

Антиангінальні препарати першої лінії: вибір лікаря-практика



А.Ф. Лисенко

Чинні міжнародні та вітчизняні рекомендації стосовно медикаментозного супроводу пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) передбачають обов'язкове призначення не тільки прогноз-модифікуючих препаратів (ацетилсаліцилова кислота – АСК, статини), а й симптоматичних, антиангінальних засобів, необхідних для покращення якості життя хворих, зменшення кількості та тяжкості нападів стенокардії, відновлення фізичної активності. Втім, наявність ангінальних нападів також впливає на прогноз пацієнтів, особливо на підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ).

Для усунення болю традиційно рекомендовані швидкодіючі лікарські форми нітратів, передусім нітрогліцерину. Ці засоби також підходять для термінової ситуативної профілактики стенокардії. Препарати для довготривалого запобігання ангінальним нападам умовно поділяють на засоби I та II лінії. До препаратів I лінії наразі належать блокатори бета-адренорецепторів (ББ) та/або блокатори кальцієвих каналів (БКК). Обидва фармакологічні класи препаратів мають підтверджений антиангінальний ефект і багаторічний досвід практичного використання у хворих на ІХС.

За відсутності протипоказань антиангінальну терапію пацієнта з ІХС починають із ББ. Історія застосування цієї групи препаратів для лікування стенокардії починається в 1964 році з вивчення антиангінальних властивостей пропранололу – першого ББ, запровадженого в клінічну практику. У його дослідженні взяли участь 20 хворих із Лондонського інституту кардіології. Прийом препарату супроводжувався зменшенням кількості та тяжкості нападів стенокардії й покращенням об'єктивних показників толерантності до фізичного навантаження під час велоергометричного тесту. Згодом ББ серйозно вивчали в спеціально спланованих дослідженнях за участю пацієнтів з ІМ, тобто за найнеприятливішого перебігу ІХС. У цих дослідженнях ББ продемонстрували позитивний вплив на прогноз учасників, а також реальні можливості щодо обмеження розмірів некрозу міокарда, зменшення частоти небезпечних для життя аритмій і випадків раптової смерті. Нині ББ залишаються в переліку обов'язкових лікарських засобів, які за відсутності протипоказань рекомендовані всім хворим після перенесеного ІМ. Їх використання асоціюється з 20-25% покращенням прогностичних показників, у тому числі зі зменшенням кардіальної смертності, частоти раптової смерті та повторних інфарктів. Терапія ББ, за даними метааналізу 82 рандомізованих досліджень, супроводжувалася чітким покращенням перебігу ІХС і зниженням смертності, незважаючи на застосування інших прогноз-модифікуючих заходів, таких як фібриноліз, прийом АСК або інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Ретроспективний аналіз Cooperative Cardiovascular Project (дані >200 тис. післяінфарктних пацієнтів) засвідчив, що використання ББ приводить до зниження смертності, незалежно від віку, раси, наявності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), цукрового діабету, показників артеріального тиску (АТ), фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), функції нирок та інших видів лікування, включаючи реперфузійну терапію. Використання черзшкірних коронарних втручань під час гострого ІМ також

не зменшує прогностичного значення ББ у довготривалій перспективі. Беззаперечний сприятливий вплив на тривалість життя й перебіг захворювання ББ мають у широкого загалу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), починаючи з тих, у кого зниження ФВ виникало під час гострого ІМ (як, наприклад, в учасників дослідження CAPRICORN), і закінчуючи хворими, у яких СН була завершальним етапом серцево-судинного континууму. Призначення ББ за наявності ХСН супроводжується зниженням смертності, найголовнішого прогностичного показника для будь-яких хворих, на 30-35%. Нагадаю, що для таких пацієнтів ББ є обов'язковим компонентом терапії, незалежно від етіології СН. Наявність у них ІХС і стенокардії є дуже вагомим додатковим аргументом на користь терапії ББ.

Слід зазначити, що в спеціальних великих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю хворих зі стабільною стенокардією ББ не вивчалися. Ця обставина значною мірою підтримує дискусію щодо прогностичного значення ББ у загальній популяції пацієнтів з ІХС. Разом із тим ББ мають доведену антиангінальну ефективність щодо зменшення симптомів стенокардії напруження й підвищення толерантності до фізичних навантажень, незалежно від перенесеного ІМ та інших проявів захворювання. Препарати протидіють розвитку безсимптомної ішемії міокарда, що важливо для відповідної категорії хворих.

ББ мають доведену антиангінальну ефективність щодо зменшення симптомів стенокардії напруження й підвищення толерантності до фізичних навантажень, незалежно від перенесеного ІМ та інших проявів захворювання. Препарати протидіють розвитку безсимптомної ішемії міокарда, що важливо для відповідної категорії хворих.

Для лікування ІХС за показаннями можуть бути використані всі сучасні ББ, зареєстровані в Україні. Чинні європейські рекомендації пропонують для застосування метопролол, бісопролол, атенолол, карведилол і небіволлол. Причому істотних відмінностей між різними ББ щодо антиангінальної ефективності не зафіксовано. Тому вибір ліків залежить від індивідуальних особливостей і потреб конкретного пацієнта, а також визначається фармакологічними характеристиками препаратів. Для хворих із супутньою ХСН препаратами вибору є бісопролол, карведилол і метопролол, оскільки саме ці засоби вивчалися у великих спеціально спланованих дослідженнях.

Карведилол і небіволлол – відносно нові препарати з особливими властивостями. Наприклад, карведилол, неселективний

ББ, характеризується антиоксидантною та вазодилатуючою (завдяки блокаді альфа-1-адренорецепторів) дією.

Небіволлол має найвищу серед ББ кардіоселективність і забезпечує вазодилатацію шляхом підвищення продукції оксиду азоту (NO). Небіволлол частково виводиться нирками, карведилол і метопролол метаболізуються печінкою, що доцільно враховувати за наявності відповідної патології.

У сучасній кардіології використовують переважно кардіоселективні ББ, що має значення з огляду на можливі побічні реакції й особливо стосується хворих із певною супутньою патологією, наприклад ХОЗЛ або тяжкими проявами захворювання периферичних артерій (ЗПА).

Бісопролол має вищу кардіоселективність порівняно з метопрололом і атенололом, отож меншою мірою впливає на тонує бронхів і периферичних судин, вуглеводний і ліпідний обмін, статеву функцію в чоловіків. Він є амфільною сполукою (розчиняється в жирах і воді) та має два рівноцінні шляхи елімінації – нирковий і печінковий (по ~50%), які за потреби здатні компенсувати один одного. Це дає змогу застосовувати його в пацієнтів із помірною нирковою чи печінковою недостатністю без корекції дозування, а також в осіб похилого віку, в яких можливі подібні порушення. Крім того, амфільність бісопрололу забезпечує практично повне всмоктування діючої речовини зі шлунково-кишкового тракту незалежно від прийому їжі. Завдяки довготривалій дії (>24 год) бісопролол призначається в найзручніший для хворого спосіб – 1 р/добу.

Слід зауважити, що терапевтична ефективність бісопрололу підтверджена результатами відповідних клінічних досліджень за участю хворих на стабільну ІХС (TIBBS), ХСН (CIBIS I, II, III). У двох дослідженнях кінця 1980-х років бісопролол продемонстрував переваги перед атенололом (BIMS) і метопрололом (BISOMET) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Препарат добре переноситься, характеризується сприятливим профілем безпеки й на сьогодні широко застосовується в Україні та світі.

Ліпофільний метопролол через активний печінковий метаболізм має низьку біодоступність і короткий період напіввиведення, ці особливості визначають кратність прийому звичайних (не пролонгованих) лікарських форм препарату. Крім того, ліпофільність ББ пов'язується із можливістю проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр і відповідними позитивними (антигіпертензивний, антиаритмічний) і побічними (порушення сну, головний біль тощо) ефектами. Основні фармакологічні характеристики ББ наведено в таблиці.

Механізм дії ББ складний і не до кінця вивчений, в основі лежить блокування впливу симпатичної нервової системи та цир-

кулюючих катехоламінів на відповідні бета-адренорецептори. Антиангінальну/антиішемічну дію препаратів насамперед пов'язують із блокадою бета-1-адренорецепторів серця, що приводить до зменшення потреби міокарда в кисні за рахунок зниження ЧСС, скоротливості міокарда й АТ. Серед гемодинамічних ефектів ББ одним із найбільш вагомим і доступним для контролю є вплив на ЧСС. Варто зазначити, що саме цей показник значною мірою визначає потребу міокарда в кисні. Крім того, наразі ЧСС розглядають як незалежний фактор ризику кардіоваскулярних ускладнень для пацієнтів з ІХС. За результатами великого дослідження BEAUTIFUL (>10 тис. пацієнтів) значення ЧСС >70' супроводжувалося вірогідним зростанням частоти фатальних і нефатальних випадків ІМ на 46% (p=0,066), а також ризику смерті від серцево-судинних причин – на 34% (p=0,0041).

Зменшення ЧСС і, відповідно, подовження періоду діастолі має значення для покращення перфузії міокарда та збільшення колатерального кровотоку. Судинні ефекти ББ, імовірно, реалізуються через перерозподіл кровопостачання в зонах ішемії. Важливою терапевтичною характеристикою ББ вважають їхню антиаритмічну дію за рахунок прямого електрофізіологічного впливу на серце (уповільнення серцевого ритму, атріовентрикулярної (АВ) провідності та пригнічення спонтанної ектопічної активності). Блокування дії катехоламінів приводить до цілої низки інших ефектів, у тому числі до запобігання апоптозу кардіоцитів, мікроефективним пошкодженням і агрегації тромбоцитів, зменшення механічного навантаження на наявні атеросклеротичні бляшки й запобігання їх розриву, стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, захисту клітин від катехоламін-індукованої втрати калію, впливу на експресію міокардіальних генів тощо.

Для ефективної терапії ББ важливою є доза препарату, що визначається ЧСС, досягнутою в процесі лікування. Рекомендовані значення частоти пульсу в стані спокою для пацієнтів зі стабільною ІХС при використанні ББ становлять 55-60'. У разі тяжкої стенокардії вони можуть бути ще нижчими (до 50'), за відсутності симптомів, зумовлених брадикардією.

Застосування ББ гальмує підвищення ЧСС під час фізичної активності, що вважається суттєвим фактором для запобігання стенокардії напруження. У зв'язку з цим «ідеальна» доза препарату має утримувати ЧСС під час навантаження на рівні до 75% від порогової, тобто такої, що проковує появу ішемії / ангінального нападу. У такий спосіб ефективність бета-блокади може оцінюватися за результатами відповідних тестів

Таблиця. Основні характеристики ББ, зареєстрованих в Україні та рекомендованих для лікування ІХС

Міжнародна непатентована назва	Кардіо-селективність	Додаткові механізми	Період напів-виведення (год)	Ліпофільність	Ефект першого проходження через печінку	Шляхи елімінації	Зв'язування з протеїнами плазми (%)	Антиангінальні дози (визначаються за досягнутою ЧСС у стані спокою)
Атенолол	+	-	6-7	-	0	Нирки	10	50-200 мг × 1 р/добу
Бісопролол	++	-	9-12	+	0	Нирки / печінковий метаболізм; ШКТ	30	До 10 мг × 1 р/добу
Карведилол	-	β1-, β2-, α-блокатор	6	+	++	Печінковий метаболізм; ШКТ	95	До 25 мг × 2 р/добу
Метопролол	+	-	3-7	+	++	Печінковий метаболізм; ШКТ	12	50-200 мг/добу (режим дозування – залежно від лікарської форми)
Небіволлол	+++++	NO-вазодилатація	10 (24 год – для метаболітів)	+++	+++ (генетично детерміновані варіації)	Печінковий метаболізм; ШКТ/нирки	98	5-10 мг × 1 р/добу

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт. Модифіковано за Opie L.H., Gersh B.J. Drugs for Heart, 2005.

на тредмілі чи велоергометрі. Згідно з даними різних досліджень у світі переважна більшість (приблизно 80%) хворих зі стенокардією приймають ББ.

Загалом ББ добре переносяться, й насправді існує не так багато абсолютних протипоказань до їх призначення. Препарати не застосовують за наявності гіперчутливості до них, бронхіальної астми, вазоспастичної стенокардії (Принцметала), брадисистолії. З обережністю ББ слід використовувати в пацієнтів із ХОЗЛ (рекомендовано паралельне лікування бронхолегеневої патології) та ЗПА (обов'язковий моніторинг клінічних проявів захворювання). У European Survey 2005 року серед пацієнтів зі стабільною стенокардією справжні протипоказання для ББ реєстрували приблизно в 10% випадків. У великому реєстровому дослідженні CLARIFY (>32 тис. учасників із підтвердженою ІХС із різних країн світу, включаючи Україну) супутній діагноз бронхіальної астми мали приблизно 7% хворих, а ЗПА – ~10%. Для ББ характерний синдром відміни. Отже, за необхідності припинити лікування доза препарату має знижуватися поступово з обов'язковим лікарським контролем клінічного стану хворого.

Якщо ББ протипоказані, погано переносяться чи спричиняють побічні реакції, для профілактики нападів стенокардії призначають БКК. Недигідропіридинові БКК (верапаміл, дилтіазем) рекомендовані як альтернатива ББ у разі, коли потрібен контроль ЧСС. Дигідропіридинові БКК (амлодипін, лерканідипін, ніфедипін, фелодипін) показані за наявності синусової брадикардії, синдрому слабкості синусового вузла, порушень АВ-провідності тощо.

Існують групи пацієнтів, у яких від самого початку БКК є препаратами вибору. Насамперед, як уже зазначалося, це стосується вазоспастичної стенокардії (Принцметала) та бронхіальної астми, оскільки ББ у таких випадках протипоказані. Доцільно розглянути питання щодо призначення БКК і пацієнтам із вираженою симптоматикою при ЗПА, а також за наявності ХОЗЛ.

БКК блокують транспорт кальцію через повільні L-кальцієві канали гладеньком'язових клітин артерій і кардіоміоцитів. Спільною особливістю всіх БКК, незважаючи на гетерогенність, є розвиток системної й коронарної вазодилатації. Крім того, недигідропіридинові БКК (верапаміл і дилтіазем) пригнічують скоротливість міокарда, синусовий та АВ-вузол. Ці препарати мають антигіпертензивну й антиаритмічну дію (при суправентрикулярних порушеннях ритму). Дигідропіридинові БКК (ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лерканідипін) характеризуються значною судинною селективністю з мінімальним впливом на міокард. Окрім антиангінального ефекту, вони істотно знижують АТ. Для постійної терапії серцево-судинних захворювань рекомендовані

препарати тривалої дії чи пролонговані лікарські форми БКК. Слід зазначити, що в реальній практиці БКК приймають від 20 до 35% пацієнтів з ІХС, переважно йдеться про дигідропіридинові похідні.

Одним із найуживаніших препаратів цієї підгрупи є амлодипін. Він має тривалий період напіввиведення (35-38 год) і, відповідно, забезпечує стабільну терапевтичну дію >24 год. Ефекти амлодипіну добре вивчені в клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з ІХС, що надає йому додаткові переваги при виборі препарату для лікування стабільної стенокардії.

Недигідропіридинові БКК приймають не більш як 3-7% хворих зі стенокардією. Серед найнебезпечніших побічних реакцій недигідропіридинових БКК – блокади серця та СН. Досить часто (до 25%) верапаміл спричиняє констипацію. Слід звернути увагу на ефективні антиангінальні дози недигідропіридинових БКК. Державний формуляр лікарських засобів України (7-й випуск, 2015 рік) рекомендує для верапамілу 240-480 мг/добу, для дилтіазему – 180-360 мг/добу.

Головний біль, тахікардія та набряки нижніх кінцівок – характерні небажані ефекти дигідропіридинових БКК. Окрім того, останні потрібно з обережністю призначати пацієнтам із тяжким аортальним стенозом, обструктивною кардіоміопатією та СН, у тому числі в поєднанні з ББ.

Пацієнтам із тяжкою стенокардією напруження на рівні III-IV функціональних класів (ФК) медикаментозну терапію доцільно розпочинати з призначення двох препаратів. Чинні міжнародні та вітчизняні настанови як найоптимальнішу комбінацію для таких випадків рекомендують ББ у поєднанні з дигідропіридиновим БКК. Комбінацію ББ і дигідропіридинового БКК також рекомендовано призначати пацієнтам із недостатньою ефективністю монотерапії ББ. Найзручнішим є призначення фіксованої комбінації цих препаратів*.

Одночасне призначення ББ із верапамілом або дилтіаземом протипоказано через ризик надмірної брадикардії, пригнічення скоротливості міокарда й АВ-блокади.

Якщо препарати I ряду не можуть бути призначені у зв'язку з об'єктивними причинами (протипоказання, побічні реакції) чи є недостатньо ефективними, як стартову терапію або доповнення до неї рекомендують препарати II ряду. Вибір відповідного засобу має враховувати індивідуальні потреби хворого (ЧСС, АТ, супутню патологію). Недостатня ефективність оптимальної медикаментозної терапії (не менш як два антиангінальні засоби + АСК + статин) є показанням до проведення реваскуляризації міокарда за допомогою черезшкірного коронарного втручання чи аортокоронарного шунтування.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

Як зробити антиангінальну терапію ефективнішою та зручнішою?

- У разі необхідності призначення комбінованої антиангінальної терапії (ББ + дигідропіридиновий БКК) оптимальним підходом є призначення фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну – препарату Алотендин.
- Поєднання в одному препараті пріоритетних у своїх класах молекул – це забезпечення ефективної та безпечної антиангінальної терапії в пацієнтів зі стабільною стенокардією навіть за наявності супутніх захворювань.
- Призначення Алотендину – єдиної зареєстрованої в Україні фіксованої комбінації бісопрололу й амлодипіну – це реальна можливість підвищити прихильність пацієнтів до довготривалої антиангінальної терапії.
- Алотендин слід призначити в таких ситуаціях:
 - неефективна монотерапія ББ;
 - тяжка стенокардія напруження (III-IV ФК).

На замітку лікарю

Чому слід обрати бісопролол та амлодипін?

- У пацієнтів зі стабільною ІХС ББ істотно знижують ризик раптової смерті, повторного ІМ та збільшують тривалість життя, особливо у хворих, які перенесли ІМ або мають супутню ХСН. Бісопролол у дослідженні TIBBS продемонстрував зниження ризику смерті, ІМ, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії.
- У клінічних дослідженнях із застосуванням амлодипіну в пацієнтів зі стабільною ІХС встановлено наявність у препараті антиатеросклеротичного ефекту, що є важливим у лікуванні цих хворих. Застосування амлодипіну в пацієнтів зі стабільною ІХС асоціювалося зі зниженням частоти серцево-судинних подій (дослідження PREVENT, CAPARES).

*В Україні зареєстрована фіксована комбінація ББ бісопрололу та БКК амлодипіну – препарат Алотендин. Це єдина фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну на українському фармацевтичному ринку.

Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ

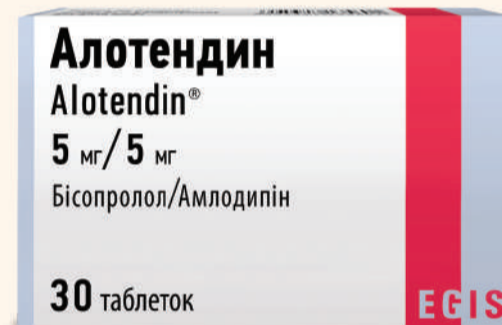
ББ¹ БІСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

- ♥ Потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів
- ♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*

1 таблетка
на добу

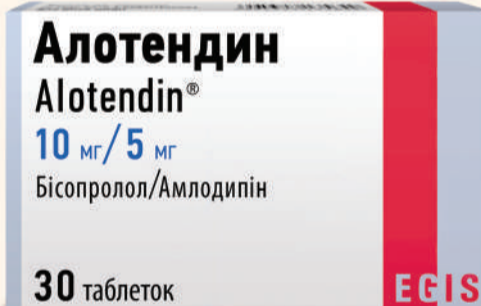
Артеріальний тиск >160/100 мм рт.ст.



ДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АТ

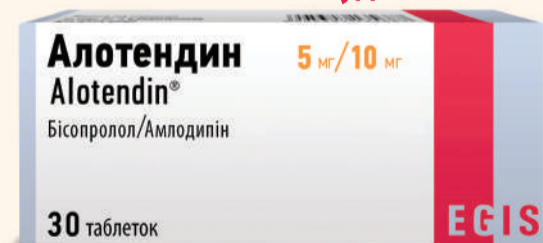
ТАК

ЧСС >70 уд/хв



НІ

ЧСС <70 уд/хв



¹ББ — бета-блокатор, ²АК — антагоніст кальцію.

Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС

Представництво в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38

