

## Патогенетическая терапия сердечной недостаточности: бета-адреноблокаторы

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.\*

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. Москва, Россия

В статье рассматриваются ключевые аспекты патогенеза сердечной недостаточности (СН), обосновывающие необходимость применения  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Приводятся данные клинических и экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность и утверждающие необходимость применения этого класса средств у больных с СН. Уделяется внимание особенностям дозирования  $\beta$ -АБ и их применения в различных ситуациях.

**Ключевые слова:** симпатoadренальная система, функциональный класс, титрация дозы.

Поступила 20/11-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 68-70

### Pathogenetic therapy of heart failure: beta-adrenoblockers

Shayduk O. Yu., Taratukhin E. O.\*

N. I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russia

The paper discusses key aspects of the chronic heart failure (CHF) pathogenesis, which justify the use of  $\beta$ -adrenoblockers ( $\beta$ -AB) in the treatment of CHF. The authors present the clinical and experimental evidence confirming the effectiveness of these agents in CHF patients. Dose titration and the use of  $\beta$ -AB in various clinical groups are also discussed.

**Key words:** sympatho-adrenal system, functional class, dose titration.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 68-70

По данному в авторитетном руководстве Braunwald's определению, сердечная недостаточность (СН) — это прогрессирующее расстройство, возникающее после некоторого «индексного» события с разовым или повторяющимся повреждением сократительного миокарда и потерей механической силы для осуществления кровообращения. Таким событием может быть однократное повреждение — инфаркт миокарда (ИМ), постоянная перегрузка — артериальная гипертензия (АГ) или прогрессирующее повреждение — кардиомиопатия (КМП), миокардит. Вследствие действия этиологического фактора происходит нейрогуморальная перестройка, цель которой — сохранить гемодинамику на должном уровне. Наиболее важными участниками компенсации являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), система цитокинов и симпатoadренальная система (САС). Их работа на короткий срок способна восстановить кровообращение, однако она истощает миокард и вызывает вторичное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ). С течением времени асимптоматическая компенсированная СН трансформируется в с имптоматическую — декомпенсированную [1].

Активация симпатической нервной системы (СНС) и снижение тонуса парасимпатической — важнейший фактор компенсации СН. В норме барорецепторы «высокого давления» в каротидном синусе и дуге аорты, а также сердечно-легочные механорецепторы «низкого давления» тормозят симпатическую активность. Активируют ее периферические хеморецепторы, в частности, расположенные в скелетных мышцах. В покое у здоровых людей преобладает ваготония, вариабельность

сердечного ритма (ВСР) у них высокая. В случае необходимости ускорения кровообращения (при увеличении работы мышц) повышаются артериальное давление (АД) и частота сокращений сердца (ЧСС). Симпатическая стимуляция мышц периферических сосудов и секреции ренина почками в норме также минимальны. При развитии недостаточности насосной функции сердца, т.е. увеличении времени циркуляции крови — уменьшении минутного объема (МО), происходит смещение вегетативной регуляции в сторону СНС. Выделение норадреналина в плазму крови увеличивается, а его обратный захват уменьшается. Ткань сердца реагирует на циркулирующие медиаторы, в т.ч., благодаря активации  $\beta_1$ -рецепторов. Увеличивается ЧСС и их сила. Активация  $\alpha_1$ -адренорецепторов также приводит к повышению скорости и силы сокращения миокарда, росту периферического сосудистого сопротивления (ПСС). Параллельно происходит активация секреции ренина почками, реабсорбция натрия, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК). Все эти процессы способствуют росту потребности миокарда в кислороде, усугубляя повреждение. Гиперсимпатотония и гипернатриемия, а впоследствии — гипокалиемия, приводят к развитию нарушений ритма сердца [2].

Особой разновидностью является СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Ее основной причиной считается диастолическая дисфункция миокарда. Наполнение ЛЖ страдает при ухудшении его релаксации, которая зависит от трех факторов: систолической нагрузки, инактивации КМЦ, временной и пространственной одновременности распределения нагрузки

и инактивации КМЦ. Повышение нагрузки на ЛЖ изменяет работу протеинкиназы А — рецепторного механизма, который регулирует фосфорилирование тропонина I (Тр I). Это значит, что высокое конечно-систолическое давление в ЛЖ тормозит дефосфорилирование Тр I и релаксацию миокарда. К другим причинам диастолической дисфункции относятся нарушение гомеостаза кальция, разрастание соединительной ткани в миокарде, ишемия. В дальнейшем происходят сходные с систолической СН сдвиги в работе регуляторных систем, включая САС.

Патогенетическая терапия СН подразумевает блокаду нейрогуморальных влияний на систему кровообращения, возникающих в связи с ее адаптацией к сниженному МО сердца. В отличие от этиотропной терапии, которая сложна или невозможна (кардиохирургические вмешательства, трансплантация сердца и т.д.), патогенетическая доступна и эффективна. Среди возможных мишеней лекарственных препаратов необходимо обратить внимание на симпатическую активность как на одно из важнейших звеньев прогрессирования СН. Главным посредником негативного влияния СНС на сердце являются  $\beta_1$ -рецепторы. Применение адреноблокаторов, не сразу широко распространившееся в практике, в итоге стало серьезным достижением фармакотерапии этого заболевания. Среди препаратов данного класса достоверное положительное влияние на продолжительность жизни больных и качество жизни (КЖ) показали неселективный  $\alpha$ - $\beta$ -АБ карведилол, селективный  $\beta_1$ -АБ метопролол и высокоселективный  $\beta_1$ -АБ бисопролол [3]. Мнение о возможном риске падения сократимости и проводимости миокарда при назначении  $\beta$ -АБ пересмотрено, и сегодня эти препараты являются обязательными для лечения СН [4, 5, 7].

С целью определения новых путей эффективности рассматриваемого класса препаратов изучен молекулярный механизм снижения  $\beta$ -АБ неблагоприятного действия норадреналина — GPCR-киназный (G-protein coupled receptor kinase — связанная с G-белком рецепторная киназа) путь надпочечников. В эксперименте показано, что блокада  $\beta$ -адренорецепторов бисопрололом уменьшает активность данного фермента, и это ведет к снижению концентрации норадреналина в плазме крови. Такой эффект, безусловно, важен для понимания благоприятного эффекта терапии на состояние больных с СН [11]. В эксперименте показана эффективность бисопролола в отсрочивании правожелудочковой недостаточности при легочной гипертензии (ЛГ) [15].

Проведено исследование влияния  $\beta$ -АБ на отношение фосфокреатин/АТФ КМЦ у пациентов с СН, получавших бисопролол или карведилол. Это соотношение тем выше, чем лучше функциональное состояние миокарда, поскольку отражает сохранность высокоэнергетических фосфатов в КМЦ. При помощи 31-фосфор-радиоактивной метки методом магнитно-резонансной спектроскопии авторами установлено, что увеличение исследуемого соотношения происходит параллельно клиническому улучшению: рост толерантности к физической нагрузке (ТФН), ФВ, уменьшение функционального класса (ФК) NYHA как на фоне приема карведилола, так и бисопролола [14].

Отмечена важность применения  $\beta$ -АБ уже у асимптоматических пациентов [10]. Хотя до сих пор крупномасштабных клинических исследований таких больных

не проводилось, назначение им бисопролола или другого  $\beta$ -АБ является патогенетически обоснованным. Ранняя блокада симпатического влияния на миокард предупреждает чрезмерно активный апоптоз КМЦ, их перегрузку, а значит, сможет затормозить ремоделирование миокарда.

В исследовании CIBIS ELD (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) пожилых пациентов с СН показано увеличение ТФН, улучшение общего состояния и даже увеличение ФВ ЛЖ при приеме  $\beta$ -АБ в течение 12 нед. в сравнении с не принимавшими их (в эту группу входили пациенты, не принимавшие  $\beta$ -АБ ранее) [6].

Для пожилых пациентов отмечается особенностью дозирования  $\beta$ -АБ в зависимости от основного ритма сердца. Синусовый узел у них сильнее блокируется этими препаратами, а потому при мерцательной аритмии возможно назначение более высоких доз. Больным СН проводилась титрация дозы бисопролола до достижения клинически выраженного улучшения: по данным теста 6-минутной ходьбы, опросников, ФВ ЛЖ, общей оценки ФК. При мерцательной аритмии достоверно чаще удавалось достичь целевой дозы препарата, тогда как при синусовом ритме ее увеличение тормозила брадикардия [8].

О том, что начинать терапию нужно с минимальных доз и повышать их до тех пор, пока позволяет ЧСС, представлен и в обзоре [9]. Для бисопролола минимальная доза 1,25 мг, и даже если у пациента есть обструктивные заболевания бронхов, она считается безопасной. Эффективность лечения достигается вместе с урежением ЧСС, а потому адекватная медикаментозная брадикардия — основная цель терапии  $\beta$ -АБ. По данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD описана титрация доз  $\beta$ -АБ у пациентов, отмечая достоверное урежение ЧСС на каждой ступени (12,5/25/50/100%). При этом достигнутая доза зависела от исходной ЧСС, став наибольшей в группе с исходной ЧСС 84 уд./мин. Клиническая эффективность оказалась сопоставимой во всех группах. В анализе подчеркивается, что именно уровень ЧСС должен быть взят за основу при титрации доз  $\beta$ -АБ. Попытки сформулировать конкретные целевые дозировки нецелесообразны [16].

Выполнен мета-анализ 28 клинических исследований  $\beta$ -АБ при СН. Суммарно проанализированы 14829 пациентов, получавших терапию бисопрололом, карведилолом или метопрололом. Установлено, что для любой популяционной группы эффект препаратов был достоверно положительным и выражался, в первую очередь, в снижении риска внезапной сердечной смерти (ВСС). У мужчин эффективность терапии оказалась выше, чем у женщин [12].

Вопрос безопасности  $\beta$ -АБ при сахарном диабете (СД) обсуждается в исследовании 125 пациентов с СД 2 типа (СД-2) и систолической СН [13]. Пациенты были распределены в подгруппы терапии бисопролола и карведилола; средняя длительность лечения составила ~2 года. Оба препарата одинаково эффективно снизили концентрацию гликированного гемоглобина: финальное среднее значение для карведилола составило 7,3 ммоль/л, для бисопролола — 6,9 ммоль/л. Сделан вывод о том, что СД-2 не является противопоказанием для назначения  $\beta$ -АБ [13].

Другим камнем преткновения для  $\beta$ -АБ являются хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ). Они часто сопутствуют как СН, так и АГ, и являются основной причиной недостаточно широкого применения

$\beta$ -АБ у пациентов, которым эти препараты показаны. Было проведено исследование бисопролола и карведилола при ХОБЛ и СН. В исследование вошли 63 пожилых пациента с сочетанием СН ФК II (NYHA) и ХОБЛ стадии 2 (GICOLD). Отмечено, что ухудшение функции внешнего дыхания имело место только в группе карведилола, где у одного пациента развилась одышка с сухими хрипами и где не было отмечено прироста объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). В группе бисопролола, напротив, произошло достоверное увеличение FEV1 с 1561 мл до 1698 мл. В целом, в группе бисопролола побочных эффектов (ПЭ) было отмечено меньше [17]. О подобной ситуации известно по данным анализа субпопуляции исследования CIBIS-ELD. При сравнении применения доз карведилола и бисопролола у 883 пациентов отмечено, что достижение целевой дозы препаратов было ограничено ПЭ в обоих случаях. Однако для карведилола это были проблемы с функцией внешнего дыхания, тогда как для бисопролола — брадикардия. У карведилола было больше и других, не зависящих от дозы, ПЭ [18].

Необходимость применения  $\beta$ -АБ при застойной СН сегодня не вызывает сомнений. Их эффективность базируется на том, что они блокируют ключевой механизм ее патогенеза и декомпенсации — нарушенную активацию САС. Повышенный уровень норадреналина действует на почки, активируя ренин и вызывая задержку натрия и жидкости, действует на периферические сосуды, повышая их тонус, действует на миокард, подстегивая его

сократимость, увеличивая ЧСС, повышая потребность в кислороде. Все это ведет к прогрессированию изменений в сердце, его ремоделированию, развитию нарушенного ритма и снижению ФВ ЛЖ.  $\beta$ -АБ различными механизмами, многие из которых до сих пор только исследуются, блокируют негативное влияние симпатической системы на кровообращение.

Практически во всех случаях, за исключением специфических, препаратами выбора должны быть высоко-селективные  $\beta_1$ -АБ, в частности, бисопролол (Бисогамма®, ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко. КГ, Германия), для которого показано достоверное снижение смертности и улучшение КЖ больных с СН. Бисопролол (Бисогамма®) не ухудшает функцию внешнего дыхания при нетяжелой ХОБЛ, способствует компенсации СД-2, улучшает ФК СН и ТФН. Он входит в первую линию рекомендованных при СН лекарственных препаратов и должен назначаться таким больным, начиная с минимальной дозы 1,25 мг 1 раз в сут. В дальнейшем следует титровать дозу с учетом ЧСС и клинических признаков компенсации состояния пациентов до максимальной дозы 10 мг/сут. Необходимо учитывать АД пациентов, поскольку бисопролол является антигипертензивным средством. К другим состояниям, ограничивающим применение этого препарата, относятся тяжелая бронхиальная астма, тяжелая рефрактерная к лечению хроническая и острая СН, беременность и кормление грудью.

## Литература

- Libby P, Bonow L, Zipes D, et al. Braunwald's Heart Disease. 8th ed / Elsevier. - 2008
- Floras JS. Alterations in the sympathetic and parasympathetic nervous system in Heart Failure. In Mann DL [ed]: Heart Failure: A companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier 2004.
- Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed. Lange 2011.
- National Guidelines for Heart Failure. 3rd ed. Heart Failure 2010; 1(11). Russian (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН (третий пересмотр). Серд недостат 2010; 1(11).
- Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. AHA Scientific Statement: Decision Making in Advanced Heart Failure. Circulation 2012; 125: 1928-52.
- Dekleva M, D ngen HD, Goeblich G, et al. Beta-blockers therapy is associated with imroved left ventricular systolic function and sustained exercise capacity in elderly patients with HF - CIBIS-ELD substudy. Aging Clin Exp Res 2012; Nov 12 (PMID 23147869).
- Cowie MR. Recent developments in the management of heat failure. Practitioner 2012; 256(6): 25-9.
- Stankovic I, Nescovic AN, Putnikovic B, et al. Sinus rhythm versus atrial fibrillation in elderly patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2012; Jun 21 (PMID 22726401).
- Ong HT, Ong LM, Kow FP. Beta-blockers for heart failure: an evidence based review answering practical therapeutic questions. Med J Malaysia 2012; 67(1): 7-11.
- Sarraf M, Francis GS. Beta-blockers in stage B: a precursor of heart failure. Heart Fail Clin 2012; 8(4): 237-45.
- Rengo G, Lymperopoulous A, Zincarelli C, et al. Blockade of beta-adrenoreceptors restores the GRK2-mediated adrenal alpha-2-adrenoreceptor-catecholamine production axis in heart failure. Br J Pharmacol 2012; 166(8): 2430-40.
- He YM, Yang XJ, Zhao X, et al. Beta-blockers in heart failure: benefits of beta-blockers according to varying male proportions of study patients. Clin Cardiol 2012; 35(8): 505-11.
- Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta-blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. Cardiovasc Diabetol 2012; 14: 11-4.
- Spoladore R, Fragasso G, Perseghin G, et al. Beneficial effects of beta-blockers on left ventricular function and cellular energy reserve in patinets with heart failure. Fundam Clin Pharmacol 2012; Feb 9.
- de Man FS, Handoko ML, van Ballegoij JJ, et al. Bisoprolol delays progression towards right heart failure in experimental pulmonary hypertension. Circ Heart Fail 2012; 5: 97-105.
- Gelbrich G, Eldermann F, Inkrot S et al. Is target dose the treatment target? Int J Cardiol 2012; 155(1): 160-6.
- Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with CHF and COPD: a randomized trial. Respir Med 2011; 105: 44-9.
- Duengen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Gail 2011; 13(6): 670-80.