

Глава 1

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И.

1.1. МЕСТО ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Коронарная недостаточность, ведущая к тяжелой ишемии миокарда, в настоящее время остается лидирующей причиной смертности в Северной Америке, Западной Европе и России. Положительные тенденции, заключающиеся в снижении заболеваемости и смертности от этого заболевания, в наименьшей степени характерны для России. И хотя существует такое представление, что достигнутые успехи связаны преимущественно с развитием современных технологий кардиохирургического лечения, вряд ли такая точка зрения может претендовать на абсолютную истину.

Именно на пике успеха коронарокардиохирургии в XXI веке становится очевидным, что данный подход не является панацеей в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), а вопрос фармакологического воздействия на данное заболевание благодаря стремительному развитию фармацевтических технологий приобретает, как никогда, актуальное значение.

Успех фармакотерапии всегда определяется соотношением уровня понимания патогенеза заболевания и возможностью технологий обеспечить максимально селективное воздействие на основные механизмы развития клинических синдромов.

Говоря о синдроме сердечной боли в контексте ИБС, нельзя не считать с бытующей точкой зрения, что стенокардия сегодня такая же, как во времена *Гебердена*, красочное описание которого, сделанное более 200 лет назад, хорошо известно каждому клиницисту. Однако совокупность накопленных знаний к настоящему моменту позволяет считать, что старое описание отражает ситуацию, характерную только для части больных ИБС, и на практике любой врач сталкивается с чрезвычайной вариабельностью стенокардитического синдрома.

Не останавливаясь на вопросе разновидностей синдрома сердечной боли и причинности недостаточности коронарного кровообращения, необходимо подчеркнуть, что для клинического фармаколога приоритетным являются понимание патогенеза ишемии миокарда и оценка возможности фармакологического воздействия на данный процесс. С этой точки зрения оптимальной представляется схема, предложенная *Р. Горлин* (1980), отражающая энергетику метаболизма миокарда и ее зависимость от коронарного кровоснабжения (рис. 1.1).

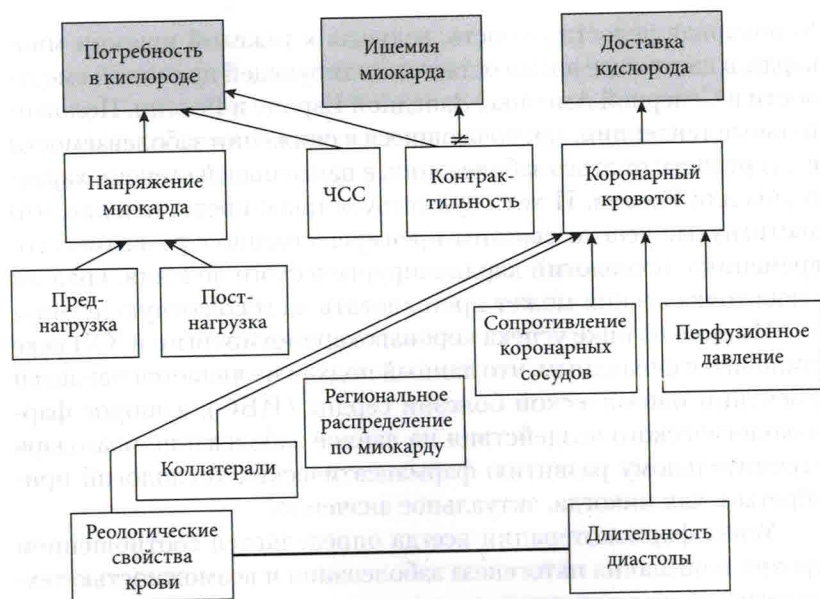


Рис. 1.1. Схема патогенеза ишемии миокарда

Согласно данной схеме, потенциальными точками приложения действия антиишемических препаратов являются прежде всего факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде, — ЧСС, сократимость и напряжение миокарда (пред- и постнагрузка). Значительно меньший удельный вес в нормализации недостаточности коронарного кровообращения играют фармакологические препараты, влияющие на величину коронарного кровотока, которая зависит от длительности диастолы, перфузионного давления в аорте и общей резистивности венечных артерий, включающей артериальный, артериолярный, внутримиокардиальный факторы и коллатеральное кровообращение.

Клиническая классификация препаратов антиишемического действия представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1

Классификация лекарственных средств для лечения стабильной ИБС

Обладающие антиангинальным и антиишемическим действием	Предупреждающие сердечно-сосудистые события
β-адреноблокаторы	β-адреноблокаторы
Антагонисты кальция	Антитромбоцитарные средства
Органические нитраты	Гиполипидемические средства
Блокаторы I ₁ -каналов	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Нитратоподобные средства	
Активаторы K ⁺ -каналов	
Миокардиальные цитопротекторы	

Наряду с препаратами антиишемического действия, которые преследуют цель устранения симптомов заболевания и повышения качества жизни, в настоящее время огромное значение в фармакотерапии ИБС придается препаратам, которые способствуют вторичной профилактике заболевания, улучшению прогноза и уменьшению неблагоприятных событий, к которым относятся в первую очередь острый инфаркт миокарда (ОИМ), количество госпитализаций и летальных исходов за определенный промежуток времени. Достижение этих целей происходит за счет фармакологических групп, приведенных также в табл. 1.1.

1.2. ПРЕПАРАТЫ АНТИАНГИНАЛЬНОГО И АНТИИШЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

1.2.1. β -адреноблокаторы

Фармакодинамика. β -адренорецепторы подразделяются на три подтипа:

- 1) β_1 -адренорецепторы расположены в сердце, через них опосредуются стимулирующие влияния катехоламинов: учащение синусового ритма, улучшение внутрисердечной проводимости, повышение возбудимости миокарда, усиление сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты);
- 2) β_2 -адренорецепторы локализуются преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, в поджелудочной железе; при их стимуляции реализуются бронхолитический и сосудорасширяющие эффекты, расслабление гладких мышц и секреция инсулина;
- 3) β_3 -адренорецепторы присутствуют на мембранах адипоцитов, принимают участие в термогенезе и липолизе.

В 1988 г. *J.W. Black* и соавт. (разработчики β -адреноблокаторов) была присуждена Нобелевская премия. Клиническая значимость этих препаратов оценена как «величайший прорыв в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».

Клиническое применение имеет в основном блокада β_1 -адренорецепторов, что обеспечивает отрицательные хроно-, дромо-, ино- и батмотропные эффекты на сердце (табл. 1.2).

β -адреноблокаторы имеют различные фармакодинамические свойства, от которых зависят выраженность и продолжительность эффектов, являющихся следствием характера действия на основные фармакологические мишени. Основные характеристики такого действия:

- сила связывания с рецептором;
- селективность (кардиоселективность);
- наличие или отсутствие внутренней симпатомиметической активности (ВСМА);
- дополнительные (как правило, сосудорасширяющие) свойства препаратов.

Таблица 1.2

Основные эффекты β -адреноблокаторов и их клиническое значение

Эффект	Следствие	Клиническое значение
<i>Кардиальные эффекты β_1-адреноблокады</i>		
Отрицательный хроно-тропный	Снижение ЧСС (брадикардическое действие)	Антиишемическое действие
Отрицательный дромотропный	Замедление АВ-проводимости	Антиаритмическое действие
Отрицательный батмотропный	Снижение возбудимости миокарда	Антиаритмическое действие
Отрицательный инотропный	Снижение сократительной способности миокарда	Антиишемическое действие
Снижение постнагрузки	Снижение артериального давления	Антиишемическое действие Гипотензивное действие
<i>Внекардиальные эффекты β_1-адреноблокады</i>		
Уменьшение печеночного и мезентериального кровотока	Снижение давления в системе воротной вены	Снижение печеночного метаболизма
Уменьшение образования внутриглазной жидкости	Снижение внутриглазного давления	Антиглаукомное действие
Угнетение ЦНС (для липофильных соединений)	Седация либо слабость, сонливость, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации и т.д.	Дополнительные желательные эффекты для так называемых «гиперсимпатиков» либо побочное действие
Синдром отмены (для короткодействующих препаратов)	Обострение стенокардии, гипертонии	Побочное действие
<i>Эффекты β_2-адреноблокады</i>		
Повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов	Бронхоспазм	Побочное действие
Повышение тонуса гладкой мускулатуры артерий	Повышение ОПСС, коронарноспазм, уменьшение почечного кровотока	Побочное действие
Торможение гликогенолиза и глюконеогенеза	Усиление гипогликемического действия	Лекарственное взаимодействие

Силу связывания с рецептором (прочность связи ЛС с рецептором) определяют как концентрацию норадреналина, которая требуется для преодоления конкурентной связи на уровне рецептора (то есть фактически это есть значение константы диссоциации комплекса рецептор-антагонист). Чем выше эта концентрация, тем сила связывания с рецептором больше. В зависимости от силы связывания антагониста с рецептором эффект антагониста может быть обратимым или необратимым.

β_1 -селективность (кардиоселективность) определяет тропность β -адреноблокаторов главным образом к β_1 -рецепторам. Для изучения кардиоселективности оценивают степень ингибирования препаратом влияния агонистов β -адренорецепторов на частоту сердечных сокращений, тремор, артериальное давление, тонус бронхов в сравнении с эффектами пропранолола (неселективного $\beta_1\beta_2$ -адреноблокатора).

Степень селективности определяет выраженность силы и длительность действия β -адреноблокатора. Преимущественная блокада β_1 -адренорецепторов означает уменьшение эффектов β_2 -блокады, а значит, снижает вероятность побочных эффектов. Кардиоселективность более выражена при использовании малых доз препаратов этой группы, с увеличением дозы она значительно уменьшается или полностью утрачивается.

Внутренняя симпатомиметическая активность характеризует способность некоторых β -адреноблокаторов (например, альпренолола, ацебутолола, окспренолола, пенбутолола, пиндолола, талинолола, практолола) стимулировать высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний и вызывать частичный агонистический (стимулирующий) эффект на β -рецепторы, которые сами же и блокируют. С точки зрения клинической эффективности их влияние на ЧСС, сократимость и другие функции миокарда значительно слабее, чем у препаратов, не имеющих ВСМА, они могут применяться у лиц с исходно низкой ЧСС.

Дополнительные свойства β -адреноблокаторов связывают с их способностью расширять сосуды. Это может осуществляться за счет блокады α_1 -адренорецепторов (лабеталол, карведилол), стимуляции β_2 -адренорецепторов (дилевалол) либо наличия нитратоподобной активности (небиволол активирует эндотелиаль-

ный оксида азота). Основные фармакодинамические свойства некоторых β -адреноблокаторов приведены в табл. 1.3.

Таблица 1.3

Фармакодинамические свойства β -адреноблокаторов

Лекарственное средство	Сила связывания с β -рецептором	β_1 -селективность	ВСМА	α -адреноблокаторы	Другие свойства
Атенолол	1,0	+2	0	0	Длительное действие
Лебетолол	н/д	+1	+1	0	
Бетаксолол	1,0	+2	0	0	
Бисопролол	10,0	+3	0	0	
Карведилол	10,0	+1	0	+1	Вазодилатация
Метопролол	1,0	+2	0	0	Длительное действие
Надолол	н/д	0	0	0	Длительное действие
Небиволол	н/д	+3	0	0	Вазодилатация
Соталол*	0,3	0	+1	0	Длительное действие

* Соталол используется только как антиаритмический препарат (III класс).

В зависимости от степени селективности и наличия вазодилатирующих свойств *M.R. Bristow* в 1997 г. была предложена классификация β -адреноблокаторов (табл. 1.4).

Таблица 1.4

Классификация β -адреноблокаторов (Bristow M.R., 1997)

Поколение	Свойства	Типичный представитель
I поколение	Неселективные: $\beta_1/\beta_2 = 1$	Пропранолол, тимолол
II поколение	Кардиоселективные	Метопролол, атенолол, бисопролол
III поколение: β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами	Неселективные Селективные	Карведилол Небиволол

Механизм антиангинального (антиишемического) действия β -адреноблокаторов:

- 1) снижают потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения ЧСС, сократимости миокарда и снижения постнагрузки (снижение системного АД);

2) повышают доставку кислорода за счет увеличения диастолы (основной период питания миокарда).

Фармакокинетика. Выделяют гидрофильные, липофильные и амфифильные β -адреноблокаторы (табл. 1.5).

Таблица 1.5

Фармакокинетические свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Липофильность	Биодоступность, %	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Пути элиминации, %		
					печень	почки	
Атенолол	Гидрофильные	—	40–60	6–9	5	10	90
Надолол		—	30–50	14–24	25	0	100
Эсмолол		—	—	9 мин	55	0	0
Ацебутолол	Амфифильные	+1	35–50	3–4 8–13 (активный метаболит)	25	60	40
Бисопролол		+1	90	10–12	30	50	50
Карведилол	Липофильные	+1	25 (высокая скорость пресистемного метаболизма)	7	98–99	100	0
Метопролол-сукцинат		+1	30–40	3,5	5–10	95	5
Бетаксолол		+2	80–90	16–22	50	85	15
Небиволол		+3	от 12 (у быстрых метаболитов) до 96 (у медленных метаболитов)	10–11	98	48	38

Наличие гидрофильных, амфифильных либо липофильных свойств отражается на особенностях метаболизма, распределения и выведения препаратов из организма, а также коррекции доз при лекарственном взаимодействии и недостаточности органов выделения (табл. 1.6).

Таблица 1.6

Особенности фармакокинетики β -адреноблокаторов в зависимости от свойств растворимости

Свойства растворимости	Пресистемный метаболизм	Влияние индукторов/ингибиторов CYP450	Распределение через ГЭБ, плаценту, в камеры глаза	Выведение	Выведение при недостаточности органов выделения
Гидрофильность	Низкий	Не влияют	Не проникают	Преимущественно почки	Снижается при снижении СКФ, у пожилых
Амфифильность	Умеренный	Клинической значимости не имеют	Проникают	Печень/почки	Снижается только при тяжелых степенях печеночной и почечной недостаточности
Липофильность	Высокий	Выраженное	Проникают	Преимущественно печень	Снижается при тяжелой степени печеночной недостаточности

Клиническая эффективность β -адреноблокаторов.

D.F. Shu и соавт. (2012) провели метаанализ по оценке отдаленных эффектов β -адреноблокаторов у больных стабильной стенокардией (26 результатов клинических исследований, 6108 пациентов), который показал достоверные преимущества по улучшению прогноза в сравнении с отсутствием лечения, и сопоставимое улучшение прогноза по сравнению с антагонистами кальция. Применение β -адреноблокаторов является важным при лечении стабильной стенокардии после перенесенного острого инфаркта миокарда¹, так как β -адреноблокаторы уменьшают вероятность внезапной смерти (в среднем на 27–39%), повторного инфаркта миокарда (ИМ) и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. β -адреноблокаторы значительно улучшают прогноз жизни больных, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью.

¹ Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ИБС, 2013.