и небивололом, следует назначать с доз, обеспечивающих явный эффект бета₁-блокады, критерием которого является значимое снижение ЧСС в покое. Считается, что при приеме БАБ ЧСС в покое не должна превышать 55–60 уд/мин. При определении дозы необходимо также учитывать ЧСС и АД при физической нагрузке. Полагают, что критерием эффективности дозы препарата у пациентов со стабильной стенокардией напряжения является не только уменьшение ЧСС, но и снижение систолического АД до 120–110 мм рт. ст., которое свидетельствует не только об отрицательном хронотропном, но и отрицательном инотропном действии БАБ. У пожилых пациентов необходимо следить за функцией почек (контроль проводится с частотой 1 раз в 4–5 месяцев). Препарат применяется также у больных ИБС с СН.

■ Карведилол сочетает в себе бета-адреноблокирующую и вазодилатирующую активность, с чем и связано его антиангинальное и противоишемическое действие.

Карведилол – современный многофункциональный нейрогуморальный антагонист, оказывающий сочетанное неселективное бета-, альфа₁-блокирующее и антиоксидантное действие. Он блокирует как бета₁-, так и бета₂-адренорецепторы, не обладая собственной симпатомиметической активностью. За счет блокады альфа₁-адренорецепторов, расположенных в гладкомышечных клетках стенки сосудов, карведилол вызывает выраженную вазодилатацию, благодаря которой снижается общее периферическое сосудистое сопротивление. Таким образом, карведилол сочетает в себе бета-адреноблокирующую и вазодилатирующую активность, с чем и связано его антиангинальное и противоишемическое действие. Препарат оказывает также гипотензивное и антипролиферативное действие, уменьшает вязкость плазмы крови, агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Подобно пропранололу карведилол оказывает мембраностабилизирующее действие. Помимо этого, препарат оказывает блокирующее действие на некоторые другие нейрогормональные системы, ответственные за прогрессирование хронической сердечной недостаточности, – ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, систему цитокинов и др.

У больных стабильной стенокардией карведилол оказывает противоишемическое и антиангинальное действие, сохраняющееся при длительном применении. У пациентов с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ) или хронической недостаточностью кровообращения карведилол благоприятно влияет на гемодинамические показатели (уменьшает пред- и постнагрузку), повышает фракцию выброса и уменьшает размеры ЛЖ [19].

Начальная доза карведилола при стенокардии – 12,5 мг 2 раза в сутки в течение первых 2 дней, затем по 25 мг 2 раза в сутки (утром и вечером). При необходимости через 7–14 дней суточная доза может быть повышена до максимальной –

50 мг 2 раза в день. Препарат уменьшает повреждение миокарда при ишемии, замедляет развитие атеросклероза, оказывает антиоксидантное действие. Карведилол уменьшает продолжительность болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией [20]. При сравнении карведилола (средняя суточная доза 20,5 мг) и атенолола (средняя суточная доза 25,9 мг) было показано, что оба препарата, назначаемые 2 раза в день, обладают одинаковым эффектом при лечении больных стабильной стенокардией напряжения [21].

Доказано антиаритмическое действие препарата. При ретроспективном изучении результатов лечения 115 пациентов, получавших БАБ (карведилол, метопролол или атенолол) сразу после кардиохирургического вмешательства, наиболее низкая частота фибрилляции предсердий отмечалась у пациентов, получавших карведилол ($p < 0,05$) [22]. Карведилол оказался более эффективным, чем метопролол, в предупреждении фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования. В исследовании CAPRICORN [23] подтвержден антиаритмический эффект карведилола у больных после перенесенного острого ИМ, что сопровождалось уменьшением дисфункции ЛЖ.

Метаанализ многочисленных исследований показал, что кардиопротективный эффект БАБ в первую очередь определяется такими свойствами, как внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) и липофильность, и не зависит от наличия у них бета₁-селективности. Наиболее выраженное кардиопротективное действие (снижение смертности в среднем на 30%) у больных, перенесших ИМ, оказывают липофильные препараты (карведилол, метопролол, бетаксолол, пропранолол, тимолол и др.), а также БАБ без ВСА (в среднем на 28%) – метопролол, пропранолол, тимолол [8], в то время как БАБ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол) и гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у этой категории больных.

Необходимость контроля за приемом БАБ и вероятность возникновения побочных эффектов (брадикардия, ортостатическая гипотония, бронхоспазм, некоторое снижение сократимости миокарда, АВ-блокады сердца, синдром слабости синусового узла, ощущение усталости, бессонница, прогрессирование сердечной недостаточности) являются причиной того, что врачи не всегда используют этот ценный класс препаратов в лечении пациентов с ИБС. Основные врачебные ошибки при назначении БАБ – использование малых доз препаратов, отмена препаратов при снижении ЧСС в покое менее 60 уд/мин. Следует также иметь в виду возможность развития синдрома отмены, поэтому БАБ нужно отменять постепенно (для карведилола – в течение 1–2 недель) [24]. Препарат Карведилол-Тева выпускается в таблетках по 3,125; 6,25; 12,5 и 25 мг и с успехом применяется у больных стабильной стенокардией для предотвращения ИМ и других осложнений ИБС.

Таким образом, БАБ по-прежнему играют ведущую роль в терапии больных с ССЗ. Они признаются препаратами первого ряда в большинстве международных и национальных

рекомендациях для лечения ИБС и ИМ. В новых американских рекомендациях [7] по диагностике и лечению стабильной ИБС указывается:

1) терапия БАБ должна проводиться в течение 3 лет у всех пациентов с нормальной функцией ЛЖ после ИМ или острого коронарного синдрома (класс рекомендаций I, уровень доказанности: B);

2) БАБ следует применять у всех больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ≤ 40%), с сердечной недостаточностью или до развития ИМ, если нет противопоказаний: рекомендуется использование карведилола, метопролола сукцината или бисопролола, которые, как было показано, снижают риск смерти (класс I, уровень доказанности A). При назначении БАБ следует отдавать предпочтение препаратам кардиоселективного действия, которые можно назначать 1 раз в день.

В перечень обязательных препаратов для предупреждения ИМ входят также *ингибиторы АПФ* (например, Эналаприл/Гидрохлоротиазид-Тева, Фозиноприл-Тева, Лизиноприл-Тева) и статины (Аторвастатин-Тева), лечение которыми представлено в рекомендациях ВНОК [1] и статьях по вторичной профилактике ИБС [25, 26].

■ ПРЕПАРАТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Триметазидин. Препараты метаболического действия уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот [27]. Одним из представителей этой группы является миокардиальный цитопротектор триметазидин (ТМЗ) (1-[2,3,4-триметоксибензил], представляющий собой сложное соединение – пиперазина дигидрохлорид. Механизм действия ТМЗ связан с подавлением бета-окисления жирных кислот и усилением окисления метаболита глюкозы пирувата в условиях ишемии, что обеспечивает сохранение в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата, уменьшение внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция.

Препарат легко проникает через мембраны, быстро и почти полностью абсорбируется. Особенность триметазидина с модифицированным высвобождением (ТМЗ МВ) в том, что в отличие от других метаболических цитопротекторов он удаляет жирные кислоты из цитоплазмы и стимулирует их «встраивание» в фосфолипиды плазматической мембраны, в результате чего восстанавливаются ее барьерные свойства, ионный гомеостаз и электрическая активность. Предполагается, что антиоксидантный эффект ТМЗ связан со снижением уровней маркеров окислительного стресса в системном кровотоке, таких как малонилальдегид и гидропероксиды. Кроме того, ТМЗ улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, при этом эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малонилальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента.

Новая лекарственная форма ТМЗ МВ (медленного высвобождения), благодаря улучшенному фармакокинетическому профилю, обеспечивает постоянную антиангинальную и антиишемическую эффективность в течение 24 часов. ТМЗ

МВ имеет более удобный режим дозирования – назначается в дозе 35 мг 2 раза в сутки.

ТМЗ МВ используется в клинической практике на протяжении нескольких лет. Согласно рекомендациям ВНОК и Европейского общества кардиологов [1, 4] препараты метаболического действия (ТМЗ) могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным средствам (БАБ, антагонистам кальция, нитратам и др.) или в качестве альтернативы им при плохой переносимости (класс доказательств IIb, уровень доказательств B). ТМЗ МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности. Существует целый ряд клинических ситуаций, при которых ТМЗ может рассматриваться как препарат выбора: у больных стенокардией пожилого возраста, при недостаточности кровообращения ишемического генеза, при сопутствующем сахарном диабете, синдроме слабости синусового узла, при непереносимости антиангинальных средств гемодинамического действия, а также при ограничениях или противопоказаниях к их назначению.

Результаты клинических исследований показали, что ТМЗ МВ обладает выраженной антиангинальной эффективностью и хорошей переносимостью как при монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами (в т. ч. на амбулаторном этапе лечения), улучшает качество жизни пациентов [1, 28].

■ Новая лекарственная форма триметазидина МВ (медленного высвобождения), благодаря улучшенному фармакокинетическому профилю, обеспечивает постоянную антиангинальную и антиишемическую эффективность в течение 24 часов.

В 2012 г. в РФ опубликовано согласованное мнение комитета экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора ТМЗ МВ в комплексной терапии больных с хроническими формами ИБС [29].

Недавно в России зарегистрирован ТМЗ производства компании «Тева» (Триметазидин-Тева). Препарат соответствует стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), а эффективность и безопасность его были полностью подтверждены в клинических исследованиях, в т. ч. по биоэквивалентности оригинального и генерического препарата. Появление качественного дженерика способствует увеличению приверженности пациентов к лечению. Важно помнить, что выраженность положительного эффекта ТМЗ возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. В связи с этим применение качественных генерических препаратов для профилактики ИМ и других осложнений ИБС является целесообразным, поскольку повышает доступность и эффективность лечения для большинства больных.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.